

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**Facultad de Medicina**



**Efecto de la capacidad inflamatoria de la dieta en la  
enfermedad cardiometabólica, la enfermedad  
cardiovascular y la mortalidad: estudios SUN y PREDIMED**

**Raúl Ramallal Martínez**

**Pamplona 2018**





**Universidad  
de Navarra**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**DR. D. MIGUEL RUIZ-CANELA LÓPEZ, PROFESOR TITULAR Y  
SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y  
SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**CERTIFICA**

Que la tesis doctoral que presenta al superior juicio del tribunal Don RAÚL RAMALLAL MARTÍNEZ sobre el tema "**Efecto de la capacidad inflamatoria de la dieta en la enfermedad cardiometabólica, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad: estudios SUN y PREDIMED**", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa del autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Navarra.

Pamplona, a cuatro de junio de dos mil dieciocho





**Universidad  
de Navarra**

**Facultad de Medicina**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**DRA. DÑA. ESTEFANÍA TOLEDO ATUCHA, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**CERTIFICA**

Que la tesis doctoral que presenta al superior juicio del tribunal Don RAÚL RAMALLAL MARTÍNEZ sobre el tema "**Efecto de la capacidad inflamatoria de la dieta en la enfermedad cardiometabólica, la enfermedad cardiovascular y la mortalidad: estudios SUN y PREDIMED**", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa del autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Navarra.

Pamplona, a cuatro de junio de dos mil dieciocho



*A mi familia*



## **AGRADECIMIENTOS**

A los participantes del estudio SUN y el ensayo PREDIMED, por su colaboración desinteresada y sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A la Universidad de Navarra y especialmente a la Facultad de Medicina por ofrecerme la oportunidad de formarme como médico e investigador.

Al departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra y en especial al Dr. Miguel Ángel Martínez-González por su confianza.

A mis compañeros del servicio de cardiología del Complejo Hospitalario de Navarra de los que continúo aprendiendo cada día.

A mi madre, por su lucha constante y por permitirme ser quien soy.

A mi esposa María y a mis hijas Elena y Ana por su amor y su comprensión. Sin su apoyo este proyecto no habría sido posible.

A la Dra. Estefanía Toledo, co-directora de esta tesis, por su inestimable colaboración.

A mi director de tesis, el Dr. Miguel Ruiz-Canela por su tiempo, constancia, esfuerzo y su paciencia.

A todos ellos, ¡muchas gracias!



<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS .....</b>	<b>4</b>
2.1 Sobre peso y obesidad.....	4
2.2 Hipertensión arterial .....	9
2.3 Hipercolesterolemia.....	11
2.4 Diabetes tipo 2.....	13
2.5 Enfermedad cardiovascular.....	15
2.6 Mortalidad por todas las causas .....	18
<b>3. NUTRICIÓN, INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA.....</b>	<b>19</b>
3.1 Asociación entre dieta e inflamación.....	22
3.2 Efecto antiinflamatorio de los patrones dietéticos saludables .....	23
<b>4. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA .....</b>	<b>28</b>
<b>II. OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>33</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>33</b>
<b>III. MÉTODOS.....</b>	<b>35</b>
<b>1. COHORTES DE ESTUDIO .....</b>	<b>37</b>
1.1 Proyecto SUN .....	37
1.2 Ensayo PREDIMED.....	46
<b>2. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA .....</b>	<b>54</b>
<b>3. MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA CADA OBJETIVO .....</b>	<b>58</b>
3.1 Índice inflamatorio de la dieta, aumento de peso e incidencia de sobrepeso/obesidad en el estudio SUN.....	58
3.2 Índice inflamatorio de la dieta, diabetes tipo 2, hipertensión e hipercolesterolemia en el estudio SUN .....	61

3.3 Índice inflamatorio de la dieta y enfermedad cardiovascular en el estudio SUN..	65
3.4 Índice inflamatorio de la dieta y eventos cardiovasculares en el ensayo PREDIMED .....	68
3.5 Índice inflamatorio de la dieta y mortalidad global en 2 cohortes españolas. Estudios SUN y PREDIMED.....	71
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
<b>1. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA, AUMENTO DE PESO E INCIDENCIA DE SOBREPESO/OBESIDAD EN LA COHORTE SUN (ver Ramallal R et al, <i>Obesity</i> en Anexo 1).....</b>	<b>77</b>
1.1 IID y cambio ponderal.....	77
1.2 IID e incidencia de sobrepeso u obesidad .....	79
<b>2. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA, DIABETES, HIPERTENSIÓN E HIPERCOLESTEROLEMIA .....</b>	<b>82</b>
<b>3. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA COHORTE SUN (ver Ramallal R et al, <i>Plos One</i> en Anexo1) .....</b>	<b>88</b>
3.1 IID y riesgo de eventos cardiovasculares .....	89
3.2 IID y riesgo de HTA o hipercolesterolemia .....	92
3.3 IID y dieta mediterránea .....	93
<b>4. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL ESTUDIO PREDIMED (ver García-Arellano A, Ramallal R et al, <i>Nutrients</i> en Anexo1) .....</b>	<b>94</b>
<b>5. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y MORTALIDAD TOTAL EN 2 COHORTES ESPAÑOLAS. ESTUDIOS SUN Y PREDIMED. (ver García-Arellano A, Miguel A. Martínez-González, Ramallal R et al, <i>Clinical Nutrition</i> en Anexo1) .....</b>	<b>96</b>
5.1 Asociación IID y mortalidad en estudios SUN y PREDIMED.....	96
5.2 Metanálisis de la relación entre IID y mortalidad por cualquier causa.....	104
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>107</b>

<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>129</b>
<b>VII. REFERENCIAS .....</b>	<b>135</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXO 1: Publicaciones .....</b>	<b>153</b>
Ramallal R, Toledo E, Martinez-González MA, et al. Inflammatory potential of diet, weight gain, and incidence of overweight/obesity: The SUN cohort. <i>Obesity</i> 2017;25(6):997-1005.....	155
Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. <i>PLoS One</i> .2015;10(9):e0135221.....	167
Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. <i>Nutrients</i> . 2015;7(6):4124-4138.....	185
García Arellano A, Martínez-González MA, Ramallal R et al. Dietary inflammatory Index and all-cause Mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. <i>Clinical Nutrition</i> . 2018. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003">https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003</a> .....	203
<b>ANEXO 2: Cuestionario basal C0. Estudio SUN.....</b>	<b>217</b>
<b>ANEXO 3: Cuestionario frecuencia de consumo de alimentos. Estudio PREDIMED.....</b>	<b>227</b>
<b>ANEXO 4: Cuestionario de adhesión a dieta mediterránea. Estudio PREDIMED .....</b>	<b>233</b>



## **ABREVIATURAS**

AHEI: alternative healthy eating Index

ALSWH: Australian longitudinal study on women's health

AOVE: aceite de oliva virgen extra

ARIC: atherosclerosis risk in communities

C0: cuestionario 0

C10: cuestionario 10

C18: cuestionario 18

CFCA: cuestionario de consumo de frecuencia de alimentos

CI: cardiopatía isquémica

DASH: dietary approaches to stop hypertension

DMS-MC 2015: diabetes mellitus survey in mexico city

DT2: diabetes tipo 2

ECV: enfermedad cardiovascular

HEI: healthy eating index

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

MEDAS: Mediterranean diet adherence screener

Met: equivalente metabólico

MONICA :monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases

OR: odds ratio

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

PREDIMED: PREvención con DIeta MEDiterránea

sICAM: moléculas de adhesión celular

SU.VI.MAX : SUpplementation en VItamines et Minéraux AntioXydants

SUN: seguimiento universidad de Navarra

sVCAM: moléculas de adhesión vascular

TNF: factor de necrosis tumoral

# **I. INTRODUCCIÓN**



## 1. INFLAMACIÓN DE BAJO GRADO

La inflamación consiste en una respuesta inmunológica natural frente a infecciones y otras agresiones<sup>1</sup>. Este proceso favorece la destrucción de patógenos, la reparación tisular y ayuda a recuperar la homeostasis en los tejidos infectados o dañados<sup>2</sup>. El proceso se inicia con una diversidad de estímulos de diferente origen (infeccioso, metabólico o estrés mecánico) que desencadenan una respuesta neuroendocrina y la consiguiente activación de señales celulares que conducen a la secreción de citoquinas inflamatorias (interleuquinas (IL) y factor de necrosis tumoral (TNF))<sup>1,3</sup>. Esta sustancias estimulan la secreción de reactantes de fase aguda como el fibrinógeno o la proteína C reactiva (PCR)<sup>4</sup>.

En la respuesta inflamatoria normal, una vez que cede el estímulo cesa la producción de citoquinas proinflamatorias y se inicia la producción de mediadores antiinflamatorios que contribuyen a que el organismo retorne a su homeostasis<sup>5</sup>. Si el estímulo persiste, este proceso puede cronificarse y se mantiene un estado continuo de inflamación. Así, determinados estímulos no infecciosos mantenidos en el tiempo pueden provocar una ligera (dentro de los límites considerados normales) pero persistente elevación de marcadores de la inflamación. Este estado llamado “inflamación de bajo grado” se ha asociado a numerosas enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares<sup>6-11</sup>, respiratorias<sup>12,13</sup>, metabólicas<sup>14-18</sup>, oncológicas<sup>19,20</sup>, reumáticas<sup>21</sup> y psiquiátricas<sup>22</sup>.

En los últimos años, existe una evidencia creciente de la relación entre estados inflamatorios de bajo grado, la enfermedad cardiovascular (ECV) y la enfermedad cardiometabólica. Este último término hace referencia a un conjunto de condiciones clínicas como la diabetes tipo 2 (DT2), la obesidad, la dislipemia o la hipertensión (HTA), que están íntimamente ligadas a los estilos de vida<sup>23</sup> y que confieren un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

## 2. INFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

### 2.1 Sobrepeso y obesidad

Según la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud<sup>24</sup>.

Se estima que, en el año 2014, el 40% de la población adulta mundial tenía sobrepeso y que otro 13% tenía obesidad<sup>24</sup>. Las prevalencias de obesidad se han duplicado en los últimos 30 años<sup>24</sup> y ha adquirido proporciones pandémicas a nivel mundial. Esta tendencia es incluso más pronunciada en países de renta media-baja probablemente en relación a los cambios en los hábitos nutricionales, al aumento del sedentarismo y a la mayor urbanización de la sociedad. Además, en general, los estratos socioeconómicos y educativos más bajos son los más afectados.

En España, la prevalencia estimada de sobrepeso en el año 2015 era del 39% y la de obesidad del 15%. La proporción de ambas es ligeramente mayor en mujeres que en hombres y se observa un incremento progresivo con la edad hasta alcanzar la prevalencia de obesidad del 25% en la población entre 55 y 60 años<sup>25</sup>. Las encuestas nacionales de salud en España muestran una tendencia creciente en la

prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida<sup>26</sup>. La cifra de sobrepeso y obesidad infantil española también es preocupante ya que el 45% de los niños y jóvenes entre 8 y 17 años sufre de sobrepeso/obesidad<sup>27</sup>.

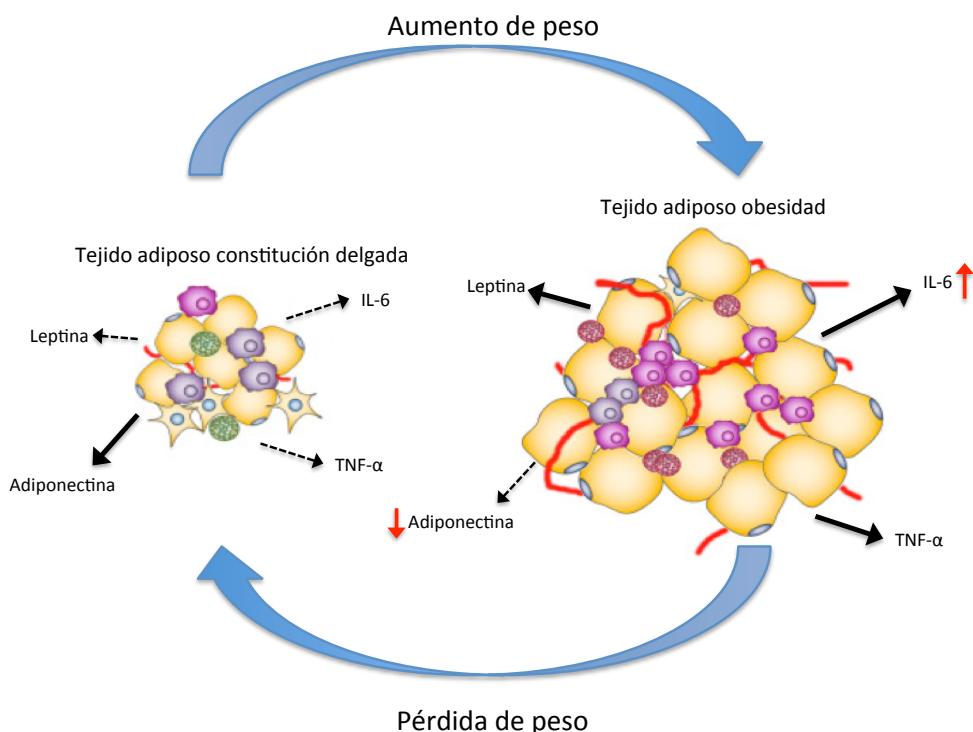
La obesidad se ha relacionado con diferentes enfermedades como la ECV, HTA, DT2, algunos tipos de cáncer o la artrosis, además de un aumento de mortalidad<sup>24</sup>. Es importante resaltar que no sólo la cantidad de grasa sino también su distribución corporal influyen en el riesgo vascular. En concreto, se considera que la grasa abdominal es la que más se asocia a las ECVs<sup>28</sup>.

Existen diferentes métodos para cuantificar el grado de obesidad como la medición del perímetro abdominal, el índice cintura/cadera y la medición directa de la grasa corporal mediante diferentes técnicas. El estimador de obesidad más frecuentemente utilizado en estudios epidemiológicos es el índice de masa corporal (IMC), también llamado índice de Quetelet, por la facilidad de su cálculo y su reproducibilidad<sup>29</sup>. El IMC relaciona el peso y la altura y se ha utilizado como indicador para identificar a las personas con sobrepeso u obesidad. Su cálculo se obtiene de dividir el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Según este parámetro se define el sobrepeso como un IMC  $\geq 25$  y  $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y la obesidad como un IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ .

Existe una relación clara entre la obesidad, la ganancia ponderal y la inflamación<sup>30</sup>. La grasa es un tejido metabólicamente muy activo y un importante mediador de la inflamación (figura 1). Se han descrito más de 50 moléculas secretadas por los adipocitos directamente asociadas con la inflamación<sup>31</sup>. Las citoquinas producidas por los adipocitos reciben el nombre de adipocinas. Las más estudiadas son el TNF- $\alpha$ , la leptina y la IL-6 por su efecto proinflamatorio y la adiponectina por su efecto antiinflamatorio<sup>31</sup>. La IL-6 se relaciona con la inflamación

de forma indirecta al ser un importante estimulador hepático de la PCR, el factor inflamatorio más estudiado en la relación entre obesidad y sus comorbilidades asociadas. El TNF- $\alpha$  es un péptido conocido por sus efectos citotóxicos celulares y se trata del primer marcador inflamatorio descrito en el contexto de la obesidad<sup>32</sup>.

La relación del TNF- $\alpha$  con la resistencia insulínica permitió relacionar la obesidad con la DT2 a través de un mecanismo inflamatorio y así generar una teoría inflamatoria de la obesidad y la DT2. La leptina es una hormona de origen adipocitario cuya principal función es mantener un balance energético entre la ingesta calórica y el consumo energético. La leptina favorece el estímulo de la saciedad a través de la activación de receptores hipotalámico. En la obesidad se ha descrito una resistencia hipotalámica a la leptina que favorece la pérdida de control del apetito y la ganancia ponderal<sup>33</sup>. Otros tejidos como el hígado (a través de mecanismos de depósito de glucógeno y la producción de citoquinas inflamatorias), el cerebro (controlando el apetito a través de hormonas como la leptina o la insulina), el páncreas (mediante la secreción insulínica) o el músculo (órgano clave en la captación de glucosa y consumo energético) también participan de la inflamación mediada por la obesidad<sup>31</sup>.



**Figura 1. Efectos de la obesidad en la inflamación sistémica.** Con la ganancia ponderal, los adipocitos aumentan el depósito lipídico alterando su funcionamiento normal. Se produce un incremento de mediadores proinflamatorios (leptina, TNF- $\alpha$ , leptina) y una disminución de mediadores antiinflamatorios (adiponectina). Adaptado de Forsythe et al. Obesity and inflammation: the effects of weight loss<sup>34</sup>.

El estado pro-inflamatorio de bajo grado podría ser un mediador entre la obesidad y las enfermedades crónicas asociadas, fundamentalmente la DT2 y las ECV. Esta inflamación relacionada con la obesidad se diferenciaría de otros tipos de inflamación<sup>31</sup> en:

1. El origen y mantenimiento metabólico. Comienza con la producción de citoquinas fundamentalmente en el tejido adiposo que contribuyen al mantenimiento de un estado inflamatorio de bajo grado.
2. La intensidad de la inflamación es moderada en comparación con la inflamación clásica caracterizada por elevaciones muy importantes de reactantes de fase aguda.

3. Carácter crónico: al contrario de lo que ocurre en la inflamación aguda (en el que se recupera la homeostasis cuando cesa el estímulo), el proceso inflamatorio relacionado con la obesidad es continuado y persistente .

Se ha sugerido que esta relación entre obesidad e inflamación es bidireccional, es decir, que no sólo la obesidad genera inflamación sino que un estado proinflamatorio podría contribuir también al desarrollo de obesidad<sup>35</sup>. Sin embargo, es escaso el número de estudios que han relacionado directamente la inflamación con el riesgo de desarrollar obesidad y el mecanismo a través del cual la inflamación puede favorecer el desarrollo de sobrepeso u obesidad no está aclarado. Se han propuestos diferentes teorías:

- Estimulación del apetito por algunas citoquinas proinflamatorias como IL6, IL-1 y TNF- $\alpha$ , lo que favorecería una mayor ingesta energética y un mayor depósito de grasa<sup>36</sup>.
- Alteración en el metabolismo de la serotonina asociado a un mayor riesgo de depresión y a una mayor ingesta energética
- Estimulación crónica del sistema nervioso simpático por sustancias como la leptina o la insulina. Estas hormonas, relacionadas con la inflamación, podrían provocar una relativa desensibilización a las señales betadrenérgicas y una disminución de la termogénesis con el consiguiente depósito graso<sup>37,38</sup>.
- Inflamación hipotalámica por el exceso de algunos nutrientes<sup>39,40</sup>.
- Cambios en la microbiota intestinal secundarios a la inflamación que favorezcan el depósito de grasa<sup>41,42</sup>.
- Estimulación de la secreción de glucocorticoides<sup>43</sup>.

- Alteración en el control hipotalámico del apetito<sup>39</sup>.

La relación bidireccional entre obesidad e inflamación muestra que la modulación de la inflamación puede ser una diana terapéutica para el control de la ganancia ponderal y la obesidad. Esta relación también plantea que el efecto beneficioso de determinados estilos de vida sobre el sobrepeso/obesidad podrían estar mediados, al menos en parte por su efecto antiinflamatorio.

## 2.2 Hipertensión arterial

La HTA se define como el aumento de la presión arterial por encima de un rango determinado. En el año 1999 la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión clasificaron la presión arterial en 7 grupos, según las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) expresada en milímetros de mercurio (mmHg):

-Óptima: PAS <120 y PAD <80 mmHg

-Normal: PAS <130 y PAD <85 mmHg

-Normal-alta (pre-hipertensión): PAS 130-139mmHg o PAD 85-89 mmHg

-Hipertensión:

-Grado I: PAS 140-159mmHg o PAD 90-99 mmHg

-Grado II: PAS 160-179mmHg o PAD 100-109 mmHg

-Grado III: PAS  $\geq$ 180 mmHg o PAD  $\geq$ 110 mmHg

En el año 2017, la Sociedad Americana del Corazón (*American Heart Association*) y la Asociación Americana de Cardiología (*American College of*

*Cardiology*) publicaron unos nuevos criterios de HTA<sup>44</sup>. Según estos criterios, la presión arterial se clasifica actualmente en 5 grupos según las cifras de PAS y PAD:

- Normal: PAS <120mmHg y PAD<80 mmHg
- Elevada: PAS 120-129mmHg y PAD <80 mmHg
- Hipertensión:
  - Estadio I: PAS 130-139mmHg o PAD 80-89 mmHg
  - Estadio II: PAS >140mmHg o PAD ≥90mmHg

La HTA afecta a un tercio de la población mundial. Aumenta con la edad y alcanza una prevalencia del 65-75% en la población mayor de 75 años<sup>45</sup>. Se la considera responsable de dos de cada tres accidentes cerebrovasculares y la mitad de los infartos de miocardio<sup>46</sup>. La HTA es además uno de los principales factores de riesgo para la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardíaca, la enfermedad arterial periférica, la insuficiencia renal, la fibrilación auricular, el deterioro cognitivo o la demencia. Se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular periférica al flujo sanguíneo con un remodelado vascular de arteriolas y pequeñas arterias. Una reducción ligera del diámetro vascular puede provocar un aumento significativo de la resistencia vascular periférica.

Diferentes estudios básicos y epidemiológicos han relacionado la inflamación con el desarrollo de HTA. Se ha observado una elevación de marcadores de la inflamación en pacientes hipertensos sin evidencia de ECV<sup>47,48</sup> y una asociación prospectiva entre marcadores inflamatorios y el riesgo de desarrollar HTA<sup>49-51</sup>. Los mecanismos propuestos para el desarrollo de HTA en los estados inflamatorios de bajo grado han sido varios:

-Favorecer el remodelado vascular anormal con crecimiento de la capa media de las arterias, un mayor depósito de tejido extracelular y una reducción de la luz vascular.<sup>52</sup>

-Disminuir la liberación de óxido nítrico por parte del endotelio y provocar así un aumento de tono muscular vascular<sup>53</sup>.

-Promover la infiltración de células inflamatorias en el sistema vásculo-renal<sup>54</sup>.

- Participar en la rigidez arterial relacionada con la HTA sistólica aislada asociada a la edad<sup>55</sup>.

## 2.3 Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia consiste en una elevación excesiva de colesterol en sangre, un lípido constituyente de las membranas celulares y precursor de otras sustancias como hormonas esteroideas, vitaminas liposolubles o sales biliares. El colesterol es insoluble en agua y es transportado en la sangre a través de lipoproteínas que se clasifican según su densidad: muy baja densidad (VLDL), baja densidad (LDL), intermedia densidad (IDL) y alta densidad (HDL). En 2001 el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) publicó la clasificación de la hipercolesterolemia en base a las cifras de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL<sup>56</sup>:

Colesterol total:

Ideal: < 200 mg/dl.

Límite-alto: 200-240 mg/dl.

Alto: >240 mg/dl.

**Colesterol LDL:**

Óptimo: <100 mg/dl.

Límite alto: 130-159 mg/dl.

Alto: 160-189 mg/dl.

Muy alto: >190 mg/dl.

**Colesterol HDL:**

Bajo: <40 mg/dl.

Alto: ≥60 mg/dl.

Las guías más reciente de práctica clínica<sup>57,58</sup> recomiendan centrarse en el colesterol unido a LDL como objetivo terapéutico. Aunque no se ha definido ningún valor de colesterol LDL a partir del cual desaparezca el beneficio o aparezcan efectos perjudiciales, se han definido niveles plasmáticos recomendados según el riesgo individual de desarrollar ECV estimado según escalas de riesgo basadas en la presencia de otros factores de riesgo vasculares y la edad. En estas guía se recomiendan cifras de LDL colesterol por debajo de 150mg/dl en población sin factores de riesgo y <70mg/dl en población con ECV establecida o muy alto riesgo cardiovascular.

La hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo para las enfermedades vasculares. Una tercera parte de la CI se atribuye a cifras elevadas de colesterol. Se estima que la hipercolesterolemia causa 2,6 millones de muertes anuales (4,5% del total) y la pérdida 29,7 millones de años de vida ajustados por discapacidad (2% del total) a nivel mundial<sup>59</sup>. Así mismo, se ha calculado que una reducción del colesterol del 10% se traduciría en una reducción del 50% del riesgo de padecer eventos cardiovasculares en los siguientes 5 años. En el año 2008 se

estimó que el 39% de la población mundial tenías cifras elevadas de colesterol y este porcentaje alcanzaba el 54% en Europa<sup>59</sup>.

La inflamación se relaciona con la dislipemia a través del efecto de las citocinas proinflamatorias sobre el tejido adiposo y el hígado. Esto promueve el incremento de la síntesis de ácidos grasos, una reducción de la captación hepática y una disminución de la actividad endotelial de la lipoproteinlipasa, una enzima encargada de degradar los triglicéridos circulantes asociados a lipoproteínas de muy baja densidad y a quilomicrones lo cual permite a los tejidos subyacentes captar los ácidos grasos resultantes<sup>60</sup>.

## 2.4 Diabetes tipo 2

La diabetes consiste en un aumento de glucosa en sangre debido a la producción insuficiente de insulina o a la incapacidad de los tejidos para responder a ella. Los criterios diagnósticos actuales de diabetes son glucosa plasmática en ayunas >126 mg/dl; glucosa plasmática >200 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa; síntomas de hiperglucemia con cifras de glucosa >200mg/dl (independiente de ayuno) o hemoglobina glicada >6,5%<sup>61</sup>. La diabetes se clasifica en tipo 1 o tipo 2. La diabetes tipo 1 es aquella que se caracteriza por la ausencia de insulina. La DT2 es aquella que se define por la resistencia al efecto de la insulina y representa más del 90% de los casos<sup>61</sup>.

La DT2 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes con una prevalencia a nivel mundial del 8,5%. Esta enfermedad se ha duplicado en los últimos 30 años debido al sedentarismo, la obesidad y al cambio en los patrones dietéticos<sup>62</sup>. En España se estima una prevalencia de DT2 del 13,8% (aproximadamente el 50% desconoce que tiene la enfermedad). Además, se calcula

que un 30% de la población presenta una alteración del metabolismo de la glucosa<sup>63</sup>.

Las complicaciones fundamentales de la diabetes se clasifican en microvasculares (lesiones en vasos sanguíneos de pequeño tamaño) como la retinopatía, nefropatía o neuropatía y las complicaciones macrovasculares como las ECV<sup>61</sup>. Padecer DT2 aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de ECV lo que explica su elevada prevalencia en pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (30%)<sup>64</sup>. El riesgo de padecer un evento cerebrovascular se duplica en la población con DT2 y la DT2 está presente en el 30% de los pacientes ingresados por un accidente cerebrovascular. La DT2 afecta al 30% de pacientes con arteriopatía periférica y es causante del 50% de las amputaciones<sup>65</sup>. La incidencia creciente de esta enfermedad, sus complicaciones asociadas y las repercusiones económicas a nivel mundial con un gasto anual estimado de 827 millones de dólares<sup>66</sup> la convierten en una prioridad en las estrategias de salud pública<sup>65</sup>.

La inflamación ha demostrado ser una causa directa de resistencia a la insulina. Ésta teoría de la inflamación como causa de DT2 es relativamente reciente. Los primeros artículos fueron publicados a finales de la década de los noventa<sup>67</sup>. La producción por parte de los adipocitos de citoquinas proinflamatorias como TNF $\alpha$  e IL-6 (y de forma secundaria PCR), asociada a una disminución de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, se ha relacionado con la generación de resistencia insulínica y, consecuentemente con la aparición de DT2<sup>32</sup>. Los mecanismos que relacionan la elevación de los biomarcadores de la inflamación con la resistencia insulínica y el un aumento de glucosa en sangre son múltiples. La producción de determinadas citoquinas proinflamatorias es capaz de disminuir la expresión de genes implicados en la génesis de receptores

insulínicos<sup>68</sup>. La inflamación modularía también la lipólisis y favorecería el aumento de ácidos grasos libres circulantes, la alteración de la captación de glucosa por el adipocito y el tejido periférico y el bloqueo de señales productoras de insulina<sup>69,70</sup>.

Esta teoría inflamatoria de la DT2 abre la puerta a la búsqueda de estrategias terapéuticas enfocadas a una modulación de este estado inflamatorio de bajo grado para la prevención y el control de esta enfermedad<sup>69</sup>.

## 2.5 Enfermedad cardiovascular

Las ECVs son un conjunto de trastornos que afectan al corazón o los vasos sanguíneos<sup>71</sup>. Son la primera causa de mortalidad en todo el mundo y la segunda causa de muerte en países desarrollados. Se estima que, en el año 2010, las ECVs causaron 16 millones de muertes a nivel mundial (30% del total). De ellas, el 85% se debieron a ictus y CI<sup>71</sup>. Si continúa la tendencia creciente observada en los últimos años se estima que la ECV será responsable de 25 millones de muertes en el año 2020<sup>71</sup>. Este incremento se explica no sólo por un progresivo envejecimiento poblacional sino por un aumento de los factores de riesgo cardiovasculares derivado de un cambio en los estilos de vida. El impacto de la ECV está en relación no sólo a su elevada mortalidad<sup>72</sup> sino a los eventos cardiovasculares no mortales y sus secuelas, con las consiguientes consecuencias personales, familiares, sociales y económicas<sup>73</sup>.

En España, la ECV es la primera causa de muerte y provoca más de 120.000 muertes anuales (32,5% del total)<sup>74</sup>. Por sexos, la ECV es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres (después del cáncer). La CI y la

enfermedad cerebrovascular causaron el 57,9% de las muertes por ECV (30,7% coronario, 27,2% ictus) y originaron el 12,7% del total de estancias hospitalarias<sup>74</sup>.

Un alto porcentaje de las ECVs está relacionado con los estilos de vida poco saludables como el sedentarismo, ciertos patrones dietéticos, el tabaco o el abuso de alcohol. Estos hábitos poco saludables condicionan la aparición de factores de riesgo cardiovasculares como la HTA, la DT2, la hiperlipidemia o el sobrepeso y la obesidad<sup>71</sup>.

Es bien conocido que la inflamación contribuye a la aterogénesis y aumenta así el riesgo de ECVs<sup>75,76</sup>. La utilización conjunta de estudios de imagen y análisis de marcadores de la inflamación respalda un origen sistémico y difuso de las placas de ateroma en el que la inflamación participa en todas las fases del proceso de atherosclerosis, desde el daño vascular, la progresión de la enfermedad vascular hasta el desarrollo de las complicaciones aterotrombóticas responsables de los eventos cardiovasculares<sup>77,78</sup>. En la figura 2 se muestra el papel de la inflamación en el desarrollo de la placa de ateroma. Esto se podría resumir en los siguientes pasos:

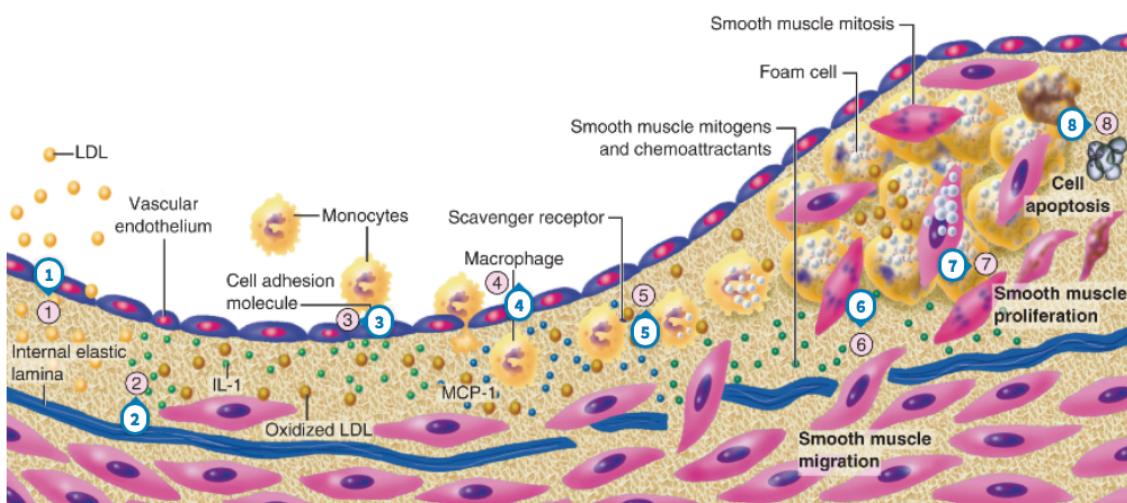
A) Inicio de atherosclerosis: la inflamación favorece la acumulación de lípidos bajo el endotelio vascular, la infiltración de leucocitos y macrófagos en la placa, la progresión a células espumosas (macrófagos cargados de lípidos) y el consiguiente crecimiento de la placa.

B) Evolución de la placa: las células espumosas de la pared arterial, además de actuar como reservorio de lípidos, constituyen una fuente de mediadores de la inflamación (citoquinas, quimioquinas, eicosainoides y otros) y de generación de especies oxidantes. Estos mediadores favorecen la respuesta inflamatoria de la placa y contribuyen a la progresión de las lesiones. Por otro lado, las células

dendríticas de las placas ateroscleróticas pueden presentar una serie de antígenos que estimula la respuesta inmunitaria favoreciendo la secreción de grandes cantidades de citoquinas que, a su vez, modula el proceso aterogénico.

C) Angiogénesis: la inflamación favorece la vascularización de la placa.

D) Rotura y trombosis de la placa: la inflamación favorece la rotura de la placa de ateroma y regula el estado trombótico/fibrinolítico tanto dentro de la placa como en la sangre y determina así la cantidad de trombo producido tras la rotura de la placa de ateroma.



**Figura 2. Inflamación y evolución de placa ateroma.** 1, Acumulación de lipoproteínas en la íntima. Modificación de lipoproteínas (color oscuro). 2, Producción de citoquinas inflamatorias (esferas verdes). 3, Aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular por las citoquinas. 4, Penetración de células inflamatorias en la pared vascular favorecido por citoquinas inflamatorias. 5, Fagocitosis de lipoproteínas por parte de los macrófagos y conversión a células espumosas con capacidad para secretar sustancias proinflamatorias. 6, Migración de células musculares a capa íntima desde la capa media celular. 7, Proliferación celular y crecimiento de la placa. 8, Apoptosis celular, adelgazamiento de la pared de la placa favoreciendo la ruptura de la misma y la trombosis arterial. Tomado de Brawnnwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier. 2015.

El biomarcador de inflamación más ampliamente relacionado con la enfermedad vascular es la PCR<sup>79</sup>. Este biomarcador predice de manera independiente el riesgo de ECV (infarto, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, muerte súbita) con una capacidad predictiva de riesgo mayor que el

colesterol o la presión arterial<sup>80</sup>. La concentración de PCR se correlaciona de forma débil con la medición de aterosclerosis mediante el cálculo del grosor de espesor íntima-media<sup>81</sup>. Eso refleja no solamente su asociación con la carga aterosclerótica total sino también con el riesgo de complicación de la placa y por lo tanto de eventos cardiovasculares. Otros biomarcadores inflamatorios asociados a riesgo vascular son la IL-1<sup>82</sup>, IL-6<sup>83</sup> y el ligando soluble de CD 40<sup>84</sup>. El fibrinógeno es un reactante de fase aguda, considerado también biomarcador de la inflamación, que media la agregación plaquetaria y el paso final de la cascada de la coagulación<sup>85</sup>.

Los resultados del estudio CANTOS apoyan la asociación entre inflamación y ECV<sup>86</sup>. En este estudio se aleatorizó a más de 10000 participantes con antecedentes de infarto de miocardio y elevación de PCR a diferentes dosis de canakinumab, un anticuerpo monoclonal con efecto antiinflamatorio. Se demostró una reducción significativa de eventos cardiovasculares no relacionada con la reducción de colesterol, lo que corrobora el papel relevante de la inflamación en la ECV.

## 2.6 Mortalidad por todas las causas

La inflamación se liga de esta forma con la enfermedad cardiometabólica a través de sus efectos en la obesidad, la resistencia insulínica y los eventos cardiovasculares. Sin embargo, los efectos de un estado de inflamación de bajo grado no se limitan únicamente a sus efectos cardiovasculares. La relación de la inflamación con otras patologías como las enfermedades respiratoria<sup>87</sup>, psiquiátrica<sup>88</sup> y en particular, con el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer<sup>89</sup> provoca un impacto directo sobre la mortalidad.

Dado que estados proinflamatorios se han asociado a una mayor incidencia de enfermedades crónicas y el riesgo aumentado de mortalidad asociado a las enfermedades crónicas, cabe esperar que estrategias capaces de modular la respuesta inflamatoria puedan disminuir la mortalidad.

Las medidas clásicas de prevención primaria se han basado en la utilización de fármacos para el control de factores de riesgo ya establecidos y la promoción de hábitos de vida saludable, fundamentalmente la abstinencia tabáquica, la promoción de la actividad física y las recomendaciones nutricionales. Estas últimas despiertan gran interés debido al gran impacto que una mejora en la calidad de la dieta puede tener en la prevención de la ECV. En los últimos años se ha demostrado un papel directo de la alimentación en la inflamación<sup>90</sup>. Esta relación puede abrir nuevas estrategias de prevención centradas en prevenir la inflamación de bajo grado.

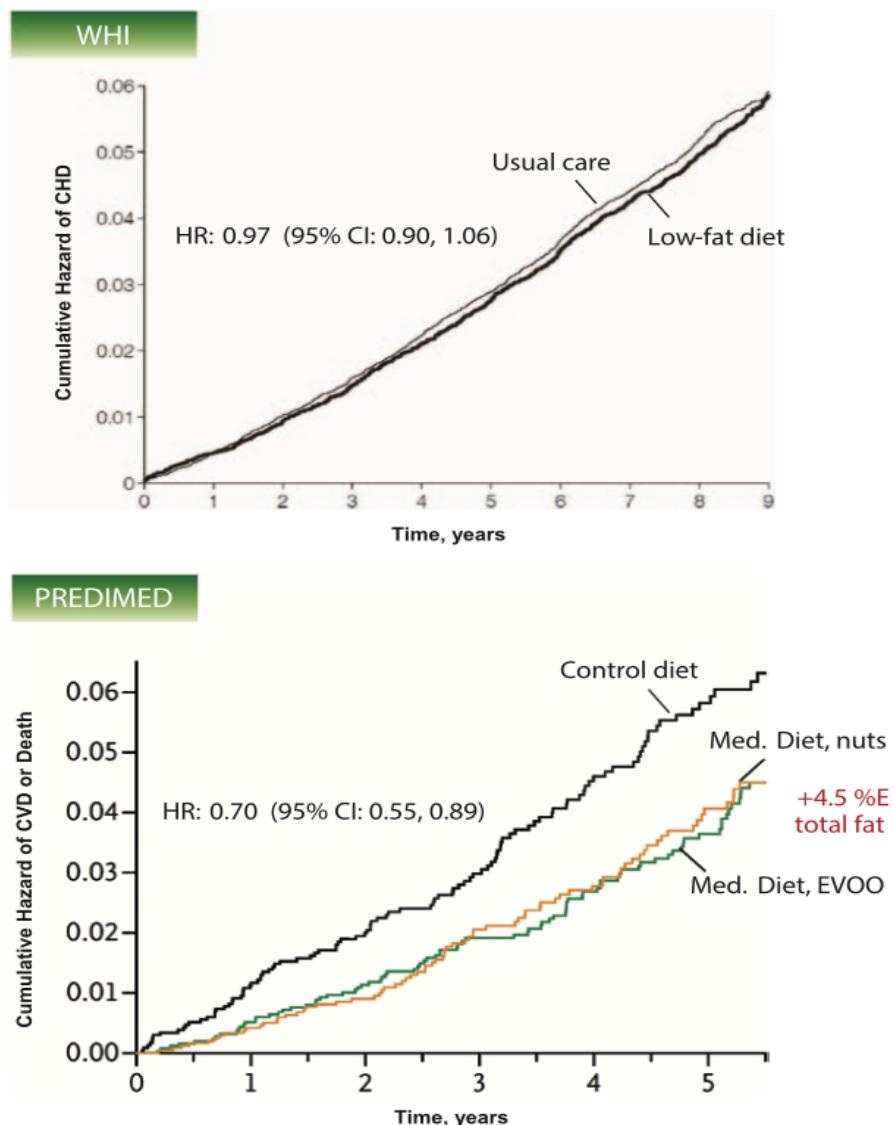
### **3. NUTRICIÓN, INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA**

El descubrimiento de las vitaminas a comienzos del siglo XX permitió la relación entre estados carenciales y determinadas enfermedades como el raquitismo o el escorbuto. Debido a este hecho y a la pobre situación económica y social de la primera mitad del siglo XX en Europa y Estados Unidos (guerras mundiales, depresión económica) se generó un interés creciente por el estudio de la nutrición y su relación con la salud. Esta ciencia se centró en sus inicios en alimentos o nutrientes aislados fáciles de relacionar con estados carenciales. Con la mejoría económica en la segunda mitad de siglo XX el perfil de enfermedades relacionadas con la nutrición fue cambiando y un enfoque nutricional basado en el

estudio de alimentos aislados o determinados nutrientes no es suficiente para explicar el nuevo perfil de enfermedades crónicas emergentes.

Actualmente, una dieta de baja calidad es el factor de riesgo que determina de forma más importante la carga de enfermedad, en términos de calidad de vida o mortalidad a nivel mundial<sup>91</sup>. Actualmente, las enfermedades cardiometaabólicas relacionadas con la dieta como la HTA, así como las ECVs, la DT2 y la obesidad, generan un mayor impacto en la salud que los estados carenciales. Se estima que en el año 2012 el 45% de las muertes cardiometaabólicas estuvieron directamente relacionadas con la baja calidad de la dieta<sup>91,92</sup>. Por este motivo, la nutrición se ha convertido en una diana en la salud pública mundial<sup>93</sup>.

Los avances en epidemiología nutricional han demostrado que la mayoría de las enfermedades crónicas actuales necesitan una visión global basada no sólo en alimentos aislados sino en patrones nutricionales que tenga en cuenta tanto los hábitos sociales como la combinación de alimentos y nutrientes que raramente se consumen de forma aislada e interactúan entre sí<sup>94</sup>. La figura 3 muestra la diferencian entre una intervención nutricional basada en la reducción de un macronutriente (grasas) y una intervención centrada en aumentar la adhesión al patrón mediterráneo. Como se aprecia en la figura sólo en el estudio PREDIMED, centrado en ese cambio global, se consiguió una reducción significativa del riesgo de ECV.



**Figura 3. Comparación de eventos en un ensayo clínico basado en nutrientes aislados (arriba) o en un patrón nutricional (abajo).** The Women's Health Initiative (WHI, arriba) basado en un enfoque nutricional consiguiendo reducir la ingesta total de grasa pero sin demostrarse cambios en eventos cardiovasculares o DT2. Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) (abajo) basado en cambios en patrones dietéticos consiguiendo un aumento de ingesta de alimentos considerados saludables, especialmente frutos secos y aceite de oliva virgen extra. En este caso se demostró un reducción significativa de eventos cardiovasculares y de DT2. Ambos estudios consiguieron un cambio significativo de dieta, pero sólo el estudio basado en patrones nutricionales demostró un beneficio clínico. Tomado de Mozaffarian. Dietary and Policy for cardiovascular disease, diabetes and obesity. A comprehensive review<sup>95</sup>.

La relación actual entre nutrición e inflamación se explica principalmente porque se come más de lo que se necesita. Esta ingesta elevada de alimentos de baja calidad elevan y mantienen la inflamación de bajo grado asociado a la ECV y la enfermedad cardiometabólica. Por este motivo el mejor modo de estudiar el

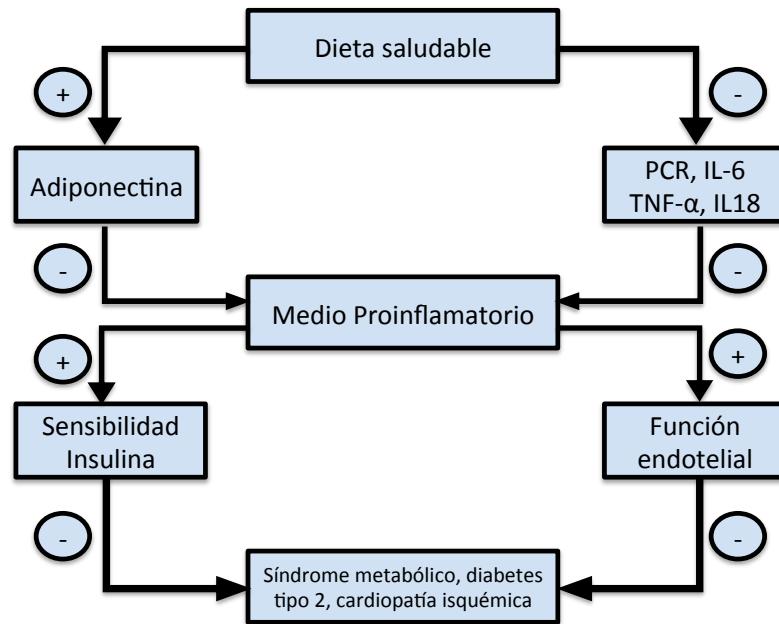
impacto de la nutrición sobre la inflamación es mediante el estudio de los patrones dietéticos.

El método utilizado con más frecuencia para el estudio de patrones dietéticos es el llamado método “a priori” u orientado por hipótesis. Se basa en índices y puntuaciones de dieta fácilmente entendibles por la población. Estos índices permiten valorar la adhesión a un determinado patrón dietético previamente definido como la dieta Mediterránea o la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Alternativamente, se pueden calcular los patrones a posteriori o exploratorios. Para ello, se identifica mediante diferentes técnicas estadísticas patrones dietéticos característicos de algunas poblaciones determinadas. Un ejemplo de patrón dietético a posteriori sería la dieta tipo Western<sup>96</sup>.

### **3.1 Asociación entre dieta e inflamación**

El avance en la epidemiología nutricional ha permitido demostrar de forma consistente la relación de determinados patrones dietéticos con la modificación de biomarcadores de la inflamación<sup>97</sup>. Los patrones teóricamente más saludables y aquellos basados en un consumo preferente de frutas, verduras, cereales integrales y pescados se han asociado a una reducción de la mayoría de los parámetros proinflamatorios y a un aumento de biomarcadores anti-inflamatorios<sup>90</sup> (figura 4). Por el contrario, aquellas dietas asociadas a un consumo elevado de carnes rojas o procesadas se han asociado con un aumento de biomarcadores proinflamación<sup>98</sup>. La PCR es el marcador inflamatorio más utilizado en estos estudios, si bien, también se han utilizado citoquinas pro-inflamatorias como IL1, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ,

adiponectina, moléculas de adhesión celular (sICAM), moléculas de adhesión vascular (sVCAM)-1 y fibrinógeno, entre otros<sup>99</sup>.

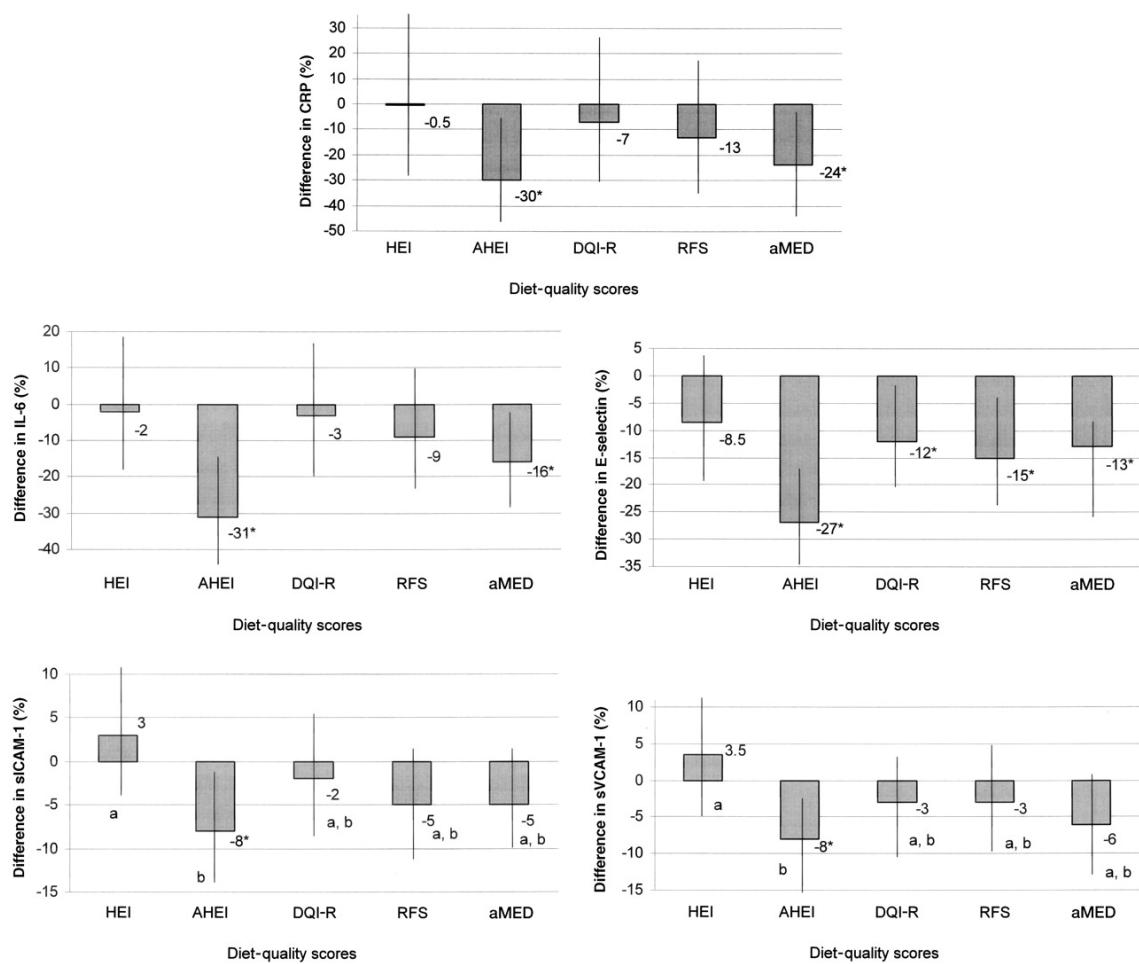


**Figura 4. Patrones dietéticos saludables, disminución de inflamación y reducción de riesgo de enfermedades cardiometaabólicas.** Adaptado de Giugliano et al. Diet and Inflammation<sup>97</sup>.

### 3.2 Efecto antiinflamatorio de los patrones dietéticos saludables

La búsqueda de estrategias de prevención de la ECV y los avances en los estudios nutricionales ha permitido realizar recomendaciones dietéticas basadas en patrones dietéticos con demostrado efecto protector en la salud. La modulación de la inflamación puede ser uno de los principales mecanismos a través del cual estos patrones nutricionales ejercen su efecto. Los principales patrones y escalas de calidad de la dieta recomendados en la prevención de la ECV son actualmente la dieta mediterránea, la dieta DASH, el índice HEI (Healthy Eating Index) y AHEI (Alternative Healthy Eating Index). Todos ellos han mostrado un efecto

antiinflamatorio como se muestra en la figura 5, donde se relaciona cada uno de estos patrones con una reducción de distintos marcadores de la inflamación en el Estudio de las Enfermeras.



**Figura 5. Efecto de diferentes patrones dietéticos en biomarcadores de la inflamación (diferencias en el porcentaje de media geométrica) según escalas de calidad de la dieta en la cohorte Nurses' Health Study.** Diferencias en los porcentajes de media geométrica en la PCR, IL-6, molécula de adhesión soluble intracelular E-selectina (sICAM-1), y molécula de adhesión soluble vascular 1 (sVCAM-1) según una escala de calidad de la dieta. Las comparaciones se han realizado entre el quintil número 5 y el quintil número 1. Los valores se ajustaron por edad, ingesta enólica, tabaquismo, actividad física, ingesta calórica e IMC. HEI, Healthy Eating Index [n = 117 para el quintil (Q) 1 and 142 para Q5]; AHEI, Alternate Healthy Eating Index (n = 108 para Q1 y 134 para Q5); DQI-R, Diet Quality Index Revised (n = 115 para Q1 y 141 for Q5); RFS, Recommended Food Score (n = 128 para Q1 and 119 para Q5); aMED, alternate Mediterranean Diet Score (n = 135 para Q1 and 168 para Q5). Los ejes cambian en los diferentes gráficos. Las líneas verticales representan el IC al 95%. Las barras con \*La diferencia entre el primer y último quintil fue significativa, P < 0.05 (regresión lineal). Tomado de Teresa T Fung et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk<sup>90</sup>.

La dieta mediterránea es uno de los patrones dietéticos más estudiados<sup>100</sup>. Esta dieta es característica de países de la cuenca mediterránea como Italia, Grecia y España en los que es frecuente el cultivo de olivo. La dieta mediterránea se caracteriza por el consumo elevado de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales y frutos secos, ingesta baja de carnes rojas, productos procesados y azúcares, consumo moderado de carnes de ave, pescado, vino (preferiblemente tinto y durante las comidas) y el uso de aceite de oliva como principal fuente de grasa en la dieta<sup>101</sup>. La adhesión a dieta mediterránea se cuantifica puntuando el consumo de sus componentes. El índice más utilizado para valorar la adhesión a dieta mediterránea es la escala de Trichopoulou<sup>102</sup>. Esta puntuación puede variar desde un máximo de nueve puntos (refleja la máxima adhesión a un patrón de dieta mediterránea) hasta cero puntos (refleja una nula adhesión a patrón de dieta mediterránea).

En el año 2003, Trichopoulou y colaboradores demostraron en un estudio observacional prospectivo con más de 28000 participantes que una mayor adhesión a un patrón dietético de tipo mediterráneo se asociaba a una disminución significativa de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular o mortalidad por cáncer<sup>102</sup>. Posteriormente, tanto estudios observacionales<sup>97,103</sup> como ensayos aleatorizados<sup>104,105</sup> han demostrado de forma consistente una reducción del riesgo de enfermedades cardiometabólicas asociada a la dieta mediterránea. El estudio más importante sobre dieta mediterránea y reducción riesgo de enfermedades cardiometabólicas es el estudio PREDIMED (Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con Dieta Mediterránea). En este estudio se aleatorizaron 7447 participantes de alto riesgo cardiovascular a un patrón de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva, un patrón de dieta mediterránea suplementada

con frutos secos o a un patrón de dieta baja en grasa basado en las guías de práctica clínica de la sociedad americana del corazón. Se objetivó una reducción relativa del 30% de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus), una reducción del 40% del riesgo de DT2, una reducción 64% de enfermedad arterial periférica y una reducción de 38% de fibrilación auricular.<sup>106</sup>

Este efecto protector de la dieta mediterránea en las enfermedades cardiometabólicas se puede atribuir al control de los factores clásico de riesgo vascular. Sin embargo, en los últimos años se ha sugerido que su efecto antiinflamatorio puede ser un factor clave en la relación entre dieta mediterránea y la disminución de la mortalidad cardiovascular<sup>107</sup>. Los efectos antiinflamatorios de la dieta mediterránea se han demostrado tanto en análisis transversales<sup>108 109</sup> como estudios prospectivos de intervención<sup>107</sup> en población mediterránea. Tanto el patrón de dieta mediterránea como sus componentes de forma individual se han asociado a una disminución de la inflamación o a una mejoría de la función endotelial<sup>110,111</sup>. En un subestudio de PREDIMED se demostró la reducción de biomarcadores de la inflamación y moléculas de adhesión en el grupo de dieta mediterránea<sup>112</sup>. Algunos componentes específicos de la dieta mediterránea también se han relacionado con la reducción de la inflamación. El consumo de nueces se ha relacionado con el descenso de IL-6, proteína C reactiva, fibrinógeno y moléculas de adhesión asociadas a la enfermedad aterosclerosa en poblaciones sin ECV<sup>110,113</sup>. El aceite de oliva disminuye las moléculas de adhesión celular de la pared vascular y la expresión de E-selectina endotelial y reduce los niveles plasmáticos de E-selectina, IL-6 y PCR en participantes de alto riesgo<sup>114</sup>.

La dieta DASH es otro de los patrones dietéticos que han demostrado control tensional, control del peso y reducción de ECVs<sup>115,116</sup>. Esta dieta fue creada por el US Institutes of Health. Consiste en un patrón dietético con ingesta elevada de cereales, sobre todo integrales, frutas, verduras, carnes de ave, pescados, nueces y legumbres con baja ingesta de grasa saturadas, carnes rojas, bebidas azucaradas y bajo contenido en sal<sup>117</sup>. El grado de adhesión a al patrón dietético DASH se realiza mediante una puntuación (1 a 5) según el quintil de exposición de 8 grupos alimentarios (frutas, verduras, cereales integrales, lácteos bajos en grasa y de forma inversa para sal, bebidas azucaradas, carnes rojas y procesadas)<sup>118</sup>. Este patrón dietético ha demostrado reducción de parámetros inflamatorios (PCR, IL6, TNF $\alpha$ )<sup>119</sup> sobre todo al compararla con patrones dietéticos considerados menos saludables<sup>120</sup>.

El índice HEI es una cuantificación de calidad de la dieta, independiente de la cantidad, que se utiliza para valorar el grado de adhesión con las guías americanas de nutrición. Este índice ha sido modificado posteriormente creando el AHEI que puntúa de 0 a 10 puntos el consumo de 10 grupos alimentarios: verduras, frutas, cereales integrales, bebidas azucaradas, frutos secos y legumbres, carne roja o procesada, cantidad de ácidos grasos de tipo trans, ácidos grasos omega 3, ácidos grasos poliinsaturados, sodio y alcohol. El valor mínimo del índice AHEI es de 0 puntos (reflejando nula adherencia a las guías americanas de nutrición) y el valor máximo 110 (máxima adherencia) . El índice AHEI se ha asociado a una disminución del IMC, del riesgo de ECVs y de la mortalidad<sup>121</sup>. Este patrón dietético saludable se ha asociado igualmente a una reducción de la inflamación. Akbaraly y cols. encontraron en una cohorte de 4600 participantes de

la cohorte Whitehall que una mayor adhesión al índice AHEI se asociaba a una reducción de los niveles de IL6<sup>121</sup>.

En conclusión, los patrones dietéticos considerados más saludables se asocian a una disminución de la mortalidad y una reducción de riesgo de ECVs, y enfermedades cardiometabólicas como la HTA, DT2 o la obesidad. Su asociación inversa con parámetros inflamatorios sustenta la teoría de una modulación de la inflamación como mecanismo protector de la dieta.

#### **4. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA**

Recientemente se han diseñado nuevas escalas de clasificación de calidad de la dieta basada en su capacidad de modular la inflamación. Este concepto novedoso permite valorar la calidad de la dieta, en cuanto a su potencial inflamatorio y estudiar su asociación con una serie de enfermedades crónicas. El primer índice descrito en este sentido fue el índice inflamatorio de la dieta (IID)<sup>122</sup>. Este índice se desarrolló en la universidad de Carolina del Sur en Estados Unidos a partir de una revisión extensa bibliográfica de componentes nutricionales y marcadores de la inflamación. Su diseño posibilita cuantificar el potencial inflamatorio de cada uno de sus componentes y del global de la dieta y relacionarlo con el desarrollo de diferentes procesos patológicos.

Además del IID, se han desarrollado nuevos índices como el *Alternative Dietary Inflammatory Index*<sup>123</sup>, el *Adapted Dietary inflammatory Index*<sup>124</sup> y el *Inflammatory Score of the Diet*<sup>125</sup>. De estos índices alternativos, el más estudiado es *Alternative Dietary Inflammatory Index*. Este índice se creó a partir de la relación entre consumo de grupos alimentarios y su relación con biomarcadores en la cohorte Nurses' Health Study (NHS). Posteriormente se validó en la cohorte NHS-II

y Health Professionals Follow-up Study (HPFS) con la intención de continuar el estudio entre capacidad inflamatoria de la dieta y enfermedades crónicas.

Entre los índices que relacionan la nutrición y la inflamación, el IID es el más desarrollado hasta el momento. El IID ha demostrado en innumerables estudios su relación con marcadores de la inflamación<sup>126,127</sup>, así como con el cáncer<sup>128,129</sup> y el asma<sup>130</sup>.

En los apartados anteriores se ha demostrado el papel fundamental que desempeña la inflamación en el origen y desarrollo de enfermedades cardiometabólicas como la obesidad, DT2, hipercolesterolemia e HTA y de la ECV, en las se incluye la CI y el ictus. Estas y otras enfermedades crónicas relacionadas con la inflamación son las principales causas de muerte actualmente en el mundo. Este trabajo se plantea teniendo en cuenta que la dieta es un determinante principal en el desarrollo de esta enfermedades y de la mortalidad total. El IID es una herramienta adecuada para estimar la capacidad inflamatoria de la dieta en la población y para estudiar el efecto de esta capacidad inflamatoria en la incidencia de enfermedades cardiometabólicas, incluyendo obesidad, DT2, hipercolesterolemia e HTA, de ECVs, incluyendo el infarto y el ictus y de la mortalidad.

Nuestra hipótesis de trabajo es que una dieta proinflamatoria, medida con el índice inflamatorio de la dieta, se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica, ECV y mortalidad por todas las causas.



## **II. OBJETIVOS**



## OBJETIVO GENERAL

Estudiar de forma prospectiva la relación entre la capacidad inflamatoria de la dieta y el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, enfermedad cardiovascular y mortalidad en los estudios SUN y PREDIMED.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comprobar si existe una asociación directa entre una dieta más proinflamatoria, medida con el índice inflamatorio de la dieta, y un incremento ponderal y el desarrollo de sobrepeso u obesidad en la cohorte SUN.
2. Valorar la relación entre el índice inflamatorio de la dieta y la incidencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia en la cohorte SUN.
3. Analizar la asociación entre el índice inflamatorio de la dieta y el riesgo de enfermedad cardiovascular incidente (infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular) en los estudios SUN y PREDIMED.
4. Comprobar la asociación entre el índice inflamatorio de la dieta y el riesgo de mortalidad total en los estudios SUN y PREDIMED y conocer el estimador de riesgo ponderado teniendo en cuenta los resultados publicados de otras cohortes.



### **III. MÉTODOS**



## 1. COHORTES DE ESTUDIO

### 1.1 Proyecto SUN

El estudio SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) es una cohorte dinámica y prospectiva de graduados universitarios españoles<sup>131-133</sup>. Esta cohorte se inició en diciembre de 1999 en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra siguiendo los ejemplos de cohortes americanas como *the Nurses' Health Study* o *the Health Professionals' Follow-up study*. El objetivo general de la cohorte SUN es el estudio de estilos de vida con especial atención a aspectos dietéticos y su relación con diferentes patologías como la ECV, el cáncer, la obesidad, la HTA o la DT2, entre otros.

#### 1.1.1 Reclutamiento

El reclutamiento de la cohorte SUN está abierto de forma permanente contando en 2017 con más de 22.600 participante. El único criterio de inclusión es ser graduado universitario. Esta característica ha demostrado dotar a los estudios epidemiológicos de mayor validez y fiabilidad en la recogida de los datos (especialmente los que requieren la autocumplimentación de cuestionarios extensos) y un menor porcentaje de pérdidas durante el seguimiento.

El estudio SUN se inició a través de la agrupación de graduados de la Universidad de Navarra (Alumni Navarrensis) bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Martínez-González. Cada año se invita a participar a alumnos recién graduados de esta universidad y también se invita a colaborar en el reclutamiento a diferentes asociaciones profesionales, incluyendo colegios de médicos,

enfermeras, farmacéuticos, odontólogos o ingenieros, así como a padres (graduados universitarios) de alumnos de la universidad de Navarra.

Durante los primeros años del estudio SUN el reclutamiento y el envío de los cuestionarios se realizaba por correo postal. En la actualidad también se ofrece la posibilidad de participar en el estudio de manera *online* a través de la página web del estudio (<https://www.unav.es/preventiva/sun/asistente/>).

### **1.1.2 Aspectos éticos**

Todos los graduados universitarios a los que se invita reciben una carta informativa describiendo las características del estudio. En esta carta se les informa sobre las características y finalidad del estudio SUN, el carácter voluntario de su participación y el cumplimiento de las normas éticas y legales que regulan la investigación con seres humanos y la protección de datos personales. A los potenciales participantes se les indica que otorgan su consentimiento a participar en el estudio una vez que rellenan y envían el cuestionario basal. Igualmente, se les informa de su derecho a dejar de participar en el estudio en cualquier momento que lo deseen. El estudio SUN fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Universidad de Navarra

### **1.1.3 Seguimiento**

Cada dos años, los miembros de la cohorte reciben por correo cuestionarios de seguimiento. En estos cuestionarios de seguimiento registran cambios en los hábitos dietéticos, cambios en los estilos de vida o el diagnóstico de nuevas

enfermedades. Con el objetivo de conseguir la mayor tasa de seguimiento, a los participantes que no responden a algún cuestionario de seguimiento se les envía hasta 5 correos adicionales (el último mediante correo certificado) solicitando la cumplimentación del cuestionario.

#### **1.1.4 Cuestionarios**

Hasta el año 2018 en el estudio SUN se han elaborado 11 cuestionarios, incluyendo el cuestionario basal (C0) y los que se envían cada dos años, hasta el cuestionario de seguimiento de 18 años (C18). Además, existe un cuestionario breve que se envía a los participantes que no responden a 5 envíos seguidos de un mismo cuestionario.

##### *a. Cuestionario basal*

El cuestionario basal consta de 554 apartados, siendo el más completo y detallado del estudio (ver anexo 2). En él se recaba información sobre variables sociodemográficas, estilos de vida e información relacionada con la salud y la dieta. Se obtiene también información de contacto de cara a disminuir la posibilidad de abandono (dirección de trabajo, casa y de algún familiar o amigo; números de teléfono y dirección de mail). El hecho de que este cuestionario sea tan extenso favorece la selección de aquellos participantes más motivados y, por lo tanto, más predispuestos a continuar con el proyecto, lo que contribuye a tener una alta tasa de retención en la cohorte SUN.

*b. Variables nutricionales*

La información dietética se recoge a través de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado previamente en España<sup>134</sup> y siguiendo la metodología recomendado por Willet y colaboradores<sup>135</sup> (ver anexo 2). El estudio de validación demostró una buena correlación entre los datos obtenidos a partir del cuestionario y registros de consumo de 4 días. Así mismo, se obtuvo buena correlación entre la estimación de consumo de macro y micronutrientes a través de ambos métodos. Estos datos se confirmaron con nuevos estudios de validación posteriores<sup>136,137</sup>. El cuestionario inicial de 118 variables se modificó para adaptarlo a las necesidades del proyecto SUN, incluyendo un total de 136 variables. El cuestionario nutricional de la cohorte SUN cuenta con 10 apartados:

I. Lácteos

II. Huevos, carnes y pescados

III. Verduras y Hortalizas

IV. Frutas

V. Legumbres y cereales

VI. Aceites y grasas

VII. Bollería y Pastelería

VIII. Bebidas

IX. Miscelánea

X. Suplementos vitamínicos o minerales

En cada uno de estos apartados se pregunta por la frecuencia de consumo de alimentos organizados por raciones definidas por peso o unidades, con un total

de 9 categorías: nunca o casi nunca; 1-3 veces/mes; 1/semanal; 2-4/semana, 5-6 veces/semana; 1vez/día; 2-3 veces/día; 4-6 veces/día; y >6 veces/día. También incluye una sección de preguntas abiertas sobre consumos específicos de determinados grupos alimentarios propios de la dieta mediterránea, cuestiones sobre actitudes y prácticas frente a determinados alimentos y el seguimiento de dietas específicas.

Teniendo en cuenta el tamaño de las raciones y la frecuencia de consumo de cada uno de los alimentos se estima la cantidad consumida de cada alimento. Un equipo de dietistas se encarga de la transformación a nutrientes utilizando tablas de composición de alimentos disponibles en España<sup>138,139</sup>. De esta forma se calcula la cantidad de micro y macronutrientes y se obtiene el porcentaje energético de cada uno de ellos en la dieta: hidratos de carbono, proteínas, grasas totales y tipo de ácidos grasos (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados) y alcohol. También se han derivado el total de polifenoles y diversos micronutrientes.

En el estudio SUN, la adhesión al patrón de dieta mediterránea se ha calculado más frecuentemente siguiendo la puntuación propuesta por Trichopoulou<sup>102</sup>. Para ello se asigna un punto a los participantes cuyo consumo es igual o superior a la mediana dentro de cada sexo para un grupo de 6 alimentos tradicionales de la dieta mediterránea (verduras, frutas y futos secos, legumbres, pescados, cereales y relación de grasas monoinsaturadas/saturadas). Los participantes reciben un punto adicional si el consumo está por debajo de la mediana para 2 alimentos no asociados a la dieta mediterránea (carne o productos procesados). Para el alcohol se suma 1 punto únicamente para consumos moderados (5-25 g/día para mujeres o 10-50 g/día para hombres). Así esta

puntuación puede variar entre un máximo de 9 puntos (máxima adhesión a la dieta mediterránea) y un mínimo de 0 puntos (ausencia de adhesión).

### *c. Otras variables*

El cuestionario basal recoge una serie de variables adicionales:

-Sociodemográficas: se recoge información sobre la fecha de nacimiento, el estado civil, número de hijos, nivel de estudios alcanzados o situación laboral.

-Antropométricas: peso y altura de cada participante. El peso y la altura autoreferenciado ha sido validado previamente en la cohorte SUN<sup>140</sup> demostrándose una correlación elevada con las mediciones realizadas de forma directa ( $r=0.99$ ) con un error relativo en el peso autoreferido de 1,45%. El IMC, definido como el peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura en metros, se calcula para cada participante.

-Hábitos de vida saludables entre los que se incluye el consumo de tabaco y varias preguntas sobre el consumo de alcohol.

-Antecedentes personales y familiares de enfermedades: se recoge información sobre antecedentes personales de factores de riesgo cardiovasculares como la HTA, la hipercolesterolemia, la DT2, ECVs, cáncer o depresión. Se solicita también información sobre la utilización de determinados fármacos como antidiabéticos, antihipertensivos o antiagregantes.

-Actividad física: la actividad física se estima a través de un cuestionario previamente validado que incluye 17 actividades deportivas y el tiempo dedicado a cada una de ellas durante el tiempo libre<sup>141</sup>. El equivalente metabólico (MET) se calcula multiplicando el número de horas semanales para cada actividad por el

equivalente metabólico específico de cada una de las actividades realizadas, obteniéndose los METs-horas semanales para cada actividad. El cálculo de los METs-horas semanales totales se calcula combinando los METs-horas semanales de cada una de las actividades. Estas medidas han demostrado poseer una buena correlación con el consumo de energía medido mediante acelerómetro en un estudio de validación en una muestra de la cohorte SUN<sup>141</sup>.

#### *d. Cuestionarios de seguimiento*

El seguimiento se realiza cada 2 años. Los cuestionarios que se envían durante el seguimiento son menos extensos y se centran en:

-Diagnóstico de nuevas enfermedades: entre ellas, las relacionadas con este trabajo, se incluyen la HTA, la DT2, la hipercolesterolemia y ECVs. Las ECVs, incluyendo infarto agudo de miocardio e ictus y la DT2 son posteriormente confirmadas por un equipo médico de cardiólogos y endocrinios respectivamente. El médico responsable revisa las historias clínicas de aquellos participantes que declaran algún evento cardiovascular o DT2. Se utiliza la definición universal más actual para cada una de estas enfermedades (tercera edición en la actualidad) de infarto agudo de miocardio<sup>142</sup> y la definición de la *American Diabetes Association* para la DT2<sup>61</sup>. El ictus no fatal se definió como un defecto focal neurológico de inicio súbito de origen vascular y duración mayor de 24 horas.

-Fallecimientos: los fallecimientos se recogen a través de familiares o compañeros de trabajo de los participantes. También se comprueba cada dos años los registros nacionales de defunción que permiten confirmar la causa del fallecimiento.

-Variables antropométricas: se recoge el peso y la altura en todos los cuestionarios. De forma adicional en el cuestionario de seguimiento de los años 6 y 8 se solicita la medida de perímetro abdominal y perímetro de cintura.

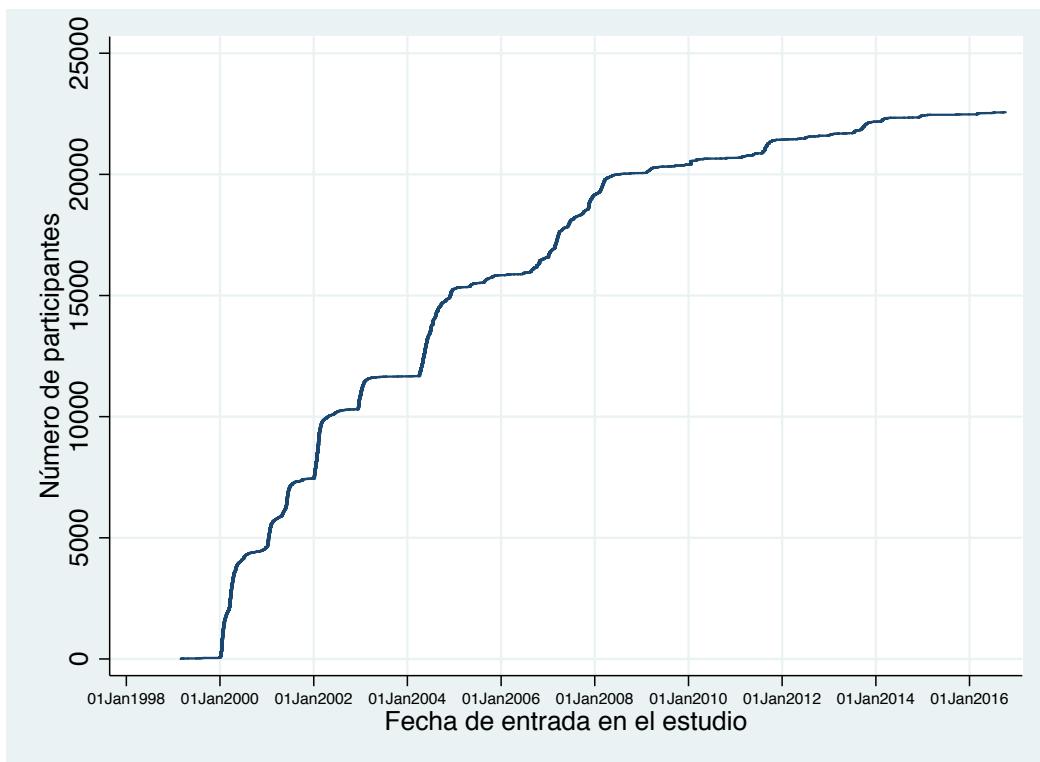
-Variables dietéticas: el cuestionario que se envía a los 10 años (C10) de seguimiento incluye también un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, igual que en el cuestionario C0.

En cada cuestionario de seguimiento se incluyen preguntas adicionales, por ejemplo, relacionados con alcohol o la calidad de vida.

### **1.1.5 Datos generales sobre las cohortes SUN**

En el año 2017 la cohorte SUN contaba con 22600 participantes, todos ellos graduados universitarios.

En la figura 6 se muestra el ritmo de reclutamiento desde 1999 hasta diciembre de 2016.



**Figura 6. Ritmo de reclutamiento de participantes en el proyecto SUN.**

La cumplimentación del cuestionario basal se ha realizado en papel en el 98,5% de los casos y el 1,5% restante a través de internet. Se observa una cumplimentación creciente de los cuestionarios por internet destacando en el año 2016 la cumplimentación del 98% de los cuestionarios a través de la web del estudio.

La cohorte SUN está compuesta por una mayoría de mujeres (61,3%) y el 50% de los participantes están casados.

En el momento de entrar en el estudio, el 78% de los participantes se encontraban trabajando. El 4% de los participantes estaban en paro, el 3% eran amas de casa, el 2,5% se encontraban jubilados y el resto continuaba estudiando. La actividad profesional de los participantes es variada, destacando que el 55% se dedica a alguna profesión biosanitaria.

A lo largo del seguimiento se han registrado 351 fallecimientos (1,5%) y 1032 participantes (4,5%) han abandonado del estudio.

### **1.1.6 Financiación**

El proyecto SUN ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Instituto de Salud Carlos III) y Fondos Europeos de Desarrollo Regional (RD 06/0045, CIBER-OBN, proyectos PI10/02658, PI10/02293, PI13/00615, PI14/01668, PI14/01798, PI14/01764 y G03/140), por el gobierno de Navarra (45/2011, 122/2014) y por la Universidad de Navarra.

### **1.2 Ensayo PREDIMED**

El estudio PREDIMED (*PREvención con Dieta MEDiterránea*) es un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico realizado en España<sup>143</sup>. Este ensayo se diseñó para valorar el efecto de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos en la prevención primaria de eventos cardiovasculares ([www.predimed.es](http://www.predimed.es)). El número de registro es ISRCTN-35739639.

La hipótesis principal del estudio fue que una dieta mediterránea tradicional, con alto contenido en grasas insaturadas, era superior a una dieta baja en grasas en la prevención primaria de infarto agudo de miocardio, ictus o muerte cardiovascular en una población de alto riesgo cardiovascular.

### **1.2.1 Reclutamiento**

El reclutamiento de los participantes se inició en julio de 2003 y finalizó en junio de 2009. Finalmente se reclutaron 7447 participantes. El seguimiento previsto inicialmente era de 6 años, pero el estudio se detuvo de forma prematura tras una mediana de seguimiento de 4,8 años. El motivo de la detención del estudio fue encontrar un mayor beneficio en el grupo de intervención en comparación con el grupo control en un análisis intermedio previsto en el protocolo.

### **1.2.2 Aspectos éticos**

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético de cada uno de los centros reclutadores y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ser aleatorizados.

### **1.2.3 Objetivos del estudio**

El objetivo principal era comparar el efecto de dieta mediterránea frente a una dieta baja en grasas en la prevención primaria de ECV, incluyendo muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus.

También se comparó el efecto de los grupos de intervención y el grupo control en una serie de eventos secundarios incluyendo la muerte por cualquier causa, incidencia de insuficiencia cardiaca, DT2, demencia y otras enfermedades neurodegenerativas o cáncer (pulmón, mama, colorrectal, estómago y próstata). Igualmente se analizó la relación entre los grupos de intervención y control y

marcadores intermedios de riesgo cardiovascular como la ganancia ponderal, cambios en la presión arterial, glucemia basal, perfil lipídico y marcadores de la inflamación.

#### **1.2.4 Criterios de inclusión y exclusión**

Los criterios de inclusión eran tener una edad de 55 y 80 años en hombres o de 60 a 80 años en mujeres, y presentar al menos una de las dos condiciones siguientes:

- DT2
- tres o más de los siguientes riesgos cardiovasculares:
  - Ser fumador: haber fumado  $>1$ cig/día durante el último mes.
  - Ser hipertenso: cifras de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, cifras de presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg o uso de fármacos antihipertensivos.
  - Colesterol LDL  $\geq 160$  mg/dl o uso de fármacos hipolipemiantes.
  - Colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dl en hombres o  $\leq 50$  mg/dl en mujeres.
  - IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>.
  - Historia familiar de ECV prematura (en familiares de primer grado, antes de los 55 años en hombres o 65 años en mujeres).

Los criterios de exclusión fueron:

- Tener antecedentes de ECV: insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica.
- Un IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>.

- Enfermedades crónicas importantes, SIDA o ser portador del virus de inmunodeficiencia humana.
- Uso de drogas o consumo patológico de alcohol.
- Antecedentes de alergia a aceite de oliva o frutos secos.
- Baja probabilidad de realizar cambio de hábitos dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente.
- Personas institucionalizadas por enfermedad crónica, con autonomía limitada, sin domicilio fijo, capacidad limitada para andar, no saber leer y escribir o imposibilidad de acudir a las citas con la dietista.
- Tener una enfermedad infecciosa o inflamatoria (ej. neumonía) durante los 3 meses anteriores al reclutamiento.

Se realizó una primera selección de participantes a través de la búsqueda de datos clínicos por los médicos de atención primaria que participaban en el estudio. Posteriormente se ofreció participar a aquellas personas que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Se mantuvo una entrevista con ellos, explicándoles la naturaleza del estudio, y los que finalmente aceptaban participar firmaron el consentimiento informado.

### **1.2.5 Aleatorización e intervención dietética**

La aleatorización se realizó en una proporción 1:1:1. Los médicos de atención primaria no recibieron información sobre la aleatorización de los participantes. Los tres grupos consistían en:

1. dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra,
2. dieta mediterránea suplementada con frutos secos,

### 3. grupo control (consejo para seguir una dieta baja en grasa).

Los dos grupos de intervención recibieron educación por una dietista para seguir una dieta mediterránea. Para ello la dietista mantuvo reuniones individuales y grupales durante todo el tiempo de seguimiento del estudio. Los participantes en el grupo aleatorizado a la suplementación con aceite de oliva recibieron 1 litro semanal de aceite de oliva virgen extra y los del grupo suplementado con frutos secos recibieron 30 gramos diarios de frutos secos variados (15 gramos de nueces, 7,5 gramos de avellanas y 7,5 gramos de almendras). Los participantes del grupo control recibieron únicamente información sobre como seguir una dieta baja en grasas conforme a las recomendaciones de la *American Heart Association* vigentes al elaborar el protocolo del estudio.

Las nutricionistas del estudio PREDIMED realizaron basalmente un test de 14 puntos a todos los participantes para valorar el patrón de adhesión a la dieta mediterránea<sup>144</sup>. Un test similar de 9 puntos se utilizó para valorar el patrón de adhesión a una dieta baja en grasas. Las reuniones grupales para cada uno de los 3 grupos se hicieron de forma independiente. Se facilitó a los participantes diverso material informativo, incluyendo información sobre alimentos de temporada, ejemplos de menús semanales, listas de la compra y recetas de cocina. Durante los 3 primeros años de seguimiento las visitas en el grupo de intervención fueron más frecuentes. De cara a evitar un sesgo por el tipo de información y seguimiento realizado, a partir de octubre de 2006 las sesiones grupales fueron igual de frecuente en el grupo control que en los grupos de intervención.

### **1.2.6 Información nutricional y medidas antropométricas**

Anualmente una dietista recogió información sobre los hábitos alimentarios a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos () con 137 apartados (ver anexo 3). Este cuestionario, previamente validado en España<sup>134</sup>, fue validado posteriormente en población de alto riesgo<sup>137</sup> demostrando buena reproducibilidad<sup>136</sup>.

Anualmente también se realizaron mediciones directas de peso, altura y perímetro de cintura por personal entrenado del estudio.

### **1.2.7. Adhesión a la dieta mediterránea**

En el ensayo PREDIMED, la adhesión al patrón de dieta mediterránea se ha calculado siguiendo la puntuación MEDAS (Mediterranean Diet Adherence Screener)<sup>144</sup>, una adaptación de un índice previo de 9 apartados<sup>145</sup> (ver anexo 4). El MEDAS consta de 14 preguntas, 12 preguntas sobre frecuencia de consumo de alimentos y 2 preguntas específicas sobre hábitos nutricionales considerados característicos de la dieta mediterránea. Cada pregunta se puntúa con 0 o 1 punto. Se asigna 1 punto si 1) se utiliza el aceite de oliva como principal fuente de grasa para cocinar; 2) se consume más de 4 cucharadas diarias (13,5g) de aceite de oliva; 3) se consume más de 2 raciones diarias (200g cada ración) de verduras; 3) se consume de 3 o más piezas de frutas al día (incluido zumos naturales); 4) se consume menos de 1 ración diaria (100-150g) de carne roja, hamburguesas o salchichas; 7) se consume menos de 1 bebida azucarada diaria; 8) se consume más de 7 copas de vino semanales (1 copa:100ml); 9) se consume 3 o más raciones de legumbres semanales (150g cada ración); 10) se consume 3 o más raciones de

pescado a la semana (100-150 g de pescado, 4-5 piezas o 200g de marisco); 11) se consume menos de 2 piezas de repostería (industrial) semanal; 12) se consume 3 o más raciones semanales (30 g cada ración) de frutos secos; 13) se responde positivamente al consumo preferente de carnes blancas frente a carnes rojas; 14) se consume al menos 2 veces por semana verduras, pasta, arroz o algún otro plato acompañado con sofrito (salsa hecha con tomate, ajo, cebolla o puerro y cocinada en aceite de oliva). La puntuación total escala MEDAS abarca desde 0 a 14 puntos y el valor más alto indica una mayor adhesión a un patrón de dieta mediterránea.

Se realizaron mediciones de biomarcadores para comprobar el grado de adhesión al patrón dietético al año, 3 años y 5 años. Estas mediciones se realizaron en muestras de sangre y orina procedentes de un 10% y 5% de los participantes seleccionados de forma aleatoria, respectivamente. En orina se midieron los niveles de hidroxitirosol urinario para valorar la adhesión en el grupo de aceite de oliva virgen extra. En plasma se midieron los niveles de ácido alfalinolénico para estimar los niveles de consumo de nueces. Se observó que durante el tiempo de seguimiento los niveles de hidroxitiroxol aumentaron de forma significativa en el grupo de aceite de oliva virgen extra (AOVE) y los de alfalinolénico en el grupo de frutos secos<sup>105</sup>.

### **1.2.8 Detección y validación de eventos**

Los diferentes objetivos del estudio se identificaron a través del contacto con los participantes, sus médicos de atención primaria, las revisiones de historiales médicos y la revisión del registro nacional de defunciones. Las historias clínicas de los participantes con algún evento fueron revisadas por un comité de

expertos desconocedor del grupo de aleatorización al que correspondía cada caso. En los análisis presentados en este trabajo se han incluido los eventos ocurridos hasta el 1 de diciembre de 2010.

#### **1.2.9. Datos generales sobre la cohorte PREDIMED**

La cohorte PREDIMED incluye un total de 7447 participantes de los que un 57% son mujeres. El 76% estaba casado. En cuanto al nivel educativo, el 78% no tenía estudios o sólo hasta la educación primaria y el 7% eran graduados universitarios. Respecto a la actividad profesional, el 52% estaban jubilados, 32% se dedicaban a tareas del hogar y el 12% se encontraban trabajando.

Respecto a los factores de riesgo cardiovasculares, el 92% sufría de sobrepeso y obesidad, el 82.5% sufría HTA, el 72% era dislipémico y el 49% estaba diagnosticado de DT2.

#### **1.2.10 Financiación**

El estudio PREDIMED ha sido financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria Carlos III (RTIC G03/140, to RE; RTIC RD 06/0045), el Centro de investigación biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), el centro de investigaciones cardiovasculares (CNIC 06(2007), el fondo de Investigación Sanitaria–Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Proyecto de Investigación (PI) 04-2239, PI 05/2584, CP06/00100, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI 07/0473, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, P11/02505 and PI13/00462), el Ministerio de Ciencia e Innovación (Recursos y tecnologia

agroalimentarias (AGL)-2009-13906-C02 and AGL2010-22319-C03 and AGL2013-49083- C3-1-R), la Fundación Mapfre 2010, la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0105/2007), la Sección de salud pública del departamento de salud del gobierno autonómico de Cataluña, Generalitat Valenciana (Generalitat Valenciana Ayuda Complementaria (GVACOMP) 06109, GVACOMP2010-181, GVACOMP2011-151), la Conselleria de Sanitat y AP; Atención Primaria (CS) 2010-AP-111, CS2011-AP-042), Gobierno de Navarra (P27/2011), y el Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans.

## 2. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA

El IID ha sido desarrollado por investigadores de la Universidad de Carolina del Sur. La primera versión del IID se publicó en 2009<sup>122</sup>. En 2014 se publicó una versión mejorada<sup>146</sup> a partir de una revisión sistemática de 1943 artículos publicados entre 1950 y 2010. El objetivo de la revisión era la relación entre 45 parámetros nutricionales con 6 biomarcadores inflamatorios: proteína C reactiva, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10 y TNF-α. Estos biomarcadores se eligieron en base a la importancia de los mismos en la inflamación y su consistencia en las publicaciones científicas.

Tras el proceso de búsqueda se seleccionaron los artículos que estudiaban una posible asociación de cada uno de los 45 parámetros alimentarios con los marcadores de la inflamación. Cada artículo se puntuó del siguiente modo: "+1" si el efecto encontrado era proinflamatorio (aumento de IL-1β, IL-6, TNF-α, PCR o disminución de IL-4 o IL10); "-1" si el efecto era antiinflamatorio (reducción de IL-

1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR o aumento de IL-4 o IL-10) y “0” si el parámetro nutricional no producía ningún cambio en los biomarcadores inflamatorios. Posteriormente se hizo una ponderación según el tipo de estudio (se asignaron 10 puntos a ensayos clínico, 8 puntos a estudios de cohortes prospectivos, 7 puntos a estudios de casos y controles y 6 puntos a estudios transversales. Se asignó 5 puntos a lo ensayos con animales y 5 puntos a los ensayos con cultivos celulares). Para cada parámetro alimentario se calculó su fracción pro- o antiinflamatoria según el número de artículos publicados y la ponderación asignada a los mismos. El efecto global inflamatorio para cada factor alimentario se obtuvo restando el efecto global antiinflamatorio al proinflamatorio. También se tuvo en cuenta el número de publicaciones. La fracción inflamatoria se mantuvo si el número total de artículos ponderados era mayor de 236. Si el número de artículos ponderados fue menor de 236 cada fracción inflamatoria se multiplicó por la ponderación total de artículos dividido entre 236. El valor obtenido es el que se utilizó para el resto de cálculos.

De forma paralela, el consumo de los 45 parámetros nutricionales se estandarizó a partir de la información obtenida de bases de datos nutricionales de 11 países<sup>147</sup>. De esta forma se calculó un valor z para cada alimento consumido extrayendo la media global estándar del total consumido y dividiendo este valor por la desviación estándar (DE). De cara a evitar la asimetría derecha se convirtió posteriormente en percentiles, y se centraron los valores elevando el percentil al cuadrado y restándole 1.

El percentil centrado de consumo de cada factor nutricional para cada participante se multiplicó por el índice inflamatorio específico de cada nutriente. Esto permitió obtener un índice inflamatorio específico de cada nutriente en la

dieta. Finalmente se realizó la suma total de estos índices inflamatorios con lo que se obtuvo el IID global para cada participante.

EL IID puede tener valores entre -8,87 (máximo poder antiinflamatorio) y +7,98 (máximo poder pro-inflamatorio).

Con posterioridad, se ajustó el IID a densidad energética, es decir, al consumo de calorías. Para ello, se utilizó una versión del IID ajustada por cada 1000 calorías de ingesta de calorías.

Los valores positivos de IID representan valores pro-inflamatorio de la dieta y los valores negativos representan valores antiinflamatorios.

El cálculo del IID en la cohorte SUN y el estudio PREDIMED se realizó a partir de la información obtenida en los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. El número de parámetros alimentarios utilizados para el cálculo del IID en la cohorte SUN y el estudio PREDIMED fue de 28 y 32, respectivamente (Tabla 1). Posteriormente, en la cohorte SUN se pudo obtener la información sobre el consumo de polifenoles por lo que el número de parámetros utilizados aumentó a 34.

**Tabla 1.** Parámetros alimentarios utilizados para el cálculo del IID original y para el cálculo del IID en el Proyecto SUN y en el estudio PREDIMED

Parámetros utilizados para cálculo original del IID	Efecto global inflamatorio	Parámetros utilizados en las cohortes	
		SUN	PREDIMED
Ácido fólico (ug)	-0,190	X	X
Alcohol (g)	-0,278	X	X
Cafeína (g)	-0,110	X	X
Colesterol (mg)	0,110	X	X
Energía (Kcal)	0,180	X	X
Fibra (g)	-0,663	X	X
Grasas saturadas (g)	0,373	X	X
Grasas totales(g)	0,298	X	X
Grasas trans (g)	-0,229	X	X
Hidratos de carbono (g)	0,097	X	X
Hierro (mg)	0,032	X	X
Magnesio (mg)	-0,484	X	X
MUFA (g)	-0,009	X	X
Niacina (mg)	-0,246	X	X
Omega 3 (g)	-0,436	X	X
Omega 6 (g)	-0,159	X	X
Proteínas (g)	0,021	X	X
PUFA (g)	-0,337	X	X
Riboflavina (mg)	-0,068	X	X
Selenio (ug)	-0,191	X	X
Tiamina (mg)	-0,098	X	X
Vitamina A (ER)	-0,401	X	X
Vitamina B12 (ug)	0,106	X	X
Vitamina B6 (mg)	-0,365	X	X
Vitamina C (mg)	-0,424	X	X
Vitamina D (ug)	-0,446	X	X
Vitamina E (mg)	-0,419	X	X
Zinc (mg)	-0,313	X	X
Flavan-3-ol (mg)	-0,415	X <sup>1</sup>	
Flavones (mg)	-0,616	X <sup>1</sup>	
Flavonoles (mg)	-0,467	X <sup>1</sup>	
Flavonones (mg)	-0,250	X <sup>1</sup>	
Antocianidinas (mg)	-0,131	X <sup>1</sup>	
Isoflavonas (mg)	-0,593	X <sup>1</sup>	
Ajo (g)	-0,412		X
Beta Caroteno (ug)	-0,584		X
Cebolla (g)	-0,301		X
Té verde/negro (g)	-0,536		X
Azafrán (g)	-0,140		
Cúrcuma (mg)	-0,785		
Eugenol (mg)	-0,140		
Jengibre (g)	-0,453		
Pimienta (g)	-0,131		
Romero (mg)	-0,013		
Tomillo-orégano (mg)	-0,102		

ER: equivalentes de retinol

1: polifenoles obtenidos con posterioridad para el cálculo del IID en el Proyecto SUN

### **3. MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA CADA OBJETIVO**

#### **3.1 Índice inflamatorio de la dieta, aumento de peso e incidencia de sobrepeso/obesidad en el estudio SUN.**

##### **3.1.1 Población a estudio**

En noviembre de 2014 el número de participantes en la cohorte SUN era de 21374. Se excluyeron del análisis a 3240 mujeres que tuvieron un embarazo durante su tiempo en el estudio; 1915 participantes con diagnóstico de ECV, DT2 o cáncer en cualquier momento del estudio; 7202 participantes con sobrepeso u obesidad al inicio del estudio o aquellos que hubieran referido un cambio de peso de 5 Kg en los últimos 5 años. Asimismo se excluyeron a 109 participantes mayores de 65 años y a 867 con unos valores de ingesta energética fuera de valores predefinidos (hombres: 800-4000 kcal/día; mujeres: 500-3500 Kcal/día). De los 8041 participantes restantes, se excluyó adicionalmente a los participantes sin seguimiento, ausencia de cifras ponderales durante el seguimiento o un cambio de peso mayor al 30% durante el estudio. La muestra final para el análisis fue de 7027 participantes.

##### **3.1.2 Análisis estadístico**

Se calculó la media y desviaciones estándar para variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas en cada cuartil de exposición del IID.

Se estudió la relación entre el IID y la media de cambio de peso anual durante el seguimiento usando modelos de regresión lineal múltiple. Se realizaron diferentes grados de ajuste: 1) por sexo y edad; 2) ajuste adicional por IMC, actividad física (cuartiles), tiempo de televisión, tiempo de sedestación, hábito tabáquico (activo, ex fumador o nunca), hábito de picar entre horas, seguimiento de algún tipo de dieta especial, historia familiar de obesidad, ingesta energética (cuartiles), hábito de dormir siesta, antecedentes de depresión e ingesta de alcohol; y 3) ajuste adicional por utilización de analgésicos, antidepresivos/ansiolíticos fármacos antihipertensivos.

Se analizó la relación entre el IID y el aumento de peso significativo (con 2 posibilidades: 3 o 5 Kg) durante los 2 primeros años mediante regresión logística ajustando según el modelo previo número 2.

Se estimó la relación entre el IID (en cuartiles) y los cambios de peso bianuales a lo largo de un periodo de 10 años utilizando ecuaciones de estimación generalizadas con una matriz de correlación no estructurada para estudio de medidas repetidas. Se ajustó por peso basal, edad, sexo, ingesta calórica (en cuartiles), actividad física (en cuartiles), tiempo de sedestación (cuartiles), tiempo de televisión (cuartiles), hábito tabáquico, hábito de picar entre horas, seguimiento de dietas especiales, historia familiar de obesidad, hábito de dormir la siesta y depresión (a la entrada del estudio o durante el seguimiento).

Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estimar el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad en los diferentes cuartiles de IID. Se calcularon la hazard ratio (HR) y el IC al 95% empleando el cuartil más bajo (más antiinflamatorio) como nivel de referencia. Se calcularon las personas-año de seguimiento para cada categoría desde la fecha del cuestionario de seguimiento

hasta la fecha de sobrepeso (IMC entre 25 y <30 Kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC >=30 Kg/m<sup>2</sup>), la fecha de la muerte o el final de seguimiento (lo que ocurriese antes). Los test de tendencia lineal a través de los diferentes cuartiles del IID se realizaron utilizando como variable continua la mediana de cada cuartil.

Teniendo en cuenta el posible cambio dietético a lo largo de los años se utilizaron los datos obtenidos a los 10 años de seguimiento para realizar la media del IID e ingesta energética. Con estos datos se realizaron modelos de Cox de medidas repetidas.

Se realizaron curvas de supervivencia de Nelson-Aalen para describir la incidencia de sobrepeso y obesidad en relación a los cuartiles de IID. Se realizó ajuste de factores de confusión a través de ponderación por el inverso de la varianza.

Con el fin de valorar el efecto del IID, independientemente del nivel de adhesión a un patrón de dieta mediterránea, se calcularon los residuales del IID mediante una regresión con el IID como variable dependiente y la escala de dieta mediterránea como variable independiente. Se calcularon las HR y el IC al 95% para el riesgo de sobrepeso y obesidad utilizando el cuartil más bajo de los residuales del IID como categoría de referencia.

Se realizaron análisis por subgrupos según el grupo de edad ( $\leq 40$  o  $> 40$  años), hábito tabáquico, historia familiar de obesidad e ingesta energética ( $\leq 2000$ Kcal o  $> 2000$ Kcal). Para valorar la posible modificación del efecto por estas variables se utilizó el test de verosimilitud comparando dos modelos, el modelo multivariable y otro modelo ajustado adicionalmente por el término producto de la variable correspondiente de estratificación y el IID. Se realizaron análisis de sensibilidad bajo diferentes condiciones: 1) utilizando límites energéticos más

laxos (percentiles 1% a 99% de ingesta calórica); 2) excluyendo participantes con IMC <18,5 Kg/m<sup>2</sup>; 3) excluyendo mujeres postmenopáusicas; 4) excluyendo participantes con depresión al inicio del estudio y 5) restringiendo el seguimiento a 5 años.

Todos los valores p fueron calculados a 2 colas y se fijó un nivel de significación estadística a una p<0,005. Los cálculos se realizaron con el programa STATA/SE versión 12.

### **3.2 Índice inflamatorio de la dieta, diabetes tipo 2, hipertensión e hipercolesterolemia en el estudio SUN**

#### **3.2.1 Población a estudio**

Se partió de una población de 22566 participantes reclutados en la cohorte SUN hasta diciembre de 2016. De estos se excluyeron a todos los participantes con DT2 y HTA o hipercolesterolemia a nivel basal, según la condición estudiada. Para asegurar la posibilidad de haber recibido respuesta de todos los participantes a los 2 años se eliminaron a los participantes con un seguimiento inferior a 2 años y 9 meses. También se excluyeron a los participantes con una ingesta calórica fuera de los límites preestablecidos (hombres:<400 o >6000 Kcal/día; mujeres: <400 o >5000 Kcal/día) y los participantes con diagnóstico de cáncer o ECV al inicio del estudio. El número final de participantes para el análisis fue de 19030 (grado de retención de 92,4%) para el análisis de la DT2 incidente, 15323 (grado de retención de 91,1%) para el análisis de HTA incidente y 14507 (90,6%) para el análisis de hipercolesterolemia incidente.

Se utilizó la versión del IID ajustada por energía y actualizada con la información sobre consumo de polifenoles.

### 3.2.2 Determinación de variables incidentes

El diagnóstico de DT2 fue autorreferido. Un endocrinólogo realizó la confirmación de todos aquellos casos de DT2 a través de la revisión de la historia clínica y el análisis de cuestionarios específicos de confirmación enviado a los participantes. Se utilizaron los criterios de la asociación americana de diabetes para clasificar los casos incidentes de DT2<sup>61</sup>.

El diagnóstico de HTA fue autorreferido a través del cuestionario basal y los cuestionarios bianuales de seguimiento. El diagnóstico autorreferido de HTA ha sido validado previamente en esta cohorte<sup>148</sup>. Además de los antecedentes de HTA, en el cuestionario basal, se preguntó a los participantes por la utilización de fármacos antihipertensivos y por sus cifras habituales de presión arterial. Podían elegir entre las siguientes opciones para presión arterial sistólica (mmHg): menor de 100; 101-110; 111-120; 121-130; 131-140; 141-150; 151-160; 161-175; mayor de 175. Para la presión arterial diastólica podían elegir entre (mmHg): menor de 60; 61-70; 71-80; 81-90; 91-100; 101-110; 111-120; 121-130; mayor de 130. Se consideró a los participantes como hipertensos sin diagnosticar aquello que no referían antecedentes de HTA pero estuvieran bajo tratamiento antihipertensivo o declararan cifras de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o cifras de presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg. Se utilizaron los criterios del JNC8 (*Eight Joint National Committee*) para el diagnóstico de HTA. La fecha de HTA incidente se fijó en el punto medio entre el primer cuestionario con diagnóstico de HTA y el cuestionario anterior.

El diagnóstico de hipercolesterolemia fue autorreferido por los participantes. Determinados componentes de la hiperlipidemia como los niveles autorreferidos de LDL colesterol o HDL colesterol han sido validados previamente en la cohorte SUN<sup>149,150</sup>. En el cuestionario basal se incluyeron preguntas específicas sobre fármacos hipolipemiantes y sobre niveles recientes (analíticas <5 años) de colesterol total con las siguientes opciones (mg/dl): <180; 180-200; 201-240; 241-300; >300. Los participantes que referían un colesterol total >200mg/dl y aquellos bajo tratamiento hipolipemiante se consideraron participantes con hipercolesterolemia. En los cuestionarios de seguimiento se realizaron preguntas específicas sobre el diagnóstico de hipercolesterolemia (cifras >240 mg/dl). En los cuestionarios de seguimiento 6 y 8 se preguntó de forma específica por los niveles de colesterol LDL. Se consideraron niveles de colesterol LDL>160mg/dl como diagnóstico de hipercolesterolemia. Se siguieron los criterios de la NCEP para la clasificación de hipercolesterolemia.

### 3.2.3 Análisis estadístico

Se calcularon la media y desviaciones estándar para variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas en cada cuartil de exposición del IID. Se calculó para cada participante las personas-año de seguimiento desde la cumplimentación del cuestionario basal hasta la fecha del evento (DT2, HTA o hipercolesterolemia), la fecha de la muerte o la fecha del último cuestionario de seguimiento (aquel que ocurriese antes).

Se calcularon las HR y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) con modelos de regresión de Cox y con el cuartil más bajo del IID (más antiinflamatorio) como categoría de referencia. Para controlar por posibles factores de confusión se

realizaron diferentes grados de ajuste en dos modelos: 1) ajustado por sexo, con la edad como variable subyacente del tiempo y el año de entrada en la cohorte como variable de estratificación; 2) ajustando de forma adicional por ingesta calórica total, tabaquismo (fumador actual, ex-fumador, nunca fumador), actividad física (METs-h/s), estado civil, ingesta de alcohol (g/día), IMC (como término cuadrático), índice glucémico, antecedentes familiares de HTA, antecedentes familiares de DT2 y por hipercolesterolemia o HTA según la variable dependiente correspondiente.

Se realizaron test de tendencia lineal asignando a cada categoría del IID la mediana de su respectivo cuartil y se utilizaron estos valores en los modelos de Cox descritos anteriormente.

Se completaron análisis por subgrupos según la presencia de obesidad, el sexo, el tabaquismo y la actividad física. Para valorar la posible modificación del efecto por estas variables se utilizó el test de verosimilitud comparando dos modelos, el modelo multivariable y otro modelo ajustado adicionalmente por el término producto de la variable correspondiente de estratificación y el IID.

Todos los valores p calculados fueron a 2 colas y el grado de significación se fijó a una  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con STATA versión 12E.

### **3.3 Índice inflamatorio de la dieta y enfermedad cardiovascular en el estudio SUN**

#### **3.3.1 Población a estudio**

Hasta junio de 2014 se había reclutado en el estudio SUN un total de 22045 participantes de los cuales 19635 tenían seguimiento (al menos 1 cuestionario de seguimiento contestado) lo que supone un grado de retención del 87,8%. Se excluyeron 280 participantes con una ingesta energética fuera de valores preestablecidos (hombres:<400 o >6000 Kcal/día; mujeres: <400 o >5000 Kcal/día) y 291 participantes por antecedentes de enfermedad coronaria o ictus. La muestra final a estudio fue de 18794 participantes.

#### **3.3.2 Determinación de variables incidentes**

Se consideró como evento primario a la combinación de muerte de origen cardiovascular, síndrome coronario agudo no mortal (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST) o ictus no mortal. Un cardiólogo comprobó las historias clínicas de aquellos participantes que hubieran referido alguno de estos diagnósticos. Se utilizó la definición universal más actual para cada una de estas enfermedades (tercera edición en la actualidad) de infarto agudo de miocardio<sup>142</sup>. El ictus se definió como un defecto focal neurológico de inicio súbito de origen vascular y duración mayor de 24 horas. Los fallecimientos se recogieron a través de familiares o compañeros de trabajo de los participantes. Se comprobaron también los registros nacionales de defunción cada 2 año para confirmar la causa del fallecimiento.

### 3.3.3 Análisis estadístico

Se calculó la media y desviación estándar para variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas en cada cuartil de exposición del IID. Los valores basales se ajustaron por edad y sexo.

Se calcularon las HR e IC al 95% utilizando modelos de regresión de Cox. El tiempo de seguimiento para cada participante se consideró desde la cumplimentación del cuestionario basal hasta la fecha del evento cardiovascular, la fecha de la muerte o la fecha del último cuestionario de seguimiento (aquel que ocurriese antes). Se consideró el cuartil más bajo del IID (más antiinflamatorio) como la categoría de referencia.

Se realizaron los siguientes modelos multivariados, ajustando de forma progresiva por un número mayor de factores de confusión. En el modelo 1 se ajustó por sexo, y se incluyó la edad como variable subyacente del tiempo y el año de entrada en la cohorte como variable de estratificación. En el modelo 2 adicionalmente se ajustó por HTA basal, dislipemia, DT2, hábito tabáquico (actual, pasado, nunca fumador), antecedentes familiares de ECV, ingesta energética (en cuartiles), actividad física (en cuartiles), IMC (en cuartiles), nivel educativo (4 categorías), y antecedentes personales de otras ECVs (fibrilación auricular, aneurisma aórtico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial periférica, enfermedad valvular cardiaca, marcapasos). Finalmente, en el modelo 3 se añadieron como variables de ajuste el hábito de picar entre horas, el seguimiento de dietas específicas, las horas sentado a lo largo del día (en cuartiles) y las horas viendo la televisión (cuartiles).

Se realizaron test de tendencia lineal asignando a cada categoría del IID la mediana de su respectivo cuartil y se utilizó este valor en modelos de Cox descritos anteriormente.

La relación entre los cuartiles sucesivos del IID y la incidencia a los 2 años de HTA o hipercolesterolemia se realizó con modelos de regresión logística multivariable. Para minimizar el sesgo de causalidad inversa, se excluyó en este análisis a los participantes que señalaron basalmente tener alguna ECV, DT2, HTA, hipercolesterolemia, ser seguidores de dietas específicas y a aquellos con un cambio ponderal mayor de 5Kg de peso en los 5 años anteriores al cuestionario basal. Estos dos últimos criterios de exclusión se utilizaron para evitar la posibilidad de que la dieta basal (y por lo tanto el IID) fuera menos inflamatoria debido a la prescripción de dietas específicas por problemas de salud o con la intención de bajar de peso.

Se realizaron curvas de Nelson-Aalen para describir la incidencia de ECV durante el seguimiento en los diferentes cuartiles de IID. Estas curvas se ajustaron por sexo, edad, HTA, dislipemia, DT2, hábito tabáquico, historia familiar de ECV e ingesta calórica. Para realizar este ajuste se utilizó como método ponderación el inverso de la varianza.

También se valoró si el efecto protector de la dieta mediterránea en las ECVs estaba mediado por un efecto antiinflamatorio. Para ello se calcularon los residuales del IID utilizando la escala de Trichopoulou de adhesión a dieta mediterránea como variable dependiente. Posteriormente se estimó la HR y el IC al 95% para eventos cardiovasculares utilizando el cuartil más bajo de residuales del IID como valor de referencia. Igualmente se calculó el coeficiente de correlación de

Pearson y el IC al 95% entre la puntuación de Trichopoulou y el IID para valorar el grado de solapamiento (relación inversa) entre ambos índices dietéticos.

Adicionalmente se realizaron análisis por subgrupos según el sexo y el IMC (punto de corte en  $25\text{Kg/m}^2$ ), y se valoró la existencia de una modificación del efecto por estas variables mediante el test de razón de verosimilitud. Para ello se compararon dos modelos, uno con todas las covariables y otro adicionalmente con el término de interacción (producto de la variable sexo o IMC con la variable IID).

Como análisis de sensibilidad se estimaron las HRs bajo diferentes condiciones: 1) con exclusión de eventos ocurridos precozmente tras el inicio del estudio ( $<1$  mes y  $<3$  meses); 2) con inclusión de eventos cardiovasculares ocurridos en los primero 5 años de seguimiento (para minimizar el efecto de posibles cambios dietéticos a lo largo de los años); 3) con diferentes valores de corte para la ingesta energética; 4) con exclusión de participantes con uso habitual de aspirina; y 5) con exclusión de participantes con otras patologías cardiovasculares al inicio del estudio.

Todos los valores p calculador fueron a 2 colas y el grado de significación se fijó a una  $p<0,05$ . El análisis estadístico se realizó con STATA/SE versión 12.

### **3.4 Índice inflamatorio de la dieta y eventos cardiovasculares en el ensayo**

#### **PREDIMED**

##### **3.4.1 Población de estudio**

De los 7447 participantes reclutados en el estudio PREDIMED entre el año 2003 y 2009, se excluyeron 78 participantes que no completaron el cuestionario

basal de frecuencia de consumo de alimentos, 153 participantes con una ingesta energética fuera de límites predefinidos (800 y 4000 Kcal/día para hombres y 500 a 3500 Kcal/día para mujeres) y 47 participantes con seguimiento menor de 1 año. La muestra final para el presente análisis fue de 7169 participantes.

Los participantes se dividieron en 4 grupos según el cuartil de su IID. El tamaño muestral de cada cuartil se estimó en 1605 participantes suponiendo un error alfa de 0,05, un riesgo relativo de 0,6, un riesgo absoluto (incidencia acumulada) de 4% como media de 2 cuartiles (3% en el cuartil basal y 5 % en el cuartil más alto) y una potencia estadística del 80%. Se comprobó que esta cifra estaba cubierta para cada uno de los 4 cuartiles.

### **3.4.2 Definición de evento**

El evento primario se definió como una combinación de muerte de origen cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus no mortal. Se obtuvo la información a través de los propios participantes, los médicos de atención primaria de los participantes, la revisión anual de las historias clínicas y la revisión del registro nacional de defunción. Los informes clínicos de los participantes que desarrollaron algún evento fueron revisados por un equipo médico desconocedor de la aleatorización del estudio. Se incluyeron únicamente aquellos eventos confirmados que se produjeron entre el 1 de octubre de 2003 y diciembre de 2010.

### 3.4.3. Análisis estadístico

Se calculó la media y desviación estándar para variables cuantitativas y el porcentaje para las variables cualitativas en cada cuartil de exposición del IID.

Se realizaron curvas de Nelson-Aalen para describir la incidencia de ECV durante el seguimiento según los terciles de IID.

Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estimar la HR (IC 95%) de ECV. El seguimiento se definió como el tiempo transcurrido desde el reclutamiento hasta la última visita, el evento cardiovascular o la muerte (aquél que ocurriese primero). Los modelos de regresión se estratificaron por centro y grupo de intervención. Para controlar por posibles factores de confusión se realizaron diferentes grados de ajuste: 1) por edad y sexo, y 2) por factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo el sobrepeso/obesidad, el índice cintura-altura, ingesta energética total (cuartiles), hábito tabáquico (actual, pasado, nunca fumador), antecedentes familiares de ECV prematura, DT2, HTA, dislipemia, actividad física (en cuartiles) y nivel educativo. En ambos casos se estratificó por grupo de intervención y centro utilizando la opción *strata* en Stata y errores estándar robustos.

Se comprobó si la dieta mediterránea modificaba del efecto del IID sobre la ECV. Para ello se calculó el producto entre el grupo de intervención en el estudio PREDIMED (dieta mediterránea o grupo control) y el IID en dos categorías, utilizando la mediana como punto de corte. La significación estadística se calculó mediante el test de razón de verosimilitud.

Todos los valores P se calcularon a 2 colas y el nivel de significación se fijó a una p<0,005. El análisis se realizó con STATA/SE versión 12.

### **3.5 Índice inflamatorio de la dieta y mortalidad global en 2 cohortes españolas. Estudios SUN y PREDIMED.**

#### **3.5.1 Población a estudio**

En diciembre de 2016 la cohorte SUN contaba con 22566 participantes. Se eliminaron aquellos participantes con menos de 2 años y 9 meses de seguimiento, participantes con antecedentes de cáncer, ECV o DT2, aquellos con una ingesta energética fuera de valores predefinidos (hombres:<400 o >6000 Kcal/día; mujeres: <400 o >5000 Kcal diarias) y en los que no se pudiera calcular el IID. El número final de participantes a analizar fue de 18,566 (grado de retención de 91,15%).

En cuanto al estudio PREDIMED se excluyeron los participantes que no cumplían con los valores de ingesta calórica preestablecidos (hombres 800-6000Kcal/día; mujeres 500-5000Kcal/día), aquellos participantes sin seguimiento (2,4%) y los que tuvieran antecedentes de cáncer. El número final de participantes fue de 6790.

Para la realización del metanálisis se incluyeron los resultados del estudio SUN y Predimed y otros 10 estudios prospectivos relacionando el IID con la mortalidad<sup>125,151-159</sup>.

#### **3.5.2 Análisis estadístico**

El tamaño muestral se estimó a 2 colas con un error alfa de 0,05, un riesgo relativo de 1,5 entre cuartiles extremos del IID, un riesgo absoluto de 2,25% como

media de ambas cohortes y una potencia estadística de 0,80. Bajo estas condiciones el tamaño muestral era de 4480 participantes en cada cuartil extremo, condición que se cumplía con el número de participantes de la cohorte SUN.

Para comparar el consumo de cada parámetro nutricional entre cuartiles extremos del IID se calcularon los valores Z del consumo de cada grupo nutricional. Se usó el análisis de la covarianza para comparar las medias de esos valores Z entre los cuartiles extremos después de ajustar por edad, sexo, IMC, ingesta calórica. Por tanto, estas medias se pueden interpretar como el número de desviaciones estándar que separa la media del respectivo cuartil de la media global de la cohorte.

Se realizaron modelos de regresión de Cox para obtener las HR y el IC al 95% de la relación entre categorías del IID basal (utilizando el cuartil más bajo como categoría de referencia) y la muerte durante el seguimiento. Se realizaron varios grados de ajuste; Se ajustó por 1) con edad como variable subyacente del tiempo, 2) con ajuste adicional por sexo, 3) modelo más completo ajustado por los siguientes potenciales factores de confusión: edad, sexo, IMC, estado civil, nivel educativo, antecedentes familiares de ECV precoz, historia familiar de DT2, hábito tabáquico, hipercolesterolemia, HTA, actividad física, ingesta de alcohol e ingesta calórica. En la cohorte SUN se estratificó por año de reclutamiento y se utilizó la edad como variable subyacente del tiempo. En la cohorte PREDIMED se estratificó por centro y grupo de intervención y el tiempo desde la aleatorización fue variable subyacente del tiempo. Se comprobó la proporcionalidad de los hazards utilizando el método de los residuales de Schoenfeld. Se realizaron test de tendencia lineal en los diferentes cuartiles asignando la mediana a cada cuartil del IID y utilizándola como variable continua. Se realizaron análisis estratificados por sexo, edad, IMC,

hábito tabáquico y adhesión al patrón de dieta mediterránea. Se realizó también un análisis estratificado según el grupo aleatorizado en el estudio PREDIMED.

Se realizaron modelos separados para las cohortes SUN y PREDIMED para valorar la asociación entre IID y mortalidad global. Posteriormente se unieron ambos estimadores utilizando un método de efectos aleatorios (método de DerSimonian y Laird) para metanálisis. Sin embargo, la p de tendencia lineal a lo largo de los diferentes cuartiles del IID se calculó uniendo directamente los datos de ambas cohortes y ajustándolos por los factores de confusión considerados en ambas cohortes. Se realizaron análisis de respuesta no lineal dosis-respuesta utilizando splines cúbicos de 3 puntos.

Se combinaron los datos de las HR de cohortes anteriores con estas dos cohortes utilizando el método de efectos aleatorios.

Se utilizaron modelos de ANCOVA para valorar la asociación entre consumo de alimentos (estandarizados a valores Z) y cuartiles extremos del IID realizando ajustes adicionales por edad, sexo, IMC, e ingesta energética.

Los análisis se realizaron con STATA versión 14.0.



## **IV. RESULTADOS**



**1. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA, AUMENTO DE PESO E INCIDENCIA DE SOBREPESO/OBESIDAD EN LA COHORTE SUN (ver Ramallal R et al, *Obesity* en Anexo 1)**

El número final de participantes analizados fue de 7027. En la tabla 2 se muestran las características basales de los participantes según cuartiles del IID. La edad media fue de 37,4 años (DE: 10,5 años) y la media del IMC basal fue de 21,9 Kg/m<sup>2</sup> (DE 1,9 kg/m<sup>2</sup>). Se puede observar que la edad, la actividad física, la hiperlipemia, la ingesta calórica, el consumo de alcohol y el grado de adhesión a un patrón de dieta mediterránea disminuían al aumentar los cuartiles del IID. La proporción de hombres y fumadores activos era más alta en el grupo de dieta más inflamatoria.

**1.1 IID y cambio ponderal**

El incremento de peso anual (gramos/año) aumentó progresivamente en los diferentes cuartiles de IID. Después de ajustar por posibles factores de confusión se constató que el incremento de peso anual de los participantes en el cuartil de dieta más proinflamatoria fue 57,3 gramos más (IC 95% 12,5-102,1) que en el cuartil más bajo (tabla 3).

**Tabla 2. Características basales de los participantes según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles del Índice Inflamatorio de la Dieta				Valor P
	C1 Más anti- inflamatorio	C2	C3	C4 Más pro- inflamatorio	
	Mediana IID (min, max)	-3,1 (-5,1, -2,5)	-2,1 (-2,49, -1,7)	-1,3 (-1,69, -0,6)	0,6 (-0,59, 4,0)
n	1757	1757	1757	1756	
Edad (años)	39,1 (11,0)	38,0 (10,6)	37,6 (10,1)	35,6 (9,9)	<0,001
Sexo (% hombres),	34,2	30,4	34,4	42,8	<0,001
Estado civil (%)					
Casado	46,8	45,2	48,1	52,3	0,003
Índice masa corporal(Kg/m <sup>2</sup> )	21,9 (1,9)	21,8 (1,9)	21,8 (1,9)	21,9 (2,0)	0,27
Prevalencia enfermedad basal (%)					
Depresión	10,2	10,1	8,8	8,9	0,32
Hipertensión	4,1	3,5	2,6	3,3	0,073
Hiperlipemia	22,5	19,9	19,7	18,4	0,023
Actividad física (METs-h/semana)	28,9 (29,8)	22,5 (22,1)	22,0 (21,0)	19,3 (21,0)	<0,001
Hábito tabáquico (%)					<0,001
Ex-nunca	27,9	25,1	24,5	23,0	
Fumador actual	17,3	20,8	22,3	25,6	
Tiempo sedestación (h/d)	5,0 (2,0)	5,2 (2,1)	5,3 (2,0)	5,4 (2,0)	<0,001
Tiempo viendo TV (h/d)	1,5 (1,2)	1,5 (1,2)	1,5 (1,2)	1,6 (1,1)	0,039
Siesta (%)	52,8	52,0	50,3	48,8	0,09
Ingesta calorías (kcal/d)	2752 (564)	2522 (544)	2313 (503)	1949 (527)	<0,001
Ingesta alcohol (g/d)	7,0 (10,0)	5,7 (8,1)	5,6 (7,4)	5,4 (7,6)	<0,001
Adhesión a dieta mediterránea (1 a 9 puntos)	5,2 (1,5)	4,4 (1,5)	3,6 (1,5)	2,7 (1,4)	<0,001
Picar entre horas (%)	29,1	29,4	30,0	31,8	0,30
Dietas especiales (%)	6,4	4,9	5,2	4,0	0,014
Consumo de fármacos (%)					
Añalgésicos	9,7	10,3	10,8	9,6	0,58
Antidepresivos	4,1	5,9	5,6	5,3	0,08
/ansiolíticos					
Antihipertensivos	2,2	1,4	1,5	1,4	0,23
Ingesta de proteínas, (% calorías)	18,0 (3,1)	17,9 (2,9)	17,8 (2,8)	17,6 (3,6)	<0,001
Ingesta de grasas (% calorías)	35,4 (6,7)	35,4 (6,2)	36,6 (6,0)	38,5 (6,7)	<0,001
Ingesta de carbohidratos (% calorías)	44,7 (7,2)	45,1 (6,7)	43,9 (6,8)	41,9 (7,6)	<0,001

Media (DE) o %

**Tabla 3. Cambio de peso anual (gramos/año) según cuartiles del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles de Índice Inflamatorio de la Dieta				P
	C1 Más antiinflamatorio	C2	C3	C4 Más proinflamatorio	
Aumento de peso anual (g), media ajustada (**) (IC 95%)	207,2 (178,0 a 236,4)	204,6 (177,1 a 232,2)	220,7 (193,2 a 248,1)	264,5 (234,5 a 294,5)	
Basal	0 (ref)	1,8 (-37,0 a 40,6)	18,7 (-20,1 a 57,5)	62,4 (23,6 a 101,1)	0,001
Ajustada por edad y sexo	0 (ref)	0,2 (-38,6 a 38,9)	11,7 (-27,1 a 50,6)	48,9 (9,8 a 88,0)	0,007
Ajuste multivariable <sup>1</sup>	0 (ref)	-0,7 (-39,8 a 38,4)	15,9 (-24,9 a 56,7)	59,9 (15,1 a 104,7)	0,004
Ajuste multivariable <sup>2</sup>	0 (ref)	-2,6 (-41,8 a 36,5)	13,4 (-27,4 a 54,2)	57,3 (12,5 a 102,1)	0,006

\*\*Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal basal, actividad física (cuartiles), tiempo consumido viendo la TV (cuartiles), tiempo de sedestación (cuartiles), hábito tabáquico, hábito de picar entre horas, seguir dietas especiales, antecedentes familiares de obesidad (padres), ingesta calórica (cuartiles), depresión (basal o incidente), consumo de analgésicos, antidepresivos/ansiolíticos, antihipertensivos, ingesta de alcohol (continua).

1 Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal basal , actividad física (cuartiles), tiempo consumido viendo la TV, tiempo de sedestación (cuartiles), hábito tabáquico, hábito de picar entre horas, seguir dietas especiales, antecedentes familiares de obesidad (padres), ingesta calórica (cuartiles), siesta, depresión (basal o incidente), ingesta de alcohol (continua).

2 Ajuste adicional por utilización de analgésicos, antidepresivos/ansiolíticos, antihipertensivos.

## 1.2 IID e incidencia de sobrepeso u obesidad

A lo largo de 8,1 años de seguimiento (mediana), se observaron 1433 nuevos casos de sobrepeso u obesidad (1409 de sobrepeso y 24 de obesidad). Se encontró una asociación lineal entre el IID y el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad. No se encontraron cambios relevantes cuando se repitieron los análisis utilizando el IID y la ingesta energética obtenida a los 10 años de seguimiento (tabla 4).

Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad para valorar la consistencia de nuestros resultados. La asociación disminuyó ligeramente al utilizar límites energéticos más bajos o excluyendo participantes con depresión al inicio del estudio. La asociación se hizo más fuerte al reducir el periodo de seguimiento a 5 años (HR=1,53; IC 95% 1,17-2,01). No hubo variaciones significativas al utilizar diferentes criterios de exclusión (tabla 5).

**Tabla 4. Hazard ratio e intervalo de confianza al 95% de la incidencia de sobrepeso/obesidad en relación al índice inflamatorio de la dieta . Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles de Índice Inflamatorio de la dieta				P tendencia lineal
	C1 Más antiinflamatorio	C2	C3	C4 Más proinflamatorio	
Casos	339	344	353	392	
Personas-año de seguimiento	13681	13685	13583	13763	
Casos / 100 personas-año	2,48	2,51	2,63	2,85	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1,05 (0,91-1,22)	1,12 (0,97-1,30)	1,24 (1,07-1,43)	0,002
Medidas repetidas	1 (ref)	1,02 (0,88-1,19)	1,14 (0,99-1,33)	1,23 (1,07-1,43)	0,001
HR ajustada por sexo <sup>1</sup>	1 (ref)	1,08 (0,93-1,25)	1,11 (0,96-1,29)	1,16 (1,00-1,34)	0,051
Medidas repetidas	1 (ref)	1,05 (0,90-1,21)	1,14 (0,99-1,32)	1,14 (0,99-1,32)	0,047
HR con ajuste multivariable <sup>1,2</sup>	1 (ref)	1,21 (1,02-1,44)	1,24 (1,04-1,50)	1,33 (1,09-1,61)	0,009
Medidas repetidas	1 (ref)	1,16 (0,98-1,38)	1,31 (1,10-1,56)	1,32 (1,09-1,59)	0,004
HR con ajuste multivariable <sup>1,3</sup>	1 (ref)	1,21 (1,01-1,44)	1,24 (1,03-1,49)	1,32 (1,08-1,60)	0,011
Medidas repetidas	1 (ref)	1,16 (0,98-1,38)	1,31 (1,10-1,56)	1,32 (1,09-1,59)	0,004

<sup>1</sup>edad como variable subrogada del tiempo.

<sup>2</sup>Ajustada por sexo edad, índice de masa corporal basal, actividad física (cuartiles), tiempo viendo TV (cuartiles), tiempo de sedestación (cuartiles), hábito tabáquico, picar entre horas, seguimiento de dietas especiales, antecedentes familiares de obesidad (padres), siesta, consumo calórico (cuartiles), depresión, consumo alcohol (continua).

<sup>3</sup>Ajuste adicional por: consumo de analgésicos, antidepresivos/ansiolíticos,y antihipertensivos.

**Tabla 5. Análisis de sensibilidad. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de sobre peso/obesidad entre cuartiles extremos de índice inflamatorio\*. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Casos	N	C4 vs. C1 (ref.)	P tendencia lineal †
Límites de energía: percentiles 1% a 99%	1533	7625	1,22 (1,00-1,47)	0,061
Excluyendo participantes con IMC<18,5	1431	6714	1,36 (1,11-1,65)	0,003
Excluyendo mujeres postmenopáusicas	1254	5829	1,31 (1,05-1,63)	0,007
Excluyendo participantes con depresión	1247	6175	1,20 (0,96-1,49)	0,104
Restringiendo seguimiento a 5 años	742	7027	1,53 (1,17-2,01)	0,002
Incluyendo participantes de mayor edad	1457	7113	1,27 (1,05-1,54)	0,029

C1: cuartil 1; C4: cuartil 4; IMC: índice de masa corporal;

\* Ajustado por sexo, edad, IMC, actividad física (cuartiles), tiempo viendo TV (cuartiles), tiempo de sedestación (cuartiles), hábito tabáquico, picar entre horas, seguimiento de dietas específicas, antecedentes familiares de obesidad (padres), ingesta calórica (cuartiles), depresión, siesta, consumo alcohol (continua). Edad como variable subrogada del tiempo.

† A lo largo de los 4 cuartiles.

La tabla 6 muestra el análisis por subgrupos de la relación entre el IID y el riesgo de sobre peso y obesidad. Ninguna de las interacciones analizadas fue significativa.

**Tabla 6 Análisis por subgrupos. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de sobre peso/obesidad entre cuartiles extremos de índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Casos	N	C4 vs. C1 (ref.)	P tendencia lineal †	P interacción
<b>SEXO<sup>1</sup></b>					
Hombre	812	2492	1,22 (0,86-1,72)	0,338	0,949
Mujer	621	4535	1,41 (0,99-2,01)	0,082	
<b>EDAD<sup>2</sup></b>					
≤40 años	718	4112	1,51 (1,12-2,03)	0,007	0,641
>40 años	715	2915	1,51 (1,09-2,07)	0,030	
<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>					
Activo	349	1512	1,21 (0,61-2,38)	0,837	0,718
Nunca o ex fumador	1,084	5515	1,37 (1,10-1,72)	0,006	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE OBESIDAD</b>					
No	1,086	5625	1,31 (1,03-1,66)	0,103	0,996
Si	347	1402	1,81 (0,92-3,56)	0,093	
<b>CONSUMO CALÓRICO</b>					
≤2000Kcal	373	1938	1,65 (0,99-2,77)	0,062	0,360
>2000Kcal	1060	5089	1,22 (0,98-1,52)	0,325	

1 Ajustado por edad, IMC, actividad física (cuartiles), tiempo viendo TV, tiempo de sedestación, hábito tabáquico, picar entre horas, seguimiento de dietas específicas, antecedentes familiares de obesidad (padres), ingesta calórica (cuartiles), depresión, siesta, ingesta de alcohol. Edad como variable subrogada del tiempo

2 Ajuste adicional por sexo

3 Ajustado por sexo, edad, IMC, actividad física (cuartiles), tiempo viendo TV, tiempo de sedestación, picar entre horas, seguimiento de dietas específicas, antecedentes familiares de obesidad (padres), ingesta calórica (cuartiles), depresión, siesta, ingesta de alcohol. Edad como variable subrogada del tiempo

† A lo largo de los 4 cuartiles

## 2. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA, DIABETES, HIPERTENSIÓN E HIPERCOLESTEROLEMIA

Después de las exclusiones realizadas, se incluyeron 18698 participantes para el análisis de DT2, 15323 participantes para el análisis de HTA y 14346 participantes para el análisis de hipercolesterolemia de los 22566 participantes del estudio SUN reclutados hasta la fecha. La tasa de retención fue de 90,9%, 91,1% y 90,7% respectivamente.

Las tablas 7a, 7b y 7c muestran las características basales principales de los participantes según el cuartil de adhesión al IID.

Se registraron 130 casos de DT2 incidente en 188519 personas-año de seguimiento; 1526 casos de HTA incidente en 147679 personas-año de seguimiento y 2647 casos incidentes de hipercolesterolemia en 132145 personas-año de seguimiento. Se identificó una asociación significativa entre los cuartiles de IID y el riesgo de desarrollar DT2 o HTA en los modelos basales. Esta asociación desapareció al ajustar por potenciales factores de confusión. Se identificó una asociación significativa entre cuartiles progresivos de IID (mayor potencial inflamatorio) y el riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que se mantuvo al realizar ajustes por potenciales factores de confusión. Los participantes en el cuartil más alto de IID (dieta más proinflamatoria) tuvieron un aumento relativo del riesgo de 19% respecto a los participantes en el cuartil más bajo de IID (tabla 8).

**Tabla 7a. Características basales de los participantes ajustadas por edad y sexo según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta en al análisis del riesgo de DT2. Proyecto SUN (1999-2016)**

	C1 Más anti- inflamatorio	C2	C3	C4 Más Pro- inflamatorio
N	<b>4675</b>	<b>4674</b>	<b>4675</b>	<b>4674</b>
Mediana IID	-3,3	-1,8	-0,5	1,5
(min, max)	(-6,52, -2,39)	(-2,38 -1,19)	(-1,18, 0,24)	(-0,23, 5,61)
Edad (años)	37,0 (11,9)	36,6 (11,8)	36,9 (11,5)	37,3 (12,3)
Sexo (% Hombres)	37,4	38,4	38,5	38,1
Estado Civil (%)				
Casado	47,1	50,2	50,5	50,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 (3,4)	23,5 (3,5)	23,4 (3,4)	23,3 (3,6)
Antecedentes personales (%)				
Hipertensión	10,4	9,1	9,2	9,3
Hipercolesterolemia	20,6	19,6	19,3	17,6
Actividad física (METs-h/semana)	32,6 (28,8)	28,1 (24,6)	25,1 (21,7)	22,7 (20,6)
Hábito tabáquico (%)				
Ex fumador	24,6	25,5	23,5	21,9
Fumador activo	23,1	24,5	25,2	30,1
Tiempo sedestación (h/d)	5,1 (2,1)	5,2 (2,1)	5,3 (2,1)	5,4 (2,1)
Tiempo viendo TV (h/d)	1,5 (1,1)	1,6 (1,2)	1,6 (1,2)	1,7 (1,2)
Siesta (%)	55,1	55,0	53,4	53,3
Ingesta de calórica (kcal/d)	2359 (736)	2433 (740)	2511 (751)	2650 (858)
Ingesta de alcohol (g)	6,7 (9,6)	6,7 (9,9)	6,5 (10,5)	6,5 (11,3)
Adhesión a dieta mediterránea (1 a 9 puntos)	5,5 (1,5)	4,7 (1,5)	3,9 (1,5)	3,0 (1,4)
Picar entre horas (%)	29,8	32,5	35,4	40,7
Dietas especiales (%)	12,2	8,1	5,3	3,8
Índice glucémico	50,4 (4,4)	51,6 (4,4)	52,6 (4,4)	54,2 (4,7)
Ingesta proteínas (% calorías)	18,7 (3,3)	18,5 (3,2)	17,9 (3,0)	16,8 (3,9)
Ingesta de grasas (% calorías)	33,1 (6,1)	35,7 (5,9)	38,0 (5,8)	40,0 (6,7)
Ingesta de carbohidratos (% calorías)	46,1 (7,3)	43,8 (7,2)	42,3 (6,9)	41,4 (7,9)

Media (DE) o %. IMC: índice de masa corporal

**Tabla 7b. Características basales de los participantes ajustadas por edad y sexo según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta en al análisis del riesgo de HTA. Proyecto SUN (1999-2016)**

	C1 Más anti- inflamatorio	C2	C3	C4 Más Pro- inflamatorio
N	<b>3831</b>	<b>3831</b>	<b>3831</b>	<b>3830</b>
Mediana IID (min, max)	-3,2 (-6,52, -2,35)	-1,7 (-2,34 -1,16)	-0,5 (-1,15, -0,27)	1,6 (-0,23, 5,61)
Edad (años)	35,2 (10,9)	35,1 (10,7)	35,1 (10,5)	35,4 (11,0)
Sexo (% Hombres)	31,3	32,2	32,2	32,0
Estado Civil (%)				
Casado	43,8	46,1	46,9	46,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,9 (3,2)	23,0 (3,2)	23,0 (3,1)	22,8 (3,4)
Antecedentes personales (%)				
Hipercolesterolemia	17,1	15,6	15,4	13,7
Actividad física (METs-h/semana)	32,9 (29,0)	27,9 (24,1)	25,1 (21,6)	22,3 (20,0)
Hábito tabáquico (%)				
Ex fumador	22,5	23,1	21,2	20,0
Fumador activo	23,2	25,8	26,2	30,6
Tiempo sedestación (h/d)	5,1 (2,0)	5,2 (2,1)	5,3 (2,1)	5,4 (2,1)
Tiempo viendo TV (h/d)	1,5 (1,1)	1,6 (1,2)	1,6 (1,2)	1,7 (1,2)
Siesta (%)	53,7	54,0	52,4	52,0
Ingesta de calórica (kcal/d)	2368 (738)	2439 (727)	2511 (738)	2638 (844)
Ingesta de alcohol (g)	6,1 (9,1)	5,9 (8,4)	5,9 (9,2)	5,6 (9,1)
Adhesión a dieta mediterránea (1 a 9 puntos)	5,5 (1,5)	4,7 (1,5)	3,9 (1,5)	3,0 (1,4)
Picar entre horas (%)	30,4	32,7	36,3	42,3
Dietas especiales (%)	11,5	7,5	4,8	3,1
Índice glucémico	50,4 (4,4)	51,5 (4,4)	52,6 (4,3)	54,3 (4,4)
Ingesta proteínas (% calorías)	18,7 (3,3)	18,4 (3,2)	17,9 (3,0)	16,8 (3,8)
Ingesta de grasas (% calorías)	33,2 (6,1)	36,0 (5,9)	38,2 (5,7)	40,2 (6,5)
Ingesta de carbohidratos (% calorías)	46,2 (7,2)	43,8 (7,1)	42,2 (6,8)	41,4 (7,8)

Media (DE) o %. IMC: índice de masa corporal

**Tabla 7c. Características basales de los participantes ajustadas por edad y sexo según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta en al análisis del riesgo de hipercolesterolemia. Proyecto SUN (1999-2016)**

	C1 Más anti- inflamatorio	C2	C3	C4 Más Pro- inflamatorio
N	<b>3,587</b>	<b>3,596</b>	<b>3,587</b>	<b>3,586</b>
Mediana IID	-3,2	-1,7	-0,4	1,6
(min, max)	(-6,52, -2,32)	(-2,31, -1,10)	(-1,09, -0,35)	(-0,34, 5,61)
Edad (años)	34,9 (11,2)	34,8 (10,8)	34,8 (11,0)	35,0 (11,3)
Sexo (% Hombres)	25,8	28,0	35,9	47,2
Estado Civil (%)				
Casado	47,2	46,5	51,5	58,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,0 (3,3)	23,1 (3,3)	23,1 (3,2)	22,9 (3,4)
Antecedentes personales (%)				
Hipertensión	15,3	12,7	13,7	12,5
Actividad física (METs-h/semana)	32,9 (29,8)	28,4 (24,9)	25,1 (21,7)	22,7 (20,7)
Hábito tabáquico (%)				
Ex fumador	24,2	24,3	19,7	16,9
Fumador activo	23,5	25,6	26,3	30,1
Tiempo sedestación (h/d)	5,1 (2,1)	5,2 (2,0)	5,3 (2,0)	5,4 (2,1)
Tiempo viendo TV (h/d)	1,5 (1,1)	1,5 (1,2)	1,6 (1,2)	1,7 (1,2)
Siesta (%)	54,4	53,8	51,7	50,7
Ingesta de calórica (kcal/d)	2387 (744)	2445 (739)	2534 (746)	2666 (855)
Ingesta de alcohol (g)	6,1 (8,8)	6,1 (8,9)	6,0 (8,9)	5,7 (9,4)
Adhesión a dieta mediterránea (1 a 9 puntos)	5,5 (1,5)	4,6 (1,5)	3,9 (1,5)	2,9 (1,4)
Picar entre horas (%)	30,3	32,4	36,6	43,1
Dietas especiales (%)	11,5	7,6	4,8	2,8
Índice glucémico	50,4 (4,4)	51,6 (4,4)	52,7 (4,3)	54,3 (5,3)
Ingesta proteínas (% calorías)	18,7 (3,3)	18,4 (3,2)	17,8 (2,9)	16,8 (3,7)
Ingesta de grasas (% calorías)	33,3 (6,1)	36,1 (5,8)	38,3 (5,8)	40,3 (6,6)
Ingesta de carbohidratos (% calorías)	46,1 (7,3)	43,6 (7,0)	42,2 (6,9)	41,3 (7,5)

Media (DE) o %. IMC: índice de masa corporal

**Tabla 8. Hazard ratios (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de DT2, hipertensión e hipercolesterolemia según el índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2016).**

	Cuartiles de índice inflamatorio de la dieta				P tendencia lineal
	C1 Más proinflamatorio	C2	C3	C4 Más antiinflamatorio	
<b>Diabetes Mellitus</b>					
Casos/ Personas-años de seguimiento	30/45582	35/46427	34/47649	31/48861	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1,42 (0,88-2,31)	1,64 (1,01-2,67)	1,93 (1,16-3,20)	0,007
HR ajustada por sexo <sup>1</sup>	1 (ref)	1,37 (0,84-2,22)	1,51 (0,93-2,43)	1,63 (0,97-2,72)	0,054
HR ajuste multivariable <sup>1,2</sup>	1 (ref)	1,18 (0,71-1,97)	1,30 (0,77-2,20)	1,37 (0,77-2,42)	0,264
<b>Hipertensión</b>					
Casos/ Personas-años de seguimiento	404/35357	382/36542	361/37374	379/38406	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1,01 (0,87-1,16)	1,03 (0,89-1,19)	1,21 (1,05-1,40)	0,737
HR ajustadas por sexo <sup>1</sup>	1 (ref)	0,99 (0,86-1,13)	0,96 (0,83-1,11)	1,06 (0,92-1,23)	0,541
HR ajuste multivariable <sup>1,2</sup>	1 (ref)	0,94 (0,82-1,09)	0,93 (0,80-1,08)	1,02 (0,87-1,20)	0,300
<b>Hipercolesterolemia</b>					
Casos/ Personas-años de seguimiento	644/31796	667/32711	692/33114	644/34524	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1,08 (0,97-1,20)	1,15 (1,03-1,28)	1,12 (1,00-1,25)	0,033
HR ajustadas por sexo <sup>1</sup>	1 (ref)	1,08 (0,97-1,20)	1,15 (1,03-1,28)	1,12 (1,00-1,26)	0,031
HR ajuste multivariable <sup>1,2</sup>	1 (ref)	1,09 (0,97-1,21)	1,17 (1,05-1,31)	1,19 (1,05-1,34)	0,003
<b>Análisis combinado</b>					
Casos/Personas-años de seguimiento	685/26559	729/27504	724/27956	691/28948	
HR basal	1 (ref)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,03-1,27)	1,12 (1,04-1,29)	0,006
HR ajustada por sexo	1 (ref)	1,08 (0,97-1,29)	1,14 (1,00-1,24)	1,12 (0,99-1,23)	0,075
HR con ajuste multivariable	1 (ref)	1,07 (0,96-1,19)	1,13 (1,01-1,26)	1,19 (1,02-1,20)	0,016

1: Edad como variable subyacente del tiempo

2: Ajuste adicional por ingesta calórica (cuartiles), hábito tabáquico (actual, ex-fumador, nunca fumador) actividad física (cuartiles), estado civil, consumo de alcohol, índice de masa corporal como término cuadrático, índice glucémico, hipercolesterolemia (según desenlace a estudio), HTA (según desenlace a estudio), antecedentes familiares de HTA (según desenlace a estudio), antecedentes familiares de hipercolesterolemia (según desenlace a estudio).

Se realizó análisis por subgrupos para valorar la posible interacción entre cuartiles del IID y el riesgo de desarrollar DT2, HTA e hipercolesterolemia en situaciones potencialmente modificadoras de la inflamación. Así, se valoró la interacción entre cuartiles extremos del IID y los eventos descritos diferenciando por IMC ( $<30$  vs  $\geq 30$ ), sexo, hábito tabáquico (fumador activo frente a nunca o ex-fumador) y actividad física ( $<20$  METS-h/s frente a  $\geq 20$  METS-h/s). Los resultados se muestran en las tablas 9a-9c.

**Tabla 9a. Análisis por subgrupos. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de diabetes entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2016).**

	Casos	N	C4 vs C1 (ref)	P interacción
<b>DIABETES MELLITUS</b>				
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>				
$\geq 30$	43	831	1,22 (0,46-3,26)	0,618
$<30$	87	17867	1,32 (0,65-2,70)	
<b>SEXO</b>				
Hombre	98	7211	1,60 (0,83-3,10)	0,470
Mujer	32	11487	1,83 (0,51-6,50)	
<b>HABITO TABAQUICO</b>				
Activo	39	4800	2,35 (0,92-6,00)	0,022
Nunca o ex-fumador	91	13898	0,94 (0,43-2,02)	
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>				
$\geq 20$ METS-h/s	48	9547	1,23 (0,45-3,36)	0,570
$<20$ METS-h/s	82	9151	1,59 (0,80-3,19)	

**Tabla 9b. Análisis por subgrupos. Hazard ratio (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de hipertensión arterial entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN.**

	Casos	N	C4 vs C1 (ref)	P interacción
<b>HIPERTENSIÓN</b>				
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>				
$\geq 30$	107	432	0,78 (0,41-1,49)	0,582
$<30$	1419	14891	1,07 (0,90-1,26)	
<b>SEXO</b>				
Hombre	784	7211	0,92 (0,73-1,16)	0,155
Mujer	742	10375	1,13 (0,91-1,41)	
<b>HABITO TABAQUICO</b>				
Activo	405	4035	0,69 (0,50-0,93)	0,034
Nunca o ex-fumador	1121	11288	1,11 (0,92-1,34)	
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>				
$\geq 20$ METS-h/s	728	7831	0,93 (0,75-1,17)	0,415
$<20$ METS-h/s	798	7492	1,10 (0,88-1,38)	

**Tabla 9c. Análisis por subgrupos. Hazard ratios (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de hiperlipidemia entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2016).**

	Casos	N	C4 vs C1 (ref)	P interacción
<b>HIPERCOLETEROLEMIA</b>				
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>				
≥30	79	463	0,69 (0,31-1,53)	0,096
<30	2568	13883	1,20 (1,06-1,36)	
<b>SEXO</b>				
Hombre	1042	4912	1,11 (0,91-1,35)	0,988
Mujer	1605	9434	1,22 (1,05-1,43)	
<b>HABITO TABAQUICO</b>				
Activo	728	3780	1,09 (0,85-1,38)	0,842
Nunca o ex-fumador	1919	10566	1,23 (1,07-1,42)	
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>				
≥20 METS-h/s	1317	7335	1,14 (0,86-1,36)	0,425
<20 METS-h/s	1330	7011	1,18 (0,99-1,40)	

### 3. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA COHORTE SUN (ver Ramallal R et al, *Plos One* en Anexo1)

La población final a estudio fue de 18,794 participantes. Se trataba de una población joven (únicamente el 4,5% era mayor de 60 años) con una mayoría de mujeres (61%).

La tabla 10 muestra las características basales más importantes de los participantes según el cuartil de IID. La mediana del IID fue de -1,86 con un rango entre -5,14 (valor más antiinflamatorio) y +3,97 (valor más proinflamatorio). En el último cuartil del IID (valores más proinflamatorios) había una mayor proporción de hombres y fumadores. Por otra parte, se observó que la actividad física, la ingesta total calórica, el consumo de alcohol y la prevalencia de DT2 disminuían al aumentar las categorías del IID.

**Tabla 10. Características basales de los participantes ajustadas por edad y sexo según cuartiles del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014).**

	Cuartiles del Índice Inflamatorio de la Dieta			
	C1 Más anti- inflamatorio	C2	C3	C4 Más pro- inflamatorio
Mediana IID (min, max)	-3,18 (-5,14, -2,68)	-2,27 (-2,68, -1,86)	-1,40 (-1,86, -0,74)	0,30 (-0,74, 3,97)
n	4699	4698	4699	4698
Edad (años)	39,6 (12,5)	38,8 (12,2)	37,6 (11,6)	37,1 (11,5)
Sexo (% Hombres),	37,2	35,1	37,5	47,1
Historia familiar de ECV(%)	14	13,7	14	13,7
Hipertensión (%)	7,4	7,2	6,3	6,8
Hiperlipemia, %	23,4	22,9	22,9	23,4
Diabetes tipo 2 (%)	1,9	1,9	1,6	1,2
Hábito tabáquico (%)				
Nunca fumador	48,6	48,3	46	43,4
Ex fumador	29,2	28,4	29,8	28,5
Fumador actual	19,6	20,7	21,5	25,6
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 (0,4)	23,5 (0,4)	23,5 (0,4)	23,5 (0,4)
Actividad física (METs-h/semana)	26,3 (0,33)	22,7 (0,33)	20,6 (0,33)	17,2 (0,33)
Estado civil (%)				
Soltero	46,9	43,8	41,9	43,4
Casado	47,5	50,7	53,1	51,1
Otro	4,8	4,8	4,3	4,7
Ingesta calórica (kcal/d)	3070 (9,4)	2630 (9,4)	2340 (9,4)	1894 (9,5)
Ingesta de alcohol (g/d)	8,3 (0,15)	6,6 (0,15)	6,3 (0,15)	5,9 (0,15)
Ingesta de grasas (% calorías)	36,1	35,5	36,4	38,4
Saturadas (% calorías)	11,4	11,9	12,8	13,8
Monoinsaturadas (% calorías)	15,5	15,2	15,7	16,5
Poliinsaturadas (% calorías)	5,7	5,1	4,9	5,1

Media (DE) o %

### 3.1 IID y riesgo de eventos cardiovasculares

A lo largo de un seguimiento medio de 8,9 años y 168,112 personas-año en riesgo, ocurrieron un total de 117 casos de ECV (41 infartos de miocardio no mortales, 27 ictus no mortales y 49 fallecimientos de origen cardiovascular). Se observó una relación directa entre el IID y los eventos cardiovasculares, que fue estadísticamente significativa tras ajustar por múltiples posibles factores de confusión (tabla 11).

**Tabla 11. Hazard ratios (intervalo de confianza al 95%) para el riesgo de enfermedad cardiovascular en relación con el índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles del Índice Inflamatorio de la Dieta				P tendencia lineal
	C1 Más antiinflamatorio	C2	C3	C4 Más proinflamatorio	
Casos	24	24	32	37	
Personas-año de seguimiento	41240	42496	42029	42345	
Casos / 1000 personas año	0,58	0,56	0,76	0,87	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1 (0,57-1,79)	1,62 (0,94-2,8)	1,98 (1,16-3,36)	0,003
HR ajustada según el sexo <sup>1</sup>	1 (ref)	1,02 (0,57-1,81)	1,52 (0,88-2,63)	1,75 (1,03-2,98)	0,016
HR con ajuste multivariable <sup>2</sup>	1 (ref)	1,05 (0,58-1,89)	1,75 (0,96-3,18)	1,95 (1,02-3,72)	0,018
HR con ajuste multivariable <sup>3</sup>	1 (ref)	1,05 (0,58-1,9)	1,75 (0,96-3,19)	2,03 (1,06-3,88)	0,017

1: Edad como variable suyacente del tiempo

2: Ajuste adicional por factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, dislipemia, diabetes, hábito tabáquico (3 categorías), antecedentes familiares de eventos cardiovasculares), ingesta calórica (cuartiles), actividad física (cuartiles), índice de masa corporal, nivel educativo, (4 categorías) y otras ECVs (taquicardia, fibrilación auricular, aneurisma aórtico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad vascular periférica, enfermedad valvular, marcapasos)

3: Ajuste adicional por utilización de dietas especiales, hábito de picar entre horas, tiempo medio de sedestación (cuartiles), tiempo medio viendo la televisión (cuartiles).

Los resultados se mantuvieron con una magnitud similar en los diferentes análisis de sensibilidad realizados (tabla 12). Al analizar únicamente aquellos eventos ocurridos en los 5 primeros años de seguimiento la asociación fue más fuerte (HR=3,45; IC 95%: 1,09-3,67) aunque con un número de casos incidente bajo y un intervalo de confianza más amplio

**Tabla 12. Análisis de sensibilidad. Hazard ratios (IC 95%) para el riesgo de ECV entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta<sup>a</sup>. Proyecto SUN (1999-2014).**

	Casos	N	C4 vs C1 (ref)	P tendencia lineal <sup>b</sup>
Excluyendo eventos cardiovasculares ocurridos durante el primer mes de seguimiento	115	19782	1,98 (1,03-3,80)	0,022
Excluyendo eventos cardiovasculares ocurridos durante los primeros 3 meses de seguimiento	113	18790	1,89 (0,98-3,64)	0,033
Incluyendo únicamente aquellos eventos cardiovasculares ocurridos en los 5 primeros años	57	18794	3,45 (1,36-8,79)	0,004
Límites de consumo calórico de Willet <sup>1</sup>	118	19069	2,10 (1,09-4,03)	0,011
Excluyendo participantes con otras patologías cardiovasculares <sup>2</sup>	96	18184	1,99 (0,98-4,00)	0,021
Excluyendo participantes con toma habitual de aspirina	109	18110	1,88 (0,96-3,67)	0,026
Excluyendo participantes con asma	81	15705	2,60 (1,16-5,82)	0,010
Excluyendo participantes que toman antiinflamatorios de forma crónica	104	16488	1,68 (0,84-3,34)	0,064

*a: Edad como variable subyacente del tiempo. Ajustado por sexo, factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, dislipemia, diabetes tipo 2, hábito tabáquico (3 categorías), antecedentes familiares de eventos cardiovasculares), consumo calórico (cuartiles), actividad física (cuartiles), índice de masa corporal (cuartiles), nivel educativo, otras ECVs, seguimiento de dietas especiales, hábito de picar entre horas, tiempo medio de sedestación (cuartiles), tiempo medio viendo la televisión (cuartiles)*

*b: para los 4 cuartiles*

*1: Hombres: 800-4000 Kcal; Mujeres: 500-3500 Kcal*

*2: taquicardia, fibrilación auricular, aneurisma aórtico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad vascular periférica, enfermedad valvular, marcapasos*

Al estratificar por sexo, la HR para eventos cardiovasculares entre cuartiles extremos del IID en hombres fue de 2,49 (IC 95% 1,14-5,04; p tendencia lineal=0,01). Sin embargo, esta asociación no se encontró para las mujeres (HR=0,79; IC 95% 0,17-3,72; p tendencia lineal= 0,99). Esta falta de asociación se puede atribuir al bajo número de eventos de ECV entre las mujeres (22 casos). Esta baja incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres era esperable por las características de esta cohorte en la que las mujeres son más jóvenes que los hombres (la edad media en mujeres era de 35,4 años frente a los 42,6 años en hombres) y dado que las mujeres tienen una menor incidencia de eventos cardiovasculares a edades más jóvenes. No obstante, no se observó una interacción significativa del sexo en la relación entre IID y eventos cardiovasculares (p de

interacción 0,280). En los participantes con sobrepeso u obesidad al inicio del estudio ( $\text{IMC} \geq 25\text{Kg/m}^2$ ), la HR fue de 2,79 (IC 95% 1,14-9,86) y en aquellos sin sobrepeso ni obesidad la HR fue de 1,29 (IC 95% 0,47-3,56), si bien no se observó que hubiese una interacción estadísticamente significativa ( $p$  interacción= 0,470).

### 3.2 IID y riesgo de HTA o hipercolesterolemia

Se analizó la relación entre el IID y otros predictores intermedios de ECV. Se objetivó una asociación estadísticamente significativa entre el IID y la HTA. No se objetivó asociación con la hipercolesterolemia (Tabla 13).

**Tabla 13. Odds ratio (OR) (IC 95%) para la incidencia de hipertensión e hipercolesterolemia a los 2 años de seguimiento en relación al índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles de Índice Inflamatorio de la Dieta				P tendencia lineal
	C1	C2	C3	C4	
	Más anti-inflamatorio			Más pro-inflamatorio	
<b>Hipertensión</b>					
OR ajustadas por sexo y edad	1 (ref)	1,19 (0,82-1,73)	1,61 (1,13-2,30)	1,47 (1,02-2,11)	0,026
OR ajuste multivariable <sup>2</sup>	1 (ref)	1,25 (0,85-1,84)	1,76 (1,19-2,59)	1,67 (1,09-2,57)	0,018
OR ajuste multivariable <sup>3</sup>	1 (ref)	1,26 (0,85-1,85)	1,78 (1,20-2,62)	1,71 (1,11-2,64)	0,013
<b>Hipercolesterolemia</b>					
OR ajustadas por sexo y edad	1 (ref)	1,09 (0,77-1,53)	0,83 (0,57-1,20)	1,19 (0,85-1,68)	0,420
OR ajuste multivariable <sup>2</sup>	1 (ref)	1,02 (0,72-1,46)	0,74 (0,50-1,10)	1,03 (0,69-1,55)	0,980
OR ajuste multivariable <sup>3</sup>	1 (ref)	1,03 (0,72-1,47)	0,74 (0,50-1,10)	1,04 (0,69-1,57)	0,950

1 Excluyendo participantes con diagnóstico basal de diabetes tipo 2, diagnóstico basal de hipertensión o hipercolesterolemia (según la variable estudiada), utilización de dietas especiales y otras enfermedades cardiovasculares (taquicardia, fibrilación auricular, aneurisma aórtico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial periférica, enfermedad valvular cardiaca, marcapasos). Los participantes con aumento ponderal >5Kg en los últimos 5 años fueron excluidos

2 Ajuste adicional por antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, hábito tabáquico, ingesta calórica total (cuartiles), actividad física (cuartiles), índice de masa corporal (cuartiles)

3 Ajuste adicional por: nivel educativo (4 categorías), ingesta total de alcohol (4 categorías), hábito de picar entre horas, tiempo medio de sedestación (cuartiles), tiempo medio viendo la televisión (cuartiles).

### 3.3 IID y dieta mediterránea

En la tabla 14 se muestra la asociación entre los residuales del IID según el patrón de adhesión a dieta mediterránea y los eventos cardiovasculares. Esta HR se puede interpretar como el efecto cardiovascular de los residuales del IID que no se explica por la dieta mediterránea. La ausencia de asociación sustenta la idea de la importancia de la correlación inversa entre el IID y la dieta mediterránea. Se encontró una correlación inversa moderada entre el índice de Trichopoulou de adhesión a dieta mediterránea y el IID ( $r$  de Pearson de -0,59; IC 95% -0,60 a -0,58)

**Tabla 14. Hazard Ratios (intervalo de confianza 95%) para la ECV entre cuartiles de los residuales del índice inflamatorio de la dieta según la adhesión a la dieta mediterránea\*. Proyecto SUN (1999-2014)**

	Cuartiles de Índice Inflamatorio de la Dieta				P tendencia lineal
	C1 Más anti-inflamatorio	C2	C3	C4 Más pro-inflamatorio	
HR ajuste multivariable <sup>1</sup>	1 (ref)	0,77 (0,43-1,39)	0,88 (0,48-1,60)	1,1 (0,60-2,01)	0,54

1: Edad como variable subrogada del tiempo. Ajustado por sexo, factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, dislipemia, diabetes tipo2, hábito tabáquico (3 categorías), antecedentes familiares de ECV), ingesta calórica (cuartiles), actividad física (cuartiles), índice de masa corporal (cuartiles), nivel educativo (4 categorías), otras enfermedades cardiovasculares, seguimiento de dietas específicas, hábito de picar entre horas, tiempo medio de sedestación (cuartiles), tiempo medio viendo la televisión (cuartiles).

\* La adhesión a la dieta mediterránea se midió con la escala de Trichopoulou (valores de 0 a 9).

#### **4. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES EN EL ESTUDIO PREDIMED (ver García-Arellano A, Ramallal R et al, *Nutrients* en Anexo1)**

Después de las exclusiones realizadas se incluyeron 7216 de los 7447 participantes del estudio PREDIMED. Las características basales de los participantes en relación con su IID se muestran en la tabla 15. Los participantes en los cuartiles más altos de IID mostraron menor actividad física y menor dislipemia al inicio del estudio. La ingesta de hidratos de carbono, ácidos grasos poliinsaturados, fibra y alcohol fue mayor en los participantes del cuartil más bajo del IID comparado con el cuartil más alto

**Tabla 15. Características basales de los participantes ajustadas por edad y sexo según cuartiles de IID. Estudio PREDIMED (2003-2010)**

	<b>Cuartiles del Índice Inflamatorio de la Dieta</b>			
	<b>C1</b> <b>Más anti- inflamatorio</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b> <b>Más pro- inflamatorio</b>
Mediana IID	-2,46	-1,34	-0,32	1,17
n	1804	1804	1804	1804
Edad (años)	66 (6)	67 (6)	67 (6)	68 (6)
Sexo (% Mujeres),	55	57	58	60
Historia familiar de ECV (%)	23	24	22	20
Hipertensión (%)	81	83	84	83
Hiperlipemia (%)	76	72	71	69
Diabetes tipo 2 (%)	48	46	49	52
Hábito tabáquico (%)				
Nunca fumador	61	60	62	63
Ex-fumador	26	26	24	22
Fumador actual	13	14	14	15
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29,6 (3,9)	30,0 (3,9)	30,0 (3,8)	30,0 (3,8)
Perímetro cintura-cadera	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)
Actividad física (METs-min/día)	270 (279)	237 (241)	224 (223)	194 (199)
Estado civil (%)				
Soltero	4	5	4	5
Casado	81	75	77	72
Nivel educativo: educación primaria o inferior (%)	74	78	79	80
Ingesta calórica (kcal/d)	2542 (535)	2347 (512)	2146 (460)	1909 (450)
Ingesta de alcohol (g/d)	10 (15)	8 (14)	8 (14)	7 (13)
Ingesta de grasas (% calorías)	38	39	39	40
Saturadas (% calorías)	9	10	10	11
Monoinsaturadas (% calorías)	18	19	20	21
Poliinsaturadas (% calorías)	7	6	6	6
Adhesión dieta Mediterránea (1 a 14 puntos)	10 (2)	9 (2)	8 (2)	8 (2)

**Tabla 16. Hazard Ratios (intervalo de confianza 95%) para el riesgo de eventos cardiovasculares en relación con el índice inflamatorio de la dieta. Estudio PREDIMED (2003-2010)**

	Cuartiles de Índice Inflamatorio de la dieta				P tendencia lineal
	C1 Más antiinflamatorio	C2	C3	C4 Más proinflamatorio	
Casos	79	64	85	79	
Personas-año de seguimiento	7641	7755	7684	7960	
HR basal	1 (ref)	1,32 (0,91-1,92)	1,84 (1,29-2,63)	1,68 (1,16-2,43)	0,003
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref)	1,41 (0,96-2,06)	1,87 (1,29-2,69)	1,76 (1,21-2,57)	0,002
HR con ajuste multivariable <sup>1</sup>	1 (ref)	1,42 (0,97-2,09)	1,85 (1,27-2,71)	1,73 (1,15-2,60)	0,018
<b>Excluyendo casos con seguimiento &lt;1 año</b>					
Casos	36	58	73	63	
Personas-año de seguimiento	7633	7752	7678	7960	
HR basal	1 (ref)	1,62 (1,07-2,48)	2,16 (1,43-3,24)	1,83 (1,20-2,78)	0,005
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref)	1,75 (1,14-2,68)	2,21 (1,46-3,35)	1,93 (1,26-2,97)	0,004
HR con ajuste multivariable <sup>1</sup>	1 (ref)	1,76 (1,14-2,70)	2,22 (1,45-3,41)	1,90 (1,20-3,01)	0,012

1: ajuste por edad, sexo, sobrepeso u obesidad, índice cintura cadera, ingesta calórica (cuartiles), hábito tabáquico (3 categorías), diabetes, hipertensión, dislipemia, antecedentes familiares de ECV precoz, actividad física (cuartiles) y nivel educativo. Todos los modelos están estratificados por grupo de intervención y centro.

Se produjeron 277 eventos cardiovasculares en 31040 personas-año de seguimiento. Se observó una relación directa entre el IID y los eventos cardiovasculares que se mantuvo constante con diferentes grados de ajuste y tras excluir aquellos eventos producidos de forma precoz (<1 año de seguimiento) (tabla 16).

Al utilizar el IID como variable continua (medido en unidades de desviaciones estándar) se objetivó que cada DE del IID se asociaba a un aumento relativo del riesgo del 22% de desarrollar ECV (IC 95% 6% a 40%).

Los resultados no se modificaron al utilizar quintiles en lugar de cuartiles para la el IID. No hubo interacción estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de intervención (dieta mediterránea / grupo control) y el IID

**5. ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA Y MORTALIDAD TOTAL EN 2 COHORTESESPAÑOLAS. ESTUDIOS SUN Y PREDIMED. (ver García-Arellano A, Miguel A. Martínez-González, Ramallal R et al, *Clinical Nutrition* en Anexo1)**

**5.1 Asociación IID y mortalidad en estudios SUN y PREDIMED**

La media (DE) del IID fue de -1,59 (1,50) para el estudio SUN y -1,34 (1,81) en el ensayo PREDIMED con un rango de valores del IID de -5,24 a +3,97 y -5,99 a + 4,33 respectivamente.

Las tablas 17a y 17b muestran las características de los participantes en ambas cohortes en relación al cuartil del IID específico para su cohorte. Los participantes en el cuartil más alto del IID presentaban IMC más elevado y menor actividad física que aquellos participantes del primer cuartil. El consumo de calorías fue más bajo en el cuartil más alto del IID. El alcohol y el grado de adhesión al patrón de dieta mediterránea se asoció de forma inversa al IID.

EL IID se asoció con un aumento significativo de la mortalidad en ambas cohortes con una tendencia lineal muy significativa sin evidencia de heterogeneidad entre ambas cohortes (tabla 18). La HR (IC95%) para cada DE adicional del IID fue de 1,31 (1,12 - 1,54) en la cohorte SUN y 1,17 (1,04 - 1,32) en la cohorte PREDIMED.

**Tabla 17a. Características basales de los participantes según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014)**

	C1 (n=4642)	C2 (n=4641)	C3 (n=4642)	C4 (n=4641)	Valor P
IID					
Mediana (min; max)	-3,2 (-5,2;-2,7)	-2,3 (-2,7;-1,9)	-1,4 (-1,9; 0,7)	0,3 (-0,7; 3,9)	
Edad (años)	38,3 (12,2) 63,3	37,6 (12,0) 65,6	36,5 (11,3) 62,8	35,8 (11,1) 53,5	<0,001 <0,001 <0,001
Sexo (% Mujeres)					
Estado civil (%)					
Casado	49,2	50,9	51,2	47,9	
Soltero	44,8	43,6	44	47,5	
Otros	6,0	5,5	4,7	4,6	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 (3,5)	23,3 (3,5,5)	23,4 (3,4)	23,6 (3,5)	<0,001
Antecedentes personales (%)					
Hipertensión	7,5	6,6	5,4	5,8	<0,001
Hiperlipidemia	17,9	16,3	15,3	15,5	0,002
Actividad física (METS-h/semana)	31,7 (27,7)	27,5 (23,9)	25,9 (21,8)	22,9 (20,7)	<0,001
Hábito tabáquico (%)					<0,001
Ex-fumador	25,9	24,4	24,2	21,5	
Fumador actual	22,9	23,9	25,5	30,5	
Nunca fumador	48,6	49,2	47,5	45,6	
Sin datos de tabaquismo	2,52	2,56	2,69	2,35	
Ingesta de calorías (kcal/d)	3058 (812)	2614 (670)	2348 (577)	1933 (564)	<0,001
Ingesta de alcohol (g)	8,17 (12,22)	6,33 (9,74)	6,12 (8,96)	6,24 (10,21)	<0,001
Adhesión a dieta mediterránea (1 a 9 puntos)	5,55 (1,49)	4,77 (1,55)	3,9 (1,45)	2,79 (1,33)	<0,001
Antecedentes familiares de ECV (%)	1,21	1,62	0,95	1,14	0,028
Antecedentes familiares de diabetes	16,5	15,8	14,2	14,2	0,002
Nivel educativo (%)					<0,001
Máster	18	17,1	18,1	18,2	
Licenciatura	45,2	48,5	49,4	51,7	
Diplomatura	27,1	25,4	23,5	20,5	
Otros	9,72	8,99	8,94	9,57	

**Tabla 17b. Características basales de los participantes según cuartiles de índice inflamatorio de la dieta. Estudio PREDIMED (2003-2010)**

	C1 (n=1698)	C2 (n=1697)	C3 (n=1698)	C4 (n=1697)	Valor P
ID	-3,4 (-6,0; -2,7)	-2,1 (-2,7; -1,5)	-0,9 (-1,5; -0,1)	0,9 (-0,1; 4,3)	
Mediana (min; max)					
% aleatorizado a DietMed+AOVE	37,3	34,3	34,6	33,4	0,090
% aleatorizado a DietMed +frutos secos	36,1	34,4	30,9	30,3	<0,001
Edad (años)	66,2 (6,1) 53,8	66,7 (6,1) 56,9	67,1 (6,2) 57,4	67,9 (6,2) 62,1	<0,001
Sexo (% mujeres)					
Estado civil (%)					
Casado	81,2	76,7	76,7	71,1	
Soltero	3,47	4,01	3,65	5,01	
Otros	15,3	19,3	19,6	23,9	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 (3,9)	29,8 (3,8)	30,1 (3,7)	30,2 (3,9)	<0,001
Antecedentes personales (%)					
Diabetes tipo 2	50,1	46,8	47,3	51,7	0,013
Hipertensión	79,6	83	84,2	83,4	0,002
Hiperlipidemia	73,6	72,9	71,5	70,2	0,128
Actividad física (METs-min/día)	269 (276)	239 (251)	227 (225)	191 (193)	<0,001
Hábito tabáquico (%)					
Fumador actual	26,5	26,1	24,7	21,4	
Fumador activo	13,4	14,8	14,7	14,1	
Nunca fumador	60,1	59,1	60,7	64,4	
Ingesta de calorías (kcal/d)	2687 (637)	2392 (538)	2153 (450)	1869 (436)	<0,001
Ingesta de alcohol (g)	10,53 (15,31)	8,56 (14,32)	8,15 (14,42)	6,8 (12,99)	<0,001
Adhesión a patrón de dieta mediterránea (escala de 14 puntos)	9,46 (1,88)	8,81 (1,88)	8,49 (1,85)	7,91 (1,72)	<0,001
Antecedentes familiares de ECV (%)					
Nivel educativo (%)					
Secundaria o más elevado	23,6	23,4	21,8	20,6	0,130
	26,3	22,6	20,8	19,8	

DietMed: dieta mediterránea  
AOVE: aceite de oliva virgen extra

**Tabla 18. Hazard ratios (intervalo de confianza al 95%) para la mortalidad global en relación a cuartiles del IID basal en participantes del estudio SUN y ensayo PREDIMED**

**ESTUDIO SUN**

	Más antiinflamatorio				<b>P</b> tendencia lineal
	C1	C2	C3	C4	
<b>Más antiinflamatorio</b>					
Casos	46	55	64	65	
Personas-año de seguimiento	46750	47668	46891	47582	
Casos / 1000 personas-año	0,98	1,15	1,36	1,37	
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	1,12 (0,75-1,66)	1,76 (1,20-2,57)	1,88 (1,29-2,75)	<0,001
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref)	1,09 (0,71-1,68)	1,73 (1,16-2,57)	1,85 (1,24-2,75)	0,001
HR con ajuste multivariable <sup>1</sup>	1 (ref)	1,02 (0,65-1,71)	1,79 (1,17-2,73)	1,85 (1,15-2,98)	0,004

**ENSAYO PREDIMED**

	Casos	55	94	87	
Personas-año de seguimiento	7468	7602	7599	7565	
Casos / 1000 personas-año	8,84	7,24	12,37	11,50	
<b>Más antiinflamatorio</b>					
HR basal <sup>1</sup>	1 (ref)	0,81 (0,57-1,16)	1,40 (1,02-1,92)	1,31 (1,95-1,80)	0,013
HR ajustada por edad y sexo	1 (ref)	0,83 (0,58-1,19)	1,47 (1,07-2,04)	1,39 (1,00-1,93)	0,006
HR con ajuste multivariable <sup>1</sup>	1 (ref)	0,86 (0,60-1,22)	1,55 (1,11-2,17)	1,42 (1,00-2,02)	0,009

**COHORTES COMBINADAS**

**(SUN+PREDIMED)**

HR con ajuste multivariable <sup>3</sup>	1 (ref)	0,91 (0,67-1,22)	1,64 (1,26-2,13)	1,56 (1,17-2,07)	0,001
%d <sup>2</sup> (p de heterogeneidad)		0% (p=0,577)	0% (p=0,601)	0% (p=0,381)	

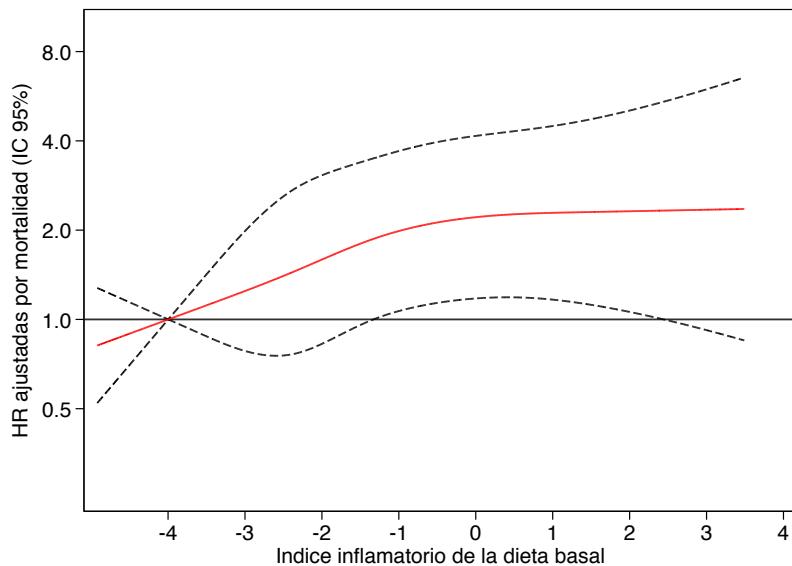
1 Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal (añadiendo término cuadrático considerando no linealidad) estado civil, nivel educativo, antecedentes familiares de DT2, hábito tabáquico (3 categorías), hipercolesterolemia, HTA, actividad física (MET-h/s), consumo de alcohol y calórico. Estratificado por año de reclutamiento. La edad fue utilizada como variable subyacente del tiempo y los modelos se estratificaron por década de edad.

2 Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal (añadiendo término cuadrático considerando no linealidad) estado civil, nivel educativo, antecedentes familiares de DT2, hábito tabáquico (3 categorías), hipercolesterolemia, HTA, actividad física (MET-h/s), consumo de alcohol y calórico. Estratificado por centro y grupo de intervención.

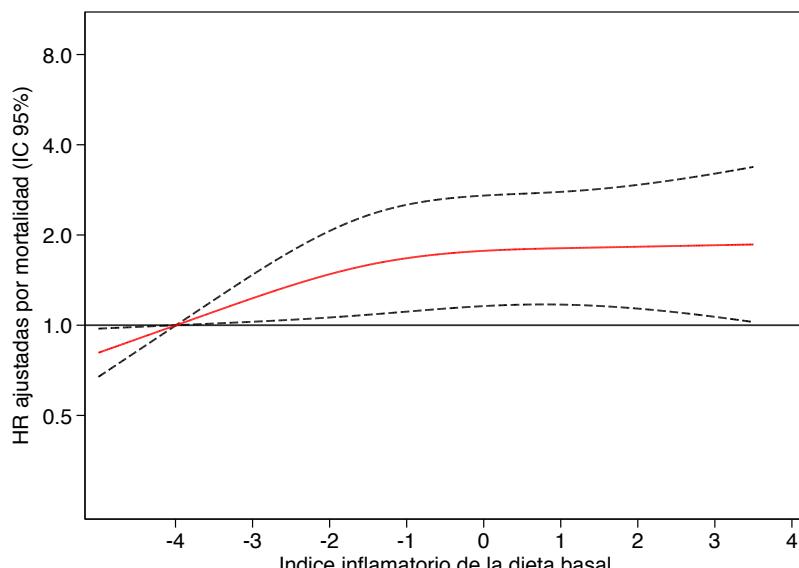
3 Metaanálisis (ponderado por el inverso de la varianza). Modelo de efecto aleatorio. La p de tendencia aleatoria se calculó en un ajuste multivariante combinando ambas bases de datos.

Al combinar directamente los datos de ambas cohortes, la HR con ajuste multivariable fue de 1,56 (1,17-2,07) con una tendencia lineal claramente significativa ( $p<0,001$ ). Por cada DE adicional en la cohorte combinada, la HR ajustada fue de 1,18 (1,06-1,32). Este dato equivale a un aumento de 18% por cada 2 puntos de incremento del IID.

A pesar de una tendencia lineal significativa a lo largo de los cuartiles del IID, el patrón dosis respuesta de ambas cohortes sugería una curva no lineal con un atenuación de la asociación con valores más altos del IID (figura 7).



**Figura 7a:** HR para mortalidad global según valores de IID basal (curva dosis respuesta (splines)). Estudio SUN.



**Figura 7b:** HR para mortalidad global según valores de IID basal (curva dosis respuesta (splines)). Ensayo PREDIMED

En el ensayo clínico PREDIMED, al estratificar por los 3 grupos de aleatorización, la HR ajustada para cada DE de adhesión al IID fue 1,23 (1,00-1,52); 1,35 (1,05-1,62) y 0,99 (0,80-1,22) en los grupos dieta mediterránea + aceite de oliva virgen extra (DietMed+AOVE), dieta mediterránea + frutos secos (DietMed+frutos secos) y el grupo control respectivamente. Encontramos una interacción significativa ( $p=0,037$ , 2 grados de libertad) entre el IID (continuo) y el efecto de la intervención (3 grupos) sugiriendo que el efecto de la intervención PREDIMED se atenuaba o incluso desaparecía cuanto los participantes presentaban un mayor IID al inicio del estudio. Para aquellos participantes con un IID por debajo de la mediana, la HR ajustada para la mortalidad global frente al grupo control fue de 0,64 (0,41-0,99,  $p=0,048$ ) y 0,66 (0,42-1,04,  $p=0,071$ ) para DietMed+AOVE y DietMed+frutos secos respectivamente. Al unir ambos grupos de intervención, la HR ajustada frente al grupo control fue 0,65 (0,44-0,95,  $p=0,028$ ). Para aquellos participantes con el IID por encima de la mediana no se observó una disminución de la mortalidad con la intervención con dieta mediterránea.

En las tablas 19a y 19b presentamos el análisis estratificado en ambas cohortes. La asociación entre el IID y mayor mortalidad se mantuvo en los diferentes grupos de sexo, edad, IMC, hábito tabáquico, DT2 y adhesión basal a dieta mediterránea, excepto nuevamente una interacción significativa entre dieta mediterránea e IID en la cohorte PREDIMED

**Tabla 19a. Análisis por subgrupos. Hazard ratios (intervalo de confianza 95%) para mortalidad entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN (1999-2014).**

	Fallecimientos	HR (C4 vs C1)	IC 95%	p tendencia lineal	p interacción
Hombre	170	2,01	1,17 - 3,44	0,014	0,699
Mujer	60	1,33	0,51 - 3,46	0,279	
Edad<50 y	77	2,14	0,85 - 5,41	0,257	0,738
Edad≥50 y	153	1,61	0,94 - 2,78	0,066	
IMC≤25	115	2,05	1,02 - 4,15	0,042	0,408
IMC>25	115	1,51	0,78, 2,91	0,145	
No fumador	152	1,75	1 - 3,08	0,043	0,903
Fumador activo	78	1,76	0,72 - 4,31	0,119	
DietMED 0-4 (bajo)	123	2,16	0,8 - 5,81	0,441	0,240
DietMed >4-9 (alto)	107	1,97	0,87- 4,45	0,096	

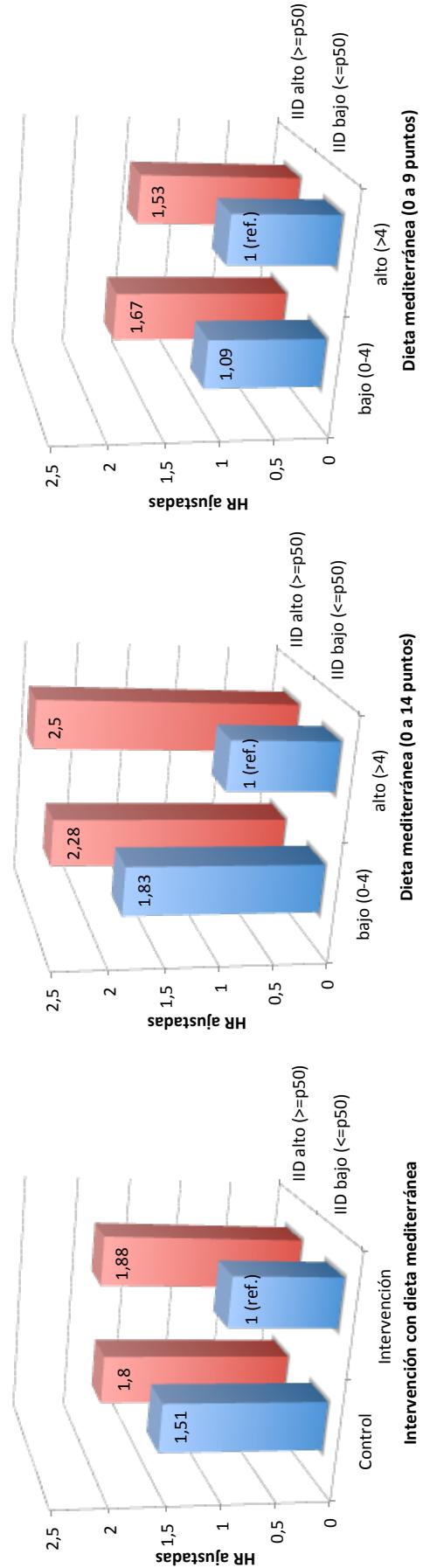
DietMed: dieta mediterránea

**Tabla 19b. Análisis por subgrupos. Hazard ratios (intervalo de confianza 95%) para mortalidad entre cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Ensayo PREDIMED (2003-2010).**

	Fallecimientos	HR (C4 vs C1)	IC 95%	p tendencia lineal	p interacción
Hombre	184	1,28	0,79 - 2,06	0,122	0,399
Mujer	118	1,31	0,76 - 2,28	0,115	
Edad<70 y	113	1,11	0,64 - 1,93	0,259	0,341
Edad≤70 y	189	1,62	0,99 - 2,65	0,048	
IMC≤30	162	1,66	1,02 - 2,69	0,004	0,715
IMC>30	140	1,14	0,68 - 1,91	0,622	
No fumador	238	1,56	1,04 - 2,35	0,008	0,983
Fumador activo	64	1,19	0,57 - 2,49	0,430	
No Diabetes tipo 2	109	1,74	0,96 - 3,15	0,034	0,503
Diabetes tipo 2	193	1,27	0,82 - 1,98	0,086	
DietMed 0-9 (bajo)	217	1,07	0,70 - 1,64	0,485	0,040
DietMed>9-14 (alto)	85	1,41	0,68 - 2,93	0,119	

DietMed: dieta mediterránea

Se realizaron análisis combinados (figuras 9b y 9c) relacionando el grado de adhesión basal a un patrón de dieta mediterránea y el IID (ambos dicotomizados según su mediana). La correlación entre niveles basales del IID y de adhesión a dieta mediterránea fue de -0,9 en el estudio SUN y -0,31 en el ensayo PREDIMED.



Figuras 9a, 9b y 9c. HR ajustadas mostrando el efecto combinado de la dieta mediterránea y el índice inflamatorio de la dieta en la mortalidad total

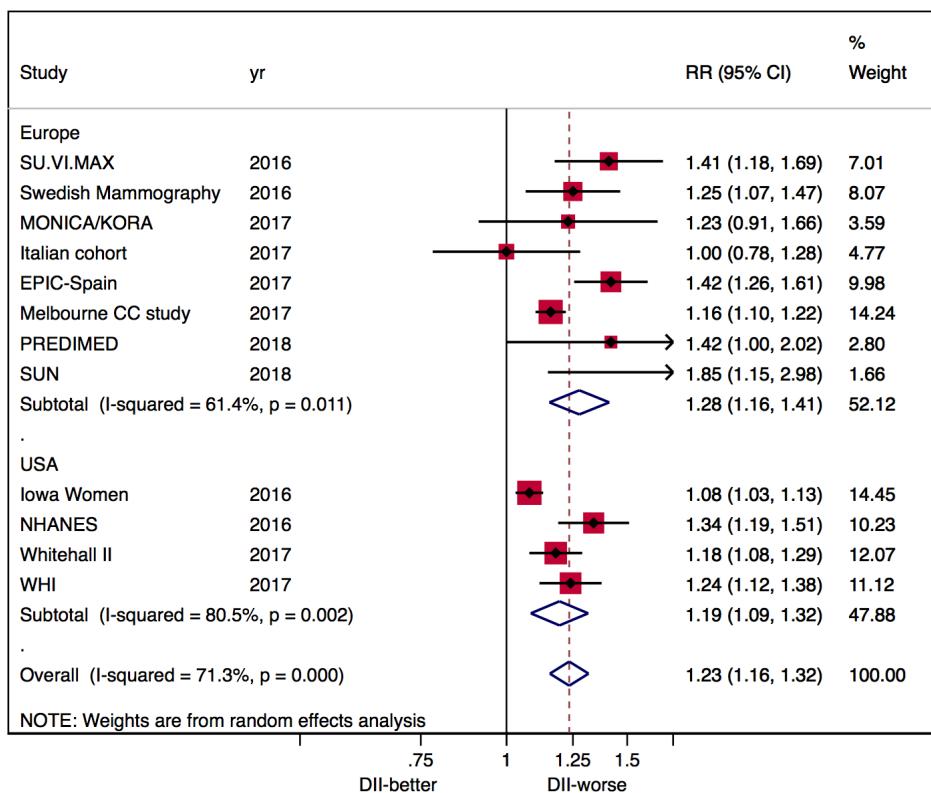
9a: Efecto combinado de la intervención con dieta mediterránea y el índice inflamatorio de la dieta en la mortalidad global. Ensayo PREDIMED

9b: Efecto combinado de la dieta mediterránea y el índice inflamatorio de la dieta en la mortalidad global. Ensayo PREDIMED

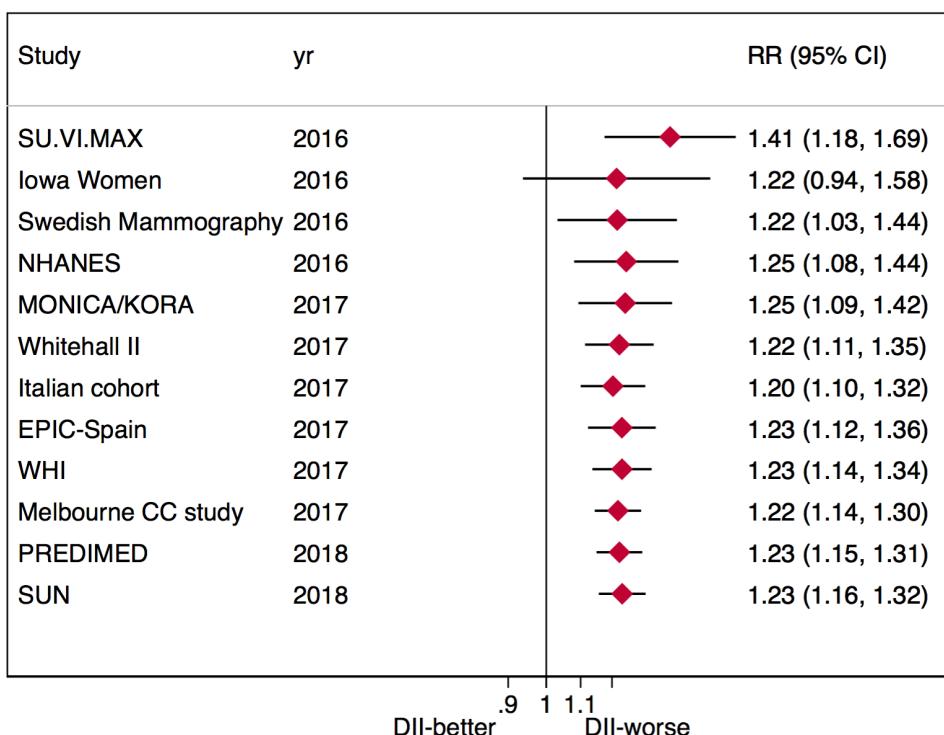
9c: Efecto combinado de la dieta mediterránea y el índice inflamatorio de la dieta en la mortalidad global. Estudio SUN

## 5.2 Metanálisis de la relación entre IID y mortalidad por cualquier causa.

En la figura 8a se representa un metanálisis de trabajos publicados que relaciona el IID con cualquier causa de mortalidad. El riesgo relativo unificado entre todas las cohortes fue de 1,23 (1,16-1,32) entre categorías extremas. Se presenta también los resultados de un metanálisis acumulativo (Figura 8b).



**Figura 8a.** Metanálisis de cohortes prospectivas que valoran la relación entre IID y mortalidad total(mayor vs menor cuantil del índice inflamatorio de la dieta)



**Figura 8b. Metanálisis acumulado de estudios prospectivos que valoran la asociación entre el índice inflamatorio de la dieta y mortalidad total.**

En las tablas 20a y 20 b se presenta las diferencias en el consumo de grupos alimentarias entre cuartiles extremos del IID. Estos valores representan los valores z para el consumo de cada grupo de alimentos después de realizar un ajuste multivariable por edad, sexo, IMC y consumo calórico. Estos valores se interpretan como el número de desviaciones estándar que la media entre los 2 valores extremos lo separan de la media global de la cohorte. La mayor diferencia se encontró en el consumo de frutas, verduras, y frutos secos. Estos productos de consumieron significativamente más en el cuartil más bajo de ambas cohortes. Otros alimentos inversamente relacionados con el IID fueron las legumbres en el ensayo PREDIMED y las legumbres, aceite de olive y vino en el estudio SUN. Por el contrario, el consumo de carne, lácteos y productos de panadería se relacionaron de forma positiva con el IID en ambas cohortes

**Tabla 20a. Valor z para el consumo de alimentos en relación a cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Proyecto SUN.**

	C1 Anti-inflamatorio	C4 Pro- inflamatorio	Dif (z)	Valor p
Verduras	0,61	-0,69	-1,30	<0,001
Pescados	0,62	-0,46	-1,08	<0,001
Frutas	0,36	-0,45	-0,82	<0,001
Frutos secos	0,48	-0,16	-0,64	<0,001
Legumbres	0,20	-0,23	-0,43	<0,001
Aceite de Oliva	0,06	-0,08	-0,14	<0,001
Vino	0,07	-0,01	-0,08	0,0004
Cereales	-0,06	0	0,06	0,017
Carne	-0,18	0,12	0,3	<0,001
Lácteos	-0,29	0,28	0,57	<0,001
Productos de repostería	-0,22	0,14	0,36	<0,001

**Tabla 20b. Valores z para el consumo de alimentos en relación a cuartiles extremos del índice inflamatorio de la dieta. Ensayo PREDIMED.**

	C1 Anti-inflamatorio	C4 Pro- inflamatorio	Dif (z)	Valor p
Verduras	0,97	-0,80	-1,77	<0,001
Frutas	0,43	-0,50	-0,93	<0,001
Pescados	0,46	-0,37	-0,83	<0,001
Frutos secos	0,45	-0,32	-0,78	<0,001
Legumbres	0,29	-0,27	-0,56	<0,001
Cereales	-0,05	-0,03	0,02	0,521
Carne	-0,04	0,01	0,05	0,195
Vino	-0,03	0,04	0,07	0,060
Lácteos	-0,05	0,06	0,11	0,011
Aceite de Oliva	-0,18	0,18	0,35	<0,001
Productos de repostería	-0,24	0,22	0,45	<0,001

## **V. DISCUSIÓN**



Los resultados del presente trabajo apoyan la hipótesis de que una dieta con bajo potencial inflamatorio (cuantificado mediante el IID) reduce la ganancia ponderal, disminuye el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad, ejerce un efecto protector sobre las ECV y algunos de sus factores de riesgo y reduce la mortalidad global. Estos resultados sugieren que el efecto protector sobre las ECVs de patrones dietéticos cardiosaludables, como la dieta mediterránea, pueden estar mediados por una modulación de la inflamación y no solamente por una modificación de los factores de riesgos cardiovasculares.

#### *Índice inflamatorio de la dieta, aumento ponderal y riesgo de sobrepeso u obesidad*

Nuestros resultados en el estudio SUN muestran una asociación entre una dieta con alto potencial inflamatorio y un mayor incremento ponderal anual, un mayor riesgo de sufrir un aumento significativo de peso (incremento mayor de 3 o 5 Kg) y un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad. Los efectos proinflamatorios valorados mediante el IID fueron independientes del grado de adhesión a un patrón de dieta mediterránea. Sin embargo, se comprobó que una alta adhesión a la dieta mediterránea podía reducir el riesgo de sobrepeso/obesidad asociado a un IID proinflamatorio.

El aumento medio de peso observado se situó entre 207g en el grupo con dieta menos inflamatoria y de 264g en el grupo de dieta más proinflamatoria y en su mayoría los casos incidentes detectados fueron por sobrepeso (99,8%) y sólo un 0,2 % fueron casos de obesidad. El bajo incremento de peso y de casos de obesidad se explican porque se trata de una cohorte compuesta principalmente por participantes sanos y jóvenes y porque todos tenían normopeso al comienzo del seguimiento. Además se aplicaron unos criterios de exclusión estrictos para minimizar una relación inversa entre un estado

inflamatorio y el sobrepeso/obesidad. De este modo se excluyeron a mujeres embarazadas durante el tiempo de estudio, antecedentes personales de DT2, cáncer o ECV, presencia de sobrepeso u obesidad al entrar en el estudio, el antecedente de un cambio ponderal mayor de 5Kg en los últimos 5 años, todos aquellos participantes mayores de 65 años al inicio del estudio y aquellos con un consumo calórico extremo. Nuestros resultados permiten sugerir que la capacidad inflamatoria de la dieta puede ser un factor de riesgo directo de obesidad independiente de otros posibles factores asociados como la ingesta calórica, la actividad física, el peso basal o la historia familiar de sobrepeso.

La novedad de nuestros resultados radica precisamente en el sentido de la relación establecida entre el IID y el riesgo de ganancia ponderal o de sobrepeso y obesidad. Si bien se ha planteado una relación bidireccional entre obesidad e inflamación, hay pocas publicaciones que relacionen un estado pro-inflamatorio como posible factor causal de la obesidad<sup>35,160,161</sup>. Un estudio transversal con 7880 participantes del estudio NHANES<sup>162</sup> encontró una asociación entre valores más altos de IID y el riesgo de presentar algún factor de riesgo cardiovascular, entre los que se encontraba la obesidad. Otro estudio centrado en la relación entre IID y la obesidad pero con diseño transversal, encontró una asociación directa entre el IID, la obesidad y distintos parámetros antropométricos relacionados con la obesidad, tras ajustar por potenciales factores de confusión<sup>163</sup>. Este estudio se realizó con participantes del estudio PREDIMED y entre los parámetros analizados se incluyeron el índice de masa corporal, el perímetro abdominal y el índice cintura/cadera. Los resultados de este estudio sugerían que la asociación entre dieta y obesidad podría estar mediada por un mecanismo de modulación de la inflamación. Sin embargo, al tratarse de un estudio

transversal, no pudo asegurarse la dirección de la relación entre la obesidad y la inflamación.

Los estudios que han analizado el posible efecto bidireccional entre la inflamación y la obesidad han mostrado resultados contradictorios. Dos estudios con aleatorización mendeliana relacionaron la obesidad con el desarrollo de inflamación pero no la relación inversa<sup>164,165</sup>. Sin embargo, otros trabajos han descrito que la elevación de biomarcadores de la inflamación ocurre precozmente en el proceso de ganancia ponderal. Duncan y colaboradores describieron que una serie de marcadores de la inflamación de bajo grado como el fibrinógeno o los leucocitos favorecían el incremento ponderal en la cohorte Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) durante un seguimiento de 3 años en adultos de mediana edad<sup>161,166</sup>. Igualmente, la elevación de marcadores de la inflamación fue predictor de ganancia ponderal en hombres de mediana edad en la cohorte Malmö<sup>160</sup> (seguimiento medio de 6,1 años) y en participantes del estudio MONICA<sup>167</sup> (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) con un seguimiento medio de 9,6 años. Asimismo, diferentes marcadores inflamatorios se asociaron de forma directa con una ganancia ponderal en ancianos<sup>168</sup>.

A pesar de estos hallazgos, se desconocen los mecanismos a través del cual una dieta proinflamatoria generaría obesidad. Algunos modelos animales sugieren que determinadas citoquinas proinflamatorias predisponen al aumento ponderal<sup>169,170</sup> a través de un efecto estimulante del apetito<sup>36</sup>. Determinadas señales adipocitarias relacionadas con el proceso inflamatorio podrían provocar la desensibilización a estímulos β-adrenérgicos por una estimulación crónica del sistema nervioso simpático<sup>37,38</sup> lo cual reducirían las señales termorreguladoras y el consumo energético. También se ha descrito que el exceso de algunos nutrientes actuaría como una fuente de

inflamación hipotalámica alterando señales reguladoras del apetito<sup>39,40</sup>. Otro posible mecanismo es un cambio de la microbiota intestinal que contribuye a perpetuar estados inflamatorios de bajo grado y la aparición de la obesidad<sup>41,42</sup>.

#### *Índice inflamatorio de la dieta y riesgo de DT2, HTA e hipercolesterolemia*

Nuestros resultados muestran la asociación lineal entre una mayor capacidad inflamatoria de la dieta y el riesgo de desarrollar algún factor de riesgo cardiovascular (HTA, DT2 o hipercolesterolemia). Esta relación viene determinada principalmente por el mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia y es independiente de otros factores nutricionales, del IMC y de varios estilos de vida asociados. La relevancia de estos resultados radica en que se relaciona por primera vez de manera prospectiva la relación entre una mayor capacidad proinflamatoria de la dieta y el riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

Diversos trabajos han estudiado la relación entre la capacidad inflamatoria de la dieta y el síndrome metabólico o factores específicos de riesgo cardiovascular como la HTA, DT2 o dislipemia. Los resultados encontrados en estos estudios son contradictorios. Esto se puede explicar por la diversidad en el diseño, la población estudiada o el número de casos incluidos en cada estudio.

Algunos estudios tienen un diseño transversal<sup>162,171-175</sup> con lo que no se puede establecer la relación temporal entre el IID y los factores de riesgo vascular. Un estudio transversal con la cohorte NHANES que incluía 7880 participantes encontró una relación dosis dependiente entre valores del IID y la presencia algún factor de riesgo cardiovascular (DT2, HTA, hipercolesterolemia u obesidad)<sup>162</sup>. Varios estudios no han encontrado una relación significativa entre la capacidad inflamatoria de la dieta y el

síndrome metabólico. Un estudio transversal realizado en la cohorte *Polish-Norwegian Study* no encontró una asociación significativa entre el IID y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Tampoco encontró una relación significativa entre el IID y cada uno de los componentes individuales del síndrome metabólico excepto una asociación inversa con el colesterol HDL<sup>171</sup>. Este trabajo incluía 3862 participantes pero tan sólo utilizaron 22 parámetros alimentarios para el cálculo del IID. De forma similar, el estudio transversal *Buffalo Cardio-Metabolic Occupational Police Stress study*, con 464 participantes, tampoco encontró una asociación significativa entre el IID y el síndrome metabólico o alguno de sus componentes<sup>172</sup>. Finalmente, un análisis previo con 6851 participantes de la cohorte SUN, no encontró una relación significativa entre el IID y la incidencia de síndrome metabólico<sup>176</sup>.

Otros estudios sí han encontrado una asociación directa entre el IID y el síndrome metabólico. Un análisis transversal con 17689 participantes de la cohorte NHANES encontró que los participantes del cuartil más alto del IID presentaban un 23% (IC 95% 7-95%) más de riesgo de presentar síndrome metabólico en comparación con los participantes del cuartil más bajo<sup>173</sup>. En el estudio SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants) se analizaron 3726 participantes con un diseño prospectivo y se encontró que los participantes del cuartil más alto del IID presentaban un aumento relativo de riesgo del 39% (IC95% 1%-92%) respecto al cuartil con dieta menos inflamatoria. En este estudio también se observó que un mayor IID se asociaba a valores más elevados de presión arterial sistólica y diastólica, a un aumento de los triglicéridos y a un menor colesterol HDL<sup>177</sup>.

Tres estudios han encontrado una relación positiva entre el IID y la DT2. En un estudio transversal con 1174 participantes de la cohorte DMS-MC 2015 (Diabetes

Mellitus Survey in Mexico City 2015) se observó que la odds de DT2 era 3 veces mayor (OR 3,02, IC95% 1,4-6,6) en participantes en el quintil más alto del IID que en los que tenían un quintil más bajo del IID<sup>174</sup>. Vahid y colaboradores, en un estudio de casos y controles con 200 casos y 200 controles encontraron una relación significativa entre el IID y el riesgo de desarrollar prediabetes (OR 18,9, IC95%: 7,0-50,8)<sup>175</sup>. En un estudio transversal con 7880 participantes del estudio NHANES aquellos representados en el cuartil más alto del IID presentaban un aumento relativo de riesgo del 39% (IC 95% :15%-67%) de presentar algún factor de riesgo entre los que se incluía la DT2<sup>162</sup>.

Respecto a la asociación entre el IID y la HTA, en el estudio ALSWH (Australian Longitudinal Study on Womens's Health) se analizó de forma prospectiva la relación entre el IID y la HTA en 7169 mujeres. Se encontró que las participantes con un IID>0 (proinflamatorio) tenían un 24% (IC95%: 6%-46%) más de riesgo de desarrollar HTA en comparación con las que seguían una dieta antiinflamatoria. Cuando utilizaron el IID como variable continua se atenuó esa asociación (HR por cada DE del IID de 1,07 (0,99-1,15))<sup>178</sup>. En un análisis transversal con la cohorte NHANES también se encontró una asociación significativa entre la presencia de HTA y el IID, con una OR de 1,19 (IC 95%: 1,05-1,34), al comparar cuartiles extremos del IID<sup>179</sup>.

Respecto a la hipercolesterolemia, no hemos encontrado ningún estudio que haya descrito de forma específica su asociación con el IID. En un estudio transversal un mayor IID se asoció a un mayor riesgo de presentar algún factor de riesgo cardiovascular entre los que se incluía la hipercolesterolemia<sup>162</sup>. En otros dos estudios diseñados para valorar la relación entre IID y síndrome metabólico se encontró asociación inversa entre niveles más altos de IID y colesterol HDL<sup>171,177</sup>.

*IID y riesgo de eventos cardiovasculares.*

En nuestro trabajo se muestra la relación entre una dieta proinflamatoria y un mayor riesgo de desarrollar de ECV incidente. Nuestros resultados son consistentes ya que esta asociación se ha encontrado en dos cohortes con poblaciones muy diferentes, el estudio SUN y el ensayo PREDIMED. En primer lugar, los participantes en el proyecto SUN se caracterizan por ser adultos jóvenes, en su mayoría mujeres, con un nivel educativo alto y con bajo riesgo cardiovascular. Este hecho explica el número reducido de eventos cardiovascular (117). A pesar de ello, se obtuvo una asociación significativa entre el potencial inflamatorio de la dieta y el riesgo de desarrollar ECV. En segundo lugar, el ensayo PREDIMED incluyó participantes de muy alto riesgo cardiovascular, con una edad media-alta, un nivel educativo más bajo y con una mayor proporción de hombres. Esta consistencia es un criterio añadido para sugerir un posible efecto casual entre el consumo de una dieta proinflamatoria y un mayor riesgo de ECV.

Adicionalmente, los resultados de nuestro trabajo son consistentes con otros estudios en los que se ha comprobado la relación entre el IID y la ECV. Dos metanálisis<sup>180,181</sup> publicados en el año 2017 y 2018 que incluían el proyecto SUN y el ensayo Predimed, concluían que un IID elevado se asociaba a un aumento significativo del riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y ECVs.

Tres estudios prospectivos han evaluado la relación entre el IID y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. En un análisis prospectivo de 7743 participantes de la cohorte SU.VI.MAX los participantes del cuartil más alto de IID (dieta más inflamatoria) tuvieron un 24% más de riesgo de sufrir un infarto de miocardio que los participantes del cuartil más bajo (IC 95%: 8%-467%)<sup>151</sup>. En un análisis prospectivo de 1363 hombres de la cohorte *Geelong Osteoporosis*<sup>182</sup> se observó que un IID>0

multiplicaba por dos el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en los 5 años siguientes a la inclusión en el estudio (OR: 2,07; IC 95%: 1,20-3,55). En una cohorte de 6972 mujeres australiana del estudio *Women's Health*<sup>183</sup> se objetivó un 46% de aumento de sufrir un infarto de miocardio entre las participantes con una dieta proinflamatoria (IC 95% 12%-89%) en comparación con la dieta antiinflamatoria. Esta asociación desaparecía al realizar diferentes grados de ajustes por posibles factores de confusión. En estos dos últimos trabajos la selección de los grupos fue dicotómica IID <0 ó IID>0 con lo que no se pudo analizar un efecto lineal del IID sobre el riesgo de infarto.

Wirth y colaboradores mostraron en un estudio transversal en la cohorte NHANES que aquellos participantes con una dieta más proinflamatoria tenían un 30% más de probabilidad de tener antecedentes de ECV (IC 95% 6%-58%)<sup>179</sup>. En el análisis estratificado por sexo sólo se encontró asociación en las mujeres (*p* de interacción <0,001).

Por último Shivappa y colaboradores demostró en un estudio de casos y controles con 1442 participantes que el cuartil más alto del IID se asociaba a un mayor riesgo de infarto con una OR=1,60 (IC 95%: 1,06-2,41)<sup>184</sup> en comparación con el cuartil más bajo.

#### *IID y mortalidad*

Nuestro trabajo muestra la asociación entre un mayor potencial inflamatorio de la dieta (medido mediante el IID) y un aumento de riesgo de mortalidad por cualquier causa en los estudios SUN y PREDIMED. Cuando se combinaron los resultados de ambos estudios se muestra que por cada DE adicional del IID el riesgo de muerte aumentaba en un 18%, independientemente de otros factores de riesgo asociados con la mortalidad.

Igualmente, en el metanálisis realizado observamos una asociación directa y estadísticamente significativa entre el IID y la mortalidad total. Los participantes con dieta más inflamatoria presentaron un aumento de riesgo de mortalidad del 23%.

La interacción entre la intervención con dieta mediterránea en el ensayo PREDIMED y el IID fue inesperada y no tiene una explicación obvia. Al interpretar esta aparente modificación del efecto con una ligera diferencia entre la intervención y el control, se debe tener en cuenta que la intervención en el ensayo PREDIMED no tenía suficiente potencia estadística para valorar la mortalidad total como evento. En cualquier caso, estos datos muestran que la intervención en el ensayo PREDIMED fue capaz de reducir la mortalidad total entre los participantes con una menor IID. Se puede especular que hubiera sido necesario un mayor contraste entre intervención y control para demostrar la misma reducción de mortalidad cuando el IID basal fuera más alto.

En este trabajo observamos una correlación inversa entre la dieta mediterránea y el IID, tanto en el estudio SUN (-0,59) como en el ensayo PREDIMED (-0,31). Al combinar ambos patrones dietéticos, el IID y la dieta mediterránea, una baja adhesión a un patrón de dieta mediterránea y un IID elevado (más proinflamatorio) se asoció a mayor riesgo de mortalidad total (comparado con una alta adhesión a dieta a dieta mediterránea y un IID bajo) únicamente en los participantes del estudio SUN pero no en los participantes del ensayo PREDIMED

Como se ha comentado anteriormente, la consistencia de los resultados de la asociación entre el IID y la mortalidad refuerza una posible relación causal entre la capacidad inflamatoria de la dieta y el riesgo de mortalidad por todas las causas y reafirman el uso del IID para medir la capacidad inflamatoria global de la dieta

*Plausibilidad biológica del efecto del IID*

La construcción del IID parte de una revisión bibliográfica extensa de una serie de estudios realizados en humanos, animales y líneas celulares basados en la relación entre 45 alimentos o nutrientes y 6 biomarcadores de la inflamación<sup>146</sup>. Por consiguiente, un IID alto es capaz de elevar biomarcadores inflamatorios en el organismo debido al incremento de alimentos proinflamatorios. Aquellos alimentos relacionados con una puntuación de IID más elevada como la carne roja<sup>98,185</sup> se asocian también con una elevación de parámetros inflamatorios<sup>99</sup> y con la presencia de enfermedad cardiometabólica y el desarrollo de algunos tipos de cáncer<sup>186</sup>. En un estudio de casos y controles con 3690 participantes de la cohorte *Nurses' Health Study*, el consumo de carne roja se asoció con un aumento significativo de PCR, ferritina, insulina, hemoglobina glicosilada y una disminución de adiponectina. Estas asociaciones se atenuaron al ajustar por IMC<sup>185</sup>. Por otro lado, un metanálisis que incluía 12 estudios prospectivos y 11 estudios de casos y controles encontró que el consumo de carnes rojas se asociaba a un aumento de riesgo de 15% de padecer cáncer colorrectal (IC 95% 7%-24%)<sup>186</sup>. Otro metanálisis de 17 estudios prospectivos y 3 estudios de casos y controles encontró que por cada incremento de 50g en el consumo de carne procesada se producía un aumento del 42% del riesgo de ECV (IC 95% 7%-89%) y de un 19% de riesgo de DT2 (IC 95% 11%-22%)<sup>187</sup>. Otros alimentos asociados con un IID más bajo como las frutas y verduras se han relacionado con una disminución de parámetros inflamatorios<sup>188,189</sup> y han demostrado un efecto protector en la salud cardiovascular<sup>190</sup> y en la enfermedad oncológica<sup>191</sup>. Esmaillzadeh y colaboradores encontraron en un estudio transversal de 521 mujeres que un consumo elevado de frutas se asociaba con una reducción de niveles de PCR del 34% (IC 95%: 20%-46%) y del 30% (95% CI: 16%, 39%) para el consumo de

frutas y verduras respectivamente. Root y colaboradores encontraron en otro estudio transversal en una cohorte de 1000 participantes, una correlación inversa entre un alto consumo de frutas y verduras y niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ <sup>189</sup>. Un metanálisis de 95 estudios prospectivos encontró que por cada aumento de 200g diarios en el consumo de frutas y verduras la reducción del riesgo para la enfermedad coronaria fue de un 8% (IC 95% 6-10%), un 16% (IC 95% 8%-24%) para el ictus, un 8% (IC 95%: 5%-10%) para la ECV, un 3% (IC 95%: 1%-5%) para el cáncer y un 10% (IC 95% 7%-13%)<sup>191</sup> para la mortalidad total.

La relevancia del IID radica precisamente en no centrarse en un alimento de forma aislado. El IID es capaz de valorar el efecto global de la dieta y el efecto sinérgico de diferentes alimentos en función de su capacidad inflamatoria. En este sentido un patrón dietético con un IID alto se ha relacionado con una elevación de marcadores de la inflamación<sup>127,192-194</sup>. En un estudio transversal con 2847 participantes del estudio Asklepios<sup>127</sup> se encontró una asociación significativa entre un IID más elevado y el riesgo de detectar niveles altos de IL-6 (OR 1,56; IC 95%: 1,25-1,95 por cada unidad de incremento del IID). En este estudio no se encontró asociación con los niveles de PCR o fibrinógeno. En un estudio prospectivo con 534 adolescentes del estudio *Longitudinal Analysis of Biomarkers and Environmental Determinants of Physical Activity Study*<sup>192</sup>, se observó una asociación lineal entre valores del IID y la presencia de valores elevados de IL-6 (OR: 3.38; IC 95%: 1.24-9.20) y C4 (OR:3.12; IC 95% 1.21-8.10). No se encontró asociación significativa con la PCR. En un estudio de casos y controles de 135 participantes cada unidad de incremento del IID se asoció a un aumento significativo de IL-6 de 0.15 pg/mL, 95% CI (<0.01, 0.28)<sup>194</sup>.

Los marcadores inflamatorios utilizados en la construcción del IID (PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4 e IL-10) se han relacionado con enfermedades cardiometabólica y

mortalidad. La proteína C reactiva tiene correlación positiva con diversos índices antropométricos como el IMC, el índice cintura-cadera o el perímetro abdominal en un metanálisis de 53 estudios transversales<sup>195</sup>. En cuanto a la DT2, un metanálisis de 16 estudios encontró asociación entre la PCR y la incidencia de DT2<sup>196</sup>. Respecto a la ECV un metanálisis de 52 estudios prospectivos encontró asociación entre los niveles de PCR y el riesgo de enfermedad coronaria, ictus y mortalidad vascular y no cardiovascular<sup>80</sup>. En una revisión sistemática la PCR se ha asociado de manera persistente con HTA prevalente o incidente<sup>197</sup>. La IL 6 y el TNF-α, por su parte, se han relacionado en una revisión sistemática publicada en 2016 con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico<sup>198</sup>. En un metanálisis de 29 estudios prospectivos la IL 6 y el TNF-α se han asociado con un mayor riesgo de infarto y mortalidad cardiovascular. Dos estudios con aleatorización mendeliana han relacionado la elevación de IL-6 con la enfermedad coronaria<sup>199,200</sup>.

En definitiva, existe evidencia suficiente para explicar la relación entre nutrición y enfermedad cardiometabólica y mortalidad y su posible modulación a través de las propiedades proinflamatorias de la dieta.

#### *Índice inflamatorio de la dieta, la dieta mediterránea y otros patrones dietéticos saludables*

De forma clásica, los patrones dietéticos saludables están basados en recomendaciones de determinadas sociedades científicas como el HEI<sup>201</sup>, el AHEI<sup>202</sup>, la dieta DASH<sup>118</sup> o en patrones característicos de algunas regiones como la dieta mediterránea. Todos ellos se han asociado con un menor riesgo de ECV y de mortalidad. En un metanálisis publicado por Schwingshackl y colaboradores<sup>203</sup> una mayor adhesión

a estos patrones se asoció con una reducción de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, cáncer o DT2 del 22%, 22%, 15% y 22% respectivamente. Sin embargo, ninguno de estos patrones nutricionales se basa en un mecanismo fisiopatológico determinado. Por el contrario, el IID valora cómo la interacción de varios alimentos es capaz de modular biomarcadores relacionados con la inflamación y permite relacionar de forma fisiopatológica la dieta con la enfermedad.

El IID ha mostrado una buena correlación inversa con los índices previamente mencionados. En un estudio transversal publicado en 2016 se objetivó una correlación inversa con el índice HEI ( $r$  de Pearson =  $-0.65$ ,  $p < 0.01$ ), AHEI ( $r$  de Pearson =  $-0.55$ ,  $p < 0.01$ ), y DASH ( $r$  de Pearson =  $-0.52$ ,  $p < 0.01$ )<sup>204</sup>. En otro estudio prospectivo publicado el mismo año se correlacionó de forma inversa con la dieta mediterránea ( $r$  de Pearson =  $-0.45$ ,  $p < 0.01$ )<sup>205</sup>. Este resultado es concordante con el obtenido en este trabajo para la correlación entre el IID y la escala de adhesión a dieta mediterránea ( $r$  de Pearson=  $-0,59$ ; IC 95%:  $-0,60$  a  $-0,58$ ) en el estudio SUN<sup>206</sup>.

Aunque existe una buena correlación entre el IID, los patrones dietéticos y los índices nutricionales saludables, esta correlación no es perfecta. Este hecho traduce que el IID tiene en cuenta otras posibles fuentes de variabilidad de la dieta relacionadas con la inflamación y ofrece información adicional a la aportada por otros patrones dietéticos. La correlación parcial entre el IID y otros patrones dietéticos saludables sugiere que el efecto protector de estos patrones dietéticos se produce, al menos parcialmente a través de una modulación de la inflamación. En este trabajo el efecto protector de la dieta mediterránea en los eventos cardiovasculares se atenuó al ajustar por el IID. Por otro lado, la asociación directa entre IID y ECV desapareció al utilizar como exposición los residuales del IID sobre la escala de adhesión a dieta mediterránea. Esto último y

sugiere que la inflamación es uno de los principales mecanismos a través del cual una dieta mediterránea podría ejercer su efecto protector.

Los resultados encontrados con el IID corroboran la relevancia de crear patrones dietéticos basados en mecanismos biológicos específicos (como por ejemplo la inflamación). La fortaleza del IID radica en la amplia evidencia científica sobre la que se basa su construcción, en su enfoque fisiopatológico y en el elevado número de patologías con los que se ha asociado. Además de la enfermedad cardiometabólica, el IID se ha asociado a cáncer de próstata<sup>129</sup>, cáncer colorectal<sup>207</sup>, cáncer de páncreas<sup>208</sup>, cáncer de pulmón<sup>205</sup>, cáncer de ovario<sup>209</sup>, cáncer gástrico<sup>210</sup>, cáncer de endometrio<sup>211</sup>, riesgo de adiposidad neonatal<sup>212</sup>, asma<sup>130</sup>, osteoartritis<sup>213</sup>, osteoporosis<sup>214,215</sup>, fragilidad<sup>216</sup> o depresión<sup>217,218</sup>. Sería interesante el desarrollo de otros patrones dietéticos centrados en diferentes enfoques fisiopatológicos como el estrés oxidativo

#### *Limitaciones del estudio*

Hay que reconocer una serie de limitaciones en nuestro estudio. Una limitación está relacionada con el sesgo de información por el uso de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. Tanto en el ensayo PREDIMED como en la cohorte SUN se utilizaron estos cuestionarios para conocer la información nutricional necesaria para calcular el IID. Estos cuestionarios se basan en información autorreferida directamente por los participantes (SUN) o por medio de una entrevista con la dietista (PREDIMED). Este método no permite cuantificar de una forma exacta ni completa el consumo de alimentos y asume que los patrones dietéticos se han mantenido estables a lo largo de un seguimiento prolongado. A pesar de estas limitaciones, los CFCA son un método rápido, económico y fácil de usar y son una herramienta válida para clasificar a

los participantes según su nivel de consumo. En el estudio PREDIMED los cuestionarios fueron cumplimentados en una entrevista cara a cara con una dietista-nutricionista entrenada en este tipo de estudios, lo que disminuye posibles errores en la recogida de la información. La participación de graduados universitarios y mayoritariamente profesionales sanitarios en el Proyecto SUN, aumenta la fiabilidad de la información referida por los propios participantes. Además, los CFCA utilizados han sido previamente validados en España<sup>134,137</sup> y han mostrado una buena correlación con registros repetidos de ingesta alimentaria. En el estudio sobre el cambio de peso y obesidad<sup>219</sup>, se realizaron análisis de medidas repetidas actualizando el IID a partir de un segundo CFCA obtenido a los 10 años de seguimiento. Los resultados obtenidos fueron similares y se comprobó una buena correlación entre el IID calculado a nivel basal y a los 10 años de seguimiento. En cualquier caso, el posible sesgo de información es no diferencial y esto sesgaría el resultado hacia el valor nulo.

Tanto en el estudio SUN como en el ensayo PREDIMED no se incluyeron todos los nutrientes potenciales para el cálculo del IID. De los 45 parámetros nutricionales incluidos en la versión original del IID<sup>146</sup>, se incluyeron 28 en la cohorte SUN y 32 en el estudio PREDIMED. Posteriormente, en la cohorte SUN, el número de parámetros utilizados aumentó a 34 al poder derivar el contenido de polifenoles. Estos parámetros son los que se pudieron derivar a partir de las preguntas incluidas en los CFCA. El uso de un menor número de parámetros nutricionales es una limitación para estimar de forma más completa el potencial inflamatorio de la dieta. Sin embargo, los componentes nutricionales que no se incluyeron se encuentran en poca cantidad en la dieta habitual ya que son en su mayoría especias (romero, tomillo, pimienta, cúrcuma, azafrán, jengibre, eugenol) y es poco probable que su cómputo hubiera influido de forma significativa en los resultados. Por otra parte, estos componentes aportan un mayor

efecto antiinflamatorio a la dieta por lo que es posible que su medición hubiese contribuido en cualquier caso a aumentar las diferencias con los que seguían una dieta proinflamatoria.

El IID se calculó a partir de datos publicados que examinaban el efecto de nutrientes o alimentos individuales en un número limitado de biomarcadores (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , y PCR) relacionados con la inflamación. Al ser un índice construido a partir de publicaciones científicas puede existir un sesgo de publicación y es posible que se hayan utilizado de forma preferente información de estudios con resultados significativos. También el conocimiento sobre los marcadores de la inflamación ha ido cambiando por lo que es probable que se podría actualizar y completar la información sobre el posible efecto inflamatorio de la dieta. No obstante, la revisión bibliográfica para la construcción del IID fue muy extensa y se incluyeron múltiples estudios con resultados no significativos. Además, se encontró una buena correlación del IID con marcadores de la inflamación<sup>127,192-194,220</sup> por lo que es una herramienta adecuada para medir la capacidad inflamatoria global de un patrón dietético.

Otra posible limitación es la utilización del IMC como medida antropométrica de la obesidad en el estudio SUN. Si bien el IMC incluye masa muscular es el índice epidemiológico más utilizado como subrogado de tejido adiposo visceral y está muy correlacionado con el perímetro de la cintura<sup>29</sup>. En un estudio transversal, el IID mostró mayor asociación con el perímetro de cintura y con el índice cintura cadera que con el IMC<sup>163</sup>. Por lo tanto cabría esperar un riesgo incluso mayor de sobrepeso y obesidad en el caso de haber utilizado otros índices más relacionados con obesidad central.

El número de eventos ocurridos en nuestros estudios es relativamente bajo. Se obtuvo una cifra reducida de eventos cardiovasculares (117 casos), de obesidad (24 casos), de alguno de los factores de riesgo como la DT2 (130 casos) y de mortalidad (230

casos en el estudio SUN y 302 casos en ensayo PREDIMED). En la cohorte SUN se explica porque los participantes son adultos jóvenes (media ligeramente inferior a 40 años), fundamentalmente mujeres con un alto nivel educativo y pocos factores de riesgo cardiovascular. Esta limitación puede explicar la ausencia de efecto en la asociación entre el IID y la DT2. A pesar de este factor limitante que podría reducir la potencia estadística, se encontraron resultados significativos en el riesgo de eventos cardiovasculares, el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad y de mortalidad.

En el estudio SUN, la medición de determinados eventos como el peso, la HTA o la hipercolesterolemia son autorreferidos. Tanto el peso<sup>140</sup> como la HTA<sup>148</sup> autorreferidos fueron validados previamente en la cohorte SUN. En cuanto a la hipercolesterolemia, se han validado componentes específicos de la hiperlipidemia como los niveles autorreferidos de LDL o HDL en esta cohorte<sup>149,150</sup>. El resto de eventos de este estudio, entre los que se incluye la DT2, los eventos cardiovasculares o la mortalidad han sido confirmados por un equipo médico a través de la revisión del historial médico y la revisión de registros nacionales de defunción.

La naturaleza observacional de nuestros estudios limita que se pueda establecer una posible relación causal entre el IID y las enfermedades cardiometabólicas, la enfermedad cardiovascular o la mortalidad. Siempre existe la posibilidad de confusión residual a pesar de ajustar por un elevado número de factores de confusión. Es necesario diseñar un estudio experimental para demostrar de forma más concluyente el efecto protector de una dieta antiinflamatoria sobre estas enfermedades. Esto se vería reforzado con la medición de marcadores de la inflamación con el fin de explicar cómo este efecto protector está mediado por cambios en la inflamación.

Por último, tanto el estudio SUN como el ensayo PREDIMED incluye participantes de un país Mediterráneo por lo que limita la generalización de los datos encontrados a

poblaciones de otros países. Sin embargo, como se ha comentado a lo largo de la discusión, es amplia la evidencia encontrada con respecto a la asociación entre el IID, la ECV y la mortalidad.

#### *Fortalezas del estudio*

Una fortaleza de nuestro estudio es la naturaleza prospectiva de la cohorte SUN y el estudio PREDIMED. Esto permite establecer la secuencia temporal entre la exposición a una dieta de características inflamatorias (cuantificada según el IID) y los desenlaces descritos. Esto es una ventaja en comparación con numerosos estudios que han analizado la asociación entre el IID y la enfermedad cardiometabólica siguiendo un diseño transversal.

El hecho de haber obtenido resultados superponibles con 2 cohortes de características opuestas (una de ellas de muy alto riesgo cardiovascular y otra de muy bajo riesgo cardiovascular) da consistencia a estos resultados y permite sugerir que la asociación entre el IID y la ECV o mortalidad se puede encontrar en poblaciones muy diferentes. Aún más, el gran tamaño muestral en ambos estudios ha permitido realizar múltiples ajustes por potenciales factores de confusión. Se han podido completar múltiples análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos para explorar mejor los resultados ante diferentes condicionantes. Igualmente, el largo periodo de seguimiento ha permitido tener en cuenta el periodo de latencia necesario para explicar el efecto del IID a largo plazo y la realización de distintos análisis de sensibilidad. Todo ello apoya la consistencia de los resultados encontrados.

También hay una serie de aspectos relacionados con la calidad en la recogida de la información, tanto relacionada con los aspectos nutricionales como con los posibles

factores de confusión y las variables resultado. La utilización de cuestionarios validados tanto para el registro dietético a través de CFCA de alimentos como para la medición de otras covariables como la actividad física<sup>141</sup>, el peso autoreferenciado<sup>140</sup>, la HTA<sup>148</sup>, el síndrome metabólico<sup>149</sup> o sus componentes individuales<sup>150</sup> aporta fiabilidad a los datos obtenidos a través de estas herramientas. La confirmación de eventos y la revisión de historiales médicos por médicos especialistas permite una uniformidad en el diagnóstico y clasificación de los mismos.

Por último, la validez interna de nuestros resultados se basa en la calidad metodológica de los estudios incluidos. Con respecto al ensayo PREDIMED, los datos fueron recogidos por personal (dietistas-nutricionista o enfermeras) entrenado y con experiencia en este tipo de estudios. Por otro lado, el alto nivel educativo de los participantes de la cohorte SUN mejora la fiabilidad de las respuestas de los cuestionarios y reduce los potenciales factores de confusión asociados con características socioeconómicas o derivadas de nivel educativo. El carácter dinámico de la cohorte SUN permite comprobar la consistencia de los resultados a pesar del posible efecto cambiante de la dieta según los años en los que se van incorporando los participantes en el estudio.



## **VI. CONCLUSIONES**



1. Una dieta proinflamatoria, medida con el índice inflamatorio de la dieta, se asoció a un incremento ponderal y al desarrollo de sobrepeso u obesidad en el Proyecto SUN.
2. No se ha podido evidenciar una asociación significativa entre una mayor adhesión al índice inflamatorio de la dieta y la hipertensión arterial incidente en el Proyecto SUN.
3. En el Proyecto SUN, no se ha hallado una asociación significativa entre el índice inflamatorio de la dieta y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.
4. Se ha observado una asociación directa entre el índice inflamatorio de la dieta y la hipercolesterolemia incidente en el Proyecto SUN
5. En el Proyecto SUN, se observó una asociación directa entre el índice inflamatorio de la dieta y la incidencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o hipercolesterolemia, considerados como un evento combinado.
6. Una dieta más proinflamatoria, medida con el índice inflamatorio de la dieta, se asoció con el riesgo de enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular) en los estudios SUN y PREDIMED.

7. Una dieta más proinflamatoria, según el índice inflamatorio de la dieta, se asoció a una mayor mortalidad total en los estudios SUN y PREDIMED, así como en un metaanálisis con 12 estudios





## **VII. REFERENCIAS**



1. Serhan C, Ward P, Gilaroy D. *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press; 2010.
2. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-454.
3. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*. 1998;338(7):436-445.
4. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *JBC*. 2004;279(47):48487-48490.
5. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*. 2010;140(6):771-776.
6. Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J. Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(3):470-479.
7. Libby P, Ridker P, Maseri M. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-1143.
8. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2083-2092.
9. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 1999;100(1):96-102.
10. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-2014.
11. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-242.
12. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2013;309(22):2353-2361.
13. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-1185.
14. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003;52(7):1799-1805.
15. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010;53(1):10-20.
16. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(4):443-449.
17. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106 Suppl 3:S5-78.

18. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2453-2455.
19. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-545.
20. Leonardi GC, Accardi G, Monastero R, Nicoletti F, Libra M. Ageing: from inflammation to cancer. *Immun Ageing.* 2018;15:1.
21. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-592.
22. Kling MA, Alesci S, Csako G, et al. Sustained Low-Grade Pro-inflammatory State in Unmedicated, Remitted Women with Major Depressive Disorder as Evidenced by Elevated Serum Levels of the Acute Phase Proteins C-reactive Protein and Serum Amyloid A. *Biological Psychiatry.* 2007;62(4):309-313.
23. Fisher M. Cardiometabolic disease: the new challenge? *Pract Diab Int.* 2006;23(3):95-97.
24. WHO | Obesity and overweight. *WHO.* 2017.
25. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2017;69(06):579-587.
26. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MA. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. *Med Clin (Barc).* 2017;148(6):250-256.
27. Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(05):371-376.
28. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Am J Clin N.* 2007;15(5):1197-1202.
29. Lear SA, School of Kinesiology SFU, Vancouver, British Columbia, Canada, Division of Cardiology V, British Columbia, Canada, et al. The Use of BMI and Waist Circumference as Surrogates of Body Fat Differs by Ethnicity. *Obesity.* 2017;15(11):2817-2824.
30. Fogarty AW, Glancy C, Jones S, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):30-35.
31. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-445.
32. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.
33. Obici S, Rossetti L. Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology.* 2003;144(12):5172-5178.
34. Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev.* 2008;21(2):117-133.

35. Moreno-Aliaga MC, J., Milagro, F. I., Berjón, A., & Martínez, J. A. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes*. 2005;1:1-16.
36. Inui A, Meguid MM. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(4):395-399.
37. Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes*. 2004;53(2):276-284.
38. Lohse MJ, Engelhardt S, Danner S, Bohm M. Mechanisms of beta-adrenergic receptor desensitization: from molecular biology to heart failure. *Basic Res Cardiol*. 1996;91 Suppl 2:29-34.
39. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, Schwartz MW. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes*. 2013;62(8):2629-2634.
40. Cazettes F, Cohen JI, Yau PL, Talbot H, Convit A. Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Res*. 2011;1373:101-109.
41. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031.
42. Chassaing B, Gewirtz AT. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? *Bioessays*. 2016;38(2):122-128.
43. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev*. 2001;2(2):73-86.
44. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
45. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
46. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-1518.
47. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.
48. Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens*. 2003;21(10):1841-1846.
49. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945-2951.
50. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke*. 2002;33(12):2744-2749.
51. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004;44(6):859-865.

52. Raines EW, Ferri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res.* 2005;46(6):1081-1092.
53. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients With Essential Hypertension. *Circulation.* 1995;91(6):1732-1738.
54. Rodriguez-Iturbe B, Quiroz Y, Ferrebuz A, Parra G, Vaziri ND. Evolution of renal interstitial inflammation and NF-kappaB activation in spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol.* 2004;24(6):587-594.
55. Durier S, Fassot C, Laurent S, et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation.* 2003;108(15):1845-1851.
56. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.
57. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
58. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-2934.
59. WHO. Global Health observatory data. Risk factors. In. World Health Organisation2018.
60. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005;24(1):16-31.
61. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *American Diabetes Association.* 2018.
62. WHO. Diabetes. *WHO.* 2017.
63. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93.
64. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315.
65. WHO. Global report on diabetes. . *WHO.* 2016.
66. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(8):811-831.
67. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia.* 1997;40(11):1286-1292.

68. Tanaka T, Itoh H, Doi K, et al. Down regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression by inflammatory cytokines and its reversal by thiazolidinediones. *Diabetologia*. 1999;42(6):702-710.
69. Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):85-92.
70. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41(10):1241-1248.
71. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
72. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-263.
73. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJV. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):283-291.
74. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. 2014.
75. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2):194-205.
76. Paramo JA, Rodriguez JA, Orbe J. Atherosclerosis in inflammatory diseases. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(19):749-756.
77. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(19):2278-2284.
78. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, et al. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am J Cardiol*. 2014;114(10):1497-1503.
79. Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55(2):209-215.
80. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-140.
81. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003;108(2):166-170.
82. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009;57(3):165-176.
83. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J*. 2004;45(2):183-193.
84. Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med*. 2011;43(5):331-340.
85. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):43-62.

86. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131.
87. Moldoveanu B, Otmishi P, Jani P, et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J Inflamm Res.* 2009;2:1-11.
88. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(1):22-34.
89. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-867.
90. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):61-67.
91. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-2260.
92. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.
93. Bloom DE CeE, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom L, Fathima S, Feigl AB, Gaziano T, Mowa M, Pandya A, Prettner K, Rosenberg L SB, Stein AZ, Weinstein C. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. *WHO.* 2011.
94. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation.* 2011;123(24):2870-2891.
95. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
96. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
97. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):677-685.
98. Montonen J, Boeing H, Fritsche A, et al. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr.* 2013;52(1):337-345.
99. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(8):511-527.
100. Martinez-Gonzalez MA, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2017;9(11).
101. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402s-1406s.
102. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003(348):2599-2608.

103. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006;64(2 Pt 2):S27-47.
104. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779-785.
105. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-1290.
106. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60.
107. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292(12):1440-1446.
108. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):152-158.
109. Salas-Salvado J, Garcia-Arellano A, Estruch R, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(5):651-659.
110. Ros E, Nunez I, Perez-Heras A, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation.* 2004;109(13):1609-1614.
111. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695.
112. Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):248-256.
113. Jiang R, Jacobs DR, Jr., Mayer-Davis E, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2006;163(3):222-231.
114. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651-7675.
115. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
116. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition.* 2013;29(4):611-618.
117. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, et al. A dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol.* 1999;22(7 Suppl):Iii6-10.

118. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 2008;168(7):713-720.
119. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmaillzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr.* 2011;141(6):1083-1088.
120. Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nutr.* 2017.
121. Akbaraly TN, Ferrie JE, Berr C, et al. Alternative Healthy Eating Index and mortality over 18 y of follow-up: results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):247-253.
122. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr.* 2009;139(12):2365-2372.
123. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. *J Nutr.* 2016;146(8):1560-1570.
124. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulou D, Kuijsten A, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1533-1542.
125. Agudo A, Masegu R, Bonet C, et al. Inflammatory potential of the diet and mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(8).
126. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1825-1833.
127. Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr.* 2015;113(4):665-671.
128. Shivappa N, Prizment AE, Blair CK, Jacobs DR, Jr., Steck SE, Hebert JR. Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(11):2383-2392.
129. Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, et al. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *Br J Nutr.* 2014;111(1):1-6.
130. Wood L, Shivappa N, Berthon B, Gibson P, Hebert J. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy.* 2015;45(1):177-183.
131. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(6):1417-1422.
132. Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr.* 2006;9(1a):127-131.

133. Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients*. 2018;10(4).
134. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512-519.
135. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*. 1985;122(1):51-65.
136. de la Fuente-Arrillaga C, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martinez-Gonzalez MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13(9):1364-1372.
137. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103(12):1808-1816.
138. Moreiras O. Tabla de composición de alimentos. En Ediciones Pirámide. Madrid. 2013.
139. Mataix J. Tabla de composición de alimentos. *Universidad de Granada*. 2009.
140. Bes-Rastrollo M, Valdivieso JP, Sánchez-Villegas A, Alonso A, Martínez-González M. Validation of self-reported weight and body mass index of the participants of a cohort of university graduates. *Rev Esp Obes*. 2005;3(6):352-358.
141. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr*. 2005;8(7):920-927.
142. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581-1598.
143. Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):377-385.
144. Schroder H, Fito M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-1145.
145. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1550-1552.
146. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-1696.
147. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2015;25(6):398-405.
148. Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodriguez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health*. 2005;5:94.
149. Barrio-Lopez MT, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Fernandez-Montero A, Garcia-Lopez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of metabolic syndrome using medical records in the SUN cohort. *BMC Public Health*. 2011;11:867.

150. Fernandez-Montero A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, et al. Validity of self-reported metabolic syndrome components in a cohort study. *Gac Sanit.* 2011;25(4):303-307.
151. Graffouillere L, Deschasaux M, Mariotti F, et al. Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: modulation by antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):878-885.
152. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Jr., Steck SE, Hebert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1491-1502.
153. Shivappa N, Harris H, Wolk A, Hebert JR. Association between inflammatory potential of diet and mortality among women in the Swedish Mammography Cohort. *Eur J Nutr.* 2016;55(5):1891-1900.
154. Shivappa N, Steck SE, Hussey JR, Ma Y, Hebert JR. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III Study. *Eur J Nutr.* 2017;56(2):683-692.
155. Shivappa N, Schneider A, Hebert JR, Koenig W, Peters A, Thorand B. Association between dietary inflammatory index, and cause-specific mortality in the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Eur J Public Health.* 2018;28(1):167-172.
156. Shivappa N, Hebert JR, Kivimaki M, Akbaraly T. Alternate Healthy Eating Index 2010, Dietary Inflammatory Index and risk of mortality: results from the Whitehall II cohort study and meta-analysis of previous Dietary Inflammatory Index and mortality studies. *Br J Nutr.* 2017;118(3):210-221.
157. Zucchetto A, Serraino D, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian cohort of women with breast cancer. *Br J Nutr.* 2017;117(10):1456-1462.
158. Zheng J, Tabung FK, Zhang J, et al. Association between Post-Cancer Diagnosis Dietary Inflammatory Potential and Mortality among Invasive Breast Cancer Survivors in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):454-463.
159. Edwards MK, Shivappa N, Mann JR, Hebert JR, Wirth MD, Loprinzi PD. The association between physical activity and dietary inflammatory index on mortality risk in U.S. adults. *Phys Sportsmed.* 2018;46(2):292-254.
160. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgarde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes.* 2003;52(8):2097-2101.
161. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Heiss G. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. *Obes Res.* 2003;11(11):1339-1344.
162. Tyrovolas S, Koyanagi A, Kotsakis GA, et al. Dietary inflammatory potential is linked to cardiovascular disease risk burden in the US adult population. *Int J Cardiol.* 2017;240:409-413.
163. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) trial. *Br J Nutr.* 2015;1-12.

164. Timpson NJ, Nordestgaard BG, Harbord RM, et al. C-reactive protein levels and body mass index: elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(2):300-308.
165. Welsh P, Polisecki E, Robertson M, et al. Unraveling the directional link between adiposity and inflammation: a bidirectional Mendelian randomization approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):93-99.
166. Duncan BB, Schmidt MI, Chambliss LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities. *Obes Res*. 2000;8(4):279-286.
167. Holz T, Thorand B, Doring A, Schneider A, Meisinger C, Koenig W. Markers of inflammation and weight change in middle-aged adults: results from the prospective MONICA/KORA S3/F3 study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(12):2347-2353.
168. Barzilay JI, Forsberg C, Heckbert SR, Cushman M, Newman AB. The association of markers of inflammation with weight change in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1362-1367.
169. Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(1):E182-187.
170. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjorbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med*. 2004;10(7):734-738.
171. Sokol A, Wirth MD, Manczuk M, et al. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. *Nutr Res*. 2016;36(11):1298-1303.
172. Wirth MD, Burch J, Shivappa N, et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J Occup Environ Med*. 2014;56(9):986-989.
173. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis*. 2018. In press
174. Denova-Gutierrez E, Munoz-Aguirre P, Shivappa N, et al. Dietary Inflammatory Index and Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: The Diabetes Mellitus Survey of Mexico City. *Nutrients*. 2018;10(4).
175. Vahid F, Shivappa N, Karamati M, Naeini AJ, Hebert JR, Davoodi SH. Association between Dietary Inflammatory Index (DII) and risk of prediabetes: a case-control study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(4):399-404.
176. Pimenta AM, Toledo E, Rodriguez-Diez MC, et al. Dietary indexes, food patterns and incidence of metabolic syndrome in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Clin Nutr*. 2015;34(3):508-514.
177. Neufcourt L, Assmann KE, Fezeu LK, et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(11):988-996.
178. Vissers LET, Waller M, van der Schouw YT, et al. A pro-inflammatory diet is associated with increased risk of developing hypertension among middle-aged women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):564-570.

179. Wirth MD, Shivappa N, Hurley TG, Hebert JR. Association between previously diagnosed circulatory conditions and a dietary inflammatory index. *Nutr Res.* 2016;36(3):227-233.
180. Zhong X, Guo L, Zhang L, Li Y, He R, Cheng G. Inflammatory potential of diet and risk of cardiovascular disease or mortality: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:6367.
181. Shivappa N, Godos J, Hebert JR, et al. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(2).
182. O'Neil A, Shivappa N, Jacka FN, et al. Pro-inflammatory dietary intake as a risk factor for CVD in men: a 5-year longitudinal study. *Br J Nutr.* 2015;114(12):2074-2082.
183. Vissers LE, Waller MA, van der Schouw YT, et al. The relationship between the dietary inflammatory index and risk of total cardiovascular disease, ischemic heart disease and cerebrovascular disease: Findings from an Australian population-based prospective cohort study of women. *Atherosclerosis.* 2016;253:164-170.
184. Shivappa N, Tavani A, Hebert JR, Rosato V, La Vecchia C. Dietary inflammatory index and acute myocardial infarction in a large Italian case-control study. *Eur J Public Health.* 2018;28(1):161-166.
185. Ley SH, Sun Q, Willett WC, et al. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):352-360.
186. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:83306-83314.
187. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Incident Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2010;121:2271-2283.
188. Esmaillzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1489-1497.
189. Root MM, McGinn MC, Nieman DC, et al. Combined fruit and vegetable intake is correlated with improved inflammatory and oxidant status from a cross-sectional study in a community setting. *Nutrients.* 2012;4(1):29-41.
190. Alissa EM, Ferns GA. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(9):1950-1962.
191. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):1029-1056.
192. Almeida-de-Souza J, Santos R, Barros R, et al. Dietary inflammatory index and inflammatory biomarkers in adolescents from LabMed physical activity study. *Eur J Clin Nutr.* 2017.
193. Wirth MD, Shivappa N, Davis L, et al. Construct Validation of the Dietary Inflammatory Index among African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(5):487-491.
194. Vahid F, Shivappa N, Hekmatdoost A, Hebert JR, Davoodi SH, Sadeghi M. Association between Maternal Dietary Inflammatory Index (DII) and abortion in Iranian women and validation of DII with serum concentration

- of inflammatory factors: case-control study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(5):511-516.
195. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C - reactive protein in various populations: a systematic review and meta - analysis. *Obesity Reviews.* 2017;14(3):232-244.
196. Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia.* 2009;52(6):1040-1047.
197. Hage FG. C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014;28(7):410-415.
198. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25-38.
199. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-1224.
200. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205-1213.
201. Kennedy E, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: Design and Applications. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(10):1103-1108.
202. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr.* 2018;76(6):1261-1271.
203. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(9):929-939.
204. Wirth MD, Hebert JR, Shivappa N, et al. Anti-inflammatory Dietary Inflammatory Index scores are associated with healthier scores on other dietary indices. *Nutr Res.* 2016;36(3):214-219.
205. Hodge AM, Bassett JK, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study. *Cancer Causes Control.* 2016;27(7):907-917.
206. Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135221.
207. Zhang C, Wang W, Zhang D. Association Between Dietary Inflammation Index and The Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2018;70(1):14-22.
208. Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Serraino D, La Vecchia C, Hebert JR. Dietary inflammatory index and risk of pancreatic cancer in an Italian case-control study. *Br J Nutr.* 2014;1-7.
209. Shivappa N, Hebert JR, Paddock LE, Rodriguez-Rodriguez L, Olson SH, Bandera EV. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a New Jersey case-control study. *Nutrition.* 2018;46:78-82.
210. Lee S, Lee J, Choi IJ, et al. Dietary inflammatory index and the risk of gastric cancer in a Korean population. *Oncotarget.* 2017;8(49):85452-85462.

211. Ricceri F, Giraudo MT, Fasanelli F, et al. Diet and endometrial cancer: a focus on the role of fruit and vegetable intake, Mediterranean diet and dietary inflammatory index in the endometrial cancer risk. *BMC Cancer.* 2017;17(1):757.
212. Moore BF, Sauder KA, Starling AP, et al. Proinflammatory Diets during Pregnancy and Neonatal Adiposity in the Healthy Start Study. *J Pediatr.* 2017.
213. Veronese N, Shivappa N, Stubbs B, et al. The relationship between the dietary inflammatory index and prevalence of radiographic symptomatic osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Eur J Nutr.* 2017. doi: 10.1007/s00394-017-1589-6. Epub ahead of print
214. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Vatanparast H, Kengne AP. The association between dietary inflammatory properties and bone mineral density and risk of fracture in US adults. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(11):1273-1277.
215. Veronese N, Stubbs B, Koyanagi A, et al. Pro-inflammatory dietary pattern is associated with fractures in women: an eight-year longitudinal cohort study. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):143-151.
216. Shivappa N, Stubbs B, Hebert JR, et al. The Relationship Between the Dietary Inflammatory Index and Incident Frailty: A Longitudinal Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):77-82.
217. Phillips CM, Shivappa N, Hebert JR, Perry IJ. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. *Clin Nutr.* 2017. S0261-5614(17):30312-6
218. Sanchez-Villegas A, Ruiz-Canela M, de la Fuente-Arrillaga C, et al. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1471-1479.
219. Ramallal R, Toledo E, Martinez JA, et al. Inflammatory potential of diet, weight gain, and incidence of overweight/obesity: The SUN cohort. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(6):997-1005.
220. Julia C, Assmann KE, Shivappa N, et al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein status measured 12 years later: findings from the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr.* 2017;117(2):306-314.

## **VIII. ANEXOS**



## **ANEXO 1: Publicaciones**



**Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA, et al. Inflammatory potential of diet, weight gain, and incidence of overweight/obesity: The SUN cohort.**  
*Obesity* 2017;25(6):997-1005.



## Inflammatory Potential of Diet, Weight Gain, and Incidence of Overweight/Obesity: The SUN Cohort

Raúl Ramallal<sup>1,2,3,4</sup>, Estefanía Toledo<sup>1,3,5</sup>, J. Alfredo Martínez<sup>3,5,6</sup>, Nitin Shivappa<sup>7,8,9</sup>, James R. Hébert<sup>7,8,9</sup>, Miguel A. Martínez-González<sup>1,3,5,10</sup>, and Miguel Ruiz-Canela<sup>1,3,5</sup>

**Objective:** This study prospectively assessed the association of the inflammatory potential of a diet using the dietary inflammatory index (DII) with average yearly weight changes and incident overweight/obesity.

**Methods:** Seven thousand and twenty-seven university graduates with body mass index <25 from the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort were followed up during a median of 8.1 years. The DII, a validated tool based on scientific evidence to appraise the relationship between dietary parameters and inflammatory biomarkers, was used. A validated food-frequency questionnaire was used to assess intake of total energy, food, and nutrients, from which DII scores were calculated at baseline and after 10 years of follow-up.

**Results:** After a median follow-up of 8.1 years, 1,433 incident cases of overweight or obesity were observed. Hazard ratios for overweight/obesity were calculated, including multivariable time-dependent Cox regression models with repeated measures of diet. The hazard ratio for subjects in the highest quartile (most pro-inflammatory diet) was 1.32 (95% confidence interval 1.08-1.60) compared with participants in the lowest quartile (most anti-inflammatory diet), with a significant linear dose-response relationship ( $P = 0.004$ ). Consistently, increases in average yearly weight gains were significantly associated with proinflammatory diets.

**Conclusions:** A proinflammatory diet was significantly associated with a higher annual weight gain and higher risk of developing new-onset overweight or obesity.

Obesity (2017) 25, 997–1005. doi:10.1002/oby.21833

### Introduction

Obesity is characterized by a state of chronic low-grade inflammation (1). This low-grade inflammation has been suggested to underlie the link between obesity and the increased risk in chronic disease, especially type 2 diabetes and cardiovascular disease. Weight gain has also been associated with an increase in systemic inflammation (2). However, a bidirectional association between inflammation and obesity has been hypothesized (3), and a low-grade inflammation might be likely to contribute to the development

of obesity. Several studies have assessed the prospective association between initially elevated concentrations of inflammatory markers and future weight gain (4-9).

Lifestyle factors are associated with subclinical inflammation (10,11). Specifically, dietary patterns have been suggested to modulate inflammation status. Western dietary patterns have been related with a proinflammatory potential. Contrarily, inflammation status seems to be lower with increasing adherence to healthy

<sup>1</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain. Correspondence: Miguel Ruiz-Canela (mcaneela@unav.es)

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain <sup>3</sup> IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

<sup>4</sup> Servicio Navarro de Salud, Pamplona, Spain <sup>5</sup> Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>6</sup> Centre for Nutrition Research, University of Navarra, Pamplona, Spain <sup>7</sup> Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, South Carolina, USA

<sup>8</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, South Carolina, USA

<sup>9</sup> Connecting Health Innovations LLC, Columbia, South Carolina, USA <sup>10</sup> Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

See Commentary, pg. 987.

**Funding agencies:** The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) study has received funding from the Spanish Ministry of Health and European Regional Development Fund (FEDER) (current grants PI10/02658, PI10/02293, PI13/00615, PI14/1668, PI14/01798, PI14/1754), RD06/0045, G03/140, the Navarra Regional Government (45/2011, 111/2014), and the University of Navarra. NS and JRH were supported by grant number R44DK103377 from the U.S. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Prof. Martínez-González was awarded with an Advanced Research Grant by the European Research Council (#340918). Funding sources had no role in the design, collection, analysis, and interpretation of the data, in the writing, or in the decision to submit the paper for publication.

**Disclosure:** JRH owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC, a company planning to license the right to his invention of the dietary inflammatory index from the University of South Carolina in order to develop computer and smartphone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. NS is an employee of Connecting Health Innovations LLC. The subject matter of this paper will not have any direct bearing on that work, nor has that activity exerted any influence on this project.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

**Received:** 1 November 2016; **Accepted:** 1 March 2017; **Published online** 25 May 2017. doi:10.1002/oby.21833

**Obesity**

Inflammatory Potential of Diet and Obesity Ramallal et al.

dietary patterns such as the Mediterranean diet (MedDiet). Therefore, modulation of inflammation may be a major pathway to account for the observed relationships between diet and diet-related diseases (12-15).

The dietary inflammatory index (DII) is a new tool to quantify the inflammatory potential of a diet (16). We have previously shown a cross-sectional association of a higher proinflammatory potential of diet and increased indices of general and abdominal obesity (17). In this paper, we studied the prospective association between the DII and subsequent average yearly weight change and the incidence of overweight/obesity in a Mediterranean cohort. Our hypothesis was that a higher proinflammatory diet score would increase the average yearly weight gain and the risk of incident overweight/obesity.

## Methods

### Ethics statement

The Institutional Review Board of the University of Navarra approved the study protocol. Voluntary completion of the baseline questionnaire implied informed consent.

### Study population

The SUN (Seguimiento Universidad de Navarra [University of Navarra follow-up]) is an ongoing, prospective, multipurpose, and dynamic cohort of Spanish university graduates aiming to study determinants of cardiovascular and other chronic diseases. The study design, methods, and the cohort profile have been published in detail elsewhere (18). Briefly, beginning in December 1999, university graduates answered a questionnaire gathering information about life-style factors, sociodemographic variables, and clinical variables, including a detailed food-frequency questionnaire (FFQ). Enrollment is permanently open and participants are followed every 2 years by mailed questionnaires.

Up to November 2011, 21,374 participants had completed their baseline questionnaire. We excluded women pregnant at baseline or during the follow-up ( $n = 3,240$ ), subjects who reported cardiovascular disease, diabetes, or cancer (at baseline or during follow-up,  $n = 1,915$ ), subjects with overweight or obesity at baseline or participants with more than 5 kg weight change during the 5 years before entering the cohort ( $n = 7,202$ ), participants  $>65$  years old ( $n = 109$ ), and subjects with energy intake out of predefined values (women: 500-3,500 kcal/d; men: 800-4,000 kcal/d;  $n = 867$ ). One or more of these reasons for exclusion were met by 8,041 participants. Additionally, we excluded subjects without any follow-up, without any weight measurement, or with an absolute weight change  $>30\%$  during follow-up. After exclusions, 7,027 participants remained available for analyses (Figure 1).

### Dietary assessment and the DII

Diet at baseline was assessed using 136-item a semiquantitative FFQ (136 food items) previously validated in Spain (19), and the nutrient data bank was updated by using the latest available information included in food composition tables for Spain (20).

The design and the development of the DII have been described elsewhere (16). Briefly, the DII is computed using a scoring algorithm

based on a review of 1,943 articles linking 45 food parameters with six inflammatory biomarkers (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , and C-reactive protein). Dietary parameters were scored positively (+1) if the effect was proinflammatory, negatively (-1) if the effect was anti-inflammatory, or zero if these parameters produced no significant change in inflammatory biomarkers. A food-parameter-specific overall inflammatory score was calculated and multiplied by a centered percentile value of the mean intake for each dietary parameter. These values were used to create a DII score for each participant (individual DII score). Positive DII scores represented the overall dietary patterns with a more proinflammatory potential, whereas negative DII values represented more anti-inflammatory diets. Construct validity of the DII was assessed by analyzing the correlation between the DII and inflammatory biomarkers (16,21).

For this analysis, a total of 28 dietary parameters obtained from our FFQ could be used to calculate the DII. These dietary parameters were the following: energy intake, protein, carbohydrates, cholesterol, total fat, saturated fat, monounsaturated fat, polyunsaturated fat, trans-fat, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, alcohol, fiber, niacin, thiamine, riboflavin, vitamin B12, vitamin B6, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, iron, magnesium, selenium, zinc, and caffeine. The scoring for each food parameter used to calculate the DII is shown in Supporting Information Figure S1.

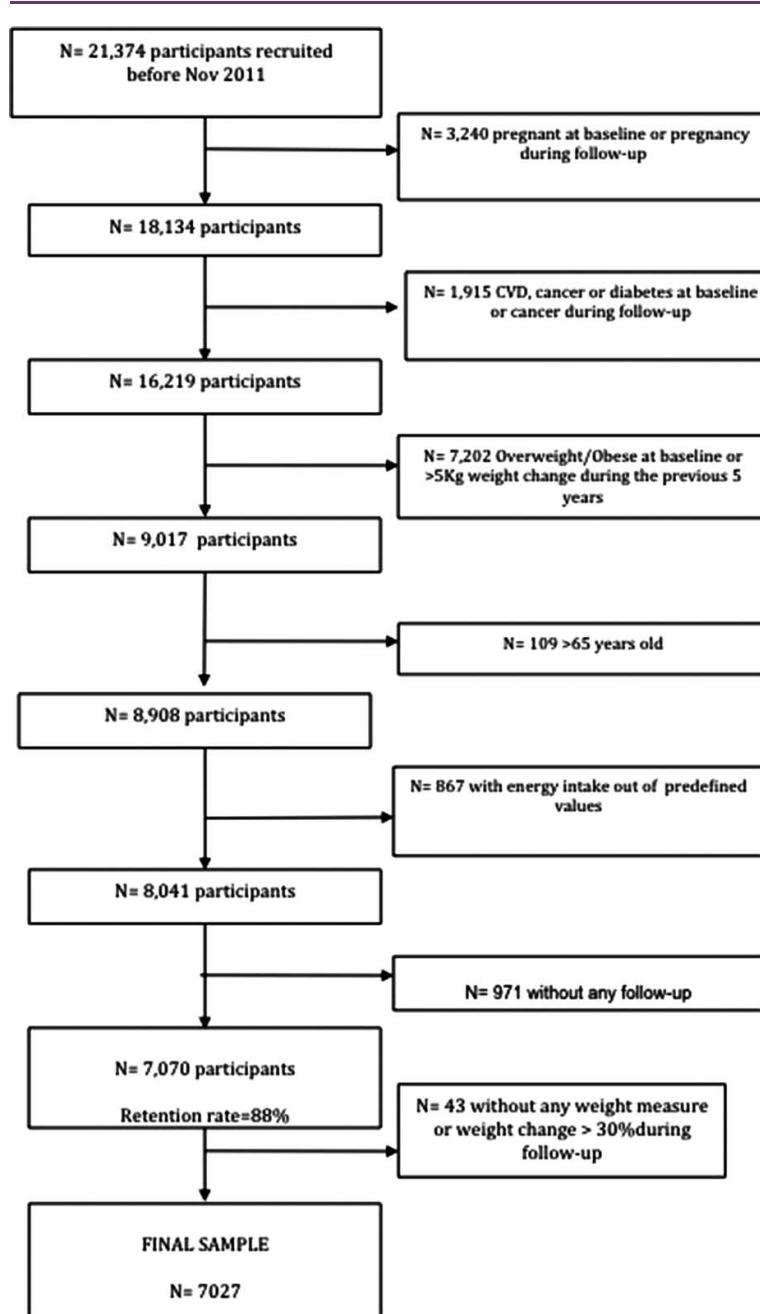
Adherence to the MedDiet was appraised according to the score proposed by Trichopoulou et al. (22). Accordingly, one point was assigned to persons whose consumption was at or above the sex-specific median of six components in agreement with the traditional MedDiet (vegetables, fruits/nuts, legumes, fish/seafood, cereals, and monounsaturated to saturated lipid ratio). The participant also received one point if intake was below the median for the two components not in line with the traditional MedDiet (meat or meat products and dairy products). For ethanol, one point was assigned only for moderate amounts of intake (5-25 g/d for women or 10-50 g/d for men). Therefore, this score could range from the highest possible (nine points, reflecting maximum adherence) to the minimum possible (zero points, reflecting no adherence at all).

### Assessment of other variables

A baseline questionnaire gathered information about sociodemographic and anthropometric characteristics, health-related habits, and personal and family history of disease. Physical activity was assessed with a previously validated questionnaire, which included 17 different activities during leisure time (23). Metabolic equivalents (METs) were estimated to yield MET-hours per week scores for each participant. Self-reported weight and height in the SUN cohort were previously validated (24).

### Statistical analysis

Multiple linear regression models were fitted to assess the relationship between DII and average yearly weight change during follow-up. Successive degrees of adjustment were used: 1) adjusted for sex and age; 2) additionally adjusted for body mass index (BMI), physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, parental history of obesity, total energy intake (quartiles), midday nap (siesta), depression (previous or incident), and alcohol



**Figure 1** Flowchart of participants: The SUN Project. Energy limits: women: 500-3,500 kcal/d; men 800-4,000 kcal/d (1). CVD: cardiovascular disease.

intake; 3) additionally adjusted for analgesic use, antidepressant/anxiolytic therapy, and antihypertensive therapy. We also analyzed the association between the DII and the risk of clinically relevant weight

gain (with two alternatives,  $> 3 \text{ kg}$  or  $> 5 \text{ kg}$ ) during the first 2 years of follow-up using logistic regression models. We adjusted for the same variables included in previous model 2.

**TABLE 1** Characteristics (mean [SD] or percentage) of participants according to quartiles of the dietary inflammatory index (DII) score: The SUN Project

	Q1 (most anti-inflammatory)	Q2	Q3	Q4 (most proinflammatory)	P value
<i>N</i>	1,757	1,757	1,757	1,756	
Median DII score	-3.1	-2.1	-1.3	0.6	
(DII: minimum, maximum)	(-5.1, -2.5)	(-2.49, -1.7)	(-1.69, 0.6)	(-0.59, 4.0)	
Age (y)	39.1 (11.0)	38.0 (10.6)	36.7 (10.1)	35.6 (9.9)	<0.001
Sex (%)					
Male	34.2	30.4	34.4	42.8	<0.001
Marital status (%)					
Married	46.8	45.2	48.1	52.3	0.003
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9 (1.8)	21.8 (1.9)	21.8 (1.9)	21.9 (2.0)	0.270
Prevalent disease at baseline (%)					
Depression	10.2	10.1	8.8	8.9	0.320
Hypertension	4.1	3.5	2.6	3.3	0.073
Hyperlipidemia	22.5	19.9	19.7	18.4	0.023
Physical activity (MET-h/wk)	28.9 (29.8)	22.5 (22.1)	22.0 (21.1)	19.3 (21.0)	<0.001
Smoking status (%)					<0.001
Former smoker	27.9	25.1	24.5	23.0	
Current smoker	17.3	20.8	22.3	25.6	
Time spent sitting down (h/d)	5.0 (2.0)	5.2 (2.1)	5.3 (2.0)	5.4 (2.0)	<0.001
Time spent watching TV (h/d)	1.5 (1.2)	1.5 (1.2)	1.5 (1.2)	1.6 (1.1)	0.039
Midday nap (siesta) (%)	52.8	52.0	50.3	48.8	0.090
Total energy intake (kcal/d)	2752 (564)	2522 (544)	2313 (503)	1949 (527)	<0.001
Alcohol intake (g)	7.0 (10.0)	5.7 (8.1)	5.6 (7.4)	5.4 (7.6)	<0.001
Adherence to the Mediterranean diet	5.2 (1.5)	4.4 (1.5)	3.6 (1.5)	2.7 (1.4)	<0.001
Between-meal snacking (%)	29.1	29.4	30.0	31.8	0.300
Special diets at baseline (%)	6.4	4.9	5.2	4.0	0.014
Medication use (%)					
Analgesics	9.7	10.3	10.8	9.6	0.580
Antidepressants/anxiolytics	4.1	5.9	5.6	5.3	0.080
Antihypertensives	2.2	1.4	1.5	1.4	0.230
Total protein intake (% energy)	18.0 (3.1)	17.9 (2.9)	17.8 (2.8)	17.6 (3.6)	<0.001
Total fat intake (% energy)	35.4 (6.7)	35.4 (6.1)	36.6 (6.0)	38.5 (6.7)	<0.001
Carbohydrate intake (% energy)	44.7 (7.2)	45.1 (6.7)	43.9 (6.8)	41.9 (7.6)	<0.001

We assessed the association between DII score (quartiles) and weight changes within 2-year periods over 10 years of follow-up using generalized estimating equations with an unstructured correlation matrix to account for within-individual repeated measures across follow-up. We adjusted for baseline weight, age, sex, energy intake (quartiles), physical activity (quartiles), time sitting (quartiles), time watching TV (quartiles), smoking status, snacking, special diets at baseline, parental history of obesity, siesta, and depression (both at baseline and during follow-up).

To assess the risk of overweight or obesity across quartiles of DII, we used Cox proportional hazard models to calculate hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (CIs). The lowest quartile of DII (most anti-inflammatory) was considered the reference category. We calculated person-years of follow-up for each category from the date of return of the baseline questionnaire to the date of reported overweight ( $\text{BMI} \geq 25$  to  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) or obesity

( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), death, or the end of follow-up, whichever occurred first. We fitted three models, adjusting for the same variables included in the linear regression models previously described. Tests of linear trends (likelihood ratio test) across increasing quartiles of DII were conducted by assigning the medians to each quartile of the DII and using it as a continuous variable.

To minimize the potential effect of a variation in diet during follow-up, we calculated the average of the DII and energy intake using updated DII scores and energy intake after 10 years of follow-up. We fitted Cox proportional hazard models with repeated measures using the updated data.

Nelson-Aalen survival curves were used to describe the incidence of overweight or obesity over time across quartiles of the DII. We used inverse probability weighting to adjust the Nelson-Aalen curves for potential confounders.

## Original Article

CLINICAL TRIALS AND INVESTIGATIONS

## Obesity

**TABLE 2** Multivariable-adjusted differences (95% confidence intervals) in average yearly weight change (g/y): The SUN Project

	Quartiles of dietary inflammatory index score				<i>P</i> for trend
	Q1 (most anti-inflammatory)	Q2	Q3	Q4 (most proinflammatory)	
Absolute yearly weight change (g), adjusted mean <sup>a</sup>	207.2 (178.0 to 236.4)	204.6 (177.1 to 232.2)	220.7 (193.2 to 248.1)	264.5 (234.5 to 294.5)	
Crude	0 (ref)	1.8 (-37.0 to 40.6)	18.7 (-20.1 to 57.5)	62.4 (23.6 to 101.1)	0.001
Adjusted for sex and age	0 (ref)	0.2 (-38.6 to 38.9)	11.7 (-27.1 to 50.6)	48.9 (9.8 to 88.0)	0.007
Multivariable adjusted <sup>b</sup>	0 (ref)	-0.7 (-39.8 to 38.4)	15.9 (-24.9 to 56.7)	59.9 (15.1 to 104.7)	0.004
Multivariable adjusted <sup>c</sup>	0 (ref)	-2.6 (-41.8 to 36.5)	13.4 (-27.4 to 54.2)	57.3 (12.5 to 102.1)	0.006

<sup>a</sup>Adjusted for sex, age, baseline BMI, physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, family history of obesity (parents), total energy intake (quartiles), depression (previous or incident), analgesics use, antidepressant/anxiolytic therapy, antihypertensive therapy, and alcohol intake.

<sup>b</sup>Adjusted for sex, age, baseline BMI, physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, family history of obesity (parents), total energy intake (quartiles), siesta, depression (previous or incident), and alcohol intake.

<sup>c</sup>Additionally adjusted for analgesics use, antidepressant/anxiolytic therapy, and antihypertensive therapy.

In order to determine the effect of the DII independently of the adherence to the MedDiet, we calculated the residuals of DII by regressing the DII on the MedDiet score. We calculated HRs and 95% CIs for the risk of overweight or obesity using the lowest quartile of these residuals of DII as the reference category.

Subgroup analyses and tests for interactions were conducted according to sex, age ( $\leq 40$  y or  $> 40$  y), smoking status, family history of obesity, and energy intake ( $\leq 2,000$  kcal/d or  $> 2,000$  kcal/d). We used sensitivity analyses to estimate HRs and 95% CIs under several assumptions: using laxer energy limits (percentiles 1% to 99%), excluding participants with baseline BMI  $< 18.5$  kg/m $^2$ , excluding postmenopausal women, excluding participants with depression at baseline, and restricting our follow-up period to 5 years.

The statistical analyses were performed with Stata® version 12 SE (StataCorp, College Station, Texas). All *P* values were two-tailed, and significance was set at *P* < 0.05.

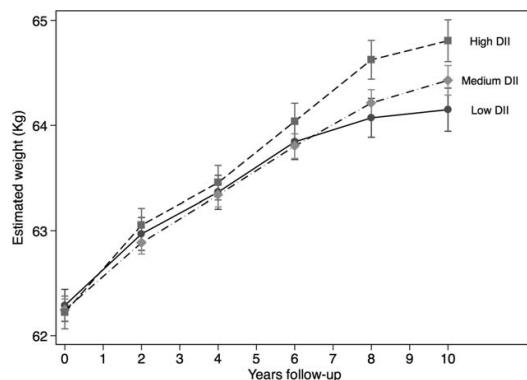
## Results

After exclusions, 7,027 participants of the SUN cohort were included in our analysis (Figure 1). Table 1 shows the main baseline characteristics of these participants according to quartiles of DII. The median DII score was -1.74 and ranged from a maximum anti-inflammatory value of -5.12 to a maximum proinflammatory value of +3.96. The mean age of participants was 37.4 years (SD: 10.5), and 35% were men. The mean baseline BMI was 21.9 kg/m $^2$  (SD: 1.9). Age, physical activity (MET-h/wk), hyperlipidemia, total energy intake, alcohol intake, and adherence to the MedDiet tended to decrease with increasing categories of DII. The proportions of men and current smokers were higher in the most proinflammatory group. Supporting Information Table S1 shows the distribution of nutrient intake across categories of the DII. Total, saturated, monounsaturated, and trans-fat intake tended to increase across quartiles of the DII, while protein carbohydrates, and polyunsaturated fat tended to decrease. Vegetables, fruits,

cereals, legumes, and overall vitamins, minerals, and fiber intake were higher in the most anti-inflammatory categories of the DII.

## DII and weight change

Absolute average yearly weight change (g/y) increased across quartiles of DII. Estimated annual weight change ranged from +207.2 g in the most anti-inflammatory group to +264.5 g in the most proinflammatory group (Table 2). In the fully adjusted model, participants in the most proinflammatory quartile presented a yearly weight change of +57.3 g (95% CI: 12.5-102.1) higher than those in the lowest quartile (Table 2). Figure 2 shows the adjusted weight



**Figure 2** Adjusted estimates of average weight during follow-up according to quartiles of dietary inflammatory index (DII) (generalized estimated equation): The SUN Project. Quartiles 2 and 3 were merged into a single (medium) category of DII. Adjusted for sex, age, basal weight, total energy intake, physical activity, hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status, snacking between meals, following a special diet at baseline, siesta, family history of obesity (parents), and depression (previous or incident). *P* for time  $\times$  DII interaction < 0.001.

**TABLE 3** Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals of incident overweight/obesity according to baseline dietary inflammatory index score in participants of the SUN Project

	Quartiles of dietary inflammatory index score				<i>P</i> for trend
	Q1 (most anti-inflammatory)	Q2	Q3	Q4 (most pro-inflammatory)	
Cases	339	344	358	392	
Person-years of follow-up	13,681	13,685	13,583	13,763	
Rate 100/person-years	2.48	2.51	2.63	2.85	
Crude HR <sup>a</sup>	1 (ref)	1.05 (0.91-1.22)	1.12 (0.97-1.30)	1.24 (1.07-1.43)	0.002
Repeated measures	1 (ref)	1.02 (0.88-1.19)	1.14 (0.99-1.33)	1.23 (1.07-1.43)	0.001
HR adjusted for sex <sup>a</sup>	1 (ref)	1.08 (0.93-1.25)	1.11 (0.96-1.29)	1.16 (1.00-1.34)	0.051
Repeated measures	1 (ref)	1.05 (0.90-1.21)	1.14 (0.99-1.32)	1.14 (0.99-1.32)	0.047
Multivariable-adjusted HR <sup>a,b</sup>	1 (ref)	1.21 (1.02-1.44)	1.24 (1.04-1.50)	1.33 (1.09-1.61)	0.009
Repeated measures	1 (ref)	1.16 (0.98-1.38)	1.31 (1.10-1.56)	1.32 (1.09-1.59)	0.004
Multivariable-adjusted HR <sup>a,c</sup>	1 (ref)	1.21 (1.01-1.44)	1.24 (1.03-1.49)	1.32 (1.08-1.60)	0.011
Repeated measures	1 (ref)	1.16 (0.98-1.38)	1.31 (1.10-1.56)	1.32 (1.09-1.59)	0.004

<sup>a</sup>Age as underlying time variable.<sup>b</sup>Adjusted for sex, age, baseline BMI, physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, family history of obesity (parents), siesta, total energy intake (quartiles), depression (previous or incident), and alcohol intake.<sup>c</sup>Additionally adjusted for analgesics use, antidepressant/anxiolytic therapy, and antihypertensive therapy.

over the years of follow-up according to quartiles of DII. A larger weight increase over time was observed in the highest quartile of DII ( $P$  for time  $\times$  DII quartile interaction in the generalized estimating equation model  $\leq 0.001$ ).

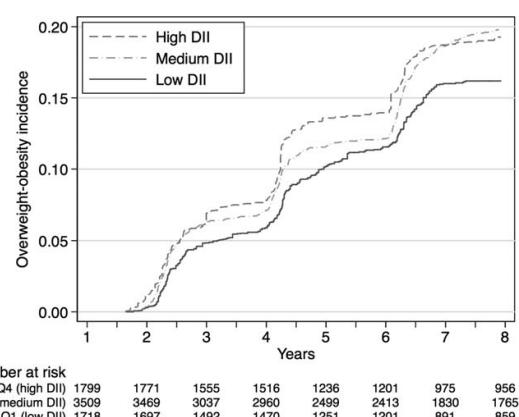
The risk of experiencing a relevant weight gain with two alternatives,  $>3$  kg or  $>5$  kg, within the first 2 years was higher in participants in the highest DII quartile (OR = 1.29 [1.05-1.59] for  $\geq 3$  kg and OR = 1.43 [1.05-1.95] for  $\geq 5$  kg) after multivariable adjustment as compared with participants in the lowest quartile of the DII.

### DII and incidence of overweight or obesity

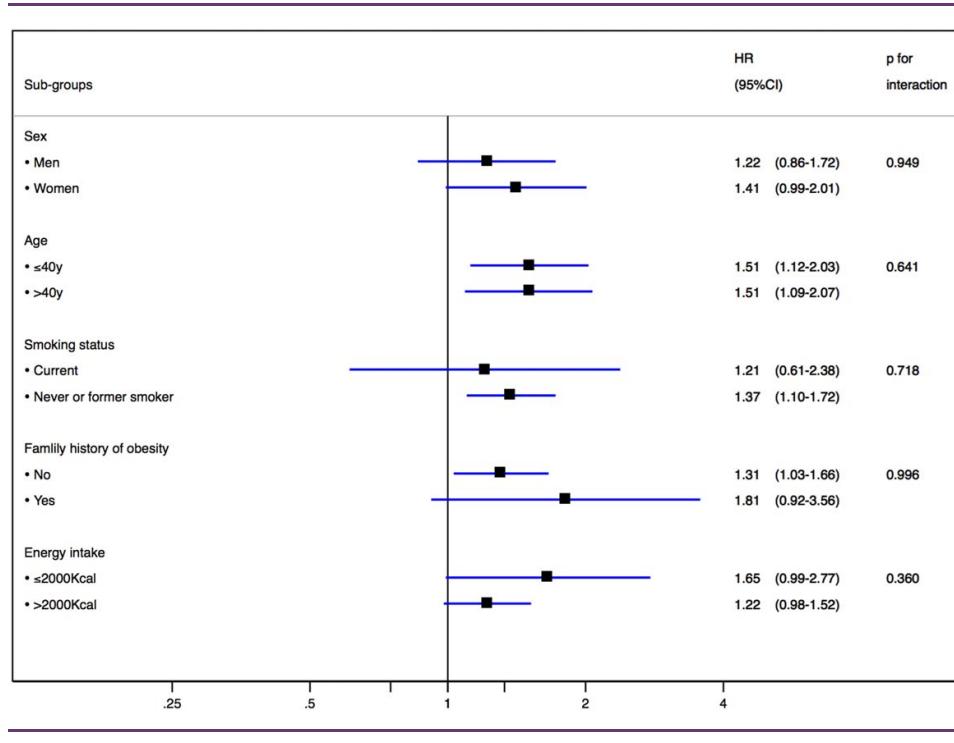
The association between quartiles of the DII and the risk of overweight/obesity during follow-up is shown in Table 3. Figure 3 shows the adjusted Nelson-Aalen curves for the incidence of overweight or obesity across baseline quartiles of the DII. During a median follow-up of 8.1 years, we observed 1,433 incident cases (1,409 cases of overweight and 24 cases of obesity). In all models, we found a direct association between the baseline DII and the risk of developing new-onset overweight or obesity during follow-up. In the multivariable fully adjusted model, participants with the highest inflammatory diet had a significant 32% higher relative risk of developing overweight or obesity (95% CI: 8%-60%). A significant linear dose-response relationship was found ( $P = 0.011$ ). Updated DII and energy intake with information gathered after 10 years of follow-up did not change the reported association.

Figure 4 shows the association between the DII score and overweight or obesity risk according to subgroup analysis. None of the interaction terms was statistically significant.

Several sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of our results under different assumptions (Table 4). A slight attenuation was found when laxer energy limits were used or when participants with depression at baseline were excluded. A stronger association was found when the follow-up period was restricted to 5 years (HR = 1.53; 95% CI: 1.17-2.01). Similar results were found when additional exclusion criteria were applied.



**Figure 3** Nelson-Aalen estimates of incidence of overweight/obesity across quartiles of the dietary inflammatory index (DII): The SUN Project. Adjusted for age, sex, baseline BMI, physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, family history of obesity (parents), total energy intake (quartiles), depression (previous or incident), alcohol intake, and siesta using inverse probability weighting. The two intermediate quartiles (Q2 and Q3) were merged to build the medium category for graphical purposes.



**Figure 4** Subgroup analyses: hazard ratio (HR) of overweight or obesity for the highest versus the lowest quartile of the dietary inflammatory index: The SUN Project.

## DII and MedDiet

A moderate inverse association between the Trichopoulou score and the DII was apparent with Pearson's  $r = -0.55$ . In order to determine the association between the DII and overweight/obesity independently of the MedDiet, we computed the DII residuals by regressing the DII on the MedDiet score. When using the lowest quartile as reference, the multivariable-adjusted HRs for overweight/obesity across successive quartiles of residuals of the DII were 1.27 (95% CI: 1.07-1.52), 1.28 (95% CI: 1.07-1.55), and 1.47 (95% CI: 1.19-1.80).

In a joint analysis, we observed a higher although not significant risk of overweight/obesity among those participants with high adherence to the MedDiet but high (more proinflammatory) DII (HR = 1.06, 95% CI: 0.85-1.34) when using the high adherence to the MedDiet and low DII as reference group (Supporting Information Figure S2). The highest risk was found among those with low adherence to the MedDiet and high DII (HR = 1.16, 95% CI: 0.99-1.36). The  $P$  value for interaction between the DII (quartiles) and the MedDiet (dichotomous) was not statistically significant ( $P = 0.0578$ ).

**TABLE 4** Sensitivity analyses: Hazard ratios (95% confidence intervals)<sup>a</sup> for the risk of overweight/obesity between extreme quartiles of dietary inflammatory index score (the SUN Project)

	Cases	n	Q4 vs. Q1 (ref.)	P for trend <sup>b</sup>
Energy limits: percentiles 1% to 99%	1,533	7,625	1.22 (1.00-1.47)	0.061
Excluding participants with basal BMI <18.5	1,431	6,714	1.36 (1.11-1.65)	0.003
Excluding postmenopausal women	1,254	5,829	1.31 (1.05-1.63)	0.007
Excluding participants with depression at baseline	1,247	6,175	1.20 (0.96-1.49)	0.104
Restricting follow-up to 5 years	742	7,027	1.53 (1.17-2.01)	0.002
Including older subjects	1,457	7,113	1.27 (1.05-1.54)	0.029

<sup>a</sup>Adjusted for sex, age, baseline BMI, physical activity (quartiles), hours of TV watching, hours spent sitting down, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), snacking between meals, following a special diet at baseline, family history of obesity (parents), siesta, total energy intake (quartiles), depression at baseline, and alcohol intake. Age as underlying time variable.

<sup>b</sup>Across the four quartiles of the dietary inflammatory index.

## Discussion

In this prospective Mediterranean cohort study, we found that a higher proinflammatory diet was associated with a greater risk of clinically relevant weight gain ( $>3$  or  $>5$  kg) and a greater average yearly weight gain. Moreover, a higher proinflammatory diet was associated with a higher risk of overweight or obesity, as compared with those in the lowest quartile of DII (anti-inflammatory diet). In this healthy population, the observed effect of proinflammatory diet was small in terms of average yearly weight change, and most incident cases were overweight instead of obesity. However, these results suggest that a proinflammatory diet can be a risk factor prior to the occurrence of overt obesity independently of other potential confounders such as total energy intake, physical activity, parental history of obesity, and baseline weight. We also found that the DII captures the inflammatory effect of diet independently of the MedDiet. However, a joint analysis suggested that the adverse effect of the proinflammatory capacity of diet may be counterbalanced by a higher adherence to the MedDiet.

The relation concerning obesity and inflammation has been hypothesized to be bidirectional. However, little evidence has been published about a previous inflammatory status as a cause of subsequent obesity. To our knowledge, this is the first study to assess the prospective association between the inflammatory potential of the overall dietary pattern and weight gain or overweight/obesity during a long follow-up period. Previously, we have found in the PREvention with MEDiterranean Diet (PREDIMED) study that a higher (i.e., more proinflammatory) DII was associated with increased indices of general and abdominal obesity (17). However, the cross-sectional nature of that study prevented identification of the direction of the association between inflammation and adiposity.

Previous findings have reported that high levels of inflammatory biomarkers are found early in the process leading to weight gain. Duncan et al. found in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study that fibrinogen, leukocytes, and other markers of chronic low-grade inflammation promoted weight gain over a 3-year period in middle-aged adults (4,5). Elevated concentrations of inflammation-sensitive plasma proteins predicted weight gain in middle-aged men from the Malmö Preventive Study cohort (6). Similarly, inflammatory markers were directly associated with weight gain in older (7) and middle-aged participants (8). This association persisted in the latter study over a long follow-up period of approximately 10 years.

The mechanisms through which a proinflammatory diet induces obesity are unclear. Several animal models have supported the role of inflammatory cytokines in the predisposition of weight gain (25,26). Moreover, proinflammatory cytokines, including IL-6, IL-1, and TNF- $\alpha$ , could stimulate appetite, thereby increasing energy intake and fat deposition (27). Weight gain also could be promoted by  $\beta$ -adrenergic desensitization due to chronic stimulation of the peripheral sympathetic nervous system caused by adiposity signals, such as leptin and insulin, which are related to the inflammatory process (28,29). Excess of certain nutrients can also trigger hypothalamic inflammation, which has the potential to cause obesity (30,31). Another possible explanation is the effect of diet on changes in the intestinal microbiota, which precede the low-grade inflammation that promotes adiposity (32,33).

Some potential limitations of our study need to be acknowledged. The use of an FFQ at baseline to assess nutritional information may entail

some degree of error in dietary assessment. However, validity and reliability of the FFQ have been previously evaluated, showing good correlation with nutritional intake using repeated food records. In order to avoid possible bias due to changes in diet during follow-up, we conducted repeated-measure analyses updating DII with nutritional information from a new FFQ obtained in the year 10 of follow-up of participants and obtained comparable estimates. In any case, misclassification would be more likely nondifferential and therefore would have biased the results toward the null. Another limitation is that BMI was used as the anthropometric adiposity measure. BMI includes muscle mass, which has been linked to an anti-inflammatory state and may not be a valid measure to evaluate the association between the inflammatory potential of the diet and overweight in healthy young people. However, BMI is a common tool; it is the most frequently used index in epidemiological studies as a surrogate of visceral adipose tissue, and it is highly correlated with waist circumference (34). Moreover, in a cross-sectional study, the DII showed stronger association with waist circumference and with the waist-to-height ratio than with BMI (17). Therefore, a greater risk of overweight/obesity would be expected with other alternative indexes that better capture central adiposity. An additional limitation is that other foods or nutrients not included in the DII are associated with a higher risk of overweight/obesity. For example, excess consumption of antioxidant food supplements has been associated with inflammation related to obesity through reactive oxygen species dysregulation (35,36). The intake of vitamins or food supplements in the SUN cohort was low, but this factor should be taken into account in future assessments of this association in populations with higher prevalence of supplement use.

Several strengths of our study also deserve to be mentioned. These include its large sample size, a prospective cohort design, long-term follow-up, updated nutritional data, and adjustment for several potential confounders and several sensitivity analyses. The high education level of our participants and the use of validated questionnaires improve the reliability of the self-reported information provided by our participants and ensure a fair degree of homogeneity in our cohort, which reinforces the internal validity of our study by reducing sources of confounding related to socioeconomic or education-related variables. Finally, the exclusion from our analysis of participants with any inflammation-related disease reduces the potential for reverse causality bias.

The DII has been associated with several other inflammatory diseases such as cardiovascular disease (37,38), depression (39), and cancer (40). Our results reinforce the concept that the anti-inflammatory potential of the overall dietary pattern may have a substantial value in the prevention against inflammation-related conditions, including overweight/obesity. Further analyses in cohort studies in which participants experienced higher average weight gains and a higher number of obesity incident cases, as well as studies in non-Mediterranean cohorts, are warranted to confirm the association between a proinflammatory diet and overweight and obesity. Randomized experimental studies assessing diet-induced changes in inflammatory biomarkers would be of interest to confirm this prospective association.

## Conclusion

A more proinflammatory diet (expressed as a higher DII) was directly associated with the risk of developing overweight or obesity

**Original Article****CLINICAL TRIALS AND INVESTIGATIONS****Obesity**

and with a higher average weight gain in a healthy, middle-aged Mediterranean cohort.

**Acknowledgments**

We are indebted to the participants of the SUN Project for their continued cooperation and participation. We thank the other members of the SUN Group: Alonso A, Barrio López MT, Basterri-Gortari FJ, Benito Corchón S, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Carlos Chillerón S, Carmona L, Cervantes S, de Irala Estévez J, De la Fuente C, de la Rosa PA, Delgado Rodríguez M, Donat Vargas CL, Donázar M, Fernández Montero A, Galbete Ciáurriz C, García López M, Gea A, Goñi Ochandorena E, Guillén Grima F, Lahortiga F, Llorca J, López del Burgo C, Marí Sanchís A, Martí del Moral A, Martín Calvo N, Núñez-Córdoba JM, Pérez de Ciriza P, Pimenta AM, Rico Campa A, Ruiz Zambrana A, Sánchez Adán D, Sayón Orea C, Toledo Atucha J, Vázquez Ruiz Z, Zazpe García I.

© 2017 The Obesity Society

**References**

1. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-445.
2. Fogarty AW, Glancy C, Jones S, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y. *Am J Clin Nutr* 2008;87:30-35.
3. Moreno-Aliaga MJ, Campión J, Milagro FI, Berjón A, Martínez JA. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2015;1:1-16.
4. Duncan BB, Schmidt MI, Chambliss LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults—the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities. *Obes Res* 2000;8:279-286.
5. Duncan BB, Schmidt MI, Chambliss LE, Folsom AR, Heiss G. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. *Obes Res* 2003;11:1339-1344.
6. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgarde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes* 2003;52:2097-2101.
7. Barzilay JI, Forsberg C, Heckbert SR, Cushman M, Newman AB. The association of markers of inflammation with weight change in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1362-1367.
8. Holz T, Thorand B, Doring A, Schneider A, Meisinger C, Koenig W. Markers of inflammation and weight change in middle-aged adults: results from the prospective MONICA/KORA S3/F3 study. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:2347-2353.
9. Lourenço BH, Cardoso MA. C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. *PLoS One* 2014;9:e90357. doi:10.1371/journal.pone.0090357
10. Herder C, Peltonen M, Koenig W, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009;52:433-442.
11. Hamer M, Sabia S, Batty GD, et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. *Circulation* 2012;126:928-933.
12. Barbareško J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71:511-527.
13. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2006;83:1369-1379.
14. Kuczmarski MF, Mason MA, Allegro D, Zonderman AB, Evans MK. Diet quality is inversely associated with C-reactive protein levels in urban, low-income African-American and white adults. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1620-1631.
15. Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2007;62:651-659.
16. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 2014;17:1689-1696.
17. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr* 2015;113:984-985.
18. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA. Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1417-1422.
19. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-519.
20. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tabla de composición de alimentos (Food Composition Tables), 16th ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2013.
21. Tabung FK, Steck SE, Zhang J, et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann Epidemiol* 2015;25:398-405.
22. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
23. Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Fontana C, Varo JJ, Sanchez-Villegas A, Martinez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 2005;8:920-927.
24. Bes-Rastrollo M, Perez-Valdivieso J, Sánchez-Villegas A, Martínez-González M. Validation of self-reported weight and body mass index of the participants of a cohort of university graduates. *Rev Esp Obes* 2005;3:352-358.
25. Di Gregorio GB, Hensley L, Lu T, Ranganathan G, Kern PA. Lipid and carbohydrate metabolism in mice with a targeted mutation in the IL-6 gene: absence of development of age-related obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:182-187.
26. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjørbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. *Nat Med* 2004;10:734-738.
27. Inui A, Meguid MM. Cachexia and obesity: two sides of one coin? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:395-399.
28. Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 2004;53:276-284.
29. Lohse MJ, Engelhardt S, Danner S, Bohm M. Mechanisms of beta-adrenergic receptor desensitization: from molecular biology to heart failure. *Basic Res Cardiol* 1996;2:29-34.
30. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, Schwartz MW. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? *Diabetes* 2013;62:2629-2634.
31. Cazettes F, Cohen JI, Yau PL, Talbot H, Convit A. Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Res* 2011;1373:101-109.
32. Chassaing B, Gewirtz AT. Has provoking microbiota aggression driven the obesity epidemic? *Bioessays* 2016;38:122-128.
33. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-1031.
34. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Laird Birmingham C. The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2817-2824.
35. Manga H, Summers K, Almer G, et al. Antioxidant food supplements and obesity-related inflammation. *Curr Med Chem* 2013;20:2330-2337.
36. Chang YC, Yu YH, Shew JY, et al. Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. *EMBO Mol Med* 2013;5:1165-1179.
37. Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN cohort. *PLoS One* 2015;10:e0135221. doi:10.1371/journal.pone.0135221
38. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients*. 2015;7:4124-4138.
39. Sanchez-Villegas A, Ruiz-Canela M, de la Fuente-Arrillaga C, et al. Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study. *Br J Nutr* 2015;114:1471-1479.
40. Fred T, Susan S, Yunsheng M, et al. The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* 2015;26:399-408.



**Ramallal R, Toledo E, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135221.**





## RESEARCH ARTICLE

# Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort

Raúl Ramallal<sup>1,2,3</sup>, Estefanía Toledo<sup>2,3,4</sup>, Miguel A. Martínez-González<sup>2,3,4</sup>, Aitor Hernández-Hernández<sup>2,3</sup>, Ana García-Arellano<sup>2,3,4</sup>, Nitin Shivappa<sup>5,6</sup>, James R. Hébert<sup>5,6</sup>, Miguel Ruiz-Canela<sup>2,3,4\*</sup>

**1** Department of Cardiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Servicio Navarro de Salud, Pamplona, Spain, **2** IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain, **3** Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain, **4** Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **5** Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC, United States of America, **6** Department of Epidemiology and Biostatistics, Arnold School of Public Health, University of South Carolina, Columbia, SC, United States of America

\* [mcanela@unav.es](mailto:mcanela@unav.es)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Ramallal R, Toledo E, Martínez-González MA, Hernández-Hernández A, García-Arellano A, Shivappa N, et al. (2015) Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Cohort. PLoS ONE 10(9): e0135221. doi:10.1371/journal.pone.0135221

**Editor:** Juergen Eckel, GDC, GERMANY

**Received:** May 4, 2015

**Accepted:** July 20, 2015

**Published:** September 4, 2015

**Copyright:** © 2015 Ramallal et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) study has received funding from the Spanish Ministry of Health and European Regional Development Fund (FEDER) (current Grants PI10/02658, PI10/02293, PI13/00615, PI14/1668, PI14/01798, PI14/1754) RD06/0045, G03/140, the Navarra Regional Government (45/2011, 111/2014) and the University of Navarra. Drs. Shivappa and Hébert were supported by grant number R44DK103377 from the United States National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Funding sources had

## Abstract

### Background

Diet is known to play a key role in atherogenesis and in the development of cardiovascular events. Dietary factors may mediate these processes acting as potential modulators of inflammation. Potential links between inflammatory properties of diet and the occurrence of cardiovascular events have not been tested previously.

### Objective

We aimed to assess the association between the dietary inflammatory index (DII), a method to assess the inflammatory potential of the diet, and incident cardiovascular disease.

### Methods

In the prospective, dynamic SUN cohort, 18,794 middle-aged, Spanish university graduates were followed up for 8.9 years (median). A validated 136-item food-frequency questionnaire was used to calculate the DII. The DII is based on scientific evidence about the relationship between diet and inflammatory biomarkers (C-reactive protein, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ ). Cox proportional hazard models were used to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association between the DII and incident cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke or cardiovascular death).

### Results

The risk for cardiovascular events progressively increased with each increasing quartile of DII ( $p_{trend} = 0.017$ ). The multivariable-adjusted HR for participants in the highest (most pro-inflammatory) vs. the lowest quartile of the DII was 2.03 (95% CI 1.06–3.88).

no role in the design, collection, analysis, and interpretation of the data; in the writing, or in the decision to submit the paper for publication.

**Competing Interests:** Dr. James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company planning to license the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counselling and dietary intervention in clinical settings. Dr. Nitin Shivappa is an employee of CHI. The subject matter of this paper will not have any direct bearing on that work, nor has that activity exerted any influence on this project.

## Conclusions

A pro-inflammatory diet was associated with a significantly higher risk for developing cardiovascular events.

## Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is considered the single most important cause of death worldwide and the second most common cause of death in high-income regions. In 2010, it was estimated that CVD caused 16 million deaths (30% of all death) and led to 293 million disability-adjusted life-years (DALYs) lost [1]. These data underline the need to identify factors that can be modified as part of effective preventive strategies, especially healthy lifestyle recommendations, to reduce cardiovascular risk.

During the last decade, evidence based on basic and clinical investigations has demonstrated a fundamental role for inflammation in atherogenesis [2]. Inflammatory factors identified contribute to the atherothrombotic process and the plaque rupture that underlies many acute vascular events. Research combining inflammatory biomarkers with vascular imaging support the systemic and diffuse nature of inflammation associated with cardiovascular events [3,4]. Moreover, multiple studies have shown that low-grade systemic inflammation leads to an increased risk of cardiovascular disease [4].

A large body of evidence has shown associations between diet and regulation of inflammation (C-reactive protein and other pro-inflammatory cytokines) leading to a probable modulation of the atherogenesis process and endothelial function [5–8]. Protective cardiovascular interventions such as increasing physical activity, avoiding smoking and sedentary behaviours or promoting healthy dietary patterns, could be mediated, at least partly, through anti-inflammatory effects [9].

In light of the important role of inflammation in atherogenesis, and its potential modulation by diet, classifying individuals' diets according to their inflammatory properties could yield important information about the links between diet, inflammation, and CVD [10,11]. The dietary inflammatory index (DII) is a new, validated tool to quantify the inflammatory potential of a diet.

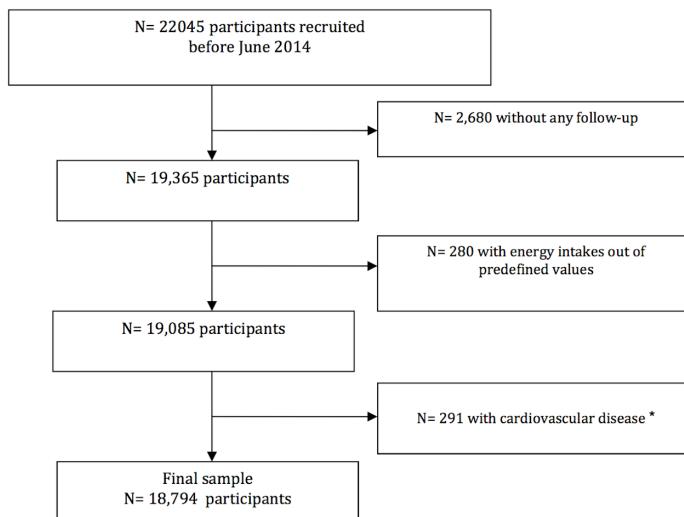
Our aim was to prospectively assess the association between the DII and the risk of CVD in a large cohort of Mediterranean middle-aged adults.

## Methods

### Study population

The SUN [Seguimiento Universidad de Navarra (University of Navarra follow-up)] study is an ongoing, multipurpose, prospective and dynamic cohort of university graduates conducted in Spain to assess associations between diet and lifestyles and the incidence of several diseases and mortality. The study design, methods and the cohort profile have been published in detail elsewhere [12]. Briefly, beginning in December 1999, highly educated participants, all of them university graduates, were contacted biennially. Enrolment is permanently open and follow-up is conducted through mailed questionnaires about lifestyle factors and medical conditions. Non-respondents are sent up to 5 additional mailings requesting their follow-up questionnaire.

Through June 2014, 22,045 participants had been recruited and had completed the baseline questionnaire of the SUN project. Among them, 19,365 participants had follow-up information



**Fig 1. Flow chart of participants. The SUN cohort.** \* Cardiovascular disease: stroke, angina, myocardial infarction, and coronary artery revascularization.

doi:10.1371/journal.pone.0135221.g001

(at least one follow-up questionnaire), achieving a retention rate of 87.8%. Participants who did not meet our predefined limits for total energy intake (men: <400 kcal/day or >6,000; women: <400 or >5000 kcal/day ( $n = 280$ ) and those who reported at baseline either coronary heart disease or stroke ( $n = 291$ ) were excluded from the present analyses. Thus, the effective sample size was 18,794 participants (Fig 1).

The Institutional Review Board of the University of Navarra approved the study protocol. Voluntary completion of the baseline questionnaire was considered to imply informed consent.

### Dietary assessment

Dietary habits at baseline were assessed using a 136-item, semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ) previously validated in Spain [13]. Nutrient scores were calculated based on the frequency of intake of specified portion sizes for each food item. A trained dietitian updated the nutrient data bank using the latest available information included in food composition tables for Spain [14,15].

Adherence to the Mediterranean diet was appraised according to the score proposed by Trichopoulou et al [16].

### The Dietary inflammatory index (DII)

The design and development of the DII has been described elsewhere [17]. Briefly, the DII is based on an extensive review of the literature published from 1950 to 2010 linking 1943 articles to a total of forty-five food parameters including various macronutrients, micronutrients, flavonoids and individual food items. The inflammatory potential for each food parameter was scored according to whether it increased (+1), decreased (-1) or had no effect (0) on six inflammatory biomarkers (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and C-reactive protein). A z-score for each food consumed was calculated by subtracting the “standard global mean” from the amount

reported and dividing this value by the standard deviation. To minimize the effect of “right skewing”, this value was then converted to a centered percentile score. The centered percentile score for each food parameter for each participant was then multiplied by the respective food parameter effect score, which was derived from the literature review, in order to obtain a food parameter-specific DII score for a given participant. All of the food parameter-specific DII scores were then summed to create the overall DII score for each participant in the study. The greater the DII score, the more pro-inflammatory the diet. More negative values represent more anti-inflammatory diets. The DII score could range from -8.87 (maximally anti-inflammatory) to +7.98 (maximally pro-inflammatory).

Construct validation of the DII was performed using data derived from two different sources of dietary intake information and serum high-sensitivity C-reactive protein (CRP) as the construct validator [17]. Thus far, the DII has been found to be associated with inflammatory cytokines including CRP and IL-6 [18], anthropometric measures of obesity [19], and various inflammation-related diseases [20–23].

In this study, a total of 28 food parameters considered in the DII score were derived from the FFQ and therefore could be used to calculate the DII. These include energy, carbohydrate, protein, total fat, alcohol, fiber, cholesterol, saturated fat, mono-unsaturated fat, poly-unsaturated fat, omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, trans-fat, niacin, thiamin, riboflavin, vitamin B12, vitamin B6, iron, magnesium, selenium, zinc, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid and caffeine). The scoring for each food parameters used to calculate the DII is shown in [S1 Table](#).

### Assessment of covariates

The baseline questionnaire requested information about lifestyle, medical history, anthropometric characteristics, sociodemographic factors and clinical variables. Physical activity was assessed with a previously validated questionnaire [24]. Metabolic equivalents (METs) were estimated to yield METs-h/week scores for each participant. Accuracy of self-reported weight and height for body mass index (BMI) calculation has been validated previously in a subsample of this cohort [25].

### Ascertainment of incident cardiovascular events

The primary end point for the present analysis was the composite of cardiovascular death, incident non-fatal acute coronary syndromes (myocardial infarction with or without ST elevation) or incident non-fatal stroke. Participants who reported any of these diagnoses on a follow-up questionnaire were asked for their medical records. An expert panel of physicians adjudicated the events by reviewing the medical records. The “third universal definition for myocardial infarction” was applied for non-fatal coronary syndromes [26]. Non-fatal stroke was defined as a focal-neurological deficit of sudden onset and via vascular mechanism that lasted more than 24 h. Deaths were reported to our research team by the subjects’ next of kin, work associates and postal authorities. For participants lost to follow-up, the National Death Index was checked to identify deceased cohort members and to obtain cause of death. Cardiovascular deaths were confirmed, according to the International Classification of Diseases 10<sup>th</sup> edition by a review of medical records with the permission of the next of kin.

### Statistical analysis

For descriptive purposes, we summarized continuous variables with means and standard deviations (SD) and categorical variables using percentages across quartiles of DII. We adjusted baseline variables for sex and age. Person-years of follow-up were calculated for each

participant from the date of completion of the baseline questionnaire to the date of cardiovascular event, the date of death, or the date of return of the last follow-up questionnaire, whichever occurred first.

Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using Cox proportional hazard models for survival analyses considering the lowest quartile of DII (most anti-inflammatory) as the reference category. In order to control for potential confounding factors, successive degrees of adjustment were used: 1) adjusted for sex, using age as underlying time variable and calendar year of entering the cohort as stratification variable; 2) additionally adjusted for baseline hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking status (current smoker, former smoker, never smoked), family history of cardiovascular disease, total energy intake (quartiles), physical activity (quartiles), BMI (quartiles), educational level (4 categories) and previous history of other cardiovascular diseases (tachycardia, atrial fibrillation, aortic aneurysm, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral artery disease, heart valve disease, implantation of pacemaker); and 3) additionally adjusted for the habit of between-meal snacking, following a special diet, hours spent sitting down (quartiles) and hours spent watching television (quartiles).

We conducted tests of linear trend (likelihood ratio test) assigning to each category of the DII the median of the respective quartile and used the resulting variable in models equivalent to those just described.

We used multivariable logistic regression models to assess the relationship between successive quartiles of DII and 2-year incidence of medically diagnosed hypertension and hypercholesterolemia. To avoid the likely bias by reverse causation and to obtain evidence on early development of atherosclerosis, we excluded all participants with a previous self-reported diagnosis at baseline of any CVD, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and also those who followed special diets or who gained >5kg of body weight in the 5 years before the baseline assessment. These two latter exclusions were applied to avoid the possibility that the baseline diet (and consequently the baseline DII score) may be displaced to a more anti-inflammatory diet as a consequence of the prescription of special diets because of a medical diagnosis of disease or as a consequence of a personal decision of the participant after he/she observed that he/she was gaining weight.

We used Nelson-Aalen curves to describe the incidence of cardiovascular disease during follow-up across quartiles of the DII. We adjusted survival curves for sex, age, hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking status (3 categories), family history of cardiovascular disease and total energy intake using the inverse probability weighting method.

In order to test whether the known association between Mediterranean diet and cardiovascular disease [27,28] was mediated by the anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet we calculated residuals of DII on the Trichopoulou score of adherence to the Mediterranean dietary pattern and calculated HR and 95% CI for cardiovascular events using the lowest quartile of these residuals of DII (most anti-inflammatory) as the reference category. To assess the degree of overlapping (inverse association) between the Trichopoulou score and the DII we calculated the Pearson's correlation coefficient (and 95% CI) between these two dietary indexes.

Subgroups analyses and tests for interactions were conducted according to sex and BMI (cut-off = 25kg/m<sup>2</sup>). As sensitivity analyses, we estimated adjusted HRs under several assumptions: 1) excluding events that occurred within a short follow-up period (<1 months and <3 months); 2) including only cardiovascular events occurring during the first 5 years of follow up (to avoid the unrealistic assumption of long-term stability of diets); 3) adopting different limits for total energy intake; 4) excluding participants habitually consuming aspirin; and 5) excluding participants with some other cardiovascular disease at baseline.

All p values were two tailed, and significance was set at  $p < 0.05$ . The statistical analyses were performed with STATA version12 SE (StataCorp, College Station, TX).

## Results

[Table 1](#) shows the main characteristics of the study participants according to quartiles of the DII score. The median DII score was -1.86, ranging from a maximum anti-inflammatory value of -5.14 to a maximum pro-inflammatory value of +3.97. The mean (SD) age of the participants at recruitment was 38 (12) with 61% women. Only 4.5% of participants were > 60 years old. Only small differences between categories of DII in family history of cardiovascular disease, BMI, dyslipidaemia and marital status were observed. There were higher proportions of males and current smokers in the highest DII score quartiles (most pro-inflammatory dietary pattern). The reported physical activity, total energy intake, alcohol intake and prevalence of diabetes tended to decrease with increasing categories of DII.

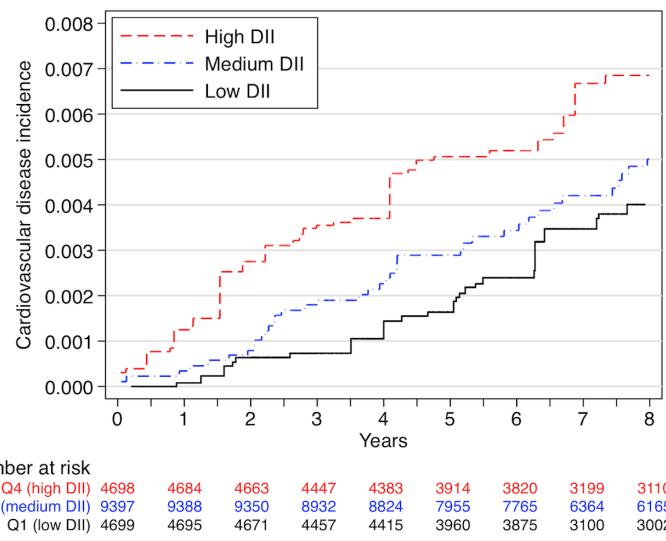
**Table 1. Age and sex adjusted baseline characteristics by quartiles of dietary inflammatory index score (DII) in the SUN study.**

	Quartiles of dietary inflammatory index score			
	Q1 Most anti-inflammatory	Q2	Q3	Q4 Most pro-inflammatory
Median DII	-3.18	-2.27	-1.40	0.30
(min, max)	(-5.14, -2.68)	(-2.68, -1.86)	(-1.86, -0.74)	(-0.74, 3.97)
n	4699	4698	4699	4698
Age (years)	39.6 (12.5)	38.8 (12.2)	37.6 (11.6)	37.1 (11.5)
Sex (% men)	37.2	35.1	37.5	47.1
Family history of CHD*, %	14	13.7	14	13.7
Hypertension*, %	7.4	7.2	6.3	6.8
Dyslipidaemia*, %	23.4	22.9	22.9	23.4
Diabetes*, %	1.9	1.9	1.6	1.2
Smoking*, %				
Never	48.6	48.3	46	43.4
Former	29.2	28.4	29.8	28.5
Current	19.6	20.7	21.5	25.6
Body mass index*, kg/m <sup>2</sup>	23.4	23.5	23.5	23.5
Physical activity, METs/week	26.3	22.7	20.6	17.2
Marital status*, %				
Single	46.9	43.8	41.9	43.4
Married	47.5	50.7	53.1	51.1
Other	4.8	4.8	4.3	4.7
Total energy intake*, kcal/d	3070	2630	2340	1894
Alcohol intake*, g/d	8.3	6.6	6.3	5.9
Total fat intake*, % energy	36.1	35.5	36.4	38.4
Saturated*, % energy	11.4	11.9	12.8	13.8
Monounsaturated*, % energy	15.5	15.2	15.7	16.5
Polyunsaturated*, % energy	5.7	5.1	4.9	5.1

SD: Standard Deviation; Q: Quartile; CHD: Coronary heart disease; METs: Metabolic equivalents.

\*Adjusted by age and sex

doi:10.1371/journal.pone.0135221.t001



**Fig 2. Nelson-Aalen estimates of incidence of CVD across quartiles of the DII.** Adjusted for sex, age, hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking status (3 categories), familiar history of cardiovascular disease and total energy intake, using inverse probability weighting. The two intermediate quartiles were merged to build the “medium” category.

doi:10.1371/journal.pone.0135221.g002

### DII and risk of cvd

During a median of 8.9 years of follow-up and 168,112 person-years at risk, 117 incident cases of CVD (41 non-fatal myocardial infarctions, 27 non-fatal strokes and 49 cardiovascular deaths) were registered. The incidence rate was 0.69 per 1000 person-years, ranging from 0.58 per 1000 person-years in the most anti-inflammatory quartile of DII to 0.87 in the most pro-inflammatory quartile of DII. Fig 2 shows the adjusted Nelson-Aalen curves for the incidence of CVD across quartiles of the DII.

We observed a direct association between DII and CVD. A higher, i.e., more pro-inflammatory, DII score was significantly associated with a higher CVD risk after adjustment for age and sex (Table 2). This direct association remained significant after adjustment for other potential risk factors. Comparing the highest vs. the lowest quartile of DII, the HR was 2.03 (95% CI 1.06–3.88; P-trend = 0.017) in the fully adjusted model.

We conducted several sensitivity analyses to assess the robustness of our results under various scenarios (Table 3). When we excluded cardiovascular events diagnosed during the first month of follow up, we found a similar association: the HR comparing extreme quartiles of DII was 1.98 (95% CI, 1.03–3.8). We observed a slightly attenuated association when we excluded CVD cases that occurred within the first 3 months of follow up: HR 1.89 (95% CI, 0.98–3.64). When we repeated the analyses including only cardiovascular events diagnosed during the first 5 years of follow up, the HR (for the comparison between the highest and lowest quartile) was 3.45 (95% CI, 1.36–8.79). Results showed that the associations were similar when we set tighter limits for total energy intake (men: 800–4000 kcal/day, women: 500–3500 kcal/day) [29] (HR = 2.10; 95%CI, 1.09–3.67). When we excluded participants with some other cardiovascular disease at baseline (tachycardia, atrial fibrillation, aortic aneurysm, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral artery disease, heart valve disease, or pacemaker placement) the HR was 1.99 (95% CI, 0.98–4) and when we excluded participants with hypertension the HR

**Table 2.** Hazard ratios (95% CI) for the risk of cardiovascular events, according to the dietary inflammatory index score, the SUN.

	Quartiles of dietary inflammatory index score				P for trend
	Q1 Most anti-inflammatory		Q2	Q3	
			Q4 Most pro-inflammatory		
Cases	24	24	32	37	
Person-years of follow up	41,240	42,496	42,029	42,345	
Incidence rate /1,000 person years	0.58	0.56	0.76	0.87	
(95% CI)	(0.39–0.87)	(0.38–0.84)	(0.54–1.08)	(0.63–1.2)	
Crude HR*	1 (ref)	1	1.62	1.98	0.003
		(0.57–1.79)	(0.94–2.8)	(1.16–3.36)	
HR adjusted for sex *	1 (ref)	1.02	1.52	1.75	0.016
		(0.57–1.81)	(0.88–2.63)	(1.03–2.98)	
Multivariable adjusted HR †	1 (ref)	1.05	1.75	1.95	0.018
		(0.58–1.89)	(0.96–3.18)	(1.02–3.72)	
Multivariable adjusted HR ‡	1 (ref)	1.05	1.75	2.03	0.017
		(0.58–1.9)	(0.96–3.19)	(1.06–3.88)	

\*age as underlying time variable

† Additionally adjusted for cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking status (3 categories), family history of cardiovascular disease), total energy intake (quartiles), physical activity (quartiles), body mass index (quartiles) educational level (4 categories) and other cardiovascular diseases (tachycardia, atrial fibrillation, aortic aneurysm, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral artery disease, heart valve disease, or pacemaker placement)

‡ Additionally adjusted for special diet at baseline, snacking, average time sitting (quartiles), average time spent watching television (quartiles).

doi:10.1371/journal.pone.0135221.t002

was 2.33 (95% CI, 1.07–5.07). All of these analyses showed a significant dose-response relationship (*p* for trend < 0.05). The association was attenuated and became non-significant after excluding participants with chronic aspirin intake (HR = 1.88; 95% CI, 0.96–3.67) or participants with chronic non-aspirin analgesics intake (HR = 1.68; 95% CI, 0.84–3.34).

When we stratified by sex, the HR for CVD among men comparing extreme quartiles of the DII score was 2.40 (95% CI, 1.14–5.04; *P* for trend = 0.01). However, this association was not evident for women (HR = 0.79; 95% CI, 0.17–3.72; *P* for trend = 0.99). This lack of association can be probably attributed to the small number of incident cases among women (22 cases). This low incidence of CVD in women was to be expected because in our cohort, women were younger than men (mean age for women at baseline was 35.4 years vs. 42.6 years for men) and women tend to have low rates of CVD at younger ages. In any case, we did not observe any evidence of a modification of effect of the DII on CVD by sex (*P* for interaction 0.28). Among participants who were overweight or obese ( $BMI > 25\text{kg}/\text{m}^2$ ) the HR was 2.79 (95%CI 1.14–6.86) whereas among those without overweight or obesity the HR was 1.29 (95%CI 0.47–3.56) (*P* for interaction = 0.47).

### DII and risk of hypertension and hypercholesterolemia

In order to explore the association between DII and other intermediate predictors of cardiovascular disease, we estimated multivariable-adjusted OR for the risk of hypertension or hypercholesterolemia after 2-year follow-up across quartiles of the DII (Table 4). A statistically significant association was found between DII and hypertension; however, no association was apparent for hypercholesterolemia.

**Table 3.** Sensitivity analysis Hazard ratios (95% CI) \* for the risk of cardiovascular events between extreme quartiles of dietary inflammatory index score (the SUN).

	cases	n	Q4 vs. Q1 (ref.)	p for trend †
Excluding cardiovascular events during the first month of follow up	115	19,782	1.98 (1.03–3.8)	0.022
Excluding cardiovascular events during the first 3 months of follow up	113	18,790	1.89 (0.98–3.64)	0.033
Including only cardiovascular events during the first 5 years of follow up	57	18,794	3.45 (1.36–8.79)	0.004
Setting tighter energy limits	118	19,069	2.10 (1.09–4.03)	0.011
Excluding participants with other cardiovascular disease	96	18,184	1.99 (0.98–4.0)	0.021
Excluding participants with hypertension at baseline	77	17,273	2.33 (1.07–5.07)	0.007
Excluding participants with chronic aspirin intake	109	18,110	1.88 (0.96–3.67)	0.026
Excluding patients with asthma at baseline	81	15,705	2.60 (1.16–5.82)	0.010
Excluding participants with non-aspirin analgesics intake	104	16,488	1.68 (0.84–3.34)	0.064

\* Age as underlying time variable. Adjusted for sex, cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking status (3 categories), family history of cardiovascular disease), total energy intake (quartiles), physical activity (quartiles), body mass index (quartiles) educational level (4 categories), other cardiovascular diseases, special diet at baseline, snacking, average time sitting (quartiles), average time spent watching television (quartiles).

† For the 4 quartiles

doi:10.1371/journal.pone.0135221.t003

**Table 4.** Odds ratio (95% CI) for the incidence of hypertension and hypercholesterolemia at 2-year follow up, according to baseline dietary inflammatory index score. The SUN project.<sup>1</sup>

	Quartiles of dietary inflammatory index score				P for trend
	Q1		Q2	Q3	
	Most anti-inflammatory			Most pro-inflammatory	
<b>Hypertension</b>					
Sex and age adjusted OR	1 (ref)	1.19 (0.82–1.73)	1.61 (1.13–2.30)	1.47 (1.02–2.11)	0.026
Multivariable adjusted OR <sup>2</sup>	1 (ref)	1.25 (0.85–1.84)	1.76 (1.19–2.59)	1.67 (1.09–2.57)	0.018
Multivariable adjusted OR <sup>3</sup>	1 (ref)	1.26 (0.85–1.85)	1.78 (1.20–2.62)	1.71 (1.11–2.64)	0.013
<b>Hypercholesterolemia</b>					
Sex and age adjusted OR	1 (ref)	1.09 (0.77–1.53)	0.83 (0.57–1.20)	1.19 (0.85–1.68)	0.42
Multivariable adjusted OR <sup>2</sup>	1 (ref)	1.02 (0.72–1.46)	0.74 (0.50–1.10)	1.03 (0.69–1.55)	0.98
Multivariable adjusted OR <sup>3</sup>	1 (ref)	1.03 (0.72–1.47)	0.74 (0.50–1.10)	1.04 (0.69–1.57)	0.95

1 Excluding subjects with diagnosis at baseline of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, use of special diets or other cardiovascular diseases (tachycardia, atrial fibrillation, aortic aneurysm, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral artery disease, heart valve disease, or pacemaker placement). Subjects with weight gain > 5kg in the previous 5 years were also excluded

2 Additionally adjusted for: family history of cardiovascular disease, smoking status, total energy intake (quartiles), physical activity (quartiles), body mass index (quartiles)

3 Additionally adjusted for: educational level (4 categories), total alcohol intake (quartiles), snacking, average time sitting (quartiles), average time spent watching television (quartiles)

doi:10.1371/journal.pone.0135221.t004

We also conducted stratified analyses to assess whether the association between DII and hypertension varied by sex. The fully-adjusted multivariable OR across quartiles of DII was 2.93 for women (95% CI 1.48–5.81) ( $p$  for trend = 0.001) and 1.20 (95% CI 0.68–2.11) ( $p$  for trend = 0.460) for men.

### Association between DII and Mediterranean diet

Finally, in order to determine whether the known inverse association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease was mediated by the DII, we computed residuals by regressing the DII on the Mediterranean diet score (Trichopoulou). The multivariable-adjusted HR across quartiles of residuals of DII was 0.77 (95% CI 0.43–1.39), 0.88 (95% CI 0.48–1.60), and 1.10 (95% CI 0.60–2.01) ( $p$  for trend 0.45). A moderate inverse association between the Trichopoulou score and the DII was apparent with Pearson's  $r$  = -0.59 (95% CI -0.60 to -0.58).

### Discussion

In this study based on the prospective SUN cohort, we found that higher values of the DII (representing the most pro-inflammatory dietary potential) were associated with a significantly increased risk of CVD independent of other lifestyle CVD risk factors. Furthermore, we found consistent robust results in various sensitivity analyses. This apparent direct association was stronger when we included cardiovascular events diagnosed during only the first 5 years of follow up. It was also stronger in men and among overweight/obese participants. Finally, a more pro-inflammatory DII (i.e., higher) was associated with incident hypertension but not with hypercholesterolemia.

Prior research has shown that inflammation plays an important role in cardiovascular disease; indeed, atherosclerosis is considered to be an inflammatory process. Different inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) or pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 or interleukin-1 have been shown to be elevated in patients with myocardial infarction or unstable angina, reflecting low-grade inflammatory status in the vascular bed [30,31]. A recently published study using intracoronary imaging in patients who underwent coronary angiography demonstrated that high CRP concentrations were associated with a higher coronary plaque burden and the presence of large lesions. They also were predictive of a higher rate of cardiovascular events [4]. Moreover, only moderate elevation of CRP on a highly sensitive immunoassay has been postulated to be an independent risk factor in coronary artery disease in healthy populations, similar to blood pressure or elevated cholesterol [32,33]. To the best of our knowledge, at least two large placebo-controlled trials using targeted anti-inflammatory agents to reduce cardiovascular events have been initiated to confirm this hypothesis [34–36] reflecting the increasing interest in the relation between inflammation and cardiovascular disease.

We recently showed the association between the DII and the incidence of CVD in a very different population composed of elderly participants at high cardiovascular risk and with a low educational level from the PREDIMED study [37]. The association between diet and inflammatory markers has been evaluated in previous research [5–11,38–47]. Several studies have shown that meat-based or “Western” dietary patterns tend to be positively associated with inflammatory biomarkers, while vegetable or fruit consumption are inversely associated [38–40]. Specifically, the Mediterranean diet has been associated with improvements in inflammatory biomarkers, especially in CRP [27,46–50]. The pathways through which a healthy dietary pattern can reduce low-grade inflammatory status are unclear. The effect of dietary fiber intake on cytokine production, the anti-inflammatory effects of some fatty acids, and the improved endothelial function related to antioxidant vitamins have been postulated as potential mechanisms [51].

Our observed direct association disappeared when we used as exposure the residuals of the DII on the Mediterranean dietary score. These residuals can be interpreted as the variability in the dietary pattern captured by the DII that is not explained by the Mediterranean diet score. These DII residuals are no longer correlated with the Mediterranean diet. The null value of the HR of this model can be interpreted as the estimated cardiovascular effect of the residual inflammatory properties of diet that are not explained by adherence to a Mediterranean diet. The lack of significance for this residual of the DII supports the idea that the important issue is the inverse correlation between the DII and the Mediterranean diet scores. They were computed in different ways because the input for the DII were macro and micronutrients whereas the input for the Mediterranean score were mainly food groups. Both scores were inversely correlated with a moderate strength. The fact that the residual effect was not significant suggest that inflammation is likely to be the major pathway through which diet exerts its effect in this study. The anti-inflammatory properties of the Mediterranean diet can explain the successful results of the large PREDIMED randomized trial [48] in consistency with many large observational studies. In fact, when we assessed the effect of the Mediterranean dietary score on cardiovascular events, the adjustment for the DII attenuated the inverse association [the HR for the Trichopoulou score of adherence to Mediterranean diet was 0.68 (95% CI 0.54–0.86), and after adjustment for DII (quartiles) the HR was 0.73 (95% CI 0.55–0.96)].

The usefulness of the DII is to focus on the effect that diet may have according to its inflammatory properties. In fact, the DII has been associated with known inflammation-related conditions such as obesity [19], asthma and FEV<sub>1</sub> in an Australian population [20], colorectal cancer among women in the Iowa Women's Health Study [21], the Women's Health Initiative [52] and in a Spanish case-control study [53], and prostate cancer [22], and pancreatic cancer [23] in an Italian case-control study.

A limitation in our study is its reliance on dietary self-report. Food-frequency questionnaires (FFQ) are known to contain a certain degree of measurement error, which might affect results that depend on such evaluation. Reliability and validity of the FFQ used in our cohort has been extensively evaluated, showing good correlation with nutrient intake according to repeated food records [13]. Therefore, we do not think that misclassification might be an alternative explanation for the significant association we identified. Second, we acknowledge that the small number of observed cardiovascular events may be another limitation of our study. In our cohort participants were young, predominantly women, with high educational level and low prevalence of obesity and other cardiovascular risk factors. Despite this limitation which might reduce statistical power, we found significant associations between the inflammatory potential of diet and cardiovascular events. Our results reinforce earlier findings reported in a cohort of elderly subjects at high cardiovascular risk and with a lower educational level [37]. Now by including a young population and finding similar results, our study contributes to suggest that the DII is causally related to CVD both among middle-age and elderly adults.

Some relevant characteristics of our study deserve to be highlighted. These include: a large sample size, a cohort design with a long-term follow-up, inclusion of multiple variables as potential confounders, use of validated questionnaires, medical confirmation of cardiovascular events, and existence of published validation studies of our assessment methods.

## Conclusions

Our results provide evidence supporting that a higher DII score (indicating a more pro-inflammatory diet) is directly associated with cardiovascular events. These results suggest the importance of promoting dietary patterns with low inflammatory potential for the general

population. Further randomized interventional studies analysing high-risk population for cardiovascular events are warranted to confirm the cardiovascular protection exerted by diets with a low inflammatory potential.

## Supporting Information

**S1 Table. Scoring for each food parameters used to calculate the DII.**  
(DOCX)

## Acknowledgments

We are indebted to the participants of the SUN Project for their continued cooperation and participation. We thank the other members of the SUN Group: Alonso A, Barrio López MT, Basterra-Gortari FJ, Benito Corchón S, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Carlos Chillerón S, Carmona L, Cervantes S, de Irala Estévez J, de la Rosa PA, Delgado Rodríguez M, Donat Vargas CL, Donázar M, Fernández Montero A, Galbete Ciárriz C, García López M, Gea A, Goñi Ochandorena E, Guillén Grima F, Lahortiga F, Llorca J, López del Burgo C, Marí Sanchís A, Martí del Moral A, Martín Calvo N, Martínez JA, Núñez-Córdoba JM, Pimenta AM, Ruiz Zambrana A, Sánchez Adán D, Sayón Orea C, Toledo Atucha J, Vázquez Ruiz Z, Zazpe García I.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RR ET MM AH AG NS JH MR. Performed the experiments: RR ET MM AH AG NS JH MR. Analyzed the data: RR ET MM AG MR. Contributed reagents/materials/analysis tools: RR ET MM AH AG NS JH MR. Wrote the paper: RR ET MM AH AG NS JH MR.

## References

- WHO (2014) The global burden of disease: 2004 update.
- Willert P, Thompson SG, Agewall S, Bergstrom G, Bickel H, Catapano AL, et al. (2014) Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol* Nov 21. pii: 2047487314560664. PMID: [25416041](#)
- Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, Wang Y, Chen Z, Croce K, et al. (2006) Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation* 113: 2278–2284. PMID: [16682612](#)
- Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Akkerhuis KM, Kardys I, de Boer SP, et al. (2014) Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study). *Am J Cardiol* 114: 1497–1503. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.08.013](#) PMID: [25248815](#)
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nothlings U (2013) Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 71: 511–527. doi: [10.1111/nure.12035](#) PMID: [23865797](#)
- Kuczmarski MF, Mason MA, Allegro D, Zonderman AB, Evans MK (2013) Diet quality is inversely associated with C-reactive protein levels in urban, low-income African-American and white adults. *J Acad Nutr Diet* 113: 1620–1631. doi: [10.1016/j.jand.2013.07.004](#) PMID: [24035460](#)
- Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al (2006) Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 83: 1369–1379. PMID: [16762949](#)
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. (2004) Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292: 1440–1446. PMID: [15383514](#)

9. Åkesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A (2014) Low-Risk Diet and Lifestyle Habits in the Primary Prevention of Myocardial Infarction in Men: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 64: 1299–1306. doi: [10.1016/j.jacc.2014.06.1190](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1190) PMID: [25257629](#)
10. Akbaraly TN, Shipley MJ, Ferrie JE, Virtanen M, Lowe G, Hamer M, et al. (2015) Long-term adherence to healthy dietary guidelines and chronic inflammation in the prospective Whitehall II study. *Am J Med* 128: 152–160.e4. doi: [10.1016/j.amjmed.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.002) PMID: [25305231](#)
11. Dias JA, Wärffelt E, Drake I, Gullberg B, Hedblad B, Persson M, et al. (2015) A high quality diet is associated with reduced systemic inflammation in middle-aged individuals. *Atherosclerosis* 238: 38–44. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.006) PMID: [25437888](#)
12. Segui-Gomez M, de la Fuente C, Vazquez Z, de Irala J, Martinez-Gonzalez MA (2006) Cohort profile: the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) study. *Int J Epidemiol*. 35: 1417–1422. PMID: [17060332](#)
13. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. (1993) Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 22: 512–519. PMID: [8359969](#)
14. Mataix J (2009) [Food Composition tables] 5th ed. Granada: Universidad de Granada.
15. Moreiras O, Carbalal A, Cabrera L (2013) [Food Composition Tables]. 16th ed. Madrid: Ediciones Pirámide.
16. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 348: 2599–2608. PMID: [12826634](#)
17. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR (2014) Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 17: 1689–1696. doi: [10.1017/S1368980013002115](https://doi.org/10.1017/S1368980013002115) PMID: [23941862](#)
18. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. (2014) A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr* 17: 1825–1833. doi: [10.1017/S1368980013002565](https://doi.org/10.1017/S1368980013002565) PMID: [24107546](#)
19. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hébert JR, Sánchez-Tainta A, Corella D, et al. (2015) Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial. *Br J Nutr* 113: 984–995. doi: [10.1017/S0007114514004401](https://doi.org/10.1017/S0007114514004401) PMID: [25720588](#)
20. Wood LG1, Shivappa N, Berthon BS, Gibson PG, Hébert JR (2015) Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 45: 177–183. doi: [10.1111/cea.12323](https://doi.org/10.1111/cea.12323) PMID: [24708388](#)
21. Shivappa N, Prizment AE, Blair CK, Jacobs DR Jr, Steck SE, Hébert JR (2014) Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 2383–2392. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-14-0537](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0537) PMID: [25155761](#)
22. Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C, et al. (2014) Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *Br J Nutr* 113: 278–283.
23. Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Serraino D, La Vecchia C, Hébert JR (2015) Dietary inflammatory index and risk of pancreatic cancer in an Italian case-control study. *Br J Nutr* 113:292–298.
24. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA (2005) Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr* 8: 920–927. PMID: [16277809](#)
25. Bes-Rastrollo M, Perez Valdivieso J, Sánchez-Villegas A, Alonso A, Martínez-González M (2005) [Validation of the self-reported weight and body mass index of the participants in a cohort of university graduates.] *Rev Esp Obes* 3:352–358.
26. Thygessen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60: 1581–1598. doi: [10.1016/j.jacc.2012.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001) PMID: [22958960](#)
27. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, et al. (2011) Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 237–244. doi: [10.1016/j.numecd.2009.10.005](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.10.005) PMID: [20096543](#)
28. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M (2014) Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 25: 20–26. doi: [10.1097/MOL.0000000000000044](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000044) PMID: [24370845](#)
29. Willett W (ed). *Nutritional Epidemiology* (2012) 3rd ed. New York: Oxford University Press; pp. 74–100.
30. Hansson GK (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 352: 1685–1695. PMID: [15843671](#)

31. Ridker PM (2013) Moving beyond JUPITER: will inhibiting inflammation reduce vascular event rates? *Curr Atheroscler Rep* 15: 295. doi: [10.1007/s11883-012-0295-3](https://doi.org/10.1007/s11883-012-0295-3) PMID: [23225175](#)
32. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342: 836–843. PMID: [10733371](#)
33. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. (1999) C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99: 237–242. PMID: [9892589](#)
34. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P (2011) Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 162: 597–605. doi: [10.1016/j.ahj.2011.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.012) PMID: [21982649](#)
35. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. (2012) Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 126: 2739–2748. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556) PMID: [23129601](#)
36. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, Paynter N, Macfadyen J, Zaharris E, et al. (2013) Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 166: 199–207.e15. doi: [10.1016/j.ahj.2013.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.018) PMID: [23895801](#)
37. Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Shivappa N, et al. (2015) Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study. *Nutrients* 7:4124–4138. doi: [10.3390/nu7064124](https://doi.org/10.3390/nu7064124) PMID: [26035241](#)
38. Esmaillzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC (2006) Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 84: 1489–1497. PMID: [17158434](#)
39. Root MM, McGinn MC, Nieman DC, Henson DA, Heinz SA, Shanely RA, et al. (2012) Combined fruit and vegetable intake is correlated with improved inflammatory and oxidant status from a cross-sectional study in a community setting. *Nutrients* 4: 29–41. doi: [10.3390/nu4010029](https://doi.org/10.3390/nu4010029) PMID: [22347616](#)
40. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martinez JA (2010) Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. *Nutr Metab (Lond)* 7:42. doi: [10.1186/1743-7075-7-42](https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-42)
41. Hermsdorff HH, Zulet MA, Abete I, Martinez JA (2010) A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *Eur J Nutr* 50: 61–69. doi: [10.1007/s00394-010-0115-x](https://doi.org/10.1007/s00394-010-0115-x) PMID: [20499072](#)
42. Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabre-Vila JJ, Salas-Salvadó J (2011) Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21:126–135. doi: [10.1016/j.numecd.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.08.005) PMID: [20031380](#)
43. Esmaillzadeh A, Azadbakht L (2010) Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women. *Public Health Nutr* 13: 1395–1402. doi: [10.1017/S1368980009992126](https://doi.org/10.1017/S1368980009992126) PMID: [20003635](#)
44. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olenick BC, Jackson E, Stanek EJ 3rd, et al. (2006) Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 83: 760–766. PMID: [16600925](#)
45. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W (2001) Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 357: 763–767. PMID: [11253971](#)
46. Lopez-García E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. (2004) Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 80: 1029–1035. PMID: [15447916](#)
47. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Toftier GH, Willett WC, et al. (2001) Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 73: 61–67. PMID: [11124751](#)
48. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368: 1279–1290. doi: [10.1056/NEJMoa1200303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303) PMID: [23432189](#)
49. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A (2014) Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr* 17: 2769–2782. doi: [10.1017/S1368980013003169](https://doi.org/10.1017/S1368980013003169) PMID: [24476641](#)

50. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. (2008) Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 336: 1348–1351. doi: [10.1136/bmj.39561.501007.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39561.501007.BE) PMID: [18511765](#)
51. Plotnick GD, Corretti MC, Vogel RA (1997) Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA* 278:1682–1686. PMID: [9388088](#)
52. Fred T, Susan S, Yunsheng M, Angela L, Jiajia Z, Bette C, et al (2015) The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2015; 26: 399–408. doi: [10.1007/s10552-014-0515-y](https://doi.org/10.1007/s10552-014-0515-y)
53. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, Canzian F, Landi S, Alonso MH, et al. (2015) Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. *Genes Nutr* 10: 447. doi: [10.1007/s12263-014-0447-x](https://doi.org/10.1007/s12263-014-0447-x) PMID: [25488145](#)



**Garcia-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study.**  
***Nutrients.* 2015;7(6):4124-4138.**



*Nutrients* 2015, 7, 4124-4138; doi:10.3390/nu7064124

OPEN ACCESS

***nutrients***

ISSN 2072-6643

[www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)

Article

## Dietary Inflammatory Index and Incidence of Cardiovascular Disease in the PREDIMED Study

Ana Garcia-Arellano <sup>1,2,3,4,†</sup>, Raul Ramallal <sup>4,5,†</sup>, Miguel Ruiz-Canela <sup>2,3,4</sup>, Jordi Salas-Salvadó <sup>2,3,6</sup>, Dolores Corella <sup>3,7</sup>, Nitin Shivappa <sup>8</sup>, Helmut Schröder <sup>3,9</sup>, James R. Hébert <sup>8</sup>, Emilio Ros <sup>3,10</sup>, Enrique Gómez-García <sup>2,3,11</sup>, Ramon Estruch <sup>2,3,12</sup>, José Lapetra <sup>3,13</sup>, Fernando Arós <sup>2,3,14</sup>, Miquel Fiol <sup>3,15</sup>, Lluis Serra-Majem <sup>2,3,16</sup>, Xavier Pintó <sup>2,3,17</sup>, Nancy Babio <sup>2,3,6</sup>, José I. González <sup>3,7</sup>, Montse Fitó <sup>3,9</sup>, J. Alfredo Martínez <sup>2,3,18,\*</sup>, Miguel A. Martínez-González <sup>2,3,4</sup> and the PREDIMED investigators <sup>‡</sup>

- <sup>1</sup> Department of Emergency, Complejo Hospitalario de Navarra, Servicio Navarro de Salud, Pamplona 31008, Spain; E-Mail: agarare@gmail.com
- <sup>2</sup> The PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Research Network (RD 06/0045), Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28029, Spain; E-Mails: mcanela@unav.es (M.R.-C.); jordi.salas@urv.cat (J.S.-S.); egomezgracia@uma.es (E.G.-G.); restruch@clinic.ub.es (R.E.); aborau@secardiologia.es (F.A.); lserra@dcc.ulpgc.es (L.S.-M.); xpinto@bellvitgehospital.cat (X.P.); nancy.babio@urv.cat (N.B.); mamartinez@unav.es (M.M.-G.)
- <sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública, Madrid 28029, Spain; E-Mails: dolores.corella@uv.es (D.C.); HSchoeder@imim.es (H.S.); EROS@clinic.ub.es (E.R.); jlapeatra@ono.com (J.L.); miquelfiol@yahoo.es (M.F.); arraez@uv.es (J.I.G.); MFITO@imim.es (M.F.)
- <sup>4</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Navarra, Pamplona 31008, Spain; E-Mail: raulramallal@hotmail.com
- <sup>5</sup> Department of Cardiology, Complejo Hospitalario de Navarra, Servicio Navarro de Salud, Pamplona 31008, Spain
- <sup>6</sup> Human Nutrition Department, Hospital Universitari Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus 43201, Spain
- <sup>7</sup> Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia 46071, Spain
- <sup>8</sup> South Carolina Statewide Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, SC, 29208 USA; E-Mails: shivappa@email.sc.edu (N.S.); JHEBERT@mailbox.sc.edu (J.H.)
- <sup>9</sup> Cardiovascular and Nutrition Research Group, Institut de Recerca Hospital del Mar, Barcelona 08003, Spain
- <sup>10</sup> Lipid Clinic, Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona 08036, Spain
- <sup>11</sup> Department of Preventive Medicine, University of Malaga, Malaga 29010, Spain

- <sup>12</sup> Department of Internal Medicine Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona 08036, Spain
- <sup>13</sup> Department of Family Medicine, Primary Care Division of Seville, San Pablo Health Center, Seville 41007, Spain
- <sup>14</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Alava, Vitoria 01009, Spain
- <sup>15</sup> Institute of Health Sciences (IUNICS), University of Balearic Islands, and Hospital Son Espases, Palma de Mallorca 07120, Spain
- <sup>16</sup> Research Institut of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas 35001, Spain
- <sup>17</sup> Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona 08907, Spain
- <sup>18</sup> Department of Physiology and Nutrition, University of Navarra, Pamplona 31008, Spain

† These authors contributed equally to this work.

‡ The complete list of PREDIMED investigators can be found at the end of the manuscript.

\* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: jalfmtz@unav.es; Tel.: +34-948-42-56-00 (ext. 806424); Fax: +34-948-42-57-40.

Received: 12 March 2015 / Accepted: 18 May 2015 / Published: 29 May 2015

**Abstract:** Previous studies have reported an association between a more pro-inflammatory diet profile and various chronic metabolic diseases. The Dietary Inflammatory Index (DII) was used to assess the inflammatory potential of nutrients and foods in the context of a dietary pattern. We prospectively examined the association between the DII and the incidence of cardiovascular disease (CVD: myocardial infarction, stroke or cardiovascular death) in the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) study including 7216 high-risk participants. The DII was computed based on a validated 137-item food frequency questionnaire. Multivariate-adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals of CVD risk were computed across quartiles of the DII where the lowest (most anti-inflammatory) quartile is the referent. Risk increased across the quartiles (*i.e.*, with increasing inflammatory potential): HR<sub>quartile2</sub> = 1.42 (95%CI = 0.97–2.09); HR<sub>quartile3</sub> = 1.85 (1.27–2.71); and HR<sub>quartile4</sub> = 1.73 (1.15–2.60). When fit as continuous the multiple-adjusted hazard ratio for each additional standard deviation of the DII was 1.22 (1.06–1.40). Our results provide direct prospective evidence that a pro-inflammatory diet is associated with a higher risk of cardiovascular clinical events.

**Keywords:** dietary inflammatory index; cardiovascular disease; PREDIMED; inflammation

## 1. Introduction

Cardiovascular diseases (CVD) are the largest cause of morbidity and mortality in the world. It is expected that about 25 million people will die due to CVD, especially ischemic heart disease and stroke, in 2030 [1]. Atherosclerosis is the main cause of cardiovascular diseases, and inflammation is well known to be linked to the development and progression of atherosclerosis [2]. Inflammation is involved in all phases of the atherothrombotic process. Not only does promote the onset of the vascular injury, but it also leads to the progression and development of atherothrombotic complications that are responsible for acute ischemic clinical events [3].

The relationship between diet and CVDs is well recognized. Diet has been shown to modulate inflammation [4,5]. The Western dietary pattern, rich in red meat, refined grains, butter, processed meat, high-fat dairy products, sweets and desserts, potatoes, eggs, hydrogenated fats and sugared-sweetened beverages, has been associated with increased levels of inflammatory and other intermediate markers of CVD [4]. On the other hand, a Mediterranean dietary pattern (rich in olive oil, nuts, fruits and vegetables, whole grains and fish, moderate intake of alcohol, but low in red/processed meat, refined grains and sweets) has been reported to be associated with lower levels of inflammation and a lower risk of CVD [6–10].

Dietary patterns have been studied because they better describe the eating habits actually followed by a population and they take into account possible interactions between nutrients. Food patterns also may overcome potential confounding by specific nutrients or foods, and avoid the problem of collinearity between foods. However, the large variety of foods available in an average diet results in a large number of nutrients that can interact with each other, producing synergistic or antagonistic effects. Overall dietary scores allow a better assessment of the dietary pattern. In this context, the Dietary Inflammatory Index (DII) was proposed to assess the inflammatory effect of an individual's diet [11]. The DII represents a literature-derived, population-based dietary score summarizing the effect of dietary parameters on six inflammatory biomarkers according to a comprehensive review of the published literature.

In addition to higher levels of inflammatory biomarkers, subjects consuming a pro-inflammatory diet, as represented by a higher DII, had increased indices of general and abdominal obesity, as previously reported [12]. The purpose of the present study was to prospectively examine the association between the DII values and the incidence of CVD during the follow-up interventions in the PREDIMED study.

## 2. Materials and Methods

The PREDIMED study (Prevención con Dieta Mediterránea) is a parallel group, multicenter, randomized trial conducted in Spain. The design, methods, and objectives of the PREDIMED study have been reported previously [13,14].

### 2.1. Participants

Briefly, participants were men (55 to 80 years of age) and women (60 to 80 years of age) with high cardiovascular risk, but with no history of clinical cardiovascular disease at enrollment. They were randomly assigned to one of three diets (a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil, a Mediterranean diet supplemented with nuts, or a low-fat diet in the control group). Participants received

individual and group educational sessions on a quarterly basis-, and, depending on the group assignment, free provision of extra-virgin olive oil, mixed nuts, or small nonfood gifts.

The protocol of the study was approved by the institutional review boards at all study locations.

The study began on 1 October 2003, and though the follow-up was planned to last for 6 years on average, on advice by the Data and Safety Monitoring Board, the trial was stopped early after a median follow-up of 4.8 years, on the basis of the results of the fourth interim analysis, which showed early evidence of benefit [15].

## 2.2. Data Collection and Outcomes

A 137-item validated food-frequency questionnaire was administered on a yearly basis. Biomarkers of compliance were measured in random subsamples of participants at one, three and five years and demonstrated adequate compliance with the intended diet in the intervention groups [15,16].

The primary end point was a composite of myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular causes. Secondary end-points were stroke, myocardial infarction, death from cardiovascular causes and death from any cause. Contacts with participants, contacts with family physicians, a yearly review of medical records, and consultation of the National Death Index were the sources used to identify primary and secondary end points. The medical records related to end points were examined by the end-point adjudication committee, whose members were unaware of the study-group assignments. Only end points that were confirmed by the adjudication committee and had occurred between 1 October 2003, and 1 December 2010, were included in the analysis.

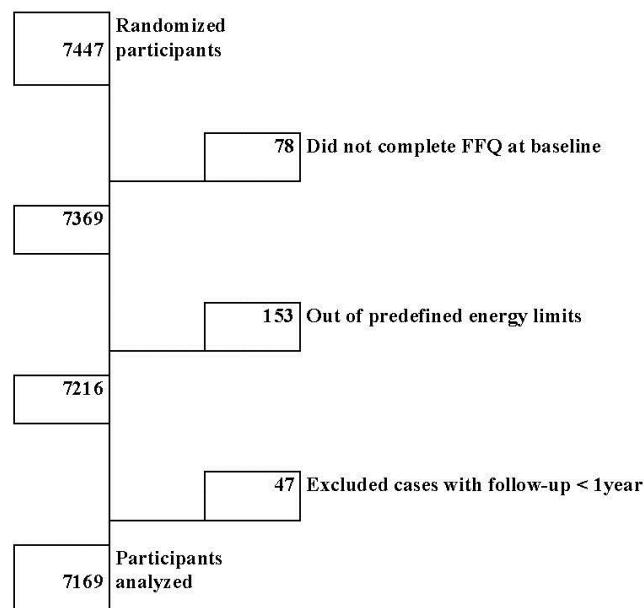
The information derived from the 137-item Food-Frequency Questionnaire (FFQ) was used to calculate Dietary Inflammatory Index (DII) scores. The procedure used to calculate the DII scores for all subjects, from the FFQ, was described elsewhere [11]. Briefly, the DII was derived after a literature review from 1950 to 2010, including all articles that had assessed the role of whole foods and dietary constituents on interleukins (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10), Tumor Necrosis Factor-alpha and highly sensitive C-Reactive Protein (CRP). Overall DII scores for each participant represent the sum of each of the DII components in relation to the comparison global diet database. The DII score characterizes an individual's diet on a continuum from maximally anti-inflammatory (negative values, lower quartiles) to maximally pro-inflammatory (positive values, higher quartiles) [17].

## 2.3. Statistical Analysis

Participants were categorized into quartiles based on DII scores. Quartile sample size to achieve sufficient power was estimated assuming a comparison between extreme quartiles with two-tailed alpha error = 0.05, relative risk = 0.60, absolute risk (cumulative incidence) = 4% for two-quartile average (3% in the lowest *versus* 5% in the highest quartile), and statistical power = 0.80. Under these assumptions, the required sample size in each of the two extreme quartiles was 1605, which is covered with the number of participants in each of our extreme quartiles. Participants with total energy intake outside of predefined limits (800 and 4000 Kcal day<sup>-1</sup> for men and 500 and 3500 Kcal day<sup>-1</sup> for women) were excluded (Figure 1).

Time-to-event data were analyzed using Cox regression models. The time of the event was defined as the number of days from recruitment to the last visit, the diagnosis of the clinical cardiovascular event,

or death (whichever came first) as determined by the external board of adjudicators of clinical events. Cox proportional hazard analyses were conducted with stratification for center and intervention group in all models. After a crude analysis, we fitted a model adjusted for sex and age. In a subsequent model we additionally adjusted for the major risk factors of cardiovascular disease. Robust standard errors were used. All p values were two-tailed. Statistical significance was set at the conventional 0.05 level.



**Figure 1.** Flow chart of participant selection.

### 3. Results

After exclusions, we included 7216 of the 7447 participants of the PREDIMED trial in our analysis (Figure 1). Among them, we observed 277 cardiovascular clinical events during 31,040 persons-years of follow-up.

Table 1 shows the main baseline characteristics of participants according to DII quartiles. The mean age of participants was 67.0 (SD: 6.2) years, and 57.4% were women. Participants in the higher quartiles of the DII had lower levels of leisure-time physical activity but also lower levels of dyslipidemia at baseline. The educational level was higher in participants whose values of the DII were lower, whereas their total energy intake was considerably higher. Carbohydrate intake, Polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake, fiber intake and total intake of alcohol of participants in the lowest quartile of the DII were higher than in participants in the highest quartile.

**Table 1.** Description of main characteristics of participants according to the dietary inflammatory index score, the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial, 2003–2010.

Variables	Quartiles of Dietary Inflammatory Index (DII) (a Higher Value Implies Higher Inflammatory Potential)			
	Q1	Q2	Q3	Q4
DII, median	-2.46	-1.34	-0.32	1.17
Number	1804	1804	1804	1804
Age, year	66 (6)	67 (6)	67 (6)	68 (6)
Sex (% Women),	55	57	58	60
Family history of early CHD, %	23	24	22	20
Hypertension, %	81	83	84	83
Dyslipidemia, %	76	72	71	69
Diabetes, %	48	46	49	52
Smoking, %				
Never	61	60	62	63
Former	26	26	24	22
Current	13	14	14	15
Body mass index, kg m <sup>-2</sup>	29.6 (3.9)	30.0 (3.9)	30.0 (3.8)	30.0 (3.8)
Waist-to-height ratio	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)	0.6 (0.1)
Physical activity, METS-min day <sup>-1</sup>	270 (279)	237 (241)	224 (223)	194 (199)
Marital status, %				
Single	4	5	4	5
Married	81	75	77	72
Widowed	13	18	16	19
Other	2	3	4	3
Educational level, %				
Primary education or less	74	78	79	80
Secondary education	17	15	15	14
College or higher	9	7	6	6
Total energy intake, kcal day <sup>-1</sup>	2542 (535)	2347 (512)	2146 (460)	1909 (450)
Alcohol intake, g day <sup>-1</sup>	10 (15)	8 (14)	8 (14)	7 (13)
Protein intake, % energy	16.7 (2.7)	16.5 (2.7)	16.7 (2.8)	16.7 (3.0)
Carbohydrate intake, % energy	42.5 (7.1)	42.4 (6.9)	41.8 (7.1)	40.5 (7.3)
Total fat intake, % energy	38 (7)	39 (7)	39 (7)	40 (7)
Saturated, % energy	9 (2)	10 (2)	10 (2)	11 (2)
Monounsaturated, % energy	18 (5)	19 (4)	20 (4)	21 (5)
Polyunsaturated, % energy	7 (2)	6 (2)	6 (2)	6 (2)
Fiber, g day <sup>-1</sup>	34 (9)	27 (6)	23 (5)	17 (4)
Adherence to the Mediterranean diet (0 to 14 points)	10 (2)	9 (2)	8 (2)	8 (2)

All values are means (standard deviations), unless otherwise stated. When we adjusted for sex and age we did observe significant differences ( $p < 0.001$ ) in age- and sex-adjusted average body mass index (BMI) across categories of the Dietary Inflammatory Index (DII). Participants in the highest category of the DII exhibited a significantly higher average BMI (30.23, 95% CI: 30.05–30.41) than those in the lowest quartile (BMI = 29.65, 95% confidence interval (CI): 29.47–29.83) after accounting for differences in sex and age. A similar direct and significant age-, and sex-adjusted association was observed for the waist-to-height ratio.

Adherence to the Mediterranean diet was inversely associated with the DII, being higher in the lowest DII quartile. However, the magnitude of the observed difference in Mediterranean diet adherence between extreme DII quartiles was not large.

Table 2 shows the hazard ratios (95% CI) for the risk of CVD, according to quartiles of the DII stratified by center and intervention group. When we adjusted for sex and age, the linear trend tests were statistically significant. Linear trend tests remained statistically significant ( $p < 0.05$ ) after further adjustments for additional potential confounders. When we excluded events occurring within the first year of follow-up, we observed an even a stronger association with multivariable-adjusted HR above 1.90 for the two upper quartiles.

When we assessed the association between the DII and the incidence of CVD using the DII as a continuous variable (measured in standard deviation units), we observed that for each additional increase of 1 standard deviation in the DII, there was a 22% relative increase in the risk of CVD (95% CI: 6% to 40%) after multivariable adjustment.

Results were similar when we repeated the statistical analyses using quintiles instead of quartiles of adherence to the DII as the relevant exposure (data not shown, but available on request). There was no statistically significant interaction between the intervention arms (Mediterranean diet supplemented with either extra-virgin olive oil or Mediterranean diet supplemented with mixed nuts) and the DII. This indicates that the association between a more pro-inflammatory diet and a higher risk of CVD was fairly homogeneous across the three arms of the trial.

Figure 2 shows the incidence of cardiovascular disease according to tertiles of the DII. Participants in the highest tertile of the DII (the most pro-inflammatory diet) had a significantly higher incidence of the composite cardiovascular end-point when compared with the lowest tertile.

Figure 3 shows the cross-classification according to both intervention groups and the control group and to levels of DII dichotomized by the median of DII. The lowest risk of CVD was found in participants allocated to an active intervention with the Mediterranean diet and with low baseline values of the DII (representing a baseline anti-inflammatory dietary pattern), whereas the highest risk was observed in participants with a higher pro-inflammatory diet and allocated to the control group. Intermediate values of risk were found for participants in the control group with anti-inflammatory diets at baseline and in participants in the active intervention group with pro-inflammatory diets at baseline.

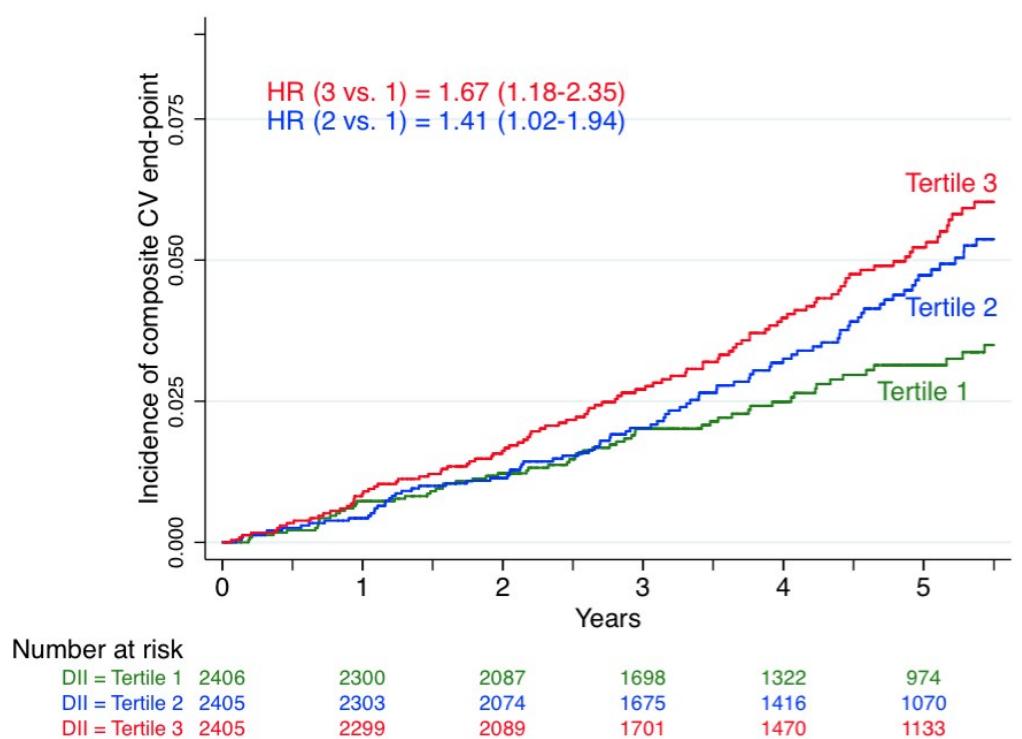
#### 4. Discussion

This study provided evidence of a direct prospective association between increased diet-associated inflammation, indicated by a higher DII, and a higher risk of cardiovascular disease. The relationship showed a strongly linear, dose-response trend. This is consistent with the results reported by Ruiz-Canela *et al.*, in this same cohort showing that a higher DII was associated with higher levels of general obesity and abdominal obesity, after controlling for the effect that adherence to a MeDiet had on inflammation [12]. Three previous reports have shown a positive relationship between a higher DII and inflammation [18–20].

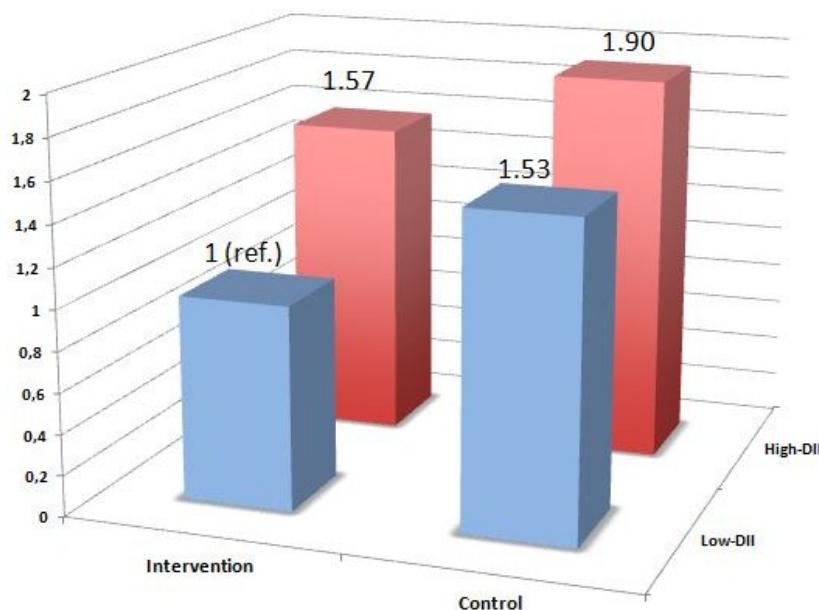
**Table 2.** Hazard ratios (95% confidence interval) for the risk of cardiovascular disease, according to the dietary inflammatory index, the PREDIMED trial, 2003–2010.

Hazard Ratios (HR)	Quartiles of Adherence to the Dietary Inflammatory Index				<i>P</i> for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Cases/person-years	49/7641	64/7755	85/7684	79/7960	
Crude HR	1 (ref)	1.32 (0.91–1.92)	1.84 (1.29–2.63)	1.68 (1.16–2.43)	0.003
Adjusted for age and sex HR	1 (ref)	1.41 (0.96–2.06)	1.87 (1.29–2.69)	1.76 (1.21–2.57)	0.002
Multivariable adjusted HR <sup>1</sup>	1 (ref)	1.42 (0.97–2.09)	1.85 (1.27–2.71)	1.73 (1.15–2.60)	0.008
After excluding cases with follow-up < 1 year	36/7633	58/7752	73/7678	63/7951	
Crude HR	1 (ref)	1.62 (1.071–2.48)	2.16 (1.43–3.24)	1.83 (1.20–2.78)	0.005
Adjusted for age and sex HR	1 (ref)	1.75 (1.14–2.68)	2.21 (1.46–3.35)	1.93 (1.26–2.97)	0.004
Multivariable adjusted HR <sup>1</sup>	1 (ref.)	1.76 (1.14–2.70)	2.22 (1.45–3.41)	1.90 (1.20–3.01)	0.012

1: adjusted for age and sex, overweight/obesity, waist-to-height ratio, total energy intake (quartiles), smoking status (3 categories), diabetes, hypertension, dyslipidemia, family history of premature cardiovascular disease, physical activity (quartiles) and educational level, and stratified by intervention group and center. All models were stratified by intervention group and center.



**Figure 2.** Incidence of cardiovascular disease according to tertiles of the dietary inflammatory index, the PREDIMED trial, 2003–2010.



**Figure 3.** Cross-classification according to the PREDIMED intervention (both Mediterranean diet groups merged together) and to levels of the Dietary Inflammatory Index (DII) dichotomized by the median of the DII. Multivariable-adjusted Hazard Ratios for the primary end-point (a composite of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death).

An interesting finding in our study is that we observed a strengthening of the association when we excluded events occurring within the first year of follow-up. This is consistent with our initial hypothesis because very early events may be related to other previous exposures and not necessarily to the DII measured at baseline, *i.e.*, immediately before those events. As it would be unlikely to assume a very short induction period for the association between the DII and the occurrence of new CVD clinical events, our expectation was to find a stronger association when very early events were removed.

The association between DII scores, obtained from a food-frequency questionnaire (FFQ), and serum levels of inflammatory biomarkers measured in other cohorts have been reported [18–21]. However, we did not measure these biomarkers in all participants in our cohort and therefore we were not able to assess this association. One advantage of using the DII instead of biomarkers is that we could comment on the direct association between dietary exposures and clinical events. Additional advantages include reduced cost and the avoidance of blood collection and analytical determinations. By using a simple, inexpensive, noninvasive tool (the FFQ) we were able to assess the role of diet associated inflammation without relying on an intermediate measure. .

Diet has consistently been shown to regulate inflammation [22–25]. Specifically, a modified version of the DII has recently been shown to predict a higher summary score for inflammation according to a combination of six inflammatory serum biomarkers, and to predict markers of glucose metabolism [26]. However, a study from Luxembourg reported no association between the same new, improved DII that we used in this study and diastolic blood pressure, CRP, lipids, and glycemic biomarkers [27].

In previous analyses of the PREDIMED study, an increased adherence to the Mediterranean diet had been shown to be associated with lower levels of CRP. The PREDIMED study also has found lower levels of other inflammatory and immune biomarkers associated with better adherence to the Mediterranean diet, a higher consumption of some of the typical Mediterranean foods or with the interventions conducted in this trial [5,28–31]. The inverse association between the DII and adherence to the Mediterranean diet observed in our data is consistent with the predicted association between DII and CRP showed by Shivappa *et al.*, in the SEASONS and the Asklepos studies [18,19] and by Wirth *et al.*, among police officers [32]. Other studies have reported that higher adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased levels of inflammatory biomarkers (including CRP, interleukin-6, and intracellular adhesion molecule-1) as summarized by a recent meta-analysis [33]. This consistency in findings provides further strength to our results.

Additional strengths of our study are that: (a) we used a prospective follow-up design to ascertain the occurrence of clinical events; (b) our analyses were not mainly based in intermediate biomarkers changes but provided direct evidence of an association with final hard clinical events; (c) we were able to control for a wide array of potentially confounding factors and to assess the combined effect of the baseline inflammatory potential of the diet and the dietary intervention.

Some limitations need also to be acknowledged. Not all foods of the FFQ were included in the calculation of the DII. The DII was built using articles that examined the effect of individual nutrients in relation to intermediate biomarkers, but it did not assess the effect of the overall dietary pattern intake on these biomarkers. As the DII was created depending on the published literature, there could be findings that were not included or not published because of null findings (*i.e.*, publication bias may have occurred). In any case, the DII was created based on an extensive literature search and did not take into account only certain nutrients or foods but tried to assess many of them, and, therefore, in this way did assess the

whole diet. Also, there were a large number of null results reported in the reviewed literature. Other limitations are related to the generalizability of our findings. Because all study participants lived in a Mediterranean country and were at high cardiovascular risk, extrapolating our results requires replication in other settings and populations. In any case, the fact is that participants in the PREDIMED study, despite being high-risk subjects, had an average lower DII ( $-0.75$ , SD: 1.53) than participants in previous studies that have assessed the inflammatory capacity of the diet using the DII ( $+0.84$  SD: 1.99) [19].

## 5. Conclusions

In summary, we found for the first time prospective direct evidence that diets with higher pro-inflammatory potential were directly associated with a increased likelihood of developing clinical cardiovascular events. This direct association was strong, gradual, and consistent across different methods of categorizing the dietary inflammatory capacity and showed a linear dose-response trend.

## Acknowledgments

This research was supported by the official funding agency for biomedical research of the Spanish government, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), through grants provided to research networks specifically developed for the trial (RTIC G03/140, to RE; RTIC RD 06/0045, to MAM-G) and through Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), and by grants from Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC 06/2007), the Fondo de Investigación Sanitaria—Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Proyecto de Investigación (PI) 04-2239, PI 05/2584, CP06/00100, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI 07/0473, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, P11/02505 and PI13/00462), the Ministerio de Ciencia e Innovación (Recursos y teconología agroalimentarias (AGL)-2009-13906-C02 and AGL2010-22319-C03 and AGL2013-49083-C3-1-R), the Fundación Mapfre 2010, the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0105/2007), the Public Health Division of the Department of Health of the Autonomous Government of Catalonia, the Generalitat Valenciana (Generalitat Valenciana Ayuda Complementaria (GVACOMP) 06109, GVACOMP2010-181, GVACOMP2011-151), Conselleria de Sanitat y AP; Atención Primaria (CS) 2010-AP-111, and CS2011-AP-042), Regional Government of Navarra (P27/2011), and Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans. ET is supported by a Rio Hortega post-residency fellow of the Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness, Spanish Government.

**ROLE OF THE FUNDERS:** funding sources had no role in the designing and conducting of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript.

## Author Contributions

M.A.M.-G. & M.R.-C. conceived the study. A.G.-A., & M.A.M.-G. conducted the statistical analyses. A.G.-A. & R.R. wrote the first draft of the manuscript. M.A.M.-G., J.S.-S., M.Fito, E.R., D.C., E.G.-G., R.E., J.L., F.A., M.Fiol, L. S.-M., X.P. and J.A.M provided funding and administrative support. M.A.M.-G., A.G.-A., J.S.-S., M.Fito, D.C., E.G.-G., R.E., J.L., F.A., M.Fiol, L. S.-M., X.P. recruited the participants. All authors contributed to the manuscript with important intellectual content and approved its final version.

The following investigators contributed with the recruitment of participants; University of Navarra and Osasunbidea (Servicio Navarro de Salud), Primary Care Centres, Pamplona, Spain: P. Buil-Cosiales, J. Diez-Espino, E. Toledo, B. San Julian, A. Marti, F.J. Basterra-Gortari, V. Estremera-Urabayen, A. Sola-Larrazá, F. Barcena-Amigo, C. Oreja-Arrayago, M. Serrano-Martínez, M.J. Lasanta-Saez, L. Quintana-Pedraza, C. Amezcueta-Goñi, P. Cia-Lecumberri, F. Artal-Moneva, J.M. Esparza-López, E. Figuerido-Garmendia, H. Ruiz-Millan, R. Osés-Primo, J.A. Tabar-Sarriás, L. Fernandez-Urzainqui, M.J. Ariz-Arnedo, T. Forcen-Alonso, P. Pascual-Pascual, M.L. Garces, V. Extremera, L. García-Perez.

University Rovira i Virgili, Reus, Spain: J. Basora, N. Gonzalez, C. Molina, F. Marquez, P. Martínez, N. Ibarrola, M. Sorli, J. García Roselló, A. Castro, F. Martin, N. Tort, A. Isach, M. Guasch-Ferre, M. Baldrich, J.J. Cabre, G. Mestres, F. Paris, M. Llauradó, R. Pedret, J. Basells, J. Vizcaino, and J. Fernandez-Ballart.

University of Valencia, Valencia, Spain: P. Carrasco, R. Osma, M. Guillen, P. Guillem-Saiz, O. Portoles, V. Pascual, C. Riera, J. Valderrama, A. Serrano, E. Lazaro, A. Sanmartin, A. Girbes, V. Santamaria, C. Sanchez, Z. Pla, and E.

Institute de Recerca Hospital del Mar, Barcelona, Spain: M.I. Covas, S. Tello, J. Vila, R. de la Torre, D. Munoz-Aguayo, R. Elosua, J. Marrugat, and M. Ferrer.

University Hospital of Alava, Vitoria, Spain: F. Arós, I. Salaverria, T. del Hierro, J. Algorta, S. Francisco, A. Alonso-Gómez, E. Sanz, J. Rekondo, M.C. Belló and A. Loma-Osorio.

University of Malaga, Malaga, Spain: J Fernandez-Crehuet, J. Wärnberg, R. Benitez Pont, M. Bianchi Alba, R. Gomez-Huelgas, J. Martínez-Gonzalez, V. Velasco García, J. de Diego Salas, A. Baca Osorio, J. Gil Zarzosa, J.J. Sanchez Luque, and E. Vargas López.

Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain: M. Serra, A. Perez-Heras, R. Sola, E. Ortega, C. Vinas, R. Casas, L. de Santamaria, S. Romero, J.M. Baena, M. García, M. Oller, J. Amat, I. Duaso, Y. García, C. Iglesias, C. Simon, Ll. Quinzavos, Ll. Parra, M. Liroz, J. Benavent, J. Clos, I. Pla, M. Amoros, M.T. Bonet, M.T. Martin, M.S. Sanchez, J. Altirrubia, E. Manzano, A. Altes, M. Cofan, C. Valls-Pedret, A. Sala-Vila, and M. Domenech.

Institute of Health Sciences IUNICS, University of Balearic Islands, and Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, Spain: M. García -Valdueza, M. Monino, A. Proenza, R. Prieto, G. Frontera, M. Ginard, F. Fiol, A. Jover, D. Romaguera and J. García.

Department of Family Medicine, Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla, Spain: J.M. Santos-Lozano, M. Leal, E. Martínez, M. Ortega-Calvo, P. Roman, F. Jose García, P. Iglesias, Y. Corchado, E. Mayoral, L. Mellado, L. Miró, JM. Lozano and C. Lama.

School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain: M.C. López- Sabater, A.I. Castellote-Bargallo, A. Medina-Remon, and A. Tresserra-Rimbau.

University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain: J. Alvarez-Perez, E. Diez Benitez, I. Bautista Castaño, I. Maldonado Diaz, A. Sanchez-Villegas, M.J. Fernández-Rodríguez, F. Sarmiento de la Fe, C. Simon García, I. Falcon Sanabria, B. Macias Gutierrez, and A.J. Santana Santana.

Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain: E. de la Cruz, A. Galera, Y. Soler, F. Trias, I. Sarasa, E. Padres, and E. Corbella.

Primary Care Division, Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain: C. Cabezas, E. Vinyoles, M.A. Rovira, L. García, G. Flores, J.M. Verdu, P. Baby, A. Ramos, L. Mengual, P. Roura, M.C. Yuste, A. Guarner, A. Rovira, M.I. Santamaria, M. Mata, C. de Juan, and A. Brau.

Other investigators of the PREDIMED network: J.A. Tur (University of Balearic Islands), M.P. Portillo (University of Basque Country) and G. Saez (University of Valencia)

### Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### Declaration

James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company planning to license the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. Nitin Shivappa is an employee of CHI. The subject matter of this paper will have no direct bearing on the work of CHI, nor has any CHI-related activity exerted any influence on this project. Other authors declare no conflict of interest.

### References

1. World Health Organization. *World Health Statistics*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2012.
2. Ross, R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 115–126.
3. Páramo, J.; Rodríguez, J.; Orbe, J. Atherosclerosis in inflammatory diseases. *Med. Clin.* **2007**, *128*, 749–756.
4. Lopez-Garcia, E.; Schulze, M.B.; Fung, T.T.; Meigs, J.B.; Rifai, N.; Manson, J.E.; Hu, F.B.; Schulze, M. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, *80*, 1029–1035.
5. Salas-Salvadó, J.; Garcia-Arellano, A.; Estruch, R.; Marquez-Sandoval, F.; Corella, D.; Fiol, M.; Gómez-Gracia, E.; Viñoles, E.; Arós, F.; Herrera, C.; et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2008**, *62*, 651–659.
6. Esmaillzadeh, A.; Kimiagar, M.; Mehrabi, Y.; Azadbakht, L.; Hu, F.B.; Willett, W.C. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J. Nutr.* **2007**, *137*, 992–998.
7. Fung, T.; Rexrode, K.M.; Mantzoros, C.S.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* **2009**, *119*, 1093–1100.
8. Martínez-González, M.; García-López, M.; Bes-Rastrollo, M.; Toledo, E.; Martínez-Lapiscina, E.H.; Delgado-Rodriguez, M.; Vazquez, Z.; Benito, S.; Beunza, J.J. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *21*, 237–244.
9. Trichopoulou, A.; Martínez-González, M.A.; Tong, T.Y.; Forouhi, N.G.; Khandelwal, S.; Prabhakaran, D.; Mozaffarian, D.; de Lorgeril, M. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Med.* **2014**, *12*, 112.
10. Martinez-Gonzalez, M.A.; Bes-Rastrollo, M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **2014**, *25*, 20–26.

11. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Hébert, J.R. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1689–1696.
12. Ruiz-Canela, M.; Zazpe, I.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Sánchez-Tainta, A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Fitó, M.; Lamuela-Raventós, R.M.; Fernández-Crehuet, J.; *et al.* Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED trial. *Br. J. Nutr.* **2015**, *13*, 984–995.
13. Martínez-González, M.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ros, E.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Wärnberg, J.; Arós, F.; Ruíz-Gutiérrez, V.; Lamuela-Raventós, R.M.; *et al.* Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int. J. Epidemiol.* **2012**, *41*, 377–385.
14. Ros, E.; Martínez-González, M.A.; Estruch, R.; Salas-Salvadó, J.; Fitó, M.; Martínez, J.A.; Corella, D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv. Nutr.* **2014**, *5*, 330S–336S.
15. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 1279–1290.
16. Zazpe, I.; Sanchez-Tainta, A.; Estruch, R.; Lamuela-Raventos, R.M.; Schröder, H.; Salas-Salvado, J.; Corella, D.; Fiol, M.; Gomez-Gracia, E.; Aros, F.; *et al.* A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: The Predimed study. *J. Am. Diet. Assoc.* **2008**, *108*, 1134–1144.
17. Tabung, F.; Steck, S.E.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Zhang, J.; Caan, B.; Hou, L.; Johnson, K.C.; Mossavar-Rahmani, Y.; Shivappa, N.; *et al.* The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control* **2015**, *26*, 399–408.
18. Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Rietzschel, E.R.; de Buyzere, M.L.; Langlois, M.; Debruyne, E.; Marcos, A.; Huybrechts, I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br. J. Nutr.* **2015**, *113*, 665–671.
19. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Ma, Y.; Ockene, I.S.; Tabung, F.; Hébert, J.R. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 1825–1833.
20. Wood, L.G.; Shivappa, N.; Berthon, B.S.; Gibson, P.G.; Hebert, J.R. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* **2015**, *45*, 177–183.
21. Tabung, F.K.; Steck, S.E.; Zhang, J.; Ma, Y.; Liese, A.D.; Agalliu, I.; Hingle, M.; Hou, L.; Hurley, T.G.; Jiao, L.; *et al.* Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. *Ann. Epidemiol.* **2015**, *25*, 398–405.
22. Khan, N.; Khymenets, O.; Urpí-Sardà, M.; Tulipani, S.; Garcia-Aloy, M.; Monagas, M.; Mora-Cubillo, X.; Llorach, R.; Andres-Lacueva, C. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. *Nutrients* **2014**, *6*, 844–880.
23. Wang, Y.; Chun, O.K.; Song, W.O. Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: A review of human studies. *Nutrients* **2013**, *5*, 2969–3004.

24. Gariballa, S.; Kosanovic, M.; Yasin, J.; El Essa, A. Oxidative damage and inflammation in obese diabetic Emirati subjects. *Nutrients* **2014**, *6*, 4872–4880.
25. Hermsdorff, H.H.; Zulet, M.Á.; Abete, I.; Martínez, J.A. A legume-based hypocaloric diet reduces proinflammatory status and improves metabolic features in overweight/obese subjects. *Eur. J. Nutr.* **2011**, *50*, 61–69.
26. Van Woudenberg, G.; Theofylaktopoulou, D.; Kuijsten, A.; Ferreira, I.; van Greevenbroek, M.M.; van der Kallen, C.J.; Schalkwijk, C.G.; Stehouwer, C.D.; Ocké, M.C.; Nijpels, G.; *et al.* Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: The Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *98*, 1533–1542.
27. Alkerwi, A.; Shivappa, N.; Crichton, G.; Hébert, J.R. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. *Nutr. Res.* **2014**, *34*, 1058–1065.
28. Casas, R.; Sacanella, E.; Urpí-Sardà, M.; Chiva-Blanch, G.; Ros, E.; Martínez-González, M.A.; Covas, M.I.; Lamuela-Raventos, R.M.; Salas-Salvadó, J.; Fiol, M.; *et al.* The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e100084.
29. Bulló, M.; Casas, R.; Portillo, M.P.; Basora, J.; Estruch, R.; García-Arellano, A.; Lasa, A.; Juanola-Falgarona, M.; Arós, F.; Salas-Salvadó, J. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *23*, 443–450.
30. Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Gómez-Gracia, E.; López-Sabater, M.C.; Vinyoles, E.; *et al.* Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2006**, *145*, 1–11.
31. Mena, M.; Sacanella, E.; Vazquez-Agell, M.; Morales, M.; Fitó, M.; Escoda, R.; Serrano-Martínez, M.; Salas-Salvadó, J.; Benages, N.; Casas, R.; *et al.* Inhibition of circulating immune cell activation: A molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 248–256.
32. Wirth, M.; Burch, J.; Shivappa, N.; Violanti, J.M.; Burchfiel, C.M.; Fekedulegn, D.; Andrew, M.E.; Hartley, T.A.; Miller, D.B.; Mnatsakanova, A.; *et al.* Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *J. Occup. Environ. Med.* **2014**, *56*, 986–989.
33. Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, *24*, 929–939.

© 2015 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 license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**García Arellano A, Martínez-González MA, Ramallal R et al. Dietary inflammatory Index and all-cause Mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clinical Nutrition*. 2018.**

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003>



Clinical Nutrition xxx (2018) xxx-xxx



Contents lists available at ScienceDirect

**Clinical Nutrition**journal homepage: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)

Original article

**Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies**

Ana Garcia-Arellano<sup>a, b, c, 1</sup>, Miguel A. Martínez-González<sup>b, c, d</sup>, Raul Ramallal<sup>a, b, 1</sup>, Jordi Salas-Salvadó<sup>c, e</sup>, James R. Hébert<sup>f</sup>, Dolores Corella<sup>c, g</sup>, Nitin Shivappa<sup>f</sup>, Luis Forga<sup>h</sup>, Helmut Schröder<sup>i</sup>, Carlos Muñoz-Bravo, Ramon Estruch<sup>c</sup>, Miquel Fiol<sup>c</sup>, José Lapetra<sup>c</sup>, Lluís Serra-Majem<sup>c</sup>, Emilio Ros<sup>c</sup>, Javier Rekondo<sup>c</sup>, Estefania Toledo<sup>b, c</sup>, Cristina Razquin<sup>b, c</sup>, Miguel Ruiz-Canela<sup>b, c</sup>, For the SUN and PREDIMED Study Investigators<sup>2</sup>

<sup>a</sup> Servicio Navarro de Salud (Oasunbidea), Pamplona, Spain<sup>b</sup> University of Navarra, Department of Preventive Medicine and Public Health, IdiSNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra), Pamplona, Spain<sup>c</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain<sup>d</sup> Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, USA<sup>e</sup> Human Nutrition Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, IISPV, Rovira i Virgili University, Reus, Spain<sup>f</sup> Cancer Prevention and Control Program, University of South Carolina, Columbia, USA<sup>g</sup> Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain<sup>h</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Complejo Hospitalario de Navarra – IdiSNA (Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra), Pamplona, Spain<sup>i</sup> Cardiovascular Risk and Nutrition (Regicor Study Group), Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain<sup>k</sup> Department of Public Health and Psychiatry, University of Malaga, Malaga, Spain<sup>l</sup> Department of Internal Medicine, IDIBAPS, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain<sup>m</sup> Institute of Health Sciences, University of Balearic Islands and Son Espases Hospital, Palma de Mallorca, Spain<sup>n</sup> Department of Family Medicine, Unit Research, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, Spain<sup>o</sup> Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), Department of Clinical Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain<sup>p</sup> Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain<sup>q</sup> Department of Cardiology, University Hospital Araba, Vitoria, Spain**ARTICLE INFO****SUMMARY***Article history:*

Received 9 November 2017

Accepted 2 May 2018

Available online xxx

*Background*

Inflammation is known to be related to the leading causes of death including cardiovascular disease, several types of cancer, obesity, type 2 diabetes, depression-suicide and other chronic diseases. In the context of whole dietary patterns, the Dietary Inflammatory Index (DII<sup>®</sup>) was developed to appraise the inflammatory potential of the diet.

**List of abbreviations:** CRP, C-Reactive Protein; DII, Dietary Inflammatory Index; EVOO, Extra virgin olive oil; FFQs, Food frequency questionnaires; HR, Hazard Ratio; Hs-CRP, high sensitivity C-Reactive Protein; PREDIMED, PREvención con Dieta MEDiterránea; SUN, Seguimiento Universidad de Navarra

Corresponding author. Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Medical School of the University of Navarra, Irúnarrea 1, 31008 Pamplona, Spain. Fax: +34 948425649.

Email addresses: agarare@gmail.com (A. Garcia-Arellano); mamartinez@unav.es (M.A. Martínez-González); raulramallal@gmail.com (R. Ramallal); jordi.salas@urv.cat (J. Salas-Salvadó); jhebert@sc.edu (J.R. Hébert); dolores.corella@uv.es (D. Corella); shivappa@mailbox.sc.edu (N. Shivappa); lluis.forga.llenas@cfnavarra.es (L. Forga); HSchoeder@imim.es (H. Schröder); carlosmb@uma.es (C. Muñoz-Bravo); restruch@clinic.ub.es (R. Estruch); miguel.fiol@ssib.es (M. Fiol); jlaperata@ono.com (J. Lapetra); lluis.serra@ulpgc.es (L. Serra-Majem); eros@clinic.ub.es (E. Ros); javitxin74@gmail.com (J. Rekondo Olaetxea); etoledo@unav.es (E. Toledo); crazquin@unav.es (C. Razquin); mcanela@unav.es (M. Ruiz-Canela)

<sup>1</sup> Dr. Garcia-Arellano and Dr. Ramallal contributed equally to this work.

<sup>2</sup> The SUN and PREDIMED Study Investigators are listed in Appendix section.

**Keywords:**  
 Mediterranean diet  
 Non-communicable disease  
 Cohort studies  
 CRP  
 Mortality  
 Inflammation  
 Dietary inflammatory index

**Objective**

We prospectively assessed the association between DII scores and all-cause mortality in two large Spanish cohorts and evaluated the consistency of findings across these two cohorts and results published based on other cohorts.

**Design**

We assessed 18,566 participants in the “Seguimiento Universidad de Navarra” (SUN) cohort followed-up during 188,891 person-years and 6790 participants in the “PREvencion con DIeta MEDiterránea” (PREDIMED) randomized trial representing 30,233 person-years of follow-up. DII scores were calculated in both cohorts from validated FFQs. Higher DII scores corresponded to more proinflammatory diets. A total of 230 and 302 deaths occurred in SUN and PREDIMED, respectively. In a random-effect meta-analysis we included 12 prospective studies (SUN, PREDIMED and 10 additional studies) that assessed the association between DII scores and all-cause mortality.

**Results**

After adjusting for a wide array of potential confounders, the comparison between extreme quartiles of the DII showed a positive and significant association with all-cause mortality in both the SUN (hazard ratio [HR] = 1.85; 95% CI: 1.15, 2.98; P-trend = 0.004) and the PREDIMED cohort (HR = 1.42; 95% CI: 1.00, 2.02; P-trend = 0.009). In the meta-analysis of 12 cohorts, the DII was significantly associated with an increase of 23% in all-cause mortality (95% CI: 16%–32%, for the highest vs lowest category of DII).

**Conclusion**

Our results provide strong and consistent support for the hypothesis that a pro-inflammatory diet is associated with increased all-cause mortality.

The SUN cohort and PREDIMED trial were registered at clinicaltrials.gov as NCT02669602 and at isrctn.com as ISRCTN35739639, respectively.

© 2018.

## 1. Introduction

Inflammation is believed to be involved in the development of several of the most important causes of death [1,2], including cardiovascular disease (myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke), type-2 diabetes, major cancers, and also suicide resulting from depression [3–8], which represents a growing global public health problem.

Many studies have evaluated the relationship between consumption of different food items and inflammatory responses, due to the interest in the anti-inflammatory properties of food patterns for the prevention of cardio-metabolic diseases and other chronic conditions [9].

The current state of the art in nutritional epidemiology is focused on assessing combinations of foods and nutrients that represent an overall dietary patterns. An advantage of this approach is that a variety of foods and nutrients may interact to produce synergistic or antagonistic effects with respect to one another. In addition, the approach based on whole dietary patterns circumvents the problem of confounding by specific aspects of diet, increases the statistical power, because the effect of a single nutrient is likely to be very small, and avoids statistical issues associated with collinearity and multiple testing. Therefore, the use of overall dietary patterns has the potential to lead to a better understanding of the relationship between diet and disease because many aspects of the diet are considered together [10–12]. Dietary patterns are often constructed according to a specifically defined *a priori* hypothesis. In this context, the Dietary Inflammatory Index (DII<sup>®</sup>) was developed to estimate the inflammatory potential of the overall diet [9,13]. The use of the DII as a relevant exposure in nutritional epidemiology allows an excellent opportunity to test hypotheses that propose diet acts as a determinant of non-communicable disease incidence and premature mortality through inflammation-related pathways.

A meta-analysis based on 4 observational studies has shown a higher risk of all-cause mortality among participants with the highest DII values (most pro-inflammatory diets) [14]. Similar results have been found in a meta-analysis focused on cardiovascular mortality [15]. Up to March 2018, thirteen reports from prospective cohort studies had been published to assess the association between the DII and all-cause mortality [16–28]. Some of these reports examined the same cohort; i.e., three used the National Health and Nutrition Exam-

ination Survey (NHANES)-III study [16,17,28] and two used the Women's Health Initiative [25,26]. Therefore, only ten cohorts contributed data to assessing the association between the DII and all-cause mortality.

We analyzed two new Spanish cohorts with sufficient data to enable adequate control for potential confounders. These two new prospective studies, “Seguimiento Universidad de Navarra” (SUN) cohort and the “PREvención con DIeta MEDiterránea” (PREDIMED) trial, were analyzed as an observational cohort. In addition, we quantitatively appraised the consistency of the DII-mortality association combining data across all twelve studies using meta-analytic techniques.

## 2. Methods

The “Seguimiento Universidad de Navarra” (SUN) study is an ongoing, prospective cohort of university graduates conducted in Spain ([www.proyectosun.es](http://www.proyectosun.es)) with recruitment continually open (i.e., a dynamic design). The methods, objectives and design of the SUN cohort have been published in detail elsewhere [29,30]. In brief, the study began in December 1999, enrolling university graduates. Subsequently, enrolled participants had been contacted biennially through mailed questionnaires to collect a wide array of information about their lifestyles and medical conditions. In the present study, in addition to the comprehensive baseline assessment of all participants, we have used the information collected in eight subsequent assessments; i.e., those conducted after 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 16 years of follow-up with a different number of participants in each wave according to their date of recruitment.

Through December 2016, 22,566 participants had been recruited and had completed the baseline assessment of the SUN project. Among them, 20,307 participants remained available for follow-up after excluding those recently recruited (not allowing sufficient time for the first 2-year follow-up), those with previous history of major chronic disease (cancer, cardiovascular disease [CVD] or diabetes) and those who did not meet predefined limits of total energy intake (men:<400 Kcal/day or >6000; women:<400 Kcal/day or >5000) or had no available data to compute DII scores. We obtained follow-up information from 18,566 participants. Thus, the effective sample size was 18,566 participants, achieving a retention rate of 91.1% (Fig. 1a). The Institutional Review Board of the University of Navarra ap-

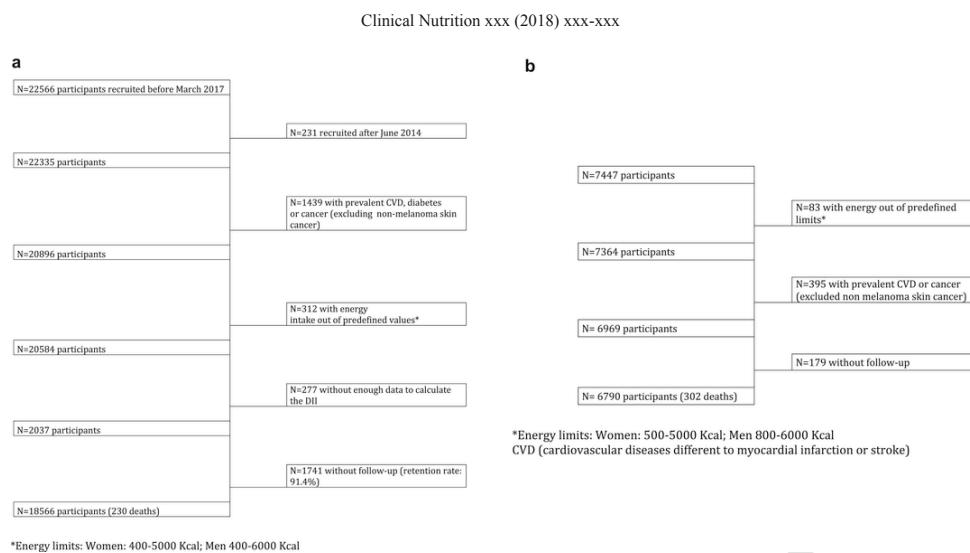


Fig. 1. Flow chart of participants. a) The SUN cohort. b) The PREDIMED.

proved the study protocol. To obtain informed consent of potential participants, we duly informed these individuals of their right to refuse to participate in the SUN study or to withdraw their consent to participate at any time without reprisal, according to the principles of the Declaration of Helsinki. Special attention was given to the specific information needs of individual potential candidates as well as to the methods used to deliver their information and the feedback that they may receive from the research team. After ensuring that the candidates had understood the information, we sought their potential voluntary provision of informed consent, and completion of the baseline questionnaire. These methods were accepted by our Institutional Review Board as to imply an appropriately obtained informed consent.

The PREDIMED study (“PREvención con Dieta MEDiterránea”) is a parallel-group, multicenter, randomized trial including 7447 participants followed-up from 2003 to 2012 (<http://www.predimed.es>). Full details of the methods, design and main results of the PREDIMED trial have been described elsewhere [31,32]. The roster of participants in the PREDIMED trial with expanded follow-up for total mortality has been used as an observational cohort [33,34]. Briefly, participants, who were at high cardiovascular risk, but had no previous history of CVD at enrollment, were randomly assigned to one of three diets: a) a Mediterranean diet (MedDiet) supplemented with extra-virgin olive oil (EVOO), b) a MedDiet supplemented with mixed nuts, or c) a control diet (advice to reduce dietary fat). Participants were men (55–80 years of age) and women (60–80 years of age). Each participant received quarterly individual and group educational sessions and, depending on the group assignment, a free provision of EVOO, mixed nuts, or small nonfood gifts. The protocol of the study was approved by the Institutional Review Boards at all study locations and all participants provided written informed consent. The study began in October 2003. Though the follow-up was planned to last for 6 years, on average, on advice by the Data and Safety Monitoring Board, and based on the results of the fourth interim analysis, which showed early evidence of benefit, the trial was stopped early after a median follow-up of 4.8 years [35]. We excluded from the present analyses participants outside the PREDIMED-specific predefined limits of total daily energy intake (500–5000 kcal in women and 800–6000 kcal in men), participants without any follow-up

(2.4%), and those with a previous history of cancer. Data from the remaining participants (n = 6790) were available for the present analyses.

### 2.1. Dietary assessment

The procedure used to calculate the DII scores for all subjects from the FFQs, has been previously described [9,13]. Briefly, the DII was developed after a comprehensive review of peer-reviewed literature published from 1950 to 2010 (Suppl. Fig. 1). A total of 1943 qualifying articles that assessed the role of 45 food macronutrients, micronutrients, flavonoids and individual food items on interleukins (IL-1B, IL-4, IL-6, IL-10), Tumor Necrosis Factor-alpha and high-sensitivity C-Reactive Protein (CRP). The inflammatory potential for each food parameter was scored according to whether it increased (+1), had no effect (0) or decreased (-1) the above-mentioned inflammatory biomarkers. The DII score for each participant represents the sum of each of the DII components in relation to a comparison global diet database, and characterizes the whole diet of each participant on a continuum from maximally anti-inflammatory (negative values, lower quartiles) to maximally pro-inflammatory (positive values, higher quartiles).

Previously validated semi-quantitative food-frequency questionnaires (FFQs) were used to assess baseline dietary habits in both studies [36–38]. The information derived from the FFQs from both studies was used to calculate the DII scores (137 items in the PREDIMED study and 136 items in the SUN cohort). As previously reported, we used the intake of 32 food/nutrient parameters to compute in the PREDIMED study [40]: alcohol, beta-carotene, caffeine, carbohydrate, cholesterol, energy, iron, fiber, folic acid, garlic, green/black tea, magnesium, monounsaturated fatty acids, n-3 fatty acids, n-6 fatty acids, niacin, onion, protein, polyunsaturated fatty acids, riboflavin, saturated fat, selenium, thiamin, total fat, trans-fat, vitamin A, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin C, vitamin D, vitamin E and zinc (Suppl. Fig. 2). Of these, beta-carotene, garlic, green/black tea, and onion were not used to calculate the DII score in the SUN cohort because they could not be measured with the FFQ used in this study [39].

## 2.2. Outcome assessment

In the SUN cohort, each new death was identified by means of a continuous and active follow-up of all participants. We contacted every participant on several occasions on a yearly basis, requesting for the completion of follow-up questionnaires, inquiring on eventual changes of postal address, sending Christmas greetings every December, and frequently sending mailed information on the progress of the study. We kept updated 3 alternative postal addresses of all SUN participants to be able to contact them at any time during the follow-up period. We also frequently used their email addresses and their cellular phones to contact them when postal contact failed. We also had a periodic exchange of information with the alumni associations and other professional associations to inquire about participants who did not answer the follow-up questionnaires. Most of the identified deaths in the SUN cohort (>85%) were reported by next of kin, professional associations, or the postal system. Additionally, we checked the National Death Index every year to confirm the vital status of our participants and to verify and complete the data regarding mortality, including the cause of death. Therefore, we can safely assume 100% coverage of the information on fatalities in the SUN cohort.

In the PREDIMED trial, four different sources of information were used to identify fatalities: 1) continuous contacts with the primary care doctors who were responsible for the routine clinical care of participants; 2) information retrieved from families of participants; 3) very importantly, a comprehensive yearly review of medical records of all participants was done by medical doctors who were blinded with respect to the group allocation and all nutritional information; 4) yearly consultation of the Spanish National Death Index, also was conducted. All medical records related to endpoints were examined by the Event Adjudication Committee, whose members were unaware of the dietary information. Only endpoints that were confirmed by the Event Adjudication Committee and occurred between October 2003 and 30 June 2012 (maximum: 8.7 y; mean: 5.9 y) were included in this analysis.

## 2.3. Statistical analysis

We categorized participants in each cohort into quartiles of DII score. The sample size was estimated by assuming a 2-tailed alpha error = 0.05, RR = 1.50 between extreme quartiles, absolute risk (cumulative incidence) = 2.25% as an average of both cohorts, and statistical power = 0.80. Under these assumptions, the required sample size was 4480 subjects in each extreme quartile, which was achieved with the number of participants only in the SUN cohort. These assumptions need to be viewed as conservative because tests for trend included all data and were associated with higher statistical power. As noted previously, we took into account the large differences in average age and physical activity between both cohorts, which resulted in setting different limits in each cohort for allowable total energy intake.

Baseline characteristics are presented according to quartiles of baseline intake of DII as the mean (SD) for quantitative variables or percentages for categorical variables.

Cox proportional hazards regression models were used to obtain hazard ratios (HR) and their 95% confidence intervals to assess the relationship between categories of baseline DII scores (using the lowest quartile as the reference category) and death during follow-up. The entry time was defined as the date at recruitment. The exit time was defined as the date at death or the date when completing the last interview, questionnaire or visit, whichever came first.

We adjusted the multivariable models for the following potential confounders: sex, age, baseline BMI (adding a quadratic term to account for non-linearity), marital status (single, married, others), educational attainment, family history of premature coronary heart disease (CHD), family history of diabetes, smoking status (current smoker, non-smoker, former smoker), prevalent hypercholesterolemia, prevalent hypertension, physical activity (continuous in the SUN cohort and as quartiles in the PREDIMED to account for a non-linear association), alcohol intake (continuous), and total energy intake (continuous in the SUN cohort, and as quartiles in the PREDIMED to account for a non-linear association). In the SUN cohort, Cox models were stratified by year of recruitment and age was used as the underlying time variable with the model stratified by decades of age. In the PREDIMED cohort, models were stratified by center and intervention arm of the trial and time since randomization was the underlying time variable. We checked the proportional hazards assumption by using Schoenfeld residuals. Tests of linear trend across increasing quartiles of the DII were appraised by assigning the medians to each quartile of the DII and using it as a continuous variable. We conducted stratified analyses and evaluated effect modification (p values for interaction product-term) between adherence to the DII and the following pre-specified variables: sex, age, BMI, smoking and baseline adherence to the MedDiet.

We assessed adherence to the MedDiet with the 0 to 9 score proposed by Trichopoulou [41] in the SUN study and with the study-specific 14-item score in PREDIMED [42]. We dichotomized both scores at their median to run the stratified analyses. We calculated Pearson's correlation coefficients between adherence to MedDiet and the DII score.

In addition, we conducted a stratified analysis in the PREDIMED trial according to the randomized arm of the trial.

To assess the association between DII score and all-cause mortality we ran separated models for each of the cohorts (SUN and PREDIMED) and then we pooled both estimates by using random-effect inverse of variance methods (DerSimonian and Laird method) for meta-analysis. However, the p for trend across successive quartiles for both cohorts combined was calculated by directly pooling the raw data of both cohorts and adjusting for the potential confounders gathered in both cohorts. Non-linear dose-response analysis was modeled using restricted cubic splines with 3 knots.

We combined the estimates of the relative risks of previously existing cohorts with those of the two current cohorts, also by using random-effect meta-analytic methods. We used multivariable-adjusted relative risks comparing the highest vs. the lowest quartiles of DII score and overall mortality.

To compare the consumption of food items between extreme quartiles of the DII we computed z scores of the consumption of each food group and compared the multivariable-adjusted means of these z scores between extreme quartiles after adjusting them for age, sex, BMI and total energy intake using analysis of covariance. Therefore, these means can be interpreted as the number of standard deviations that the respective quartile mean separates from the mean of the overall cohort.

All analyses were run with Stata® 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX).

## 3. Results

The mean DII scores (SD) were -1.59 (1.50) and -1.34 (1.81) in the SUN and PREDIMED cohorts, respectively. Their ranges (min; max) were (-5.24; +3.97) and (-5.99; +4.33), respectively.

Table 1 presents the characteristics of subjects in both cohorts according to cohort-specific quartiles of the DII score. Subjects in the fourth DII quartile had higher BMI and lower physical activity than those in the first quartile.

Total energy intake was considerably lower in the most pro-inflammatory quartile (Q4) than in the most anti-inflammatory quartile (Q1). The prevalence of current smokers was higher in the highest quartile of the DII, whereas alcohol intake and adherence to the MedDiet were inversely associated with the DII.

After exclusions, the percentage of participants in PREDIMED allocated to each of the three arms of the trial was not balanced across quartiles of the DII. Therefore, we stratified all PREDIMED models by arm of the trial.

Table 2 shows that the DII was associated with significantly higher mortality in both cohorts, with a highly significant linear trend test and no evidence of heterogeneity between both cohorts. The HR (95% CI) for each additional standard deviation in the DII were 1.31

**Table 1**

Characteristics [mean (SD) or percentage] of participants according to quartiles of the baseline Dietary Inflammatory Index (DII) score.

	Q1 (n = 4642)	Q2 (n = 4641)	Q3 (n = 4642)	Q4 (n = 4641)	P value
<b>The SUN cohort</b>					
DII score median (min, max)	-3.2 (-5.2, -2.7)	-2.3 (-2.7, -1.9)	-1.4 (-1.9, 0.7)	0.3 (-0.7, 3.9)	
Age (years)	38.3 (12.2)	37.6 (12.0)	36.5 (11.3)	35.8 (11.1)	<0.001
Sex (%)					
Female	63.3	65.6	62.8	53.5	<0.001
Marital status (%)					
Married	49.2	50.9	51.2	47.9	
Single	44.8	43.6	44	47.5	
Other	6.0	5.5	4.7	4.6	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (3.5)	23.3 (35.5)	23.4 (3.4)	23.6 (3.5)	<0.001
Prevalent diseases at baseline (%)					
Hypertension	7.5	6.6	5.4	5.8	<0.001
Hyperlipidaemia	17.9	16.3	15.3	15.5	0.002
Physical activity (METs-h/week)	31.7 (27.7)	27.5 (23.9)	25.9 (21.8)	22.9 (20.7)	<0.001
Smoking status (%)					
Former smoker	25.9	24.4	24.2	21.5	
Current smoker	22.9	23.9	25.5	30.5	
Never smoker	48.6	49.2	47.5	45.6	
Missing	2.52	2.56	2.69	2.35	<0.001
Total energy intake (kcal/d)	3058 (812)	2614 (670)	2348 (577)	1933 (564)	<0.001
Alcohol intake (g)	8.17 (12.22)	6.33 (9.74)	6.12 (8.96)	6.24 (10.21)	<0.001
Adherence to the Mediterranean diet	5.55 (1.49)	4.77 (1.55)	3.9 (1.45)	2.79 (1.33)	<0.001
Family history of CVD (%)	1.21	1.62	0.95	1.14	0.028
Family history of diabetes	16.5	15.8	14.2	14.2	0.002
Education level (%)					
Master	18	17.1	18.1	18.2	
Licentiate degree	45.2	48.5	49.4	51.7	
Diploma program	27.1	25.4	23.5	20.5	
Not finished	9.72	8.99	8.94	9.57	<0.001
	(n = 1698)	(n = 1697)	(n = 1698)	(n = 1697)	P value
<b>The PREDIMED trial</b>					
DII score median (min, max)	-3.4 (-6.0, -2.7)	-2.1 (-2.7, -1.5)	-0.9 (-1.5, -0.1)	0.9 (-0.1, 4.3)	
% Randomly allocated to MedDiet + EVOO	37.3	34.3	34.6	33.4	0.090
% Randomly allocated to MedDiet + Nuts	36.1	34.4	30.9	30.3	<0.001
Age (years)	66.2 (6.1)	66.7 (6.1)	67.1 (6.2)	67.9 (6.2)	<0.001
Female sex (%)	53.8	56.9	57.4	62.1	<0.001
Marital status (%)					
Married	81.2	76.7	76.7	71.1	
Single	3.47	4.01	3.65	5.01	
Other	15.3	19.3	19.6	23.9	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.7 (3.9)	29.8 (3.8)	30.1 (3.7)	30.2 (3.9)	<0.001
Prevalent diseases at baseline (%)					
Diabetes	50.1	46.8	47.3	51.7	0.013
Hypertension	79.6	83	84.2	83.4	0.002
Hyperlipidaemia	73.6	72.9	71.5	70.2	0.128
Physical activity (METs-min/day)	269 (276)	239 (251)	227 (225)	191 (193)	<0.001
Smoking status (%)					
Former smoker	26.5	26.1	24.7	21.4	
Current smoker	13.4	14.8	14.7	14.1	
Never smoker	60.1	59.1	60.7	64.4	0.010
Total energy intake (kcal/d)	2687 (637)	2392 (538)	2153 (450)	1869 (436)	<0.001
Alcohol intake (g)	10.53 (15.31)	8.56 (14.32)	8.15 (14.42)	6.8 (12.99)	<0.001
Adherence to the Mediterranean diet (p14)	9.46 (1.88)	8.81 (1.88)	8.49 (1.85)	7.91 (1.72)	<0.001
Family history of CVD (%)	23.6	23.4	21.8	20.6	0.130
Education level (%)					
Secondary or higher	26.3	22.6	20.8	19.8	

**Table 2**

Hazard Ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of all-cause death according to baseline DII score in participants of the SUN Cohort and in the PREDIMED trial.

	Q1 Most anti-inflammatory	Q2	Q3	Q4 Most pro-inflammatory	P for trend
<b>SUN cohort</b>					
Cases	46	55	64	65	
Person-years of follow up	46,750	47,668	46,891	47,582	
Rate 1000/person years	0.98	1.15	1.36	1.37	
Crude HR <sup>a</sup>	1 (ref)	1.12 (0.75–1.66)	1.76 (1.20–2.57)	1.88 (1.29–2.75)	<0.001
HR adjusted for age and sex	1 (ref)	1.09 (0.71–1.68)	1.73 (1.16–2.57)	1.85 (1.24–2.75)	0.001
Multivariable adjusted HR <sup>a</sup>	1 (ref)	1.02 (0.65–1.71)	1.79 (1.17–2.73)	1.85 (1.15–2.98)	0.004
<b>PREDIMED trial</b>					
Cases	66	55	94	87	
Person-years of follow up	7468	7602	7599	7565	
Rate 1000/person years	8.84	7.24	12.37	11.50	
Crude HR <sup>a</sup>	1 (ref)	0.81 (0.57–1.16)	1.40 (1.02–1.92)	1.31 (1.95–1.80)	0.013
HR adjusted for age and sex	1 (ref)	0.83 (0.58–1.19)	1.47 (1.07–2.04)	1.39 (1.00–1.93)	0.006
Multivariable adjusted HR <sup>b</sup>	1 (ref)	0.86 (0.60–1.22)	1.55 (1.11–2.17)	1.42 (1.00–2.02)	0.009
<b>Pooled cohorts (SUN + PREDIMED)</b>					
Multivariable adjusted HR <sup>c</sup>	1 (ref)	0.91 (0.67–1.22)	1.64 (1.26–2.13)	1.56 (1.17–2.07)	0.001
% <sup>d</sup> (p for heterogeneity)		0% (p = 0.577)	0% (p = 0.601)	0% (p = 0.381)	

<sup>a</sup> Adjusted for sex, age, baseline BMI (adding a quadratic term to account for non-linearity), marital status, educational attainment, family history of premature CHD, family history of diabetes, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), prevalent hypercholesterolemia, prevalent hypertension, physical activity (MET-h/week), alcohol intake, and total energy intake. Stratified by year of recruitment. Age was used as the underlying time variable and the model was stratified by decades of age.

<sup>b</sup> Adjusted for sex, age, baseline BMI (adding a quadratic term to account for non-linearity), marital status, educational attainment, family history of premature CHD, baseline diabetes, smoking status (current smoker, never smoker, former smoker), prevalent hypercholesterolemia, prevalent hypertension, physical activity and total energy intake. Stratified by center and intervention group.

<sup>c</sup> Meta-analysis (weighted by the inverse of variance, random effects model). The p for trend was calculated in a pooled multivariable-adjusted analysis by directly combining both raw data sets.

(1.12–1.54) in the SUN cohort and 1.17 (1.04–1.32) in the PREDIMED cohort.

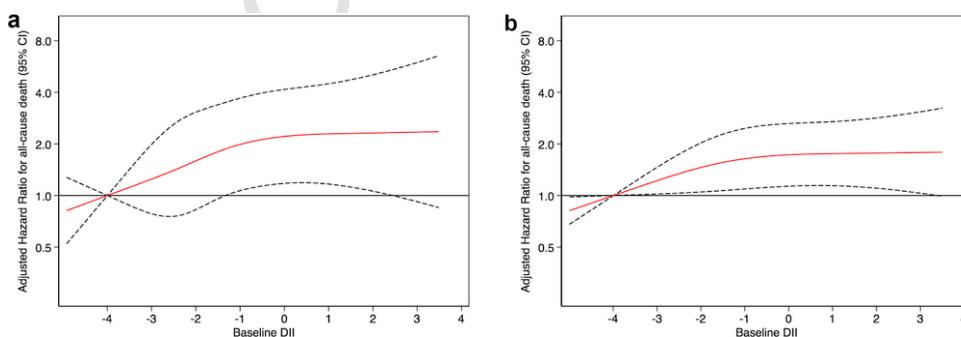
When we directly pooled the data of both cohorts, the multivariable-adjusted HR (95% CI) for the comparison between extreme quartiles of the DII was 1.56 (1.17–2.07) with a highly significant linear trend ( $p = 0.001$ ). For each additional standard deviation, the multivariable-adjusted HR was 1.18 (1.06–1.32) in the directly pooled analysis of both cohorts (data not shown). This corresponds to an 18% increase for each  $\approx$ 2-point increase in DII score.

Despite, the highly significant linear trend test across quartiles of the DII, in the spline analyses, the dose-response pattern for both cohorts suggested a non-linear shape with an attenuation of the direct association at higher values of the DII, when the DII became positive (Fig. 2).

In the PREDIMED trial, when we stratified the sample according to the 3 randomized intervention arms of the trial, the multivariable-adjusted HR for each additional standard deviation in the baseline DII were 1.23 (1.00–1.52), 1.35 (1.05–1.62) and 0.99 (0.80–1.22) in the MedDiet + EVOO, MedDiet + nuts and control group, respectively.

We found a statistically significant interaction ( $p = 0.037$ , 2 degrees of freedom) between the baseline DII score (continuous) and the intervention effect (3 groups) suggesting that the effectiveness of the PREDIMED intervention was apparently attenuated or even null when the participants presented a higher baseline DII score. Among those with a baseline DII score below the median, the multivariable-adjusted HR for total mortality versus control were 0.64 (0.41–0.99,  $p = 0.048$ ) and 0.66 (0.42–1.04,  $p = 0.071$ ) for MedDiet + VOO and MedDiet + nuts, respectively. When both intervention groups were merged together, the adjusted HR versus control was 0.65 (0.44–0.95,  $p = 0.028$ ). Among those with a baseline DII score above the median, no significant effect of the MedDiet intervention on total mortality was observed (Fig. 3a).

Table 3 shows results of stratified analyses in both cohorts suggesting that the direct association between DII and higher mortality was consistent across the different strata of sex, age, BMI, smoking and baseline adherence to the MedDiet, again with the exception of the significant interaction between MedDiet and DII in the PREDIMED.



**Fig. 2.** Hazard Ratios (continuous lines) and 95% confidence intervals (dotted lines) for all-cause deaths along baseline DII levels (Dose-response curve (splines)). a) The SUN Cohort. b) The PREDIMED trial.

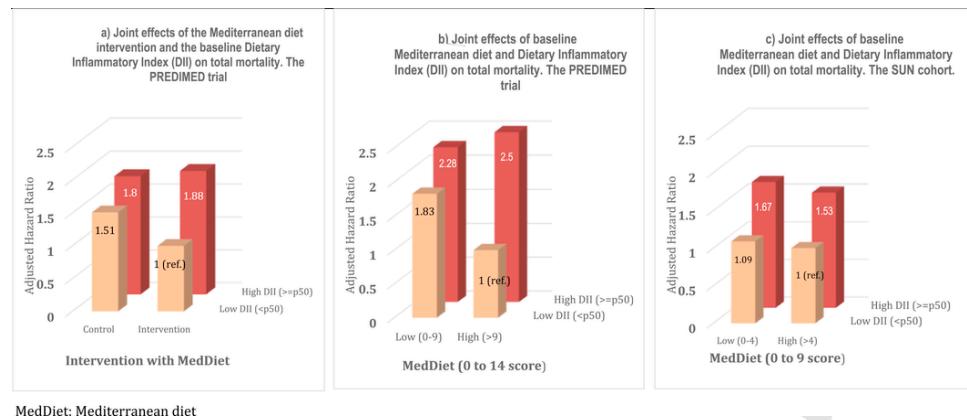


Fig. 3. (a–c). Joint effects of Mediterranean diet and Dietary Inflammatory Index (DII) on total mortality.

**Table 3**

Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) for the risk of death, according to the dietary inflammatory index score among subgroups.

	Deaths	HR (Q4 vs. Q1)	95% CI	p for trend	p for interaction
<b>The SUN cohort</b>					
Male	170	2.01	1.17, 3.44	0.014	0.699
Female	60	1.33	0.51, 3.46	0.279	
Age < 50 y	77	2.14	0.85, 5.41	0.257	0.738
Age ≥ 50 y	153	1.61	0.94, 2.78	0.066	
BMI ≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	115	2.05	1.02, 4.15	0.042	0.408
BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>	115	1.51	0.78, 2.91	0.145	
Non-smoker	152	1.75	1, 3.08	0.043	0.903
Current smoker	78	1.76	0.72, 4.31	0.119	
MedDiet 0–4 (low)	123	2.16	0.8, 5.81	0.441	0.240
MedDiet >4–9 (high)	107	1.97	0.87, 4.45	0.096	
<b>The PREDIMED trial</b>					
Male	184	1.28	0.79, 2.06	0.122	0.399
Female	118	1.31	0.76, 2.28	0.115	
Age < 70 y	113	1.11	0.64, 1.93	0.259	0.341
Age ≥ 70 y	189	1.62	0.99, 2.65	0.048	
BMI ≤ 30 kg/m <sup>2</sup>	162	1.66	1.02, 2.69	0.004	0.715
BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>	140	1.14	0.68, 1.91	0.622	
Non-smoker	238	1.56	1.04, 2.35	0.008	0.983
Current smoker	64	1.19	0.57, 2.49	0.430	
No Diabetes	109	1.74	0.96, 3.15	0.034	0.503
Diabetes	193	1.27	0.82, 1.98	0.086	
MedDiet 0–9 (low)	217	1.07	0.70, 1.64	0.485	0.040
MedDiet >9–14 (high)	85	1.41	0.68, 2.93	0.119	

We conducted joint analyses (Fig. 3b and c) according to the combined exposure to baseline values of the MedDiet and the DII (both dichotomized at their medians). The correlation coefficients between both dietary scores (MedDiet and DII) were -0.59 in the SUN cohort and -0.31 in PREDIMED.

In Fig. 4 we show in the left panel a meta-analysis of our 2 cohorts and 10 published cohort studies assessing the association between the DII and all-cause death. The pooled relative risk across all cohorts was 1.23 (1.16–1.32) for the highest vs the lowest (reference) category of the DII score. In the right panel we show a cumulative meta-analysis.

Table 4 presents the differences in the consumption of food groups between extreme quartiles of the DII. These values represent z scores of the consumption of each food group after multivariable-adjustment for age, sex, BMI and total energy intake. These values should be interpreted as the number of standard deviations that the

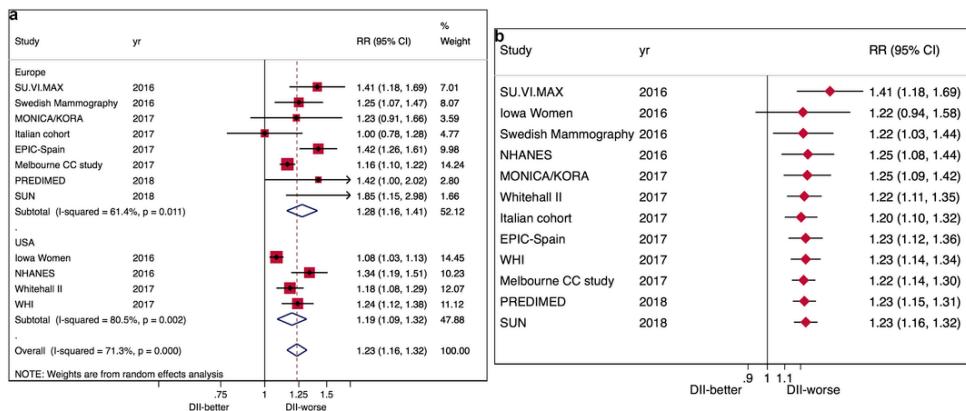
mean of each of the 2 extreme quartiles separates from the mean of the overall cohort. The largest differences were found for the consumption of vegetables, fruit, fish and nuts. In both cohorts there was a considerably higher consumption of these foods in the lowest quartile of the DII compared to the highest quartile. Other foods inversely associated with the DII were legumes in the PREDIMED trial and legumes, olive oil and wine in the SUN cohort. By contrast, consumption of meat, dairy and bakery was positively associated with DII scores in both cohorts.

#### 4. Discussion

A consistent association between a higher inflammatory potential of the diet and higher risk of all-cause mortality was found in two Spanish cohorts. We found that a pro-inflammatory diet, as indicated by a higher DII score, was associated with all-cause death. For each additional standard deviation in the DII, the mortality rate showed an 18% relative increase when data from the SUN and PREDIMED cohorts were combined, and this increase was independent of major known risk factors for mortality. This result is consistent with previously reported findings in 10 other longitudinal studies in which DII-mortality relationships have been tested. The pooled relative risk across all available cohorts was 1.23 (1.16–1.32), although the heterogeneity was high ( $I^2 = 71.3\%$ ). Consistent with procedure used to develop and validate the DII [13,43–45], the present findings provide strong and direct prospective evidence to support the hypothesis that inflammatory mechanisms may specifically account for the association between unhealthy dietary habits and premature deaths. Our results also support the use of the DII to capture the inflammatory potential of the diet [9,44].

Previous longitudinal studies have found increased risks for major non-communicable diseases [4–6,39,45–50] associated with higher values of the DII score. Mechanistic explanations include associations between higher values of the DII score and increased risks of obesity and metabolic syndrome [40,51,52], disorders of glucose and insulin metabolism [45] and shortening of telomere length [53].

In order to establish a biological plausibility for the observed associations it is also important to consider that biomarkers of inflammation (high-sensitivity CRP [hs-CRP], IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4 and IL-10) involved in the computation of the DII have been repeatedly associated with obesity, diabetes and CVD. Though hs-CRP should be considered only as a surrogate biomarker of upstream cytokines (IL-6 and IL-1 $\beta$ ), hs-CRP is relevant for risk prediction [9].



**Fig. 4.** Meta-analysis of prospective cohorts assessing the association between the DII and all-cause mortality (highest vs lowest quantile of DII score). a) Left panel: individual studies meta-analysis. b) Right panel: cumulative meta-analysis.

**Table 4**  
Z values for food consumption according to quartiles extremes of DII.

	Q1 Anti-inflam.	Q4 Pro-inflam.	Dif (z)	p value
<b>The SUN cohort</b>				
Vegetables	0.61	-0.69	-1.30	<0.001
Fish & seafood	0.62	-0.46	-1.08	<0.001
Fruit	0.36	-0.45	-0.82	<0.001
Nuts	0.48	-0.16	-0.64	<0.001
Legumes	0.20	-0.23	-0.43	<0.001
Olive oil	0.06	-0.08	-0.14	<0.001
Wine	0.07	-0.01	-0.08	0.004
Cereals	-0.06	0	0.06	0.017
Meats	-0.18	0.12	0.3	<0.001
Dairy	-0.29	0.28	0.57	<0.001
Bakery, biscuits	-0.22	0.14	0.36	<0.001
<b>The PREDIMED trial</b>				
Vegetables	0.97	-0.80	-1.77	<0.001
Fruit	0.43	-0.50	-0.93	<0.001
Fish & seafood	0.46	-0.37	-0.83	<0.001
Nuts	0.45	-0.32	-0.78	<0.001
Legumes	0.29	-0.27	-0.56	<0.001
Cereals	-0.05	-0.03	0.02	0.521
Meats	-0.04	0.01	0.05	0.195
Wine	-0.03	0.04	0.07	0.060
Dairy	-0.05	0.06	0.11	0.011
Olive oil	-0.18	0.18	0.35	<0.001
Bakery, biscuits	-0.24	0.22	0.45	<0.001

Adjusted for sex, age, BMI and total energy intake.

Regarding obesity, a meta-analysis including 53 studies concluded that hs-CRP was positively associated with BMI and waist circumference [54]. A bidirectional association between inflammation and adiposity is possible and the exposure to a diet with a higher inflammatory potential can be a prospective risk factor for the future development of obesity [9,51,55]. A systematic review of 16 studies reported a positive association between hs-CRP and incident diabetes [56]; however, the association was attenuated after adjusting for central obesity. Additionally, recent studies suggest that this association might be partly explained by differential diagnosis of diabetes among the cases during blood collection [57]. Regarding CVD, a meta-analysis including 54 long-term prospective studies showed a positive continuous association between hs-CRP concentration and the risk of CVD, and death from several cancers and lung disease [58]. In conclusion, all these pathophysiological mechanisms contribute to support the biological plausibility of our findings and strengthen the

rationale for drawing a causal inference between a higher pro-inflammatory potential of the diet and shorter survival. The preservation of the temporal sequence by the longitudinal design of our 2 cohort studies, the consistency between our two cohorts and other studies that used the DII (each of them using diverse methods and conducted in many different geographical locations), the strength of the association, and the dose-response trend (biological gradient) also contribute to support causal inference.

The interaction between the intervention with MedDiet in PREDIMED and the baseline DII score was unexpected. It does not have an easy or obvious explanation. The fact that the intervention in the PREDIMED trial was not sufficiently powered to assess total mortality as an outcome should be kept in mind when interpreting this apparent effect modification given that the degree of contrast between intervention and control obtained in the PREDIMED trial was only modest [59]. In any case, we show here that the PREDIMED intervention was able to reduce total mortality among participants with a lower DII score at baseline. It could be speculated that a stronger contrast between intervention and control would have been needed to bring about this same magnitude of mortality reduction when the baseline DII score was higher. Further exploration of this hypothesis probably deserve additional study.

We observed an inverse correlation between the Mediterranean diet and the DII, both in the SUN cohort (-0.59) and the PREDIMED trial (-0.31). When we combined both dietary patterns, the DII and the Mediterranean diet, we found higher risk of mortality in participants with low adherence to the Mediterranean diet and high DII (most pro-inflammatory) in the SUN cohort (compared with those with high adherence to the Mediterranean diet and low DII) but not in the PREDIMED study. A previous study found a correlation of -0.45 and similar associations between the DII and the Mediterranean diet score with mortality [27]. An anti-inflammatory diet (low DII) was mainly plant-based, rich in vegetables, fruits, fish, nuts and legumes, and low in meats, dairy and bakery. Thus, it is possible that both diets share common mechanisms explaining their association with mortality.

Several limitations of our study deserve consideration. Dietary habits were collected using self-reported information from FFQs. It is likely that the process of collecting dietary information and computing the DII score involved some degree of measurement error and concomitant misclassification. However, this potential measurement error would likely be non-differential because of the prospective design of our studies and, therefore, would probably bias the results to-

wards the null. In addition, it is well known that the most appropriate methodology in large prospective cohorts is the use of validated FFQ, especially in cohorts of highly educated participants [12] as it is the case in the SUN cohort. In addition, a trained dietitian assisted the participants in PREDIMED to adequately complete the FFQs. The use of all-cause mortality as the outcome may seem too non-specific. However, this is a very important outcome for public health and for the general population. Using all deaths as the dependent variable avoids potential criticisms based on choosing specific causes that may have differential effects with respect to dietary inflammation; i.e., it that may reduce one cause of death at the expense of increasing another competitive cause of death.

Strengths of our study include the prospective design of the two cohorts, the materially complete ascertainment of fatal events, and the ability to control for a wider array of potential confounders than previous studies.

In conclusion, a higher inflammatory potential of the diet, as measured by the DII, was associated with higher all-cause mortality in two large prospective Spanish cohorts. The results were basically homogeneous in both cohorts and they were consistent with previously published prospective studies. A diet with a higher anti-inflammatory potential (rich in vegetables, fruits, fish, nuts and legumes, and low in meats, dairy and baked goods) is therefore likely to reduce many potential causes of premature death.

#### Authors' contribution

AGA, MAM-G and MR-C performed statistical analysis with data from the SUN cohort.

RRM, MAM-G and MR-C performed statistical analysis with data from the PREDIMED study.

MAM-G performed additional statistical analysis, including spline models and meta-analyses.

AGA, RRM and MAM-G drafted the paper and incorporated the suggestions of the rest of authors.

MAM-G, AGA, RR and MR-C designed the research (project conception, development of overall research plan, and study oversight).

MAM-G, AGA, JRH, NS and MR-C conducted research (hands-on conduct of the experiments and data collection).

MAM-G and MR-C had primary responsibility for final content.

All authors provided essential scientific contributions, critically evaluated the content of the manuscript and approved the final version.

#### Disclaimers

None.

#### Sources of support

Supported by the official funding agency for biomedical research of the Spanish Government, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), through grants provided to research networks specifically developed for the trial (RTIC G03/140, to R.E.; RTIC RD 06/0045, to Miguel A. Martínez-González) and through Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), and by grants from Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC 06/2007), Fondo de Investigación Sanitaria–Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Proyecto de Investigación (PI) 04-2239, PI 05/2584, CP06/00100, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI 07/0473, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, PI11/02505,

PI13/00462, PI13/00615, PI13/01090, PI14/01668, PI14/01798, PI14/01764), Ministerio de Ciencia e Innovación (Recursos y tecnologia agroalimentarias(AGL)-2009-13906-C02 and AGL2010-22319-C03 and AGL2013-49083-C3-1- R), Fundación Mapfre 2010, the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0105/2007), the Public Health Division of the Department of Health of the Autonomous Government of Catalonia, Generalitat Valenciana (Generalitat Valenciana Ayuda Complementaria (GVACOMP) 06109, GVACOMP-2010-181, GVACOMP2011-151), Conselleria de Sanitat y, PI14/01764 AP; Atención Primaria (CS) 2010-AP-111, and CS2011-AP-042), and Regional Government of Navarra (P27/2011). Drs. Shivappa and Hébert were supported by grant number R44DK-103377 from the United States National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

#### Role of the funders

The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript.

#### Disclosures

Dr. James R. Hébert owns controlling interest in Connecting Health Innovations LLC (CHI), a company planning to license the right to his invention of the dietary inflammatory index (DII) from the University of South Carolina in order to develop computer and smart phone applications for patient counseling and dietary intervention in clinical settings. Dr. Nitin Shivappa is an employee of CHI.

Ana García-Arellano, Miguel A. Martínez-González, Raul Ramal-lal, Jordi Salas-Salvado Dolores Corella, Luis Forga, Helmut Schröder, Carlos Muñoz-Bravo, Ramon Estruch, Miquel Fiol, José Lapetra, Lluís Serra-Majem, Emilio Ros, Javier Rekondo Olaetxea, Estefanía Toledo, Cristina Razquin and Miguel Ruiz-Canela have no conflicts of interest.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003>.

#### Appendix

**SUN Study Investigators:** Alonso A, Barrio Lopez MT, Basterra-Gortari FJ, Benito Corchón S, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Carlos S, Cervantes S, de Irala J, de la Rosa PA, de la Fuente C, Donat-Vargas CL, Donazar M, Fernandez Montero A, Gea A, Goni-Ochandorena E, Guillen-Grima F, Lahortiga F, Llorca J, Lopez del Burgo C, Mari-Sanchis A, Martí A, Mendonça R, Nuñez-Cordoba JM, Pimenta AM, Rico A, Ruiz Zambrana A, Sayon-Orea C, Toledo-Atucha J, Vazquez Ruiz Z, Zazpe Garcia I.

**PREDIMED Study Investigators:** University of Navarra, Primary Care Centers, Pamplona, Spain: A. Sánchez-Tainta, P. Buil-Cosiales, J. Díez-Espino, B. Sanjulian, J.A. Martínez, A. Martí, M. Serrano-Martínez, F.J. Basterra-Gortari, J.V. Estremera-Urabayen, L. García-Pérez, C. Arroyo-Azpa, A. F. Barcena, C. Oreja-Arrayago, M.J. Lasanta-Sáez, P. Cia-Lecumberri, T. Elcarte-Lopez, F. Artal-Moneva, J.M. Esparza-López, E. Figuerido-Garmendia, J.A. Tabar-Sarrias, L. Fernández-Urzainqui, M.J. Ariz-Arnedo, J.A. Cabeza-Beunza, P. Pascual-Pascual, M.D. Martínez-Mazo, E. Arina-Vergara, T. Macua-Martínez, P. Pascual Pascual, M.L. Garcés Ducar, R. Martí Massó, R. Villanueva Moreno, A. Parra-Osés.

Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Barcelona, Spain: M. Serra-Mir, A. Pérez-Heras, C. Viñas, R. Casas, A. Medina-Remon, P. Villanueva, J.M. Baena, M. García, M. Oller, J. Amat, I. Duaso, Y. García, C. Iglesias, C. Simón, L. Quinzanos, L. Parra, M. Liroz, J. Benavent, J. Clos, I. Pla, M. Amorós, M.T. Bonet, M.T. Martín, M.S. Sánchez, J. Altirriba, E. Manzano, A. Altés, M. Cofán, C. Valls-Pedret, A. Sala-Vila, and M. Doménech.

University Rovira i Virgili, Reus, Spain: M. Bulló, J. Basora-Galisa, R. González, C. Molina, G. Mena, P. Martínez, N. Ibarrola, J. Sorlí, J. García Roselló, F. Martín, N. Tort, A. Isach, N. Babio, A. Salas-Huetos, N. Becerra-Tomás, N. Rosique-Esteban, P. Hernandez, S. Canudas, C. Papandreou, C. Ferreira, M. Cabre, G. Mestres, F. Paris, M. Llauderó, R. Pedret, J. Basells, J. Vizcaíno, R. Segarra, S. Giardina, M. Guasch-Ferré, A. Díaz-López, J. Fernández-Ballart, R. Balanza.

Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain: S. Tello, J. Vila, R. de la Torre, D. Muñoz-Aguayo, R. Elosua, J. Marrugat, H. Schröder, N. Molina, E. Maestre, A. Rovira, O. Castañer, and M. Farré.

University of Valencia, Valencia, Spain: J. Sorli, P. Carrasco, C. Ortega-Azorin, E.M. Asensio, R. Osma, R. Barragán, F. Francés, M. Guillén, J.I. González, C. Sáiz, O. Portolés, F.J. Giménez, O. Coltell, R. Fernández-Carrión, P. Guillem-Sáiz, I. González-Monje, L. Quiles, V. Pascual, C. Riera, M.A. Pages, D. Godoy, A. Carratalá-Calvo, S. Sánchez-Navarro, and C. Valero-Barceló.

University Hospital of Alava, Vitoria, Spain: I. Salaverria, T. del Hierro, J. Algorta, S. Francisco, A. Alonso, J. San Vicente, A. Casi, E. Sanz, I. Felipe, J. Rekondo and A. Loma-Osorio.

University of Malaga, Malaga, Spain: J. Fernandez-Crehuet, A. García-Rodríguez, J. Wärnberg, R. Benítez Pont, M. Bianchi Alba, Navajas, R. Gómez-Huelgas, J. Martínez-González, V. Velasco García, J. de Diego Salas, A. Baca Osorio, J. Gil Zarzosa, J.J. Sánchez Luque, and E. Vargas López.

Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPA), Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain: D. Romaguera, M. García-Valdueza, A. Proenza, R. Prieto, G. Frontera, S. Munuera, M. Vivó, F. Bestard, J.A. Munar, L. Coll, F. Fiol, M. Ginard, A. Jover, J. García.

Department of Family Medicine, Unit Research, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, Spain: JM. Santos-Lozano, M. Ortega-Calvo, M. Leal, E. Martínez, L. Mellado, L. Miró-Moriano, C. Domínguez-Espinaco, S. Vaquero-Díaz, P. Iglesias, P. Román. Y. Corchado and JM. Lozano-Rodríguez.

School of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain: R. Lamuela-Raventós, M.C. López-Sabater, A.I. Castellote-Bargalló, P. Quífer-Rada and A. Tresserra-Rimbau.

Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain: J. Alvarez-Pérez, E. Diez Benítez, I. Bautista Castaño, I. Maldonado Díaz, A. Sanchez-Villegas, M.J. Fernández-Rodríguez, F. Sarmiento de la Fe, C. Simón García, I. Falcón Sanabria, B. Macías Gutiérrez, and A.J. Santana Santana.

Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain: E. de la Cruz, A. Galera, X. Pintó-Salas, F. Trias, I. Sarasà, M.A. Rodríguez, X. Corbella and E. Corbella.

Primary Care Division, Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain: A. Goday, M.A. Muñoz, C. Cabezas, E. Vinyoles, M.A. Rovira, L. García, P. Baby, A. Ramos, L. Mengual, P. Roura, M.C. Yuste, A. Guarner, A. Rovira, M.I. Santamaría, M. Mata, C. de Juan, A. Brau, M. Fernandez, E. Gutierrez, C. Murillo, J. García , M.

Tafalla, I. Bobe, A. Díaz, M. Araque, E. Solis, T. Cervello, I. Montull. Other investigators of the PREDIMED network: J.A. Tur (University of Balearic Islands), M.P. Portillo (University of Basque Country) and G. Sáez (University of Valencia).

## References

- [1] P. Libby, Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease, *Nutr Rev* 65 (2007) S140–S146.
- [2] J.A. Páramo, J.A. Rodríguez, J. Orbe, Atherosclerosis en las enfermedades inflamatorias, *Med Clin* 128 (2007) 749–756.
- [3] M. Lucas, P. Chocano-Bedoya, M.B. Schulze, F. Mirzaei, É.J. O'Reilly, O.I. Okereke, et al., Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women, *Brain Behav Immun* 36 (2014) 46–53.
- [4] A. Sánchez-Villegas, M. Ruiz-Canela, C. de la Fuente-Arrillaga, A. Gea, N. Shivappa, J.R. Hébert, et al., Dietary inflammatory index, cardiometabolic conditions and depression in the Seguimiento Universidad de Navarra cohort study, *Br J Nutr* 114 (2015) 1471–1479.
- [5] T. Akbaraly, C. Kerlaun, M. Wyart, N. Chevallier, L. Ndiaye, N. Shivappa, et al., Dietary inflammatory index and recurrence of depressive symptoms: results from the Whitehall II Study, *Clin Psychol Sci* 4 (2016) 1125–1134.
- [6] N. Shivappa, D.A. Schoenaker, J.R. Hébert, G.D. Mishra, Association between inflammatory potential of diet and risk of depression in middle-aged women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health, *Br J Nutr* 116 (2016) 1077–1086.
- [7] R.S. Bergmans, K.M. Malecki, The association of dietary inflammatory potential with depression and mental well-being among U.S. adults, *Prev Med* 99 (2017) 313–319.
- [8] M. Adjibade, V.A. Andreeva, C. Lemogne, M. Touvier, N. Shivappa, J.R. Hébert, et al., The inflammatory potential of the diet is associated with depressive symptoms in different subgroups of the general population, *J Nutr* 147 (2017) 879–887.
- [9] M. Ruiz-Canela, M. Bes-Rastrollo, M.A. Martínez-González, The role of dietary inflammatory index in cardiovascular disease, metabolic syndrome and mortality, *Int J Mol Sci* 17 (2016) E1265.
- [10] D.R. Jacobs, L.M. Steffen, Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy, *Am J Clin Nutr* 78 (2003) 508S–513S.
- [11] D. Trichopoulos, P. Lagiou, Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology, *Eur J Epidemiol* 19 (2004) 7–8.
- [12] A. Satija, E. Yu, W.C. Willett, F.B. Hu, Understanding nutritional epidemiology and its role in policy, *Adv Nutr* 6 (2015) 5–18.
- [13] N. Shivappa, S.E. Steck, T.G. Hurley, J.R. Hussey, J.R. Hébert, Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index, *Public Health Nutr* 17 (2014) 1689–1696.
- [14] X. Zhong, L. Guo, L. Zhang, Y. Li, R. He, G. Cheng, Inflammatory potential of diet and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis, *Sci Rep* 7 (1) (2017 Jul 25) 6367.
- [15] N. Shivappa, J. Godos, J.R. Hébert, M.D. Wirth, G. Piuri, A.F. Speciani, et al., Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality-a meta-analysis, *Nutrients* 10 (2) (2018 Feb 12) <https://doi.org/10.3390/nu10020200>, pii: E200.
- [16] N. Shivappa, S.E. Steck, J.R. Hussey, Y. Ma, J.R. Hébert, Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in National Health and Nutrition Examination Survey III study, *Eur J Nutr* 56 (2017) 683–692.
- [17] F.E. Deng, N. Shivappa, Y. Tang, J.R. Mann, J.R. Hébert, Association between diet-related inflammation, all-cause, all-cancer, and cardiovascular disease mortality, with special focus on prediabetics: findings from NHANES III, *Eur J Nutr* 56 (2017) 1085–1093.
- [18] N. Shivappa, C.K. Blair, A.E. Prizment, D.R. Jacobs Jr., S.E. Steck, J.R. Hébert, Association between inflammatory potential of diet and mortality in the Iowa Women's Health study, *Eur J Nutr* 55 (2016) 1491–1502.
- [19] L. Graffoillère, M. Deschasaux, F. Mariotti, L. Neufcourt, N. Shivappa, J.R. Hébert, et al., Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: modulation by antioxidant supplementation in the SU.VI.MAX randomized controlled trial, *Am J Clin Nutr* 103 (2016) 878–885.
- [20] N. Shivappa, H. Harris, A. Wolk, J.R. Hébert, Association between inflammatory potential of diet and mortality among women in the Swedish Mammography Cohort, *Eur J Nutr* 55 (2016) 1891–1900.
- [21] N. Shivappa, A. Schneider, J.R. Hébert, W. Koenig, A. Peters, B. Thorand, Association between dietary inflammatory index, and cause-specific mortality in the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, *Eur J Public Health* 28 (2017) 167–172.
- [22] N. Shivappa, J.R. Hébert, M. Kivimaki, T. Akbaraly, Alternate Healthy Eating Index 2010, Dietary inflammatory index and risk of mortality: results from the 3 Whitehall II cohort study and meta-analysis of previous DII and mortality studies, *Br J Nutr* 118 (2017) 210–221.

- [23] A. Zucchetto, D. Serraino, N. Shivappa, J.R. Hébert, C. Stocco, A. Puppo, et al., Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian cohort of women with breast cancer, *Br J Nutr* 117 (2017) 1456–1462.
- [24] A. Agudo, R. Masegú, C. Bonet, P. Jakuszyn, J.R. Quirós, E. Ardanaz, et al., Inflammatory potential of the diet and mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain), *Mol Nutr Food Res* 61 (8) (2017 Aug).
- [25] O. Zaslavsky, S. Zelber-Sagi, J.R. Hebert, S.E. Steck, N. Shivappa, F.K. Tabung, et al., Biomarker-calibrated nutrient intake and healthy diet index associations with mortality risks among older and frail women from the Women's Health Initiative, *Am J Clin Nutr* 105 (6) (2017 Jun) 1399–1407.
- [26] J. Zheng, F.K. Tabung, J. Zhang, A.D. Liese, N. Shivappa, J.K. Ockene, et al., Association between post-cancer diagnosis dietary inflammatory potential and mortality among invasive breast cancer survivors in the Women's Health Initiative, *Cancer Epidemiol Biomark Prev* (2018 Jan 22), pii: cebp.0569.2017.
- [27] A.M. Hodge, J.K. Bassett, P.A. Dugué, N. Shivappa, J.R. Hébert, R.L. Milne, et al., Dietary inflammatory index or Mediterranean diet score as risk factors for total and cardiovascular mortality, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2018 Feb 7) <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.010>.
- [28] M.K. Edwards, N. Shivappa, J.R. Mann, J.R. Hébert, M.D. Wirth, P.D. Loprinzi, The association between physical activity and dietary inflammatory index on mortality risk in U.S. adults, *Phys Sportsmed* (2018 Feb 21) <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1443665>.
- [29] M.A. Martínez-González, The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra), *Public Health Nutr* 9 (2006) 127–131.
- [30] S. Carlos, C. De la Fuente-Arrillaga, M. Bes-Rastrollo, C. Razquin, A. Rico-Cámpa, M.A. Martínez-González, et al., Mediterranean diet and health outcomes in the SUN Cohort, *Nutrients* 10 (2018) 439, <https://doi.org/10.3390/nut10040439>.
- [31] M.Á. Martínez-González, D. Corella, J. Salas-Salvadó, E. Ros, M.I. Covas, M. Fiol, et al., Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study, *Int J Epidemiol* 41 (2012) 377–385.
- [32] M.A. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, R. Estruch, D. Corella, M. Fitó, E. Ros, PREDIMED Investigators, Benefits of the Mediterranean diet: insights from the PREDIMED study, *Prog Cardiovasc Dis* 58 (2015) 50–60.
- [33] P. Buil-Cosiales, I. Zazpe, E. Toledo, D. Corella, J. Salas-Salvadó, J. Diez-Espino, et al., Fiber intake and all-cause mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study, *Am J Clin Nutr* 100 (2014) 1498–1507.
- [34] M. Guasch-Ferré, N. Babio, M.A. Martínez-González, D. Corella, E. Ros, S. Martín-Peláez, et al., Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease, *Am J Clin Nutr* 102 (2015) 1563–1573.
- [35] R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó, M.I. Covas, D. Corella, F. Arós, et al., Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet, *N Engl J Med* 368 (2013) 1279–1290.
- [36] J.M. Martín-Moreno, P. Boyle, L. Gorgojo, P. Maisonneuve, J.C. Fernandez-Rodriguez, S. Salvini, et al., Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain, *Int J Epidemiol* 22 (1993) 512–519.
- [37] J.D. Fernández-Ballart, J.L. Piñol, I. Zazpe, D. Corella, P. Carrasco, E. Toledo, et al., Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain, *Br J Nutr* 103 (2010) 1808–1816.
- [38] C. de la Fuente-Arrillaga, Z. Vazquez-Ruiz, M. Bes-Rastrollo, L. Sampson, M.A. Martínez-González, Reproducibility of an FFQ validated in Spain, *Public Health Nutr* 13 (2010) 1364–1372.
- [39] R. Ramallal, E. Toledo, M.A. Martínez-González, A. Hernández-Hernández, A. García-Arellano, N. Shivappa, et al., Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the SUN cohort, *PLoS One* 10 (2015) e0135221.
- [40] M. Ruiz-Canela, I. Zazpe, N. Shivappa, J.R. Hébert, A. Sánchez-Tainta, D. Corella, et al., Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) trial, *Br J Nutr* 113 (2015) 984–995.
- [41] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, D. Trichopoulos, Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population, *N Engl J Med* 348 (2003) 2599–2608.
- [42] H. Schröder, M. Fitó, R. Estruch, M.A. Martínez-González, D. Corella, J. Salas-Salvadó, et al., A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women, *J Nutr* 141 (2011) 1140–1145.
- [43] N. Shivappa, S.E. Steck, T.G. Hurley, J.R. Hussey, Y. Ma, I.S. Ockene, et al., A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS), *Public Health Nutr* 17 (2014) 1825–1833.
- [44] N. Shivappa, J.R. Hébert, E.R. Rietzschel, M.L. De Buyzere, M. Langlois, E. Debruyne, et al., Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study, *Br J Nutr* 113 (2015) 665–671.
- [45] J.R. Hébert, N. Shivappa, F.K. Tabung, S.E. Steck, M.D. Wirth, T.G. Hurley, On the use of the dietary inflammatory index in relation to low-grade inflammation and markers of glucose metabolism in the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study, *Am J Clin Nutr* 99 (2014) 1520.
- [46] F.K. Tabung, S.E. Steck, Y. Ma, A.D. Liese, J. Zhang, B. Caan, et al., The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: results from the Women's health initiative, *Cancer Causes Control* 26 (2015) 399–408.
- [47] N. Shivappa, C.K. Blair, A.E. Prizment, D.R. Jacobs Jr., J.R. Hébert, Dietary inflammatory index and risk of renal cancer in the Iowa Women's Health Study, *Eur J Nutr* 57 (2018) 1207–1213.
- [48] N. Shivappa, C.K. Blair, A.E. Prizment, D.R. Jacobs, J.R. Hébert, Prospective study of the dietary inflammatory index and risk of breast cancer in postmenopausal women, *Mol Nutr Food Res* 61 (5) (2017 May) <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600592>.
- [49] A.M. Hodge, J.K. Bassett, N. Shivappa, J.R. Hébert, D.R. English, G.G. Giles, et al., Dietary inflammatory index, Mediterranean diet score, and lung cancer: a prospective study, *Cancer Causes Control* 27 (2016) 907–917.
- [50] A. Garcia-Arellano, R. Ramallal, M. Ruiz-Canela, J. Salas-Salvadó, D. Corella, N. Shivappa, et al., Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study, *Nutrients* 7 (2015) 4124–4138.
- [51] R. Ramallal, E. Toledo, J.A. Martinez, N. Shivappa, J. Hebert, M.A. Martínez-González, et al., Inflammatory potential of diet, weight gain and incidence of overweight/obesity: the SUN cohort, *Obesity* 25 (2017) 997–1005.
- [52] L. Neufcourt, K.E. Assmann, L.K. Fezeu, M. Touvier, L. Graffoillière, N. Shivappa, et al., Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25 (2015) 988–996.
- [53] S. García-Calzón, G. Zalba, M. Ruiz-Canela, N. Shivappa, J.R. Hébert, J.A. Martínez, et al., Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y, *Am J Clin Nutr* 102 (2015) 897–904.
- [54] J. Choi, L. Joseph, L. Pilote, Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis, *Obes Rev* 14 (2013) 232–244.
- [55] M. Moreno-Aliaga, J. Campión, F. Milagro, A. Berjón, J.A. Martínez, Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg, *Adipocytes* 1 (2005) 1–16.
- [56] C.C. Lee, A.I. Adler, M.S. Sandhu, S.J. Sharp, N.G. Forouhi, S. Erqou, et al., Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis, *Diabetologia* 52 (2009) 1040–1047.
- [57] A. Pan, Y. Wang, J.M. Yuan, W.P. Koh, High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: a case-control study nested within the Singapore Chinese Health Study, *BMC Endocr Disord* 17 (2017) 8.
- [58] Emerging Risk Factors Collaboration, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe, M.B. Pepys, S.G. Thompson, R. Collins, et al., C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis, *Lancet* 375 (2010) 132–140.
- [59] M.A. Martínez-González, R. Estruch, D. Corella, E. Ros, M. Fitó, L. Schwingshakel, et al., Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake, *Ann Intern Med* 166 (2017) 378.



## **ANEXO 2: Cuestionario basal C0.**

**Estudio SUN**



<b>1. Sexo</b>	<b>2. Ciudad donde vives</b>																																																																	
Varón <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9																																																																	
Código postal ciudad donde vives	<input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9																																																																	
¿Desde hace cuántos años?	<input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9																																																																	
<b>3. Fecha de Nacimiento</b>	<b>4. Peso actual (Kg.)</b>	<b>5. Talla (altura) actual (cm.)</b>																																																																
Día Mes Año	<input type="checkbox"/> 0 0 0 <input type="checkbox"/> 1 1 1 <input type="checkbox"/> 2 2 2 <input type="checkbox"/> 3 3 3 <input type="checkbox"/> 4 4 4 <input type="checkbox"/> 5 5 5 <input type="checkbox"/> 6 6 6 <input type="checkbox"/> 7 7 7 <input type="checkbox"/> 8 8 8 <input type="checkbox"/> 9 9 9	<input type="checkbox"/> 0 0 0 <input type="checkbox"/> 1 1 1 <input type="checkbox"/> 2 2 2 <input type="checkbox"/> 3 3 3 <input type="checkbox"/> 4 4 4 <input type="checkbox"/> 5 5 5 <input type="checkbox"/> 6 6 6 <input type="checkbox"/> 7 7 7 <input type="checkbox"/> 8 8 8 <input type="checkbox"/> 9 9 9																																																																
6. ¿Has cambiado de peso en los últimos 5 años?	<input type="checkbox"/> No he cambiado de peso <input type="checkbox"/> Gané peso: 1 - 2 Kg <input type="checkbox"/> Perdí peso: 1 - 2 Kg <input type="checkbox"/> Gané peso: 3 - 4 Kg <input type="checkbox"/> Perdí peso: 3 - 4 Kg <input type="checkbox"/> Gané peso: 5 - 10 Kg <input type="checkbox"/> Perdí peso: 5 - 10 Kg <input type="checkbox"/> Gané peso: > 10 Kg <input type="checkbox"/> Perdí peso: > 10 Kg <input type="checkbox"/> He ganado peso por un embarazo																																																																	
7. Estado civil:	<input type="checkbox"/> Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/> Separado/a <input type="checkbox"/> Otros																																																																	
8. Número de hijos: <span style="float: right;">(Dobla por esta línea)</span>	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 ó más																																																																	
9. ¿Cuántas personas en total viven actualmente en tu hogar incluyéndote tú?	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10 ó más																																																																	
10. ¿Cuál es el nivel más alto de estudios que has completado?	<input type="checkbox"/> No he acabado ninguna diplomatura ni licenciatura <input type="checkbox"/> Doctorado <input type="checkbox"/> Master <input type="checkbox"/> Licenciatura - Escuela técnica superior <input type="checkbox"/> Diplomatura (ingeniería técnica - escuelas universitarias)																																																																	
¿Has terminado alguna de estas carreras?	<input type="checkbox"/> Medicina <input type="checkbox"/> Enfermería <input type="checkbox"/> Farmacia <input type="checkbox"/> Dietética <input type="checkbox"/> Biológicas <input type="checkbox"/> Otra carrera biosanitaria <input type="checkbox"/> Ninguna carrera biosanitaria																																																																	
11. ¿Cuál es tu situación laboral?	<input type="checkbox"/> Trabajo tiempo completo <input type="checkbox"/> A tiempo parcial <input type="checkbox"/> Ama de casa <input type="checkbox"/> Paro <input type="checkbox"/> Jubilado/a <input type="checkbox"/> Estudiante																																																																	
12. ¿Has fumado 100 cigarrillos o más en toda tu vida?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí, y sigo fumando <input type="checkbox"/> Sí, pero ya no fumo <small>(Pasa a pregunta 13)</small>																																																																	
N.º cigarrillos / dia en promedio fumados a cada edad	<table border="1"> <tr> <th>Cigarrillos / dia →</th> <th>Ning.</th> <th>1-4</th> <th>5-14</th> <th>15-24</th> <th>25-34</th> <th>35-44</th> <th>45 +</th> </tr> <tr> <td>&lt; 15 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>15 - 19 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>20 - 29 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>30 - 39 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>40 - 49 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>50 - 59 años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>60 + años</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Cigarrillos / dia →	Ning.	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45 +	< 15 años	<input type="checkbox"/>	15 - 19 años	<input type="checkbox"/>	20 - 29 años	<input type="checkbox"/>	30 - 39 años	<input type="checkbox"/>	40 - 49 años	<input type="checkbox"/>	50 - 59 años	<input type="checkbox"/>	60 + años	<input type="checkbox"/>																																										
Cigarrillos / dia →	Ning.	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45 +																																																											
< 15 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
15 - 19 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
20 - 29 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
30 - 39 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
40 - 49 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
50 - 59 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
60 + años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																											
MARCA DE CIGARRILLOS (Ejemplo: Marlboro Lights)																																																																		
<small>SUMINISTRO 94165-0-K (1)</small> <small>No debes marcar esta zona sombreada</small> <table border="1"> <tr> <td>10</td> <td>20</td> <td>30</td> <td>40</td> <td>50</td> <td>60</td> <td>/</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> </table>			10	20	30	40	50	60	/	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																
10	20	30	40	50	60	/	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																			

ESTE N.º DEBERÁS MARCARLO EN SU COLUMNA CORRESPONDIENTE

Página ..... 1

marca así así no marques

13. ¿Fumas actualmente en pipa o fumas puros?

SI  NO

14. ¿Has convivido HABITUALMENTE con algún fumador? Si es así, señala, por favor, los años en que has estado pasivamente expuesto al humo "de segunda mano" del tabaco y el número aproximado de horas en que has estado expuesto cada día por término medio.

En el hogar: exposición pasiva		
Nunca he estado expuesto	Años de exposición	Horas al día expuesto
<input type="checkbox"/> Esposo/a fumador/a	<input type="checkbox"/> < 1 año <input type="checkbox"/> 1 - 2 años <input type="checkbox"/> 3 - 5 años <input type="checkbox"/> 6 - 9 años <input type="checkbox"/> 10 + años	<input type="checkbox"/> < 1 hora <input type="checkbox"/> 1 - 2 horas <input type="checkbox"/> 3 - 5 horas <input type="checkbox"/> 6 - 9 horas <input type="checkbox"/> 10 + horas
<input type="checkbox"/> Otro/s fumador/es en casa	<input type="checkbox"/> < 1 año <input type="checkbox"/> 1 - 2 años <input type="checkbox"/> 3 - 5 años <input type="checkbox"/> 6 - 9 años <input type="checkbox"/> 10 + años	<input type="checkbox"/> < 1 horas <input type="checkbox"/> 1 - 2 horas <input type="checkbox"/> 3 - 5 horas <input type="checkbox"/> 6 - 9 horas <input type="checkbox"/> 10 + horas

En el trabajo: exposición pasiva		
Nunca he estado expuesto	Años de exposición	Horas al día expuesto
<input type="checkbox"/> Un sólo colega fumaba en la misma habitación	<input type="checkbox"/> < 1 año <input type="checkbox"/> 1 - 2 años <input type="checkbox"/> 3 - 5 años <input type="checkbox"/> 6 - 9 años <input type="checkbox"/> 10 + años	<input type="checkbox"/> < 1 hora <input type="checkbox"/> 1 - 2 horas <input type="checkbox"/> 3 - 5 horas <input type="checkbox"/> 6 - 9 horas <input type="checkbox"/> 10 + horas
<input type="checkbox"/> Varios colegas fumaban en la misma habitación	<input type="checkbox"/> < 1 año <input type="checkbox"/> 1 - 2 años <input type="checkbox"/> 3 - 5 años <input type="checkbox"/> 6 - 9 años <input type="checkbox"/> 10 + años	<input type="checkbox"/> < 1 horas <input type="checkbox"/> 1 - 2 horas <input type="checkbox"/> 3 - 5 horas <input type="checkbox"/> 6 - 9 horas <input type="checkbox"/> 10 + horas

15. Por término medio en una semana típica, ¿cuántos días/semana bebes alcohol (vino, cerveza o licores destilados), incluyendo el que tomas en las comidas?

Nunca o casi nunca  1  2  3  4  5  6  7 días

16. ¿Cuántos días/semana bebes vino en la comida?

Nunca o casi nunca  1  2  3  4  5  6  7 días

17. ¿Cuál fue el máximo número de bebidas alcohólicas (sumando vino, cerveza y licor) que tomaste un día entre semana?

Ninguna  1-2  3-5  6-9  10-14  15 ó más

¿Y un día de fin de semana?

Ninguna  1-2  3-5  6-9  10-14  15 ó más

¿Y un día especial (celebración, boda, festividad)?

Ninguna  1-2  3-5  6-9  10-14  15 ó más

18. ¿Conduces cuando has bebido algo de alcohol?

No sé conducir  Sí, a veces  
 Casi nunca  No, absolutamente nunca

19. ¿Usas cuando vas en un coche?

Cinturón de seguridad  Sí  No siempre  Casi nunca  
Bolsa de aire (airbag)  Sí  No

**20. Cuando haces ejercicio o deporte siguiendo tu modo típico de hacerlo, ¿cuál crees que es tu grado de intensidad en el esfuerzo? Puntúalo de 0 (el mínimo posible) a 10 (el máximo).**

Nunca hago deporte       1     2     3     4     5     6     7     8     9     10

**21. Habitualmente, ¿cuánto tiempo andas al día?**

< 10 minutos       21 - 30 minutos       1 - 2 horas  
 10 - 20 minutos       1/2 - 1 hora       > 2 horas

**22. Tu paso habitual al andar por la calle es...**

Lento       Normal, medio       Rápido       Muy rápido

**23. ¿Cuántos pisos subes al día por escaleras en total?**

2 ó menos       3 - 4       5 - 9       10 - 14       15 ó más

**24. Por término medio, ¿cuántos kilómetros haces al año en coche, ya sea conduciendo tú o conduciendo otro?**

< 1.000       10.001 - 20.000       > 50.000  
 1.001 - 10.000       20.001 - 50.000

**¿Y en moto?**

Ninguno       1.000 - 5.000       > 10.000  
 < 1.000       5.001 - 10.000

**25. Nivel de colesterol (mg/dl) (sólo análisis hechos hace < 5 años)**

No me he hecho análisis       No recuerdo  
 < 180 (bajo)       201 - 240 (algo alto)       > 300 (muy alto)  
 180 - 200 (normal)       241 - 300 (alto)

**¿Y de HDL (mg/dl)?**

No me he hecho análisis       No recuerdo  
 < 35 (bajo)       36 - 60 (normal)       > 60 (alto)

## Página 2

**26. Pulso en reposo (latidos/minuto, frecuencia cardíaca)**

<input type="checkbox"/> < 50	<input type="checkbox"/> 71 - 80	<input type="checkbox"/> 101 - 105
<input type="checkbox"/> 50 - 60	<input type="checkbox"/> 81 - 90	<input type="checkbox"/> 106 - 110
<input type="checkbox"/> 61 - 70	<input type="checkbox"/> 91 - 100	<input type="checkbox"/> > 110

**27. Medicación actual. Marcar el uso HABITUAL:**

No tomo ninguna medicación habitualmente

Aspirina ≥ 2 veces/semana

Otros analgésicos

Reductores de colesterol

Insulina

Antidiabéticos orales

Digoxina-digitalíticos

Diuréticos

Beta-bloqueantes (Sumial, Tenormín...)

Antagonistas del Calcio (Adalat, Manidón...)

Nitritos (parches, Isoket, cafinitrina...)

Otros antihipertensivos

Para controlar el peso

Antidepresivos

Tranquilizantes o inductores del sueño

Otros

Por favor, si tomas habitualmente otra medicación, adjunta DOSIS, FRECUENCIA Y DURACIÓN en un papel aparte.

**28. ¿Haces ejercicio?**

No       Sí

**29. ¿Cuánto tiempo por término medio dedicas a las siguientes actividades en el último año?**

	FRECUENCIA MEDIA DURANTE LA SEMANA								MESES AL AÑO			
	NUNCA	MINUTOS / SEMANA			HORAS / SEMANA					< 3	3 - 6	> 6
		1 - 4	5 - 19	20 - 59	< 1	1 - 1,5	2 - 3	4 - 6	7 - 10			
Andar o pasear fuera de casa (incluye golf)												
Correr o hacer jogging despacio												
Correr más competitivo y rápido (atletismo, etc.)												
Pasear en bicicleta												
Bicicleta estática												
Nadar												
Tenis, frontón, squash, otros de raqueta o pala												
Fútbol, fútbolito												
Otros de equipo (baloncesto, balonmano...)												
Baile, danza, aerobic												
Excursiones al monte, escalada												
Gimnasia												
Cuidado del jardín y/o piscina, bricolaje, etc.												
Esquí, patinaje												
Judo, karate u otras artes marciales												
Vela												
Otras actividades físicas-deporte no mencionadas												

**30. Tiempo por término medio en las siguientes actividades en el último año. Distingue y contesta ENTRE SEMANA y FIN DE SEMANA**

TIEMPO AL DÍA	DÍA TÍPICO DE TRABAJO ENTRE SEMANA								DÍA TÍPICO DE FIN DE SEMANA														
	NUNCA	< 30 MIN.		30 - 60 MIN.		HORAS / DÍA				NUNCA	< 30 MIN.		30 - 60 MIN.		HORAS / DÍA								
		CA.	MIN.	CA.	MIN.	1	2	3	4		1	2	3	4	5	6	7	8	9+				
Ver televisión-video						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Sentado ante pantalla ordenador						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Conduciendo						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Estar sentado (en total)						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Dormir por las noches						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Dormir la siesta						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Tomando el sol (verano)						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Tomando el sol (invierno)						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Salir con los amigos						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
De pie en el trabajo						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Tareas domésticas						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+
Actividad en el trabajo más intensa que estar de pie						1	2	3	4	5	6	7	8	9+	1	2	3	4	5	6	7	8	9+

SUNCO 94-016-002 (Rev. 1)

## 31. Tensión arterial actual (mmHg) (sólo si fue tomada hace &lt; 2 años)

## Sistólica (máxima)

<input type="checkbox"/> No me la he tomado	<input type="checkbox"/> Me la tomaron, pero no recuerdo			
<input type="checkbox"/> < 100	<input type="checkbox"/> 111 - 120	<input type="checkbox"/> 131 - 140	<input type="checkbox"/> 151 - 160	<input type="checkbox"/> > 175
<input type="checkbox"/> 101 - 110	<input type="checkbox"/> 121 - 130	<input type="checkbox"/> 141 - 150	<input type="checkbox"/> 161 - 175	

## Diastólica (mínima)

<input type="checkbox"/> < 60	<input type="checkbox"/> 71 - 80	<input type="checkbox"/> 91 - 100	<input type="checkbox"/> 111 - 120	<input type="checkbox"/> > 130
<input type="checkbox"/> 61 - 70	<input type="checkbox"/> 81 - 90	<input type="checkbox"/> 101 - 110	<input type="checkbox"/> 121 - 130	

## 32. ¿Te has sometido a alguna de las siguientes exploraciones o intervenciones preventivas, SIN NECESITAR DE DICHAS PRUEBAS POR ENFERMEDAD? Señala cada vez que se ha realizado la intervención (edad al realizarla)

INTERVENCIÓN	EDAD (AÑOS) AL REALIZARLA				
	NUNCA	< 25	25 - 44	45 - 64	≥ 65
Revisión médica general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Electrocardiograma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prueba de esfuerzo coronaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Radiografía de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sangre oculta en heces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colonoscopia/Sigmoidoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revisión dental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presión intraocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Sólo mujeres) Citología cuello uterino (Papanicolaou)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Sólo mujeres) Mamografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Sólo para varones) Detección cáncer de próstata:					
Tacto rectal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ecografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antígeno prostático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Dobla por esta línea)

## 33. ¿Algún profesional te ha diagnosticado alguna vez alguna de las siguientes enfermedades?

ENFERMEDAD	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO				
	NUNCA	< 25	25 - 44	45 - 64	≥ 65
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colesterol alto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Triglicéridos altos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto de miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina de pecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cirugía coronaria ("by-pass")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angioplastia coronaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accidente cerebro-vascular (trombosis-embolia-hemorragia cerebral)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taquicardia paroxística	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aneurisma de aorta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embolia pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trombosis venosa periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claudicación intermitente (insuficiencia arterial periférica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accidente de tráfico con fractura u hospitalización de > 24 horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fractura de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artritis reumatoide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pólips en colon o recto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlcera gástrica o duodenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma bronquial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronquitis crónica-Enfisema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SUNSCO 9415-0-K (2)

Página ..... 3

NÚMERO

0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9

En este cuadro debes repetir en las 6 casillas superiores el número que figura en el cuadro de la 1ª página y a continuación marcarlo igual que lo has hecho anteriormente.

marca así      así no marques  


(Continúa pregunta 33)

ENFERMEDAD	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO			
	NUNCA	< 25	25 - 44	45 - 64
Cálculos (piedras) en la vesícula	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cálculos renales o cólico nefrítico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cataratas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apnea del sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer o tumores (señala el tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

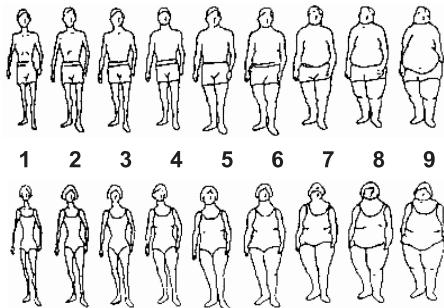
No debes marcar estas tres zonas sombreadas

Cáncer o tumores					
Otras (1)					
Otras (2)					

34. ¿Padeció algún pariente tuyo alguna de las siguientes enfermedades?

ENFERMEDAD	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO			
	NUNCA	< 25	25 - 44	45 - 64
Infarto de miocardio/muerte súbita cardiaca	{ Padre ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Madre ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Madre ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer de mama	{ Hermana ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Abuela materna ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Abuela paterna ..	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión	NINGUNO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	PADRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melanoma	MADRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer de pulmón	HERMANO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer de colon o recto		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pólips en colon o recto		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidad		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

35. ¿Qué diagrama representa mejor cómo era tu silueta corporal a cada edad?



FIGURAS →	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Actualidad									
A los 5 años									
A los 20 años									
A los 30 años									
A los 40 años									

36. Habitualmente cuando tomas el sol, ¿usas cremas protectoras?

No tomo el sol       Sí       No

37. En la niñez o adolescencia, después de tomar el sol durante un rato largo (>2 horas) sin crema protectora, ¿qué tipo de reacción tenías en la piel?

- Prácticamente ninguna       Sólo un ligero enrojecimiento
- Quemarme       Quemaduras graves, dolorosas
- Quemaduras graves, dolorosas, con ampollas

38. Entre los 15 y los 20 años ¿cuántas veces tuviste quemaduras graves por el sol, con ampollas?

Nunca       1 Vez       2 Veces  
 3-4 Veces       5-9 Veces       10 + Veces

39. Por favor, ¿puedes contar cuántos lunares tienes desde las rodillas hasta los tobillos, sumando ambas piernas?

Me resulta incómodo contarlos       Ninguno  
 1-2      3-5      6-9      10-14      15-20      ≥ 21

40. ¿Te consideras una persona competitiva, inconformista, luchadora, que se exige todo lo que puede en su trabajo, incluso se pide más de lo que puede? Puntúate de 0 (lo más conformista) a 10 (lo más competitivo).

Conformista 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Competitivo

41. ¿Te consideras una persona tensa, agresiva, que se preocupa demasiado de las cosas, o eres una persona que suele estar relajada y tranquila? Puntúate de 0 (lo más relajado) a 10 (lo más tenso).

Relajado 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Tenso

42. ¿Te consideras con suficientes recursos, preparación y autonomía para resolver los problemas que se plantean en tu trabajo, o dependes exclusivamente de otros para ello? Puntúate de 0 (lo más autónomo) a 10 (lo más dependiente).

Autonomía 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Dependencia

43. Excluyendo tareas domésticas, ¿cuántas horas trabajas a la semana?

No trabajo       < 20       35-39       55-59       75-79  
 20-24       40-44       60-64       80-84  
 25-29       45-49       65-69       ≥ 85  
 30-34       50-54       70-74

44. ¿Cuántos días a la semana vas a comer a casa al medio día?

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

45. ¿Padeces o has padecido alguna vez insomnio?

Nunca       Rara vez       Sí, y sigo padeciéndolo  
 Sí, anteriormente, pero ya no lo padeczo

46. ¿Roncas por la noche?      Página 4

No lo sé       Nunca       Rara vez       Sí

#### LAS PREGUNTAS 47 A 54 SÓLO DEBEN CONTESTARLAS LAS MUJERES (Zona sombreada suave)

47. Edad de la primera regla      AÑOS 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

48. Si han desaparecido las reglas. ¿A qué edad desaparecieron?      AÑOS 

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

¿Cuál fue la causa de cesar las reglas? ←

- Natural
- Cirugía de órganos
- Quimioterapia o Radioterapia
- Otras

→  Útero y ovarios       Útero nada más       Ovarios nada más

No debes marcar esta zona sombreada oscura      CÓDIGO 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

49. ¿Has tomado alguna vez terapia sustitutiva para la menopausia con estrógenos (hormonas sexuales)?

Nunca       Anteriormente       Ahora

Si las tomas o las tomas actualmente:

¿Durante cuánto tiempo (años)? 

<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9 ó más
----	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Por favor, especifica la marca

No debes marcar esta zona sombreada oscura      CÓDIGO 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

50. ¿Has sido diagnosticada de enfermedad fibroquística mamaria u otra enfermedad benigna de la mama?

No       Sí → ¿Se confirmó por biopsia? →  No       Sí

51. Número de embarazos      1      2      3      4      5      6      7      8      9 ó más

→ (Pasa a la página siguiente)

52. Embarazos múltiples (mellizos/gemelos)

Edad a la que lo tuviste:      AÑOS 

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

53. Edad de los embarazos: marca para cada año de edad si se completó un embarazo de 6 ó más meses a esa edad, marca en la otra columna si fue un embarazo de menos de 6 meses, incluyendo pérdidas fetales y abortos.

Edad (años)	≥ 6 meses	< 6 meses	Edad (años)	≥ 6 meses	< 6 meses	Edad (años)	≥ 6 meses	< 6 meses
≥ 15			27			39		
16			28			40		
17			29			41		
18			30			42		
19			31			43		
20			32			44		
21			33			45		
22			34			46		
23			35			47		
24			36			48		
25			37			≥ 49		
26			38					

54. Como promedio, ¿cuánto ha durado la lactancia materna de tus hijos?

Nada       < 1 mes       1-3 meses       > 3 meses

Página ..... 5

**marca así**      **así no marques**

En este cuadro debes repetir en las 6 casillas superiores el número que figura en el cuadro de la 1<sup>a</sup> página y a continuación marcarlo igual que lo has hecho anteriormente.

NÚMERO					
0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9

**ENCUESTA DIETÉTICA**

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA				
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +	
<b>I LACTEOS</b>										
Leche entera (1 taza, 200 cc) .....										
Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc) .....										
Leche desnatada (1 taza, 200 cc) .....										
Leche condensada (1 cucharada) .....										
Nata o crema de leche (1/2 taza) .....										
Batidos de leche (1 vaso, 200 cc) .....										
Yogurt entero (1, 125 gr) .....										
Yogurt descremado (1, 125 gr) .....										
Petit suisse (1, 100 gr) .....										
Requesón o cuajada (1/2 taza) .....										
Queso en porciones o cremoso (1, porción) .....										
Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr) .....										
Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr) .....										
Natillas, flan, puding (1 taza, 200 cc.) .....										
Helados (uno) .....										

(Dobla por esta línea)

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA				
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +	
<b>II HUEVOS, CARNES, PESCADOS</b>										
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indica otra cosa										
Huevos de gallina (uno) .....										
Pollo o pavo CON piel .....										
Pollo o pavo SIN piel .....										
Carne de ternera o vaca .....										
Carne de cerdo .....										
Carne de cordero .....										
Conejo o liebre .....										
Hígado .....										
Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) .....										
Jamón serrano o paletilla .....										
Jamón York, jamón cocido (1 loncha) .....										
Embutidos (chorizo, salchichón, mortadela, 50 gr) .....										
Salchichas (50 gr) .....										
Patés, foie-gras (25 gr) .....										
Morcilla (50 gr) .....										
Hamburguesa (unidad) .....										
Sobrasada (50 gr) / albóndigas (3 unidades) .....										
Tocino, bacon, panceta (50 gr) .....										
Pescado blanco: pescadilla, merluza, besugo, mero, lenguado (1 plato, pieza o ración) .....										
Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmon (1 plato, pieza o ración) .....										
Bacalao .....										
Pescados salados y/o ahumados: arenques, salmon .....										
Ostras, almejas, mejillones, etc. (6 unidades) .....										
Gambas, langostinos, cigalas, etc. .....										
Pulpo, calamares, chipirones, jibia...										

Página 6

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

	Un plato o ración de 250 grs, excepto cuando se indica	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
III VERDURAS Y HORTALIZAS	Acelgas, espinacas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Col, coliflor, brócolis .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Lechuga, endibias, escarola .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tomate crudo (1, 150 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Zanahoria, calabaza .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Judías verdes .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Berenjenas, calabacines, pepinos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pimientos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Espárragos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gazpacho andaluz .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Otras verduras (borraja, cardo...) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Patatas fritas (caseras, bolsa, 1 ración, 150 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Patatas asadas o cocidas (1 ración, 150 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

	Una pieza o ración	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
IV FRUTAS	Naranja, pomelo (una), o mandarina (dos) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Plátano .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Manzana, pera .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Fresas/fresones (6 unidades, plato postre) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Melocotón, albaricoque, nectarina .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Higos, brevas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sandía (1 tajada, 200-250 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Melón (1 tajada, 200-250 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Uvas (un racimo, un plato postre) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Frutas en almíbar (2 unidades) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Frutas en su jugo (2 unidades) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Dátiles, higos secos, pasas, ciruelas-pasas (150 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Almendras, cacahuuetes, avellanas, nueces (50 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aceitunas (10 unidades) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aguacates .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Mangos, papaya .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Kiwi .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Cuántos días a la semana tomas fruta como postre?  0  1  2  3  4  5  6  7

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

	Un plato o ración de 60 gr en seco	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
V LEGUMBRES Y CEREALES	Lentejas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Garbanzos .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Alubias (pintas, blancas o negras) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Guisantes .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pan blanco (3 rodajas, 60 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pan negro integral (3 rodajas, 60 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Cereales desayuno (30 gr en seco) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Arroz blanco (60 gr en seco) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pasta: fideos, macarrones, espaguetis (60 gr en seco) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Pizza (1 ración, 200 gr) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SOMCO 9416-9-K (Rev. 3)

**Por favor, marca una única opción para cada alimento.**

Por favor, marca una única opción para cada alimento

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

<b>VII BEBIDAS</b>	Por favor, marca una única opción para cada alimento.									
Vaso de vino tinto .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaso de otro tipo de vino .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vaso de vino en las comidas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerveza (1 jarra, 330 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Licores, destilados: whisky, ginebra, coñac, anís... (1 copa, 50 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bebidas carbonatadas con azúcar: Coca-Cola, naranjadas... (1 botellín, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idem, pero bajas en calorías: Bebidas light... (1 botellín, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zumos de frutas o de verduras en botella o enlatados (200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Café descafeinado (1 taza, 50 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Café (1 taza, 50 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agua (del grifo) (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Agua embotellada (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Marca de agua embotellada que bebes más habitualmente (4)</b>										
										

## IX MISCELÁNEA

Por favor, marca una única opción para cada alimento.

NUNCA O CASI NUNCA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	AL MES			A LA SEMANA		AL DÍA		
	1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
Croquetas, buñuelos, empanadillas .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sopas y cremas de sobre .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mayonesa (1 cucharadita) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Picante: tabasco, pimienta .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sal (una pizca) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Azúcar (1 cucharadita) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sacarina .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mermeladas (1 cucharadita) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Miel .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otros alimentos de frecuente consumo:	(1) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	(2) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
¿Con qué frecuencia haces comidas fuera de casa? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
(1) No debes marcar esta zona sombreada	<input type="checkbox"/>							
(2) No debes marcar esta zona sombreada	<input type="checkbox"/>							

¿Tomaste vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) habitualmente durante el año pasado?

Si las tomaste, por favor indica la marca:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA		AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
		<input type="checkbox"/>							
(1) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
(2) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
(3) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
(1) No debes marcar esta zona sombreada	<input type="checkbox"/>								
(2) No debes marcar esta zona sombreada	<input type="checkbox"/>								
(3) No debes marcar esta zona sombreada	<input type="checkbox"/>								

Habitualmente, ¿qué haces con la grasa de la carne?      1 La como      2 Se la quito

¿Procuras tomar mucha fibra? .....	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	¿Evitas el consumo de mantequilla? .....	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
¿Procuras tomar mucha fruta? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procuras reducir el consumo de grasa? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Procuras tomar mucha verdura? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procuras reducir el consumo de carne? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Procuras tomar mucho pescado? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Limitas la sal en las comidas? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Sueles comer entre comidas (picotear)? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Le añades azúcar a algunas bebidas? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Sigues una dieta especial? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Procuras reducir el consumo de dulces? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si has contestado Sí, señala el tipo de dieta:

(3) No debes marcar esta zona sombreada

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

SUMCO 9416-P-K (Ret. 4)

¿Dispones de correo electrónico (e-mail)? .....  No       Sí,

¿Dispones de acceso a Internet? .....  No       Sí

**ANEXO 3: Cuestionario  
frecuencia de consumo de  
alimentos. Estudio PREDIMED**



IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE

NODO

01. Andalucía-Málaga  
02. Andalucía-Sevilla-San Pablo  
03. Andalucía-Sevilla-V. Rocío  
04. Baleares  
05. Catalunya-Barna Norte  
06. Catalunya-Barna Sur  
07. Catalunya-Reus-Tarragona  
08. Madrid Norte  
09. Madrid Sur  
10. Navarra  
11. País Vasco  
12. Valencia

NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

PÁGINA

1

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el año pasado. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el uso promedio al año es 1/semana

CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO

	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>							
2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>							
3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>							
4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>							
5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>							
6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>							
7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>							
8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>							
9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>							
10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>							
11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)	<input type="checkbox"/>							
12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>							
15. Helados (1 cucurcho)	<input type="checkbox"/>							

	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa								

	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3
16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>							
17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>							
18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>							
19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>							
25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>							
26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>							
27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>							
29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>							
30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
31. Pescado blanco: merluza, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>							
32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>							
33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>							
34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>							
35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepiá) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>							
36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>							
37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							

### Anexo3. Cuestionario frecuencia de consumo de alimentos. Estudio PREDIMED

Página  
2

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

III. VERDURAS Y HORTALIZAS	Un plato o ración de 200 grs, excepto cuando se indique	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
	39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	40. Col, coliflor, brócolis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	42. Tomate crudo (1, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	44. Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	46. Pimientos (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	47. Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	51. Ajo (1 diente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	55. Patatas asadas o cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	56. Setas, níscalos, champiñones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV. FRUTAS	Una pieza o ración	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
	57. Naranja (una), pomelo (una), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	70. Almendras, cacahuuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

V. LEGUMBRES Y CEREALES	Un plato o ración (150 gr.)	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
	73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	83. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SUMCO 12637-03 (Rev.)



NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

PÁGINA  
3

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza en total:

84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)
  85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)
  86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)
  87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)
  88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)
  89. Aceite de soja (una cucharada sopera)
  90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)
  91. Margarina (porción individual, 12 gr.)
  92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)
  93. Manteca de cerdo (10 gr.)

94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:

#### CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO

No marque  
aquí

VII. ACEITES Y GRASAS

VII. BOLLERÍA Y PASTELERÍA

III. MISCELÁNEA

#### CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO

- 95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)
  - 96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)
  - 97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)
  - 98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)
  - 99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)
  - 100. Donuts (uno)
  - 101. Magdalenas (1-2 unidades)
  - 102. Pasteles (uno, 50 gr.)
  - 103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)
  - 104. Chocolates y bombones (30 gr.)
  - 105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)
  - 106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)
  - 107. Mantecados, mazapán (90 gr.)

#### CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO

108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)
  109. Sopas y cremas de sobre (1 plato) .....
  110. Mostaza (una cucharadita de postre)
  111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)
  112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita) .....
  113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca) .....
  114. Sal (una pizca) .....
  115. Mermeladas (1 cucharadita) .....
  116. Azúcar (1 cucharadita) .....
  117. Miel (1 cucharadita) .....
  118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.) .....
  119. Otros alimentos de frecuente consumo:
    - 119.1.....
    - 119.2.....
    - 119.3.....

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	IX. BEBIDAS	120. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc) .....	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																								
			NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA																			
					1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +																
121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc) .....																											
122. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc) .....																											
123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc) .....																											
124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc) .....																											
125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc) .....																											
126. Café (1 taza, 50 cc) .....																											
127. Té (1 taza, 50 cc) .....																											
128. Mosto (100 cc) .....																											
129. Vaso de vino rosado (100 cc) .....																											
130. Vaso de vino moscatel (50 cc) .....																											
131. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc) .....																											
132. Vaso de vino tinto añejo (100 cc) .....																											
133. Vaso de vino blanco (100 cc) .....																											
134. Vaso de cava (100 cc) .....																											
135. Cerveza (1 jarra, 330 cc) .....																											
136. Licores, anís o anisetas... (1 copa, 50 cc) .....																											
137. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)																											
138. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																											
		Edad (años)																									
		<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Decena	Unidad			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
139. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																											
		Años																									
		<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Decena	Unidad			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
119. Otros alimentos de frecuente consumo																											
119.1	(No marque aquí)	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
119.2	(No marque aquí)	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
119.3	(No marque aquí)	<table border="1"><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr></table>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																		

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
140. ....									
140.1 ....									
140.2 ....									

140 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

SUMCO 12637-03-(Ret. 2)

140.1 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

140.2 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Muchas gracias por su colaboración

**ANEXO 4: Cuestionario de  
adhesión a dieta mediterránea.  
Estudio PREDIMED**



**ESTUDIO PREDIMED****Cumplimiento de la dieta****Identificador del participante:**

Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita
------	---------	--------	----------	--------

**Nodo:** anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares / 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte / 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

**C.Salud:** anotar el número del centro de salud correspondiente.

**Médico:** anotar el número del médico correspondiente.

**Paciente:** anotar el número del paciente correspondiente.

**Visita:** anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

**Fecha del examen**

/ / 200

Día Mes Año

1. ¿Usted usa aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freir, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3. ¿Cuantas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4. ¿Cuantas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al dia = 1 punto
5. ¿Cuantas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) menos de 1 al dia = 1 punto
6. ¿Cuantas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al dia = 1 punto
7. ¿Cuantas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al dia = 1 punto
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto
9. ¿Cuantas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10. ¿Cuantas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 g de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11. ¿Cuantas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12. ¿Cuantas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13. ¿Consumo usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14. ¿Cuantas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto



