



universidad  
de león

**Programa de doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud**

Departamento de Ciencias Biomédicas - Área de Medicina Preventiva y Salud Pública

## **EFFECTO DE LA INGESTA DE POLIFENOLES EN BIOMARCADORES Y RIESGO CARDIOVASCULAR**



Effect of polyphenol intake on biomarkers and cardiovascular risk

**MARÍA RUBÍN GARCÍA**

**Directores**

Dr. Vicente Martín Sánchez

Dr. Facundo Ezequiel Vitelli Storelli

**León, 2022**







# **UNIVERSIDAD DE LEÓN**

Departamento de Ciencias Biomédicas

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública

## **Tesis Doctoral**

**Programa de doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud**

# **EFFECTO DE LA INGESTA DE POLIFENOLES EN BIOMARCADORES Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

---

"Effect of polyphenol intake on biomarkers and cardiovascular risk"

### **DIRECTORES:**

Dr. Vicente Martín Sánchez

Dr. Facundo Ezequiel Vitelli Storelli

---

**María Rubín García**

León, 2022



# **EFFECTO DE LA INGESTA DE POLIFENOLES EN BIOMARCADORES Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Tesis doctoral que presenta **María Rubín García** inscrita en el Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de León para aspirar al título de Doctor con Mención Internacional.

León, octubre de 2022

## **Directores de la Tesis**

**Dr. Vicente Martín Sánchez**



**Dr. Facundo Ezequiel Vitelli Storelli**





La doctoranda **María Rubín García** y los directores de la tesis **Vicente Martín Sánchez** y **Facundo Ezequiel Vitelli Storelli** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

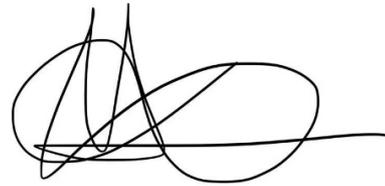
En León, octubre de 2022

Directores de la Tesis



Fdo.: Vicente Martín Sánchez

Doctoranda



Fdo.: María Rubín García



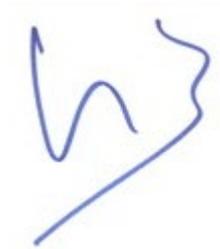
Fdo.: Facundo Ezequiel Vitelli Storelli



## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Dr. D. **Vicente Martín Sánchez** como Tutor y Director de la Tesis Doctoral titulada “**Efecto de la ingesta de polifenoles en biomarcadores y riesgo cardiovascular**” realizada por Dña. **María Rubín García** en el Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo en León, octubre de 2022



Fdo.: **Vicente Martín Sánchez**





universidad  
de león

## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Dr. D. **Facundo Ezequiel Vitelli Storelli** como Director de la Tesis Doctoral titulada “**Efecto de la ingesta de polifenoles en biomarcadores y riesgo cardiovascular**” realizada por Dña. **María Rubín García** en el Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo en León, octubre de 2022

Fdo.: **Facundo Ezequiel Vitelli Storelli**





universidad  
de león

Dña. **María Rubín García** declara que la memoria de la tesis presentada bajo el título **"Efecto de la ingesta de polifenoles en biomarcadores y riesgo cardiovascular"** es, conforme al artículo 13.1 del R.D. 99/2011, de 28 de enero, un trabajo original de investigación, sin contribución significativa de otra persona que no aparezca reflejada en la misma, y citando adecuadamente la procedencia del contenido no original, conforme a la normativa vigente.

Asimismo, declaro que este trabajo no ha sido presentado y no lo será en el futuro como tesis doctoral, en ninguna universidad o institución de investigación, en España o en el extranjero.

Entiendo la política de tolerancia cero frente al plagio de la Universidad de León, la cual se reserva el derecho de retirar mi título de doctor y adoptar cuantas medidas procedan legalmente, en caso de incumplimiento de este compromiso.

León, octubre de 2022

Fdo.: **María Rubín García**



For the elaboration of this doctoral thesis, the PhD student has been the beneficiary of a predoctoral grant from the Spanish Ministry of Universities, "Formación del Profesorado Universitario, FPU17/06488". The work was carried out in the Area of Preventive Medicine and Public Health of the University of León, with a four-month national stay at the Department of Preventive Medicine and Public Health of the University of Navarra (Pamplona, Spain) and, a three-month international stay at the School of Public Health of the Loma Linda University (California, US) funded by "Ayudas de movilidad para estancias breves en otros centros españoles y extranjeros y para traslados temporales a centros extranjeros a beneficiarios del Subprograma de FPU, Orden Ministerial de 24 de noviembre de 2020 (Solicitud EST21/00607)". The data collected in the PREDIMED-Plus project, financed by the Spanish government's official funding agency for biomedical research, ISCIII, through the Fondo de Investigación para la Salud (FIS), which is co-funded by the European Regional Development Fund (three coordinated FIS projects led by Jordi Salas-Salvadó and Josep Vidal, including the following projects: PI13/00673, PI13/00492, PI13/00272, PI13/01123, PI13/00462, PI13/00233, PI13/02184, PI13/00728, PI13/01090, PI13/01056, PI14/01722, PI14/0147, PI14/00636, PI14/00972, PI14/00618, PI14/00696, PI14/01206, PI14/01919, PI14/00853, PI14/01374, PI16/00473, PI16/00662, PI16/01873, PI16/01094, PI16/00501, PI16/00533, PI16/00381, PI16/00366, PI16/01522, PI16/01120, PI17/00764, PI17/01183, PI17/00855, PI17/01347, PI17/00525, PI17/01827, PI17/00532, PI17/00215, PI17/01441, PI17/00508, PI17/01732, PI17/00926, PI19/00957, PI19/00386, PI19/00309, PI19/01032, PI19/00576, PI19/00017, PI19/01226, PI19/00781, PI19/01560, PI19/01,332), the Especial Action Project entitled: Implementación y evaluación de una intervención intensiva sobre la actividad física Cohorte PREDIMED-Plus grant to Jordi Salas-Salvadó, the European Research Council (Advanced Research Grant 2013–2018, 340918) to Miguel Ángel Martínez-Gonzalez, the Recercaixa Grant to Jordi Salas-Salvadó (2013ACUP00194), CICYT [AGL2016- 75329-R], a grant from the Generalitat Valenciana (APOSTD/2019/136 to RB) and Generalitat de Catalunya (SGR-2019 to RE), grants from the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013, PS0358/2016, and PI0137/2018), grants from the Generalitat Valenciana (PROMETEO/2017/017), a SEMERGEN Grant, EU-COST Action CA16112, a grant of support to research groups no. 35/2011 from the Balearic Islands Government, Grants from Balearic Islands Health Research Institute (IDISBA), funds from the European Regional Development Fund (CIBEROBN CB06/03 and CB12/03) and from the European Commission (EAT2BENI-CE\_H2020\_SFS2016). The Spanish Ministry of Science Innovation and Universities for the Formación de Profesorado Universitario (FPU17/00785) contract.



## *Agradecimientos*

---



En primer lugar, a mis directores de tesis, gracias al Dr. Vicente Martín por confiar en mí y enseñarme el mundo de la investigación y al Dr. Facundo Vitelli, por ayudarme desde el primer día, ofrecerme su amistad y contagiarme su pasión. Gracias por guiarme en este camino, sin vosotros esto no habría sido posible.

Gracias a todas las personas del área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de León. A Laura, por acompañarme desde el primer día. Al Dr. Antonio Molina y la Dra. Tania Fernández, por estar siempre dispuestos a ayudar y compartir. A la Dra. Alba Marcos, por ser un gran apoyo al otro lado del mundo. También, a todas las personas que han pasado por aquí, a Alejandro por su ayuda en mis inicios, Víctor, Lorena, Natalia, Verónica, Lidia, María.

A las personas que forman el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra, en especial al Dr. Miguel Ángel Martínez y la Dra. Estefanía Toledo, que han contribuido enormemente en la realización de esta tesis. Gracias a Inma, Octavio, Vanessa, María, Nacho, Mario, recuerdo con mucho cariño los pocos días que la pandemia me permitió estar en Pamplona.

Gracias al Dr. Joan Sabate y a todo su equipo de la Universidad de Loma Linda, Laura, Andrew, Raquel, Aman, entre muchos otros, quienes me facilitaron mi estancia tan lejos de casa. And also to Raeann and Mochi for the days of work, but above all for the rest of the days we shared, thank you for being at home so far from home.

Por último, gracias a mi familia, también a la que se elige, a Virginia y Ayla, por el mejor regalo, a Nere, a mis enfermeras, a Jorge. A coco, por estar siempre a mi lado.

Gracias a mi madre y a mi padre, por apoyarme incondicionalmente en todas mis decisiones y animarme siempre a seguir. A mi hermano y a Cristina, gracias por ser ejemplo de esfuerzo y constancia. Gracias a Álvaro, por estar siempre, también en los momentos difíciles, y apoyarme y acompañarme en cada aventura.

Por último, gracias a los miles de voluntarios, en especial a los del PREDIMED-Plus, por permitirnos poder seguir haciendo ciencia y hacer posible este trabajo.



*Índice*

---



<b>Capítulo 1</b>	<b>Introducción</b>	<b>3</b>
1.1.	Enfermedad cardiovascular	3
1.2.	Fisiopatología y factores de riesgo	3
1.3.	Prevención	7
1.4.	Dieta	8
1.5.	Polifenoles	10
1.5.1.	Estructuras, clases y subclases	11
1.5.2.	Dieta y metabolismo	11
1.5.3.	Efectos en salud y a nivel cardiovascular	14
1.5.4.	Visión general/panorama actual	21
<b>Capítulo 2 / Chapter 2</b>	<b>Objetivos/Objectives</b>	<b>25</b>
2.1.	Objetivo general	25
2.2.	Objetivos específicos	25
2.3.	Main objective	26
2.4.	Specific objectives	26
<b>Capítulo 3</b>	<b>Plan de trabajo</b>	<b>29</b>
<b>Capítulo 4</b>	<b>Estudio PREDIMED-Plus</b>	<b>33</b>
4.1.	Diseño del estudio	33
4.2.	Aspectos éticos	35
4.3.	Recogida de datos y variables	35
4.4.	Metodología general	36
4.4.1.	Selección de participantes	36
4.4.2.	Estimación de polifenoles dietéticos	37
<b>Capítulo 5</b>	<b>Ingesta de polifenoles y RCV en el ensayo PREDIMED-Plus. Una comparación de diferentes ecuaciones de riesgo</b>	<b>41</b>
5.1.	Metodología: Estimación del RCV y análisis estadístico	41
5.2.	Resultados	42
5.3.	Discusión	47
<b>Chapter 6</b>	<b>Association among polyphenol intake, uric acid and hyperuricemia: a cross-sectional analysis in a population at high CVR.</b>	<b>53</b>
6.1.	Methods	53
6.2.	Results	54
6.3.	Discussion	66
<b>Capítulo 7</b>	<b>Patrones de consumo de polifenoles y su asociación con el RCV</b>	<b>71</b>
7.1.	Metodología	71
7.1.1.	Análisis factorial	71

7.1.2. Análisis clúster.....	73
7.1.3. Concordancia entre análisis factorial y análisis clúster .....	73
7.2. Resultados.....	73
7.2.1. Análisis factorial .....	73
7.2.2. Análisis clúster.....	83
7.2.3. Concordancia entre análisis factorial y análisis clúster .....	86
7.3. Discusión .....	90
<b>Capítulo 8 Corolario .....</b>	<b>97</b>
8.1. Principales resultados .....	97
8.2. Limitaciones y fortalezas generales .....	98
<b>Capítulo 9 / Chapter 9 Conclusiones/Conclusions .....</b>	<b>103</b>
9.1. Conclusiones .....	103
9.2. Conclusions .....	104
<b>Resultados de investigación durante el periodo de doctorado .....</b>	<b>107</b>
Relacionados con la tesis doctoral .....	107
Otros resultados de investigación.....	109
<b>Bibliografía .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXOS</b>	

## *Índice de figuras*

---



<i>Figura 1. Patogénesis de la aterosclerosis. ....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 2. Esquema clases y subclases de polifenoles con ejemplos de estructuras químicas de compuestos pertenecientes a esas clases. ....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 3. Beneficios de los polifenoles a nivel cardiovascular. ....</i>	<i>14</i>
<i>Figura 4: Centros reclutadores del ensayo PREDIMED-Plus. ....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 5. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en los análisis al comienzo del estudio. ....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 6. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles in the PREDIMED-Plus trial. ....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 7. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles by sex in the PREDIMED-Plus trial. ....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 8. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles in the PREDIMED-Plus trial. ....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 9. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles by sex in the PREDIMED-Plus trial. ....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 10. Scree plot del análisis factorial con los 26 componentes (polifenoles), para los participantes totales, hombres y mujeres. ....</i>	<i>72</i>
<i>Figura 11. RCV medio (%) según los quintiles de adherencia a los patrones de polifenoles, para la muestra total, hombres y mujeres. ....</i>	<i>81</i>
<i>Figura 12. Media de la adherencia de cada patrón en cada grupo de clúster, para el total, hombres y mujeres. ....</i>	<i>88</i>



## *Índice de tablas*

---



<i>Tabla 1. Variables incluidas en las principales herramientas de evaluación del RCV. ....</i>	<i>7</i>
<i>Tabla 2. Recogida de datos durante las visitas anuales de seguimiento del ensayo PREDIMED-Plus. ....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 3. Características basales de los participantes en cada quintil de ingesta de polifenoles totales. ....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4. Correlaciones de Pearson por pares entre las escalas. ....</i>	<i>43</i>
<i>Table 5. Asociación entre el consumo de polifenoles y las escalas de riesgo cardiovascular estratificado por sexo en el ensayo PREDIMED-Plus. ....</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 6. Análisis de sensibilidad para la asociación entre el consumo de polifenoles y las escalas de RCV estratificadas por sexo. ....</i>	<i>45-46</i>
<i>Table 7. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles (standardized <math>\beta</math>-coefficients [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED-Plus trial. ....</i>	<i>56</i>
<i>Table 8. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles (Prevalence Ratio (PR) [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED- Plus trial. ....</i>	<i>59</i>
<i>Table 9. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles (Odds Ratio (OR) [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED- Plus trial. ....</i>	<i>61</i>
<i>Table 10. Contribution (%) of polyphenol subclasses to total polyphenol intake and food sources. ....</i>	<i>63-65</i>
<i>Tabla 11. Puntuaciones de análisis factorial (cargas factoriales <math>&gt; 0,30 </math>) en el total, hombres y mujeres, y las principales fuentes alimentarias de polifenoles en cada patrón. ....</i>	<i>75</i>
<i>Tabla 12. Características basales de los participantes totales en los quintiles de cada patrón de polifenoles. ....</i>	<i>77</i>
<i>Tabla 13. Características basales de los hombres en los quintiles de cada patrón de polifenoles. ....</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 14. Características basales de las mujeres en los quintiles de cada patrón de polifenoles. ....</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 15. Asociación entre cada patrón de ingesta de polifenoles y el RCV (comparación de quintiles extremos), para la población total, hombres y mujeres. ....</i>	<i>82</i>

*Tabla 16. Medias de consumo de polifenoles y las principales fuentes alimentarias de esos en cada grupo de clúster, para el total, hombres y mujeres. .... 84*

*Tabla 17. Tabla 17. Características basales de los participantes según grupo de clúster, para el total, hombres y mujeres. .... 85-86*

*Tabla 18. Media de la adherencia a cada patrón en cada grupo de clúster y, el coeficiente  $\beta$  y el valor de R<sup>2</sup>, resultado del análisis de regresión lineal entre cada patrón y el clúster, para el total, hombres y mujeres. .... 89*

## *Abreviaturas / Abbreviations*

---



<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>CVR</b>	<i>Cardiovascular Risk</i>
<b>DE</b>	Desviación Estándar
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular
<b>FFQ</b>	<i>Food Frequency Questionnaire</i> (Cuestionario de frecuencia de alimentos)
<b>HDL</b>	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteínas de Alta Densidad)
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>LDL</b>	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteínas de Baja Densidad)
<b>MET</b>	<i>Metabolic Equivalent of Task</i> (Equivalente metabólico)
<b>NHANES III</b>	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>PR</b>	<i>Prevalence Ratio</i>
<b>PREDIMED-Plus</b>	PREvención con Dieta MEDiterránea-Plus
<b>REGICOR</b>	<i>Registro Gironí del CORazón</i>
<b>RCV</b>	Riesgo Cardiovascular
<b>SCORE</b>	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
<b>TG</b>	Triglicéridos



## *Resumen*

---



## Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en todo el mundo y, a pesar de las estrategias preventivas llevadas a cabo, continúa siendo un problema de salud pública. La dieta mediterránea ha demostrado numerosos beneficios cardiosaludables dada su riqueza en moléculas antioxidantes y antiinflamatorias y, muy especialmente, en polifenoles. Estos compuestos bioactivos han mostrado beneficios a nivel cardiovascular debido a sus propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y antiagregantes. Sin embargo, el estudio de su potencial en humanos es limitado. Dado el gran número de compuestos que existen, y, por ende, sus variadas biodisponibilidades y mecanismos de acción, aún hay muchos puntos que necesitan ser esclarecidos. Por este motivo, el objetivo principal de la presente tesis doctoral es evaluar la asociación entre el consumo de polifenoles, y el riesgo y biomarcadores de riesgo cardiovascular (RCV).

## Metodología

Se utilizó la información disponible de 6.633 participantes del estudio PREDIMED-Plus, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, que recopiló información sobre hábitos alimentarios y estilos de vida, así como muestras sanguíneas para análisis bioquímicos. El consumo de polifenoles se estimó utilizando los datos de consumo de alimentos del cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria de 143 ítems y el contenido de polifenoles de cada alimento contenido en la base de datos *Phenol-Explorer*. Los consumos estimados se ajustaron por la ingesta total de energía de acuerdo al método de residuales.

Mediante modelos de regresión lineal multivariante, se evaluó la asociación entre la ingesta de polifenoles y el RCV (estimado mediante ecuaciones de riesgo). Además, se evaluó la asociación entre la ingesta de polifenoles y, el ácido úrico (mediante regresión lineal multivariante) y, mediante modelos de regresión de Cox con un tiempo de seguimiento constante ( $t=1$ ) se estimó los Prevalence Ratio de la hiperuricemia.

Por otro lado, se establecieron patrones de consumo de polifenoles mediante análisis factorial y análisis clúster, comparando ambos métodos y relacionando la adherencia a cada patrón con el RCV estimado.

Todos los análisis se realizaron para hombres y mujeres por separado, además de en la población total.

## Resultados

La ingesta total de polifenoles ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,10$ , IC 95%: 0,04 a 0,17) y flavonoides ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,17$ , IC 95%: 0,10 a 0,24) se asoció directa y significativamente con una mejor salud cardiovascular óptima (*Life's Simple 7*). Se encontraron asociaciones inversas entre el consumo de la clase otros polifenoles y, el RCV estimado mediante *Framingham* ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -1,22\%$ , IC 95%: -2,37 a -0,07) y *SCORE* ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0,32$ , IC 95%: -2,37 a -0,07). En las mujeres, las asociaciones entre el consumo de polifenoles y todas las ecuaciones de riesgo, tienden a ser protectoras.

La ingesta de ácidos fenólicos ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0,17$ , IC 95%: -0,27 a -0,06), ácidos hidroxicinámicos ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0,19$ , IC 95%: -0,3 a -0,09), alquilmtoxifenoles ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,2$ , IC 95%: -0,31 a -0,1) y metoxifenoles ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0,24$ , IC 95%: -0,34 a -0,13) -0,24, IC 95%: -0,34 a -0,13) mostró una asociación inversa con los niveles de ácido úrico en suero y, la hiperuricemia ( $PR_{Q5vs.Q1} = 0,82$ , IC 95%: 0,71-0,95;  $PR_{Q5vs.Q1} = 0,82$ , IC 95%: 0,71-0,95;  $PR_{Q5vs.Q1} = 0,80$ , IC 95%: 0,70-0,92 y  $PR = 0,79$ , IC 95%: 0,69-0,91, respectivamente).

Los patrones de polifenoles revelaron diferencias entre hombres y mujeres, así como en su asociación con el RCV. Respecto a aquellos derivados del análisis factorial: para el total de la muestra, y los hombres, el patrón 3 (aceitunas y aceite de oliva) se asoció positivamente con el RCV, también presentaron, mayor prevalencia de diabetes y mayores consumos de sodio. El patrón 4 formado por el café en todos los grupos, también se asoció con mayor RCV. En cuanto al análisis clúster, el clúster 2 en el total y en hombres, caracterizados por consumo de polifenoles del café y las aceitunas y aceite de oliva, también mostraron mayor RCV.

## Conclusiones

La clase otros polifenoles mostró asociaciones inversas con el riesgo cardiovascular estimado, encontrándose resultados similares con las ecuaciones de *Framingham*, *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7* (después de eliminar el componente de dieta) y diferentes con la *SCORE*, pero los predictores que se incluyen en esta herramienta son escasos.

Una mayor ingesta subclases de polifenoles presentes en el café: ácidos hidroxicinámicos, alquilmtoxifenoles y metoxifenoles se asoció de forma inversa a los niveles de ácido úrico y la hiperuricemia.

Encontramos diferencias en los patrones de ingesta de polifenoles entre hombres y mujeres, y en sus asociaciones con la RCV. Estas diferencias de sexo pueden explicarse por el hecho de que

llevan estilos de vida diferentes, ya que un patrón no se refiere sólo a los hábitos dietéticos. Además, los sujetos que presentaban un mayor riesgo al inicio del estudio podrían sentirse más motivados para mejorar su hábito dietético (causalidad inversa).

Nuestros hallazgos añaden nuevos conocimientos en el estudio de los compuestos fenólicos, destacando la importancia de analizarlos por sexo y de estudiar los determinantes de las elecciones alimentarias y los patrones dietéticos en relación con la percepción de riesgo y los estilos de vida específicos.



*Abstract*

---



## Introduction

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and, despite preventive strategies, continues to be a public health problem. The Mediterranean diet has demonstrated numerous benefits in this regard given its richness in antioxidant and anti-inflammatory molecules, and most especially, in polyphenols. These bioactive compounds have shown cardiovascular benefits due to their antithrombotic, anti-inflammatory and antiplatelet properties. However, the study of their potential in humans is limited. Given the large number of compounds that exist and, therefore, their varied bioavailability and mechanisms of action, there are still many points that need to be clarified. For this reason, the main objective of this doctoral thesis is to evaluate the association between polyphenol intake and cardiovascular risk (CVR) and biomarkers.

## Methods

The information available from 6,633 participants in the PREDIMED-Plus study was used, it is a multicenter randomized clinical trial, which collected information on dietary habits and lifestyles, as well as blood samples for biochemical analysis. Polyphenol intakes were estimated using food consumption data from the 143-item semi-quantitative food frequency questionnaire and the polyphenol content of each food contained in the Phenol-Explorer database. Estimated intakes were adjusted for total energy intake according to the residuals method.

The association between polyphenol intake and CVR (estimated using risk equations) was evaluated using multivariate linear regression models. In addition, the association between polyphenol intake and uric acid was evaluated (using multivariate linear regression) and, using Cox regression models with a constant follow-up time ( $t=1$ ), the prevalence ratio of hyperuricemia was estimated.

On the other hand, polyphenol consumption patterns were established by factor analysis and cluster analysis, comparing both methods and relating adherence to each pattern with the estimated CVR.

All analyses were performed for men and women separately, as well as in the total population.

## Results

Total polyphenol ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0.10$ , 95% CI: 0.04 to 0.17) and flavonoid ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0.17$ , 95% CI: 0.10 to 0.24) intakes were directly and significantly associated with improved optimal cardiovascular health (Life's Simple 7). Inverse associations were found between other polyphenols class intake and, CVR estimated by Framingham ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -1.22\%$ , 95% CI: -2.37 to -0.07) and SCORE ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.32$ , 95% CI: -2.37 to -0.07). In women, the associations between polyphenol intake and all risk equations tended to be protective.

The intake of phenolic acids ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.17$ , 95% CI: -0.27 to -0.06), hydroxycinnamic acids ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.19$ , 95% CI: -0.3 to -0.09), alkylmethoxyphenols ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0.2$ , 95% CI: -0.31 to -0.1) and methoxyphenols ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.24$ , 95% CI -0.34 to -0.13) showed an inverse association with serum uric acid levels and, hyperuricemia ( $PR_{Q5vs.Q1} = 0.82$ , 95% CI: 0.71-0.95;  $PR_{Q5vs.Q1} = 0.82$ , 95% CI: 0.71-0.95;  $PR_{Q5vs.Q1} = 0.80$ , 95% CI: 0.70-0.92 and  $PR_{Q5vs.Q1} = 0.79$ , 95% CI: 0.69-0.91, respectively).

The polyphenol patterns revealed differences between men and women, as well as, in their association with CVR. Regarding those derived from the factorial analysis: for the total sample and the men, pattern 3 (olives and olive oil polyphenols) was positively associated with CVR, they also had a higher prevalence of diabetes and higher sodium intake. Pattern 4, formed by coffee polyphenols in all groups, was also associated with higher CVR. As for the cluster analysis, cluster 2 in the total and in men, characterized by consumption of coffee polyphenols and olives and olive oil, also showed higher CVR.

## Conclusions

The other polyphenols class showed inverse associations with estimated cardiovascular risk, finding similar results with the Framingham, Framingham-REGICOR and Life's Simple 7 equations (after eliminating the diet component), and different with the SCORE, but predictors included in this scale are scarce.

Higher intakes of polyphenols present in coffee: hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenols, and methoxyphenols, were inversely associated with serum uric acid levels and hyperuricemia.

We found differences in polyphenol intake patterns between men and women, and in their associations with CVR. These sex differences may be explained by the fact that they lead different lifestyles, since a pattern does not refer only to dietary habits. Moreover, subjects who were at higher risk at baseline might be more motivated to improve their dietary habit (reverse causality).

Our findings add new insights in the study of phenolic compounds, highlighting the importance of analyzing them by sex and studying the determinants of food choices and dietary patterns in relation to risk perception and specific lifestyles.



*Capítulo 1*

---

*INTRODUCCIÓN*



## Capítulo 1 Introducción

### 1.1. Enfermedad cardiovascular

Se denomina enfermedad cardiovascular (ECV) a un conjunto de enfermedades crónicas que abarcan un amplio abanico de trastornos relacionados con el músculo cardíaco y, el sistema vascular que irriga el corazón, el cerebro y otros órganos vitales (1). Incluyen la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas, pero también, las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares, la cardiopatía reumática y las cardiopatías congénitas (2).

La ECV es la primera causa de muerte a nivel global con 17,9 millones de muertes estimadas en el año 2019, lo que supone un 32% de las muertes globales. El 85% de la mortalidad por esta causa se debe a la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares (2).

El estudio *Global Burden of Disease* muestra que la prevalencia mundial de la cardiopatía isquémica ha aumentado de unos 100 millones en 1990 a más de 180 millones de casos en 2019 (3). Además, se espera que para el año 2030 la cifra de muertes debidas a esta causa supere los 22,2 millones (4).

En muchos países europeos, los ratios de incidencia y mortalidad han descendido, pero al igual que en el resto del mundo, continúa siendo la principal causa de mortalidad (5). En cuanto a España, la ECV también fue la primera causa de muerte en 2020, suponiendo un 24,3% de los fallecimientos totales (6).

A pesar de la disponibilidad de estrategias de tratamiento exitosas y los grandes progresos que han contribuido a reducir la mortalidad, la ECV continúa siendo un grave problema de salud pública (7).

### 1.2. Fisiopatología y factores de riesgo

La ECV evoluciona gradualmente a lo largo de la vida y es asintomática durante mucho tiempo. Cabe destacar la aterosclerosis como un denominador común en su fisiopatología.

La aterosclerosis es un complejo proceso patológico que se desarrolla a lo largo de muchos años. En su momento, fue considerado un proceso pasivo de acumulación de lípidos en el subendotelio de los vasos sanguíneos, principalmente de mediano y gran calibre, con la consecuente reducción de su flujo y pérdida de elasticidad. Sin embargo, la evidencia actual

muestra que es un proceso activo que involucra componentes del sistema vascular, inmunológico, metabólico y endocrino (8).

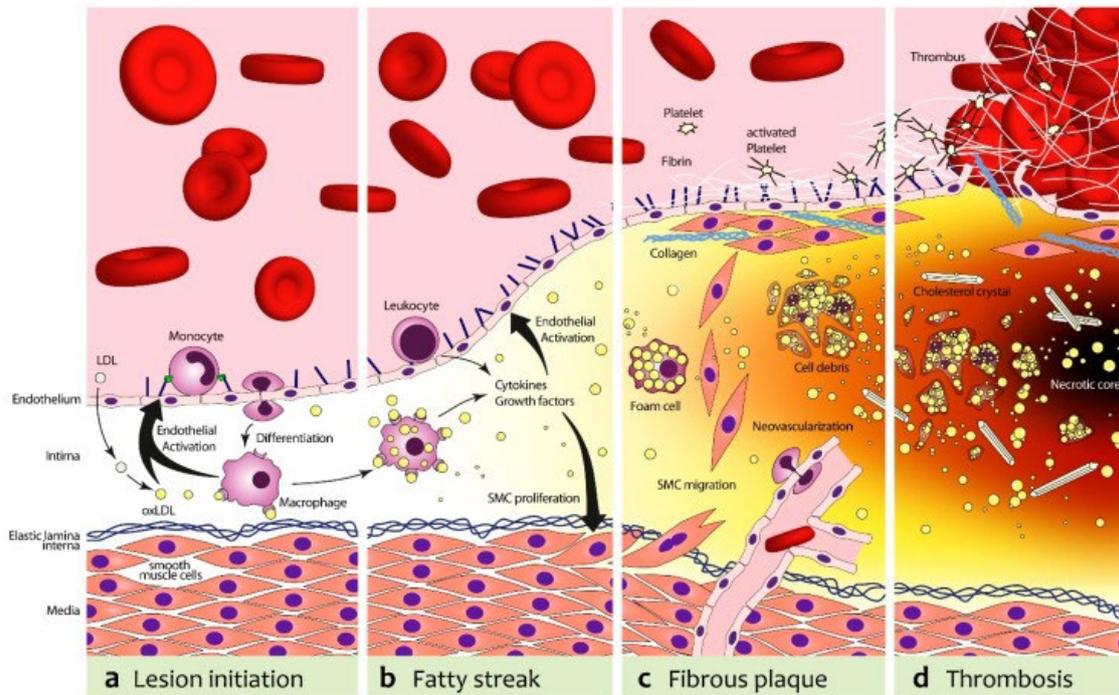


Figura 1. Patogénesis de la aterosclerosis. (Fuente: Steinfel DC et al. *Int J Mol Sci.* 2015 (9)).  
(a) Inicio de la lesión; (b) Estría grasa; (c) Placa fibrosa; (d) Trombosis

La patogénesis de la aterosclerosis (Figura 1) está relacionada con la dislipidemia, que incluye niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y, con la inflamación persistente (10). Cuando el endotelio es dañado se provoca un aumento de su permeabilidad y la inducción de vías de señalización proinflamatorias. En este momento, las LDL y otras sustancias inflamatorias van a poder atravesar este endotelio activado hasta la íntima del vaso. En el proceso, las células musculares lisas de la capa media de los vasos también van a migrar hacia esta capa íntima, como mecanismo de defensa, formando una capa fibrosa que recubre la placa aterosclerótica. Bajo esta capa fibrosa se acumularán células inflamatorias, lípidos, cristales de colesterol y células muertas (11). La progresión de la placa aterosclerótica se debe a cambios moleculares inducidos por citoquinas y especies reactivas del oxígeno, principalmente debido a la interacción entre las células endoteliales, las LDL y los macrófagos (12). La rotura de una placa, podrá conducir a una oclusión completa del vaso o, a un evento cardiovascular, es decir, a un síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular, en su caso (8).

El proceso inflamatorio que tiene lugar está destinado a proteger al huésped, sin embargo, la naturaleza protectora de este depende de una fase de resolución adecuada. Si la resolución falla, la fase inflamatoria persiste, provocando daños en los tejidos y el desarrollo de

enfermedades crónicas. La evidencia muestra que varios aspectos del programa de resolución fallan en la aterosclerosis avanzada (13).

### Factores de riesgo

La aterosclerosis y consecuentemente, la ECV, presenta una etiología multifactorial muy influenciada por factores relacionados con los estilos de vida, dado que la mayor parte del riesgo de esta patología es atribuido a estos, así como a los patrones de comportamiento (14).

También influyen en el desarrollo de estas enfermedades, factores de riesgo no modificables, entre los que se encuentran la edad, la historia familiar, la etnia o el sexo. La prevalencia de ECV aumenta de forma significativa con cada década de la vida (15) y, se asocia con la historia familiar, definida como ECV o muerte por ECV en un familiar de primer grado antes de los 55 años (en los hombres) o de los 65 años (en las mujeres) (16).

La historia familiar incluye tanto el ambiente compartido en familia como la genética. Hasta la fecha, los estudios de asociación del genoma completo han informado colectivamente un total de 31 loci en todo el genoma, asociados con el riesgo de enfermedad coronaria (17,18). Sin embargo, un estudio mostró que dentro de cualquier categoría de riesgo genético (bajo, medio o alto), la adherencia a un estilo de vida saludable se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos coronarios clínicos y carga subclínica de enfermedad arterial coronaria (19). Por lo que los hábitos de vida determinan el riesgo cardiovascular (RCV), independientemente de la categoría de riesgo genético.

En cuanto al sexo, los hombres presentan un mayor RCV, asociado a la existencia de diferencias biológicas en aspectos como las hormonas sexuales (20), la composición corporal (21), el perfil lipídico (22), o la presión arterial (23), pero también a diferencias de comportamiento (24), dado que hombres y mujeres presentan hábitos de vida diferentes (20).

La etnia también es un factor de RCV, no solo debido a hábitos de vida y cuestiones ambientales, también se ve afectado por las diferencias genéticas (25). En 2015, la prevalencia de la enfermedad arterial coronaria era 2 veces mayor entre los adultos indios americanos/nativos de Alaska que entre los adultos asiáticos (9,3% frente a 3,7%, respectivamente). La prevalencia en adultos hispanos, afroamericanos y blancos fue similar, con un 5,1%, 5,4% y 5,6%, respectivamente (26).

## Capítulo 1

Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de ECV han sido definidos a partir de relevantes estudios como *Framingham Heart Study* (27), INTERHEART (28), o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (29).

El *Framingham Heart Study* (30,31) y el NHANES III (29), encontraron una fuerte asociación en factores como la dislipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM). Entre el 60% y el 90% de los episodios de cardiopatía isquémica se produjeron en sujetos con al menos un factor de riesgo. Según el estudio INTERHEART (28), que incluyó a sujetos de 52 países de ingresos altos, medios y bajos, los siguientes factores de riesgo representaban el 90% del riesgo de sufrir un primer infarto de miocardio: el tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión, la DM, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, bajo consumo de frutas y verduras, el consumo regular de alcohol y, la inactividad física. En este estudio el 36% del riesgo atribuible a la población de sufrir un infarto de miocardio se debió al tabaquismo.

Entre los factores de riesgo no tradicionales, se encuentran: índice tobillo-brazo, nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad, score de calcio arterial coronario (32), microalbuminuria, post-menopausia e hiperfibrinogenemia.

Se ha visto que un grupo de estos factores de riesgo ocurren juntos más a menudo que por casualidad, a este fenómeno se le conoce como síndrome metabólico. Tres hallazgos anormales de los siguientes calificarían a una persona para el síndrome metabólico: obesidad central, presión arterial elevada, dislipidemia (triglicéridos [TG] elevados y HDL [lipoproteínas de alta densidad o *High Density Lipoprotein*] reducidas) y glucosa plasmática en ayunas elevada (33).

Los pacientes con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo de desarrollar una ECV, en comparación con los que no lo presentan, en los próximos 5-10 años, y el riesgo a largo plazo es incluso mayor (34).

Este estado se caracteriza, además, por intolerancia a la glucosa, anormalidades en el metabolismo del ácido úrico, dislipemia, alteraciones hemodinámicas y hemostáticas, disfunción endotelial y alteraciones reproductivas. En general, alteraciones en el metabolismo glucolípídico, estados proinflamatorios y protrombóticos (35,36).

### 1.3. Prevención

Según la Organización Mundial de la Salud, el 80% de los infartos de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares prematuros son prevenibles con hábitos de vida saludables que incluyen una alimentación variada y equilibrada, ejercicio físico regular y el abandono del hábito tabáquico (5).

De acuerdo con las guías internacionales y nacionales para la prevención de ECVs, la intensidad de las intervenciones en la prevención depende de la evaluación del RCV de un individuo. Para esta evaluación, se han desarrollado herramientas o puntuaciones de riesgo que reúnen varios factores tradicionales, dada la naturaleza multifactorial de la ECV (37). Estos modelos permiten identificar precozmente a los individuos de riesgo medio o alto, de manera que se puedan abordar los factores de riesgo para reducir las probabilidades de eventos por ECV, y a su vez, permitir al paciente una mejor comprensión de su situación y una participación más activa.

Tabla 1. Variables incluidas en las principales herramientas de evaluación del RCV.

SCORE	REGICOR	Framingham	Life's Simple 7
Edad	Edad	Edad	Índice de Masa Corporal (<25kg/m <sup>2</sup> )
Sexo	Sexo	Sexo	Dieta saludable (≥12 puntos en cuestionario dieta mediterránea de 17-ítem)
Colesterol total, mmol/l	Colesterol total, mg/dl	Colesterol total, mg/dl	Colesterol total (≤200 mg/dl)
Hábito tabáquico (fumador/no fumador)	Hábito tabáquico (fumador/no fumador)	Hábito tabáquico (fumador/no fumador)	No fumador
Presión Arterial Sistólica, mmHg	Presión Arterial Sistólica, mmHg	Presión Arterial Sistólica (mmHg) con tratamiento	Presión arterial (Presión Arterial Sistólica ≤120 y diastólica ≤80 mmHg)
	Presión Arterial Diastólica, mmHg	Presión Arterial Sistólica (mmHg) sin tratamiento	Actividad física (≥500 METs-h/semana)
	Colesterol HDL, mg/dl	Colesterol HDL, mg/dl	Glucosa plasmática en ayunas (≤100 mg/dl)
	Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus	

Se han desarrollado numerosas herramientas de este tipo, una revisión sistemática localizó hasta 263 modelos de predicción (38). Principalmente, se diferencian entre ellas en la población en la que está basado su diseño y, la edad de esta, en las variables incluidas (Tabla 1), y, en los riesgos medidos. Algunos de estos modelos son, el de *Framingham*, basado en la población de este lugar, evalúa el riesgo total de evento por ECV en 10 años en personas de 30-74 años (39), *Framingham-REGICOR (Registro Glroní del CORazón)*, evalúa riesgo coronario a 10

## Capítulo 1

años en la población española de Girona de edades entre 35-74 (40) y, *SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)*, evalúa riesgo a los 10 años de ECV mortal basado en la población europea de 40-65 años (41). Por otro lado, la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*), queriendo dejar a un lado el concepto negativo de riesgo, propuso la escala *Life's Simple 7*. Esta, es una herramienta que permite calcular la salud cardiovascular óptima añadiendo factores de riesgo adicionales como la actividad física o la dieta (42,43).

Como ya se ha mencionado, la mayoría de factores de riesgo son potencialmente modificables, pero entre las medidas preventivas que se pueden llevar a cabo relacionado con los estilos de vida, la dieta es considerada una de las más eficientes y efectivas en el manejo de la ECV (44).

### 1.4. Dieta

El papel de la nutrición en términos de reducción de la ingesta de calorías y, por lo tanto, del peso corporal para prevenir enfermedades, incluyendo la ECV, es bien conocido desde la década de 1930 (45).

*The Seven Countries Study* fue el primer estudio epidemiológico que examinó la relación entre la dieta y la ECV en diferentes poblaciones a nivel mundial. Los resultados mostraron que una mayor ingesta de grasas (y especialmente altos niveles de ácidos grasos saturados) estaba directamente asociada con una mayor prevalencia de ECV (46). Desde entonces, numerosos ensayos han planteado dudas sobre cuál es el régimen nutricional ideal y cómo cada tipo de macronutriente y micronutrientes, afectan al peso corporal, control glucémico, estrés oxidativo, marcadores de inflamación y otros factores predisponentes para la ECV.

Basadas en la evidencia disponible (47,48), las Sociedades científicas (49,50) recomiendan una ingesta total de grasas inferior al 30 %, de las cuales el 10 % solo debe consistir en grasas saturadas. Además, se enfatiza fuertemente la sustitución de grasas saturadas por ácidos grasos poliinsaturados. Las pautas dietéticas referidas a los hidratos de carbono, generalmente recomiendan restringir el azúcar libre a no más del 10% de energía y recomendar un 50% de energía de cereales sin refinar, tubérculos, frutas y verduras. En general, sustituir los refinados por granos integrales (51–53). Los carbohidratos representan una fuente importante de ingesta de energía y, por lo tanto, es probable que la ingesta de estos ejerza un gran efecto sobre la salud. El papel de las dietas bajas en carbohidratos en el desarrollo de ECV ha sido controvertido (54,55). Sin embargo, gran parte de la atención se ha centrado en la cantidad de

estos en la dieta (56) y no tanto en su calidad, lo cual sería más adecuado, ya que se ha visto que esta se ha asociado negativamente con la ECV (57).

Algunos micronutrientes de la dieta también han mostrado una asociación con el desarrollo de ECV o, con sus factores de riesgo (58), como el sodio, (59,60), el potasio (61), el calcio (62), el magnesio (63), los compuestos fenólicos y vitaminas antioxidantes (folato, las vitaminas B, el betacaroteno, la vitamina C, la vitamina E y el selenio) (58). Sin embargo, los hallazgos presentan discrepancias y se cree que su efecto no se daba únicamente al micronutriente aislado, sino al alimento que contiene este micronutriente y más componentes. Dietas ricas en antioxidantes suelen ser altas en frutas, vegetales, frutos secos, granos integrales, que contienen múltiples beneficios, además de los propios de sus micronutrientes por separado. También son alimentos que pueden brindar beneficios mediante la sustitución de alimentos menos saludables. Debido a todo lo anterior, la suplementación de estos aún no se pueden recomendar para la prevención general de ECV (58).

En general, el efecto de estos componentes de la dieta sobre la ECV puede atribuirse a su actuación como moduladores del estrés oxidativo y la inflamación (factores que contribuyen al desarrollo y/o progreso de la ECV) (45,58).

En la alimentación, la práctica habitual es introducir alimentos en sustitución de otros y, por lo tanto, la metodología adecuada para la evaluación de nutrientes, sería seguir este método de sustitución o reemplazo (64,65). Además, hay que tener en cuenta que la dieta consiste en un conjunto de exposiciones altamente correlacionadas entre sí. Debido a esto, existen dificultades para evaluar componentes individuales de la dieta, por lo que una manera más global de estudiarla es mediante patrones de dieta.

Los análisis por patrones de consumo de alimentos, a diferencia de los estudios de uno o varios componentes de la dieta, consideran las interacciones entre todos ellos y sus posibles efectos acumulativos. Así, un patrón dietético puede ser un predictor más fuerte del riesgo de enfermedad cuando hay muchas asociaciones dietéticas para la enfermedad, como es el caso de la ECV (66).

Se pueden distinguir varios enfoques para estudiar la dieta global. Uno de ellos es el análisis de patrones a priori, en el que se definen puntuaciones de calidad de la dieta, basados en evidencia científica previa y en recomendaciones dietéticas preexistentes para la población general. El segundo enfoque es el análisis a posteriori, evalúa los hábitos alimentarios de la

población estudiada basándose en el uso de métodos estadísticos como el análisis factorial o componentes principales y el análisis clúster (66,67).

Uno de los patrones más estudiados por sus efectos beneficiosos sobre la salud, es el patrón de dieta mediterránea. Se basa en un alto consumo de frutas, verduras, frutos secos, pescado, aves y aceite de oliva, disminuyendo la cantidad de carnes rojas. Destaca la importancia de las fuentes de proteínas animales bajas en grasas, carbohidratos complejos de origen vegetal y alto contenido en fibra, así como lípidos mono y poliinsaturados (68). Si bien no son conocidos con exactitud los mecanismos que explican el efecto beneficioso de la dieta mediterránea, se postula que sea la riqueza en compuestos bioactivos, moléculas antioxidantes y antiinflamatorias y, muy especialmente, en polifenoles la razón de sus bondades (69–74).

### 1.5. Polifenoles

Los polifenoles o compuestos fenólicos, son los antioxidantes más abundantes en la dieta, se han descrito más de 500 en alimentos y bebidas comunes como frutas, verduras, aceite de oliva, nueces, té, vino, semillas, hierbas, especias, cacao, legumbres y soja (75,76). Están presentes en las plantas como metabolitos secundarios involucrados en la defensa contra la radiación ultravioleta o la agresión de patógenos (77). Están directamente involucrados en la respuesta al estrés, contribuyendo a la cicatrización de áreas dañadas y, poseen propiedades antimicrobianas, sus concentraciones pueden aumentar después de una infección (78).

En la mayoría de los casos, los alimentos contienen mezclas complejas de polifenoles. Ciertos polifenoles como la quercetina se encuentran en la mayoría de productos vegetales (frutas, verduras, cereales, leguminosas, zumos de frutas, té, vino, infusiones, etc.), mientras que otros son específicos de determinados alimentos (las flavanonas en los cítricos o las isoflavonas en la soja) (77). El contenido y el perfil de polifenoles de los alimentos están marcadamente influenciados por la variedad de plantas, las condiciones de crecimiento (tipo de suelo, exposición solar, pluviometría), el manejo del cultivo, la etapa de madurez en la cosecha (el ácido fenólico disminuyen durante la maduración, mientras que las concentraciones de antocianinas aumentan), el manejo poscosecha, el almacenamiento (se oxidan fácilmente) y los métodos de procesamiento de alimentos, no solo el industrial, también los procesos culinarios desde el pelado de las frutas y verduras ya que existen concentraciones más altas en las partes externas de estas (77).

Varios autores han observado una alta variabilidad en la ingesta de polifenoles. Esta variabilidad interindividual puede ser explicada por los hábitos culturales y las preferencias alimentarias. Se estima que, dependiendo de la dieta, el sexo y otros factores socio económicos, la media de consumo de polifenoles es alrededor de 1 g/día, siendo en España entre 800-1100 mg/día (76). Existen diferencias entre países mediterráneos y no mediterráneos, siendo los flavonoides la clase de polifenoles más abundante que se consumen en los primeros, mientras que, los ácidos fenólicos, en los segundos (79).

#### 1.5.1. Estructuras, clases y subclases

Los polifenoles están presentes en los alimentos en forma no conjugada (aglicona) o conjugada con azúcares, ácidos carboxílicos y orgánicos, aminas, lípidos y otros fenoles. Tienen una estructura común, se caracterizan por la presencia de uno o más grupos hidroxilos unidos a un anillo aromático, lo que se denomina grupo fenol. De manera que son clasificados según el número de anillos fenólicos que contienen y sobre la base de los elementos estructurales que unen estos anillos entre sí. Se hace distinción entre las siguientes clases: flavonoides, estilbenos, lignanos, ácidos fenólicos y otras clases de polifenoles. Estas, a su vez, se dividen en subclases donde se agrupan los compuestos (Figura 2) (80,81).

Se han identificado varios miles de moléculas de este tipo, por lo que difieren ampliamente en sus propiedades físico-químicas, biodisponibilidad, propiedades biológicas y efectos sobre la salud (81).

#### 1.5.2. Dieta y metabolismo

La amplia variedad de estructuras químicas de los compuestos fenólicos conlleva diferentes biodisponibilidades, de manera general, la fracción que podemos encontrar en la circulación es de baja a moderada. Además de diferentes biodisponibilidades entre los compuestos, también existe gran variación interindividual en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los polifenoles (82). Estos procesos van a depender, por un lado, de la edad, el sexo, la dieta individual, del contenido de polifenoles en los alimentos, y de las interacciones de estos con la matriz alimentaria y las propias sinergias/adicciones entre ellos (76). Por otro lado, de parámetros de la fisiología intestinal (pH, fermentaciones intestinales, excreción biliar, tiempo de tránsito, etc.), de la absorción intestinal de los polifenoles y el metabolismo por parte de la microbiota, del intestino y del hígado, que son elementos clave en la biodisponibilidad de estos compuestos (82). Debido a estas razones,

actualmente se carece de la comprensión necesaria para establecer la dosis óptima requerida de compuestos bioactivos de alimentos vegetales que garantizarán beneficios para la salud (83).

Los polifenoles ingeridos pueden ser absorbidos en el intestino delgado en su forma de aglicona, pero no en su forma conjugada, que es como se encuentran más comúnmente en los alimentos (77). No todos son absorbidos en el intestino delgado, cantidades sustanciales tanto de los compuestos originales como de sus metabolitos pasan al colon, donde son degradados por la acción de la microbiota, esta hidroliza los glucósidos en agliconas y metaboliza extensamente las agliconas. Además de la microbiota y las enzimas intestinales, los polifenoles son ampliamente metabolizados en el hígado (84). Por estas razones, tras la ingesta, los polifenoles de la dieta aparecen en el sistema circulatorio no como los compuestos originales, sino como metabolitos de fase II, y su presencia en el plasma rara vez supera las concentraciones nM (84). Además, son tratados por el cuerpo como xenobióticos y se renuevan y eliminan rápidamente por excreción principalmente renal, pero también biliar (77). En la orina, sólo son encontrados entre un 1-25% de los polifenoles originales ingeridos (75). Los polifenoles que se excretan por vía biliar hacia el duodeno, son sometidos a la acción de enzimas bacterianas, pudiendo ser reabsorbidos. Este reciclaje enterohepático puede conducir a una presencia más prolongada de polifenoles en el cuerpo (77).

Los polifenoles presentes en la circulación se unen extensamente a la albúmina, pero también pueden penetrar en los tejidos, en particular en aquellos en los que se metabolizan (77). Los estudios que evalúan la presencia de compuestos fenólicos en los tejidos muestran presencia de sus metabolitos en tejido cerebral (85), en el timo, los testículos, el hígado, en los ganglios linfáticos y el bazo (86), en estudios en animales. Pero también en estudios en humanos se detectaron metabolitos en extractos de tejido de biopsia de próstata (87,88), tejido mamario (89), así como acumulados en las células espumosas de las lesiones ateroscleróticas (90). Estos estudios mostraron que las concentraciones plasmáticas no se correlacionan directamente con las concentraciones en los tejidos diana y que la distribución entre la sangre y los tejidos también difiere entre los diversos polifenoles (77).

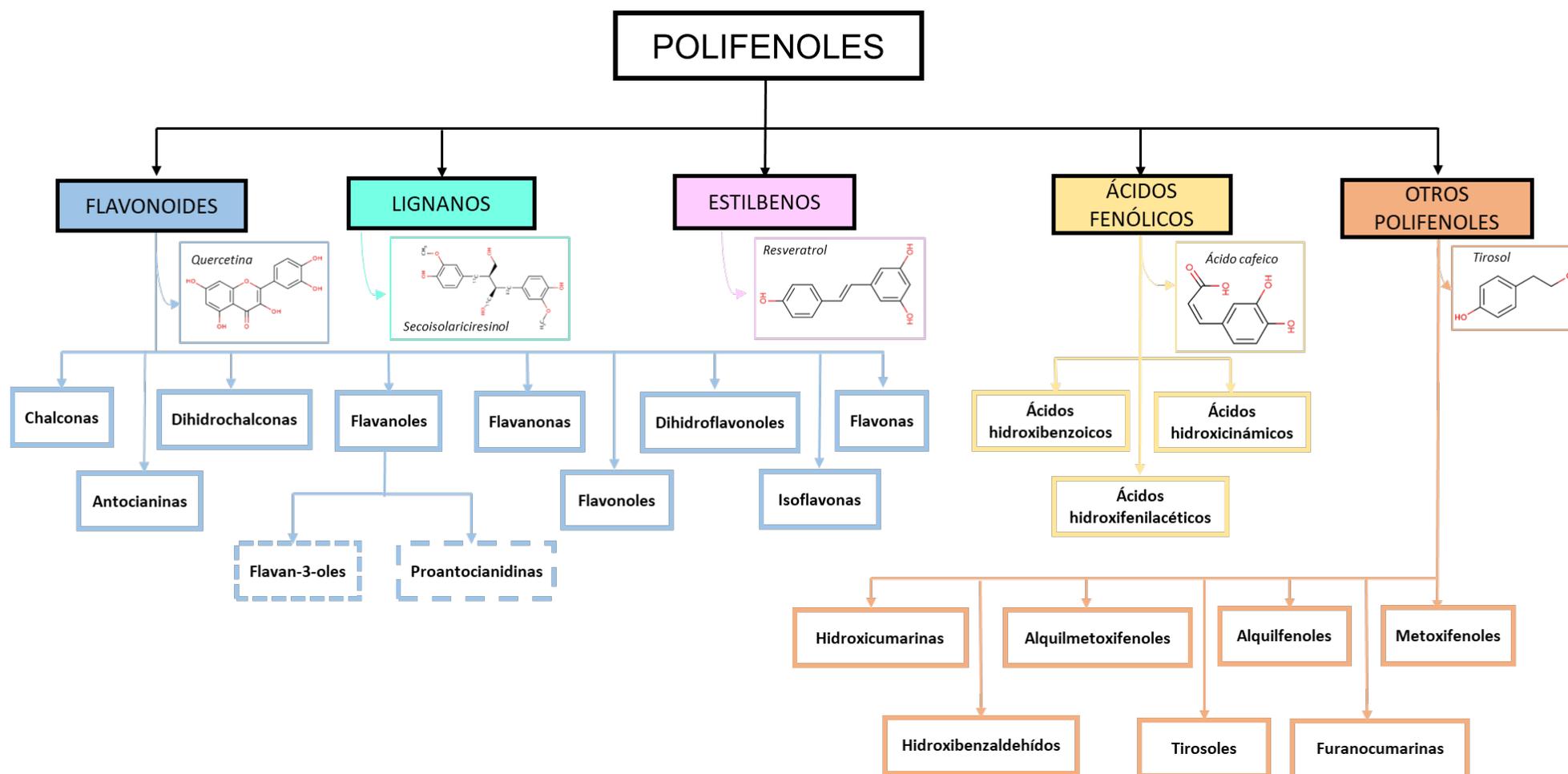


Figura 2. Esquema clases y subclases de polifenoles con ejemplos de estructuras químicas de compuestos pertenecientes a esas clases. (Fuente: Elaboración propia)

### 1.5.3. Efectos en salud y a nivel cardiovascular

Los compuestos fenólicos han mostrado marcadas propiedades que confieren efectos beneficiosos en la salud. Dichos efectos están relacionados con su actividad antioxidante, antiinflamatoria, cardioprotectora y neuroprotectora. Además, los polifenoles son capaces de inhibir infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, inhibir el desarrollo de tumores e interactuar con un amplio número de proteínas, como enzimas, proteínas tisulares y receptores de membrana, modulando su actividad de forma específica (84,91–93).

Los mecanismos de acción también van a variar según el tipo de compuesto. Han sido ampliamente evaluados en estudios centrados en la bioactividad *in vivo* de los metabolitos y catabolitos de polifenoles formados dentro del organismo tras la ingesta dietética. Otra gran parte de la evidencia disponible proviene de estudios clínicos, evaluando compuestos fenólicos aislados o alimentos ricos en estos, y una menor proporción proviene de estudios epidemiológicos que respaldan estos resultados (84,92,94,95). Sin embargo, y pese a la gran cantidad de evidencia científica, los resultados de estudios clínicos siguen siendo contradictorios en muchos casos.



Figura 3. Beneficios de los polifenoles a nivel cardiovascular. (Fuente: Elaboración propia)

Concretamente, en la prevención de la ECV (Figura 3), los polifenoles han mostrado efectos en la modificación de factores de riesgo como la inflamación sistémica (96), la obesidad (97), la presión arterial (98,99) o la DM (100), actuando a nivel molecular de manera que mejora

la función endotelial, inhibe la agregación plaquetaria y posee propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y antiagregantes (70,95).

#### *1.5.3.1. Acción antioxidante*

La generación de especies reactivas del oxígeno y el estrés oxidativo son algunos de los muchos factores que contribuyen al desarrollo y la progresión de la ECV (94). De hecho, los individuos con alto RCV muestran un perfil de estrés oxidativo más elevado que sujetos sanos (101), asociándose este a un aumento de la aterosclerosis temprana (102).

La estructura química aromática de los polifenoles determina su actividad antioxidante, debida principalmente a los grupos OH y sus dobles enlaces (95). Pueden actuar a través de varios mecanismos que conducen a la eliminación de radicales libres. Estos incluyen la inhibición o potenciación de la acción de muchas enzimas, la potenciación de la reacción de dismutación de las especies reactivas del oxígeno a compuestos con una reactividad mucho menor, y la interacción directa con los radicales libres (95).

La acción antiaterosclerótica de los polifenoles se basa probablemente en la eliminación de las especies reactivas del oxígeno ya formados en la sangre y en la prevención de su formación (inhibiendo las enzimas que los generan). Los niveles de marcadores de estrés oxidativo disminuyeron tras la ingestión de flavonoides (103) presentes en las fresas (antocianinas) (104,105), en las uvas (proantocianidinas) (106,107) y en el té (catequinas) (108,109).

#### *1.5.3.2. Acción antiinflamatoria*

En las lesiones ateroscleróticas, las células del músculo liso vascular, los macrófagos y los linfocitos que se modifican morfológica y funcionalmente se convierten en una fuente de muchas citoquinas proinflamatorias (110) como interleucinas, el factor de necrosis tumoral, el interferón-g y las moléculas CD40L, los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, el factor estimulante de colonias de macrófagos y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y otros mediadores de la inflamación que intensifican los procesos de crecimiento y desestabilización de la placa aterosclerótica, como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y las metaloproteinasas de matriz (95,111).

En este sentido, algunos compuesto como las catequinas (flavanol) han demostrado inhibir la adhesión y la migración de los neutrófilos a través de las células endoteliales mediante

la inhibición de la producción de citoquinas en el lugar de la inflamación y la reducción de la expresión de moléculas solubles de adhesión vascular-1 (112,113). Los compuestos fenólicos presentes en el vino tinto (estilbenos) limitaron el reclutamiento de monocitos y granulocitos en los lugares donde se desarrolla la inflamación (114) y mostraron mejoras en los marcadores de inflamación (115–117). La curcumina mostró que bloquea la actividad del factor de transcripción factor nuclear kappa-b, el cual conduce a una menor producción de citoquinas proinflamatorias y a la expresión de la óxido nítrico (NO) sintasa inducible (118–120). La quercetina (flavanol), reduce la captación y absorción de las LDL oxidadas, responsables del desarrollo y la desestabilización de la placa aterosclerótica (121,122). Los individuos que siguieron una dieta mediterránea, incrementaron sus niveles de excreción urinaria de polifenoles y disminuyeron sus biomarcadores de inflamación sistémica (96).

#### 1.5.3.3. Sobre el endotelio

El endotelio actúa como órgano endocrino, sintetiza y libera sustancias a la circulación que pueden tener funciones relacionadas con la vasodilatación, denominados factores relajantes del endotelio, como NO y la prostaciclina, o vasoconstrictores, factores de contracción derivados del endotelio, como, por ejemplo, la endotelina. Las células endoteliales también participan en la regulación de la coagulación, la angiogénesis, la proliferación y la apoptosis (123).

El NO, además de su acción vasodilatadora, impide la agregación y la adhesión de las plaquetas y ejerce acción antiproliferativa en las células musculares lisas, también limita la oxidación de las LDL y disminuye la actividad de las especies reactivas del oxígeno, por medio de diversas vías. Cuando el endotelio sufre un daño mecánico, sus células endoteliales producen prostaglandinas, estas actúan de forma sinérgica con el NO, en sus con efectos antiagregantes y vasodilatadores. Esto previene el desarrollo de cambios patológicos como hipertensión, lesiones ateroscleróticas, trombos, etc., por lo tanto, alteraciones de la función endotelial contribuyen a la patogénesis y a la expresión clínica de la ECV (95,124).

Los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre la función endotelial se deben principalmente a la estimulación del NO por parte de estos. Estudios en los que midieron la dilatación mediada por flujo, que es la respuesta fisiológica medida como el aumento del diámetro del vaso tras la reanudación del flujo sanguíneo después de una isquemia transitoria, mostraron mejora en esta tras la ingesta de flavanoles presentes en el té (flavan-3-ol y epigallocatequina) (125–128) y en el cacao (129–132), tras la ingestión de bayas, ricas en

antocianinas (flavonoides) (133) como grosellas (134,135), extracto de uva (136,137) y arándanos (138). Los cítricos ricos en hesperidina (flavanona), como la naranja (139,140), los estilbenos como el resveratrol (141,142) y los polifenoles del café (143–145), también mejoraron la dilatación mediada por flujo.

Otros beneficios que han mostrado los compuestos fenólicos a este respecto son sobre la mejora del grosor íntima-media de la carótida, considerada una manifestación de la aterosclerosis subclínica (146). Se mostraron efectos en la mejora de la progresión de esta tras el consumo de zumo de pomelo (147) y de bergamota (148), así como de isoflavonas de la soja (149). Se ha visto que las catequinas del té (flavanol) (150) y los flavones de la mandarina (151), inhiben la invasión y proliferación de las células musculares lisas de la pared arterial, mecanismo que puede contribuir a frenar la formación de la lesión aterosclerótica.

#### *1.5.3.4. Sobre la presión arterial*

El NO es un potente causante de la relajación muscular de los vasos, por lo que la estimulación de la fosforilación de la NO sintasa endotelial por parte de los compuestos fenólicos podría ser el mecanismo de acción por el cual se han asociado con disminuciones de la presión arterial. Pero existen otros posibles mecanismos como la reducción de la relación entre la endotelina-1 circulante y el NO o la disminución de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (152,153).

Se ha visto que el té, y los flavonoides de este, presentan efectos en la reducción de la presión arterial (127,154,155), al igual que los flavan-3-oles del cacao (84,94,130,132,156–158), concretamente la quercetina (159,160). Las bayas, como los arándanos y las uvas, ricos en antocianidinas, proantocianidinas, catequinas y otros flavonoides (103,138,161–168), al igual que la granada, cuyo contenido en polifenoles está compuesto por antocianinas, catequinas, así como ácidos gálico y elágico, también han mostrado beneficios sobre la presión arterial (169–172), así como las frutas cítricas (pomelo y naranja), ricas en flavanonas (140,173).

Respecto al café, parece incrementar la presión arterial por efecto de la cafeína (174,175), sin embargo, en estudios donde la cafeína se consumía suplementada y no dentro de la matriz del alimento, la presión arterial se elevó en mayor medida. Esto puede sugerir que los polifenoles del café, principalmente ácidos clorogénicos (ácidos hidroxicinámicos) podrían limitar el efecto de la cafeína (176).

### 1.5.3.5. Sobre la actividad plaquetaria

Las plaquetas poseen un papel fundamental en la hemostasia y el mantenimiento de la integridad vascular, sin embargo, la desregulación de este proceso es un importante factor de riesgo para la ECV. Condiciones como la disfunción endotelial, alteraciones en el metabolismo lipídico, inflamación crónica, estrés oxidativo y un estado hipercoagulante, provocan esta desregulación de la actividad plaquetaria (177).

Se ha demostrado que los polifenoles pueden actuar bloqueando varios procesos bioquímicos en las plaquetas: inhibiendo la ciclooxigenasa, que sintetiza tromboxano A<sub>2</sub> (inductor de la agregación plaquetaria) (95,178,179), inhibiendo la adhesión de las plaquetas al colágeno (imprescindible para la interacción de las plaquetas con el endotelio), mediante el bloqueo de la activación dependiente del receptor de colágeno (180–182). Algunos de los compuestos que han demostrado efectos sobre la función plaquetaria son la quercetina, perteneciente a los flavonoles, el nobiletin, perteneciente a las flavonas (183), los flavan-3-oles del cacao (flavanoles) (129,184–187), y los flavonoides de las uvas (106,162,188–190). El resveratrol (estilbeno) también ha mostrado beneficios a este nivel (191,192), así como los polifenoles del café (193).

### 1.5.3.6. Sobre el perfil lipídico

Los polifenoles han demostrado efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico (84,94,194) factor fuertemente asociado con el RCV (195). Los mecanismos que confieren este efecto protector siguen sin estar esclarecidos (194). Podría ser debido a la relación entre TG y HDL, existe una relación inversa entre ambos que es resultado de la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que conduce al enriquecimiento de TG y al empobrecimiento de colesterol de las partículas HDL (196). También puede ser debido al aumento de la expresión y la producción de apolipoproteína A1, y la reducción de la oxidación de esta con un consecuente aumento del HDL. La apolipoproteína A1, el principal componente proteico de las HDL, desempeña un papel en el aumento del colesterol HDL (197,198). Otro de los posibles mecanismos es mediante la estimulación del sistema del NO endotelial, ya que el NO se ha relacionado con la disminución de la oxidación de las LDL (152,153,199).

Las bayas como fresas, frambuesas, moras, arándanos y uvas, han mostrado mejoras en el perfil lipídico atribuidos a sus concentraciones en flavonoides como antocianinas (105,133,162,168,200,201) y flavonoles como la miricetina (202). Las bayas también han mostrado efectos sobre la disminución de la oxidación del LDL-c (161,203).

Los flavanoles también están presentes en el té, principalmente como catequinas. Estos han mostrado disminución de los niveles de colesterol total (204), LDL (154,204) y LDL oxidado (205), TG (154,206), y de los ratios LDL/HDL (204,206) y colesterol total/HDL (207), así como aumento del HDL plasmático (154).

El consumo de cacao, rico en flavanoles (flavonoides) ha mostrado incrementos significativos del HDL asociados con incrementos de los metabolitos fenólicos del cacao en la orina (208,209), además de una disminución en los niveles de LDL oxidado (209).

La soja ha demostrado beneficios en el perfil lipídico debido a su contenido en isoflavonoides (flavonoides), principalmente, genisteína, daidzeína y gliciteína, como resultado se han encontrado disminución del LDL (210–212), TG y colesterol total (211).

Las flavanonas (flavonoides) presentes en la fruta cítrica bergamota (neoeriocitrin, neohesperidin, naringin), han mostrado reducción en los niveles de lípidos séricos (213), colesterol total, LDL, TG, e incremento del HDL (148). Otras flavanonas como la hesperidina mostraron incrementos en el HDL y reducciones del ratio LDL/HDL (214), así como las presentes en el zumo de granada (antocianinas) inhibieron la oxidación del LDL (215,216) y redujeron el colesterol total (217).

Compuestos derivados de los estilbenos como el resveratrol están presente en las uvas y el vino, los resultados de estudio de ingesta de estos compuestos, muestran aumentos en el HDL y disminución del LDL (117,218–224) y TG (116), en Apolipoproteína B, LDL oxidado y, LDL-oxidado/Apolipoproteína B ratio y aumentos en el ratio no-HDL colesterol (carga total de colesterol aterogénico)/ Apolipoproteína B (117,224), e inhibiendo la oxidación de las LDL (224–226).

Los lignanos presentes en las semillas de lino (secoisolariciresinoles) mostraron una reducción del ratio LDL/HDL cuando se comparaba con el grupo placebo (227).

Las nueces son ricas en ácidos fenólicos como ácido elágico (ácidos hidroxibenzoicos), pero también en grasas insaturadas (ácidos grasos oleico y linoleico). Estas han mostrado propiedades en la disminución del colesterol total y del LDL, no conociéndose claramente a qué compuestos son debidos estos beneficios (228,229).

El aceite de oliva es rico en ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos, ácidos hidroxifenilacéticos), lignanos y otros polifenoles (tirosoles,

principalmente). El consumo de este aceite rico en polifenoles vs. con bajo contenido, mostró que el primero tuvo la capacidad de mejorar el estado oxidativo del HDL, promoviendo una mayor estabilidad debido a una disminución de TG en su núcleo (230–233).

### *1.5.3.7. Sobre el metabolismo de la glucosa*

La alteración del metabolismo de la glucosa provoca un desequilibrio fisiológico con la aparición de la hiperglucemia y, posteriormente, de la DM. Numerosos estudios informan de los efectos antidiabéticos de los polifenoles, atribuyéndoles acciones como el retraso de la transferencia de glucosa del estómago al intestino delgado (234), la inhibición de la absorción de glucosa en el intestino (mediante inhibición de la  $\alpha$ -glucosidasa,  $\alpha$ -amilasa y la sacarasa) (92,235–238), también disminuyen el transporte intestinal de glucosa mediado por el transportador S-Glut-1 (234,236). Se han visto efectos sobre la disminución de la glucosa en sangre (145,217,239) y una mejora de la homeostasis de esta y de la sensibilidad a la insulina (130,240–244).

Además, se ha visto que las personas con una ingesta más elevada tanto de polifenoles totales en la dieta, como de flavonoides, se relacionan con una disminución del riesgo de desarrollo de DM (100,245,246). También se ha visto que confieren una protección sobre los daños inducidos por esta patología, como el daño renal (247–249).

### *1.5.3.8. Sobre la obesidad*

La obesidad contribuye de forma directa a la incidencia de factores de RCV como la dislipemia, DM o la hipertensión arterial, pero, además, también conduce al desarrollo de ECV y a la mortalidad por estas de manera independiente (250).

Se ha observado una relación inversa entre la ingesta de polifenoles y la pérdida de peso. Los estilbenos como el resveratrol (uvas y vino) reducen la adipogénesis y aumentan la apoptosis en los adipocitos maduros, además, inhiben los procesos de acumulación de grasa y estimulan las vías lipolíticas y oxidativas (251–253).

Los flavonoides desempeñan un papel clave en el control del peso debido a la regulación a la baja de una serie de adipocitoquinas proinflamatorias (254), por la mejora de la funcionalidad de los adipocitos y la oxidación de las grasas (255). Dentro de los flavonoides, las antocianinas, parecen reducir de manera significativa el peso corporal debido a la supresión de la síntesis lipídica, a la regulación de la adiponectina, que mejora la sensibilidad a la insulina, y a

la reducción de los niveles séricos de TG y leptina (256,257). Las catequinas del té pueden contribuir a la pérdida de peso debido a la inhibición de la absorción intestinal de grasas (204,258,259).

#### 1.5.3.9. Sobre el ácido úrico

La hiperuricemia es la condición de ácido úrico en la sangre que excede el rango normal y es reconocida como un factor de riesgo para la ECV (260–265).

Varios estudios han mostrado que los polifenoles podrían prevenir la hiperuricemia al inhibir la enzima responsable de la producción de ácido úrico (xantina oxidasa), aumentando la excreción de este y evitando su reabsorción en el riñón, y modulando la composición de la microbiota intestinal mejorando la excreción de ácido úrico por el intestino (266,267).

Dentro de los ácidos fenólicos, se ha demostrado que compuestos como el ácido cafeico (268,269), el ácido clorogénico (270), el ácido sinápico (271), el verbascósido (272,273) y el ácido ferúlico (267,274) disminuyen el ácido úrico sérico al inhibir la actividad de la xantina oxidasa. Por otra parte, el efecto antihiperuricémico del ácido cafeico puede deberse también a la excreción fraccionada de la actividad del urato (275). El café se asocia inversamente con las concentraciones séricas de ácido úrico, debido a su contenido en ácido clorogénico (ácidos hidroxicinámicos), que ha mostrado efectos inhibiendo la xantina oxidasa (276,277).

#### 1.5.4. Visión general/panorama actual

Los efectos de los polifenoles a nivel cardiovascular han sido ampliamente evaluados en estudios preclínicos (94,95). Sin embargo, el potencial preventivo a este nivel en humanos es más limitado (84). Los estudios de intervención humana son más reducidos, y en muchos casos su diseño presenta varias limitaciones. Están realizados a corto plazo, carecen de un control adecuado, presentan la limitación del desconocimiento de las biodisponibilidades de los polifenoles en el organismo por lo que las dosis utilizadas presentan una incierta relevancia fisiológica, y también es difícil conocer cuál es el compuesto específico que presenta la acción específica a nivel cardiovascular, dado que los alimentos presentan una diversidad de estos (76,94,278).

La evidencia epidemiológica de estudios que evalúen el RCV en relación al consumo de polifenoles es aún más limitada (92,96,98–100,279). Dado la gran variedad de compuestos fenólicos que existen, la mayoría de estudios se han centrado en alimentos ricos en estos, o en

## *Capítulo 1*

familias concretas, la más estudiada han sido los flavonoides. Solo unos pocos estudios han ido más allá, presentando resultados en algunos casos contradictorios. En estos estudios además de las asociaciones encontradas con los factores de RCV mencionadas, los polifenoles han mostrado beneficios en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (184,280–295), así como de mortalidad por esta causa (246,285,291,296–298).

Con el conocimiento actual, solo alimentos como el cacao y las aceitunas o el aceite de oliva virgen extra tienen una declaración de salud aprobada relacionada con el contenido de polifenoles (76,299).

Pese a los numerosos estudios realizados sobre este tema, dado el gran número de compuestos, y, por ende, sus variadas biodisponibilidades y mecanismos de acción, aún hay muchos puntos que necesitan ser esclarecidos.

*Capítulo 2 / Chapter 2*

---

*Objetivos / Objectives*



## Capítulo 2 / Chapter 2   Objetivos/Objectives

### 2.1. Objetivo general

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es valorar la relación entre la ingesta de polifenoles y RCV, así como sus biomarcadores, en pacientes con RCV elevado del ensayo PREDIMED-Plus.

### 2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1 Valorar la relación entre la ingesta total de polifenoles y las distintas clases y el RCV medido mediante las ecuaciones de riesgo de Framingham, Framingham-REGICOR y SCORE y, la escala *Life's Simple 7* en una población adulta con alto RCV.
- 2.2.2 Valorar la relación entre la ingesta total y las distintas clases y subclases de polifenoles y el ácido úrico sérico y, la hiperuricemia en una población adulta con alto RCV.
- 2.2.3 Establecer patrones de consumo de polifenoles y valorar su relación con el RCV en una población adulta con alto RCV.

### 2.3. Main objective

The main objective of this doctoral thesis is to assess the relationship between polyphenol intake and cardiovascular risk (CVR) and biomarkers of CVR in patients with high CVR in the PREDIMED-Plus trial.

### 2.4. Specific objectives

- 2.4.1 To assess the relationship between total polyphenol intake and the different classes, and CVR as measured by the Framingham, Framingham-REGICOR and SCORE risk equations and the Life's Simple 7 scale, in an adult population with high CVR.
- 2.4.2 To assess the relationship among total polyphenol intake and the different classes and subclasses, and serum uric acid and hiperuricemia, in an adult population with high CVR.
- 2.4.3 To derived polyphenol intake patterns and assess their relationship with CVR in an adult population with high CVR

## *Capítulo 3*

---

### *Plan de trabajo*



## Capítulo 3 Plan de trabajo

La presente tesis doctoral se ha realizado en las siguientes fases:

- 1) Generación de una base de datos a partir del cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ o Food Frequency Questionnaire) basal del PREDIMED-Plus que presente la estimación de la ingesta de polifenoles (mg/día) de todos los participantes según la composición de los diversos alimentos reportada por la base de datos *Phenol-Explorer*.
- 2) A partir de la información basal individual del PREDIMED-Plus se estima el RCV de cada participante mediante las ecuaciones *Framingham*, *Framingham-REGICOR*, *SCORE* y la escala *Life's Simple 7* y se evalúa su asociación con la ingesta total de polifenoles y las diversas clases. Este apartado ha dado lugar a una publicación en Revista Española de Cardiología (Engl Ed), cuyo título es "*Polyphenol intake and cardiovascular risk in the PREDIMED-Plus trial. A comparison of different risk equations*" (Factor de impacto = 6.975, Cuartil: 1, Área: Cardiac & Cardiovascular Systems) (ANEXO I).
- 3) Se ha llevado a cabo una estancia nacional de cuatro meses en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra (Pamplona, España) donde se ha profundizado en los conocimientos sobre el estudio PREDIMED-Plus y conocimientos en metodología epidemiológica.
- 4) Análisis de la asociación del consumo de polifenoles totales, sus clases y subclases, con los niveles de ácido úrico sérico y la hiperuricemia. Este apartado ha dado lugar a una publicación en *Journal of the American Heart Association*, cuyo título es "*Association among polyphenol intake, uric acid and hyperuricemia: a cross-sectional analysis in a population at high cardiovascular risk*" (Factor de impacto = 6.107, Cuartil: 2, Área: Cardiac & Cardiovascular Systems) (ANEXO II).
- 5) Se ha llevado a cabo una estancia internacional de tres meses en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Loma Linda (California, EEUU) para optar a la tesis doctoral con mención internacional donde se ha profundizado en los conocimientos sobre ensayos clínicos en nutrición. Además, se ha llevado a cabo una publicación en *Advances in Nutrition*, cuyo título es *A Scoping Review of the Environmental Impacts and Nutrient Composition of Plant-Based Milks*. (Factor de impacto = 11.567, Decil: 1, Área: Nutrition & Dietetics).
- 6) Establecimiento de patrones de polifenoles, mediante dos metodologías diferentes: Análisis factorial y análisis clúster, teniendo en cuenta las diferencias por sexo y su relación con el RCV.



## *Capítulo 4*

---

### *Estudio PREDIMED-Plus*



## Capítulo 4 Estudio PREDIMED-Plus

### 4.1. Diseño del estudio

La presente tesis doctoral se enmarca dentro del ensayo PREvención con Dieta MEDiterránea-Plus (PREDIMED-Plus) (300–303). Se trata de un ensayo multicéntrico aleatorizado de prevención primaria, de grupos paralelos, de 6 años de duración y 2 de seguimiento, que se está llevando a cabo actualmente en 23 centros de reclutamiento españoles (universidades, hospitales e institutos de investigación) (Figura 4).

El objetivo del ensayo PREDIMED-Plus es determinar el efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en un patrón de dieta mediterráneo hipocalórico, actividad física y soporte conductual, en comparación con consejos únicamente sobre dieta mediterránea sin reducción calórica, siguiendo los cuidados sanitarios habituales para la prevención cardiovascular.

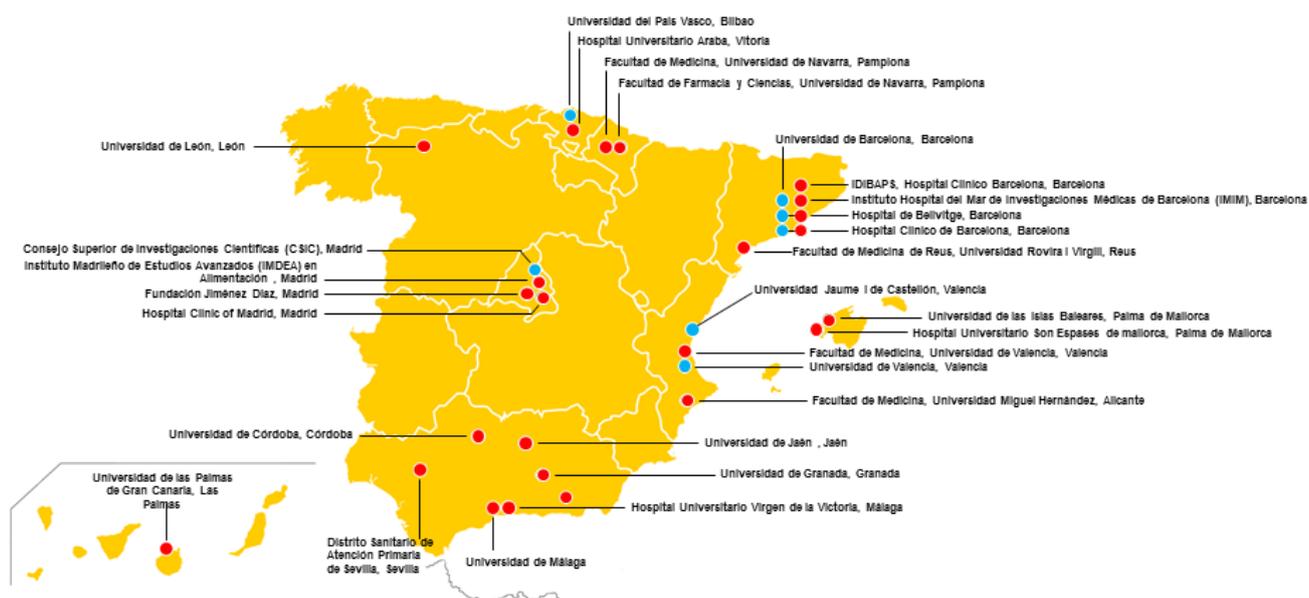


Figura 4. Centros reclutadores del ensayo PREDIMED-Plus. (Fuente: Protocolo PREDIMED-Plus)

Los criterios de inclusión de los participantes fueron edades de entre 60 y 75 años para mujeres, y hombres de entre 55 y 75 años, con un índice de masa corporal (IMC) de entre 27,0 y 40,0 kg/m<sup>2</sup> y que cumplieran al menos tres criterios de síndrome metabólico según la definición armonizada actualizada de la *International Diabetes Federation, the American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute* (33). Además de eso no debían padecer ECV en el momento de la inscripción.

Se contactó con un total de 9.677 personas que fueron entrevistadas en tres visitas de selección. De estas, 6.874 se consideraron elegibles para el estudio y se incluyeron en el ensayo. Aquellos participantes que aceptaron ser incluidos fueron aleatorizados 1:1 en dos grupos. La aleatorización se realizó de manera informatizada y, estratificada por sexo, edad (<65, 65-70, >70) y centro. Se llevó a cabo de manera ciega para todo el personal y para los investigadores principales de cada centro. Los cónyuges de los participantes que deseaban pertenecer al mismo grupo fueron aleatorizados juntos.

Tabla 2. Recogida de datos durante las visitas anuales de seguimiento del ensayo PREDIMED-Plus.

	Evaluación previa			INICIO	6M	AÑO1	AÑO2	AÑO3	AÑO4	AÑO5	AÑO6
	S1	S2	S3								
1. CUESTIONARIO DE ELEGIBILIDAD	X										
2. REGISTRO DE ALIMENTOS (3 DÍAS)	e		r								
3. MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS*	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. CUESTIONARIO GENERAL				X							
5. 137-ítem FFQ			X		X	X	X	X	X	X	X
6. CUESTIONARIO DIETA MEDITERRÁNEA (17/14-ítems)**				X	X	X	X	X	X	X	X
7. CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA ‡	e†		r†	X	X	X	X	X	X	X	X
8. TEST DE LA SILLA (Evaluación actividad física)				X	X	X	X	X	X	X	X
9. ACELEROMETRÍA			e	X	X	X	X	X	X	X	X
10. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO					X	X	X	X	X	X	X
11. ELECTROCARDIOGRAMA					X	X	X	X	X	X	X
12. MEDICIONES DE TENSIÓN ARTERIAL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
13. RECOGIDA DE MUESTRA DE SANGRE				X	X	X		X		X	
14. RECOGIDA DE ORINA MATUTINA				X	X	X		X		X	
15. RECOGIDA DE UÑAS				X		X		X		X	
16. PRUEBAS COGNITIVO-NEUROPSICOLÓGICAS †			X				X		X		X
17. CUESTIONARIOS CLÍNICO-PSICOPATOLÓGICOS €	e		X			X	X	X	X	X	X
18. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA ≈	e		X			X		X		X	

S: Visita de selección; FFQ: Cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos; M: mes; e: Entrega; r: Recogida. \*Las mediciones antropométricas incluyen: peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera. ‡Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota en su versión reducida, y los cuestionarios PAR-Q, RAPA (RAPA1 y RAPA2) y el de preguntas de sedentarismo del NHS; †Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota largo. \*\*Se trata de cuestionarios breves de adhesión a Dieta Mediterránea. En el grupo control se utiliza el mismo cuestionario que se usó en PREDIMED (Schroeder et al, 2011) y que tiene 14 ítems. En el grupo de intervención intensiva se utiliza el cuestionario de Dieta Mediterránea hipocalórica que tiene 17 ítems. †Mini-Mental State Examination, test del reloj, fluencia verbal semántica y fonológica (animales + P), dígitos (batería WAIS-III) directos e inversos y test del trazo. €Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso y criterios diagnósticos TCA. ≈Cuestionario de salud SF-36.

De esta manera se asignaron 3406 participantes al grupo intervención y 3468 al grupo control. Se llevó a cabo una intervención intensiva de pérdida de peso basada en una dieta mediterránea hipocalórica, promoción de la actividad física y apoyo conductual. El grupo control

recibió la atención habitual, incluida la recomendación de seguir una dieta mediterránea sin restricciones energéticas, sin ningún consejo para aumentar la actividad física.

La frecuencia de contacto con los participantes fue de 3 veces al mes durante el primer año y 2 veces al mes durante los años 2 a 6, para el grupo de intervención. En el caso del grupo control fue de dos veces al año. Además de esto, a todos ellos se les realizaba un chequeo anual (Tabla 2).

### 4.2. Aspectos éticos

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito (ANEXO III), y el protocolo y los procedimientos del estudio fueron aprobados según las normas éticas de la Declaración de Helsinki por todas las instituciones participantes. Los datos personales fueron codificados y anonimizados para cumplir con lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos (Reglamento (UE) 2016/679, 2016) y previo a la publicación de dicha ley se cumplió con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, 1999).

El ensayo fue registrado en el International Standard Randomized Controlled Trial (ISRCTN89898870).

### 4.3. Recogida de datos y variables

Se recogieron datos sobre la edad, el sexo, el nivel educativo, las medidas antropométricas, los hábitos alimentarios y el estilo de vida, así como muestras sanguíneas para análisis bioquímicos al inicio del estudio. La información relativa a los hábitos sociodemográficos y de estilo de vida, los antecedentes médicos individuales y familiares (ECV), el hábito de fumar, las enfermedades (DM, nefropatía, etc.) y el uso de medicamentos, se evaluó mediante cuestionarios autodeclarados.

Las evaluaciones antropométricas (peso, altura, perímetro de la cintura) se midieron según el protocolo estandarizado del PREDIMED-Plus. El IMC (Índice de Masa Corporal) se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m<sup>2</sup>). La presión arterial (mmHg)

se midió por triplicado con un oscilómetro semiautomático validado (Omron HEM-705CP) en posición sentada.

La actividad física se evaluó mediante el Cuestionario Corto de Actividad Física de Regicor validado (304) y se utilizó la versión española validada del cuestionario *Nurses' Health Study* para evaluar el comportamiento sedentario (305). La versión corta del cuestionario REGICOR se centra en la actividad realizada en el tiempo libre y abarca cuatro dimensiones: el tipo de actividad, la frecuencia, la duración y la intensidad a través de seis preguntas de dos partes. Proporciona una estimación del gasto energético en equivalentes metabólicos para realizar una tarea (MET o *Metabolic Equivalent of Task*).

La adherencia a una dieta mediterránea de energía reducida se evaluó con un cuestionario de 17 ítems (17-item erMedDiet) que es una versión modificada del cuestionario previamente validado utilizado en el ensayo PREDIMED. Dietistas registrados del estudio administraron el cuestionario erMedDiet de 17 ítems (306).

Los análisis bioquímicos (TG (mg/dl), colesterol total (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), glucosa plasmática en ayunas (mg/dl), ácido úrico sérico (mg/dl), creatinina (mg/dl)) se realizaron con muestras de sangre en ayunas durante la noche por métodos enzimáticos estándar. El colesterol LDL (mg/dl) se calculó mediante la fórmula de Friedewald, siempre que los TG tuvieran valores  $\leq 300$  mg/dl.

#### 4.4. Metodología general

##### 4.4.1. Selección de participantes

Para los análisis de la presente tesis doctoral se utilizaron los datos del inicio del estudio (visita basal). Después de excluir a los participantes con datos faltantes sobre la dieta y, aquellos con ingestas de energía total fuera de los límites predefinidos ( $< 500$  y  $> 3.500$  kcal/día en mujeres y,  $< 800$  y  $> 4.000$  kcal/día en hombres) (307), 6.633 participantes fueron incluidos en los análisis (Figura 5). Los datos se analizaron utilizando la base de datos PREDIMED-Plus disponible con fecha 12 de marzo de 2019.

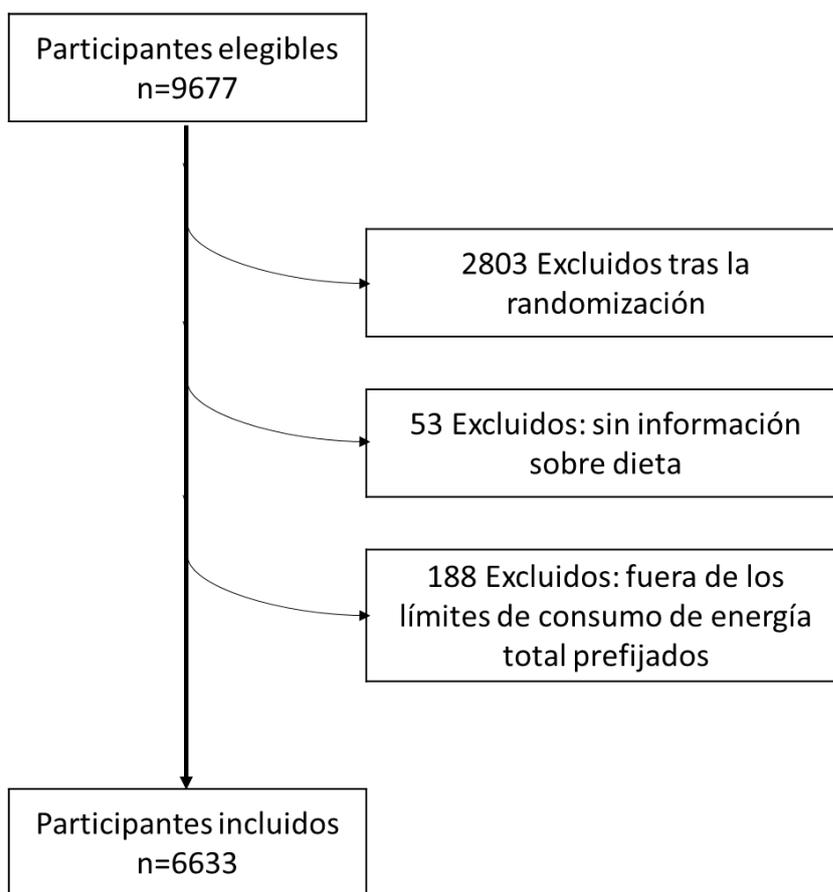


Figura 5. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en los análisis al comienzo del estudio

#### 4.4.2. Estimación de polifenoles dietéticos

Dietistas/nutricionistas evaluaron la ingesta dietética media de un año mediante un FFQ semi-cuantitativo de 143 ítems (ANEXO IV) (308), previamente validado en la población española (309,310).

A partir del mismo, se seleccionaron los alimentos que contenían polifenoles y la ingesta de estos se calculó en miligramos por día, utilizando los datos de consumo de alimentos del FFQ y el contenido de polifenoles de cada alimento contenido en la base de datos *Phenol-Explorer* (81).

Para la estimación de la ingesta de polifenoles se han utilizado equivalentes de agliconas, en lugar de considerar la cantidad total de especies químicas individuales de polifenoles (glucósidos, glucurónidos, etc.) reportadas para cada alimento. De esta manera se considera la parte activa del compuesto, la aglicona, para no sobreestimar la ingesta. Este procedimiento, además, estandariza los datos de los resultados de diferentes métodos analíticos y facilita las comparaciones entre estudios (311).

La base de datos *Phenol-Explorer* contiene información sobre la concentración de polifenoles obtenida tanto por métodos analíticos de cromatografía como de cromatografía tras hidrólisis y cromatografía líquida de alto rendimiento (81). No se aplicaron factores de retención en el cálculo de la cantidad de polifenoles ingeridos.

Los valores de ingesta de polifenoles se ajustaron a la ingesta energética total según el método de residuales de Willett (312), para asegurar que la ingesta de polifenoles no esté correlacionada con la ingesta energética total. Tras esto, se clasificaron en quintiles específicos por sexo.

Se estimó la ingesta de polifenoles totales y 5 clases (ver Figura 2; Capítulo 1):

- La clase de los flavonoides, compuesta por las subclases: antocianinas, chalconas, dihidrochalconas, dihidroflavonoles, flavan-3-oles, flavanonas, flavonas, flavonoles, isoflavonoides y proantocianidinas;
- Estilbenos;
- Lignanós;
- La clase de los ácidos fenólicos, que se compone de los ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos, ácidos hidroxifenilacéticos y ácidos hidroxifenilpropanoicos;
- Y, la clase de otros polifenoles, que incluye, los alquilmtoxifenoles, alquilfenoles, furanocumarinas, hidroxibenzaldehídos, hidroxibenzoquetonas, hidroxicumarinas, metoxifenoles, naftoquinonas, tirosoles y la subclase otros polifenoles

## Capítulo 5

---

*Ingesta de polifenoles y RCV en el ensayo  
PREDIMED-Plus. Una comparación de diferentes  
ecuaciones de riesgo.*



## Capítulo 5 Ingesta de polifenoles y RCV en el ensayo PREDIMED-Plus. Una comparación de diferentes ecuaciones de riesgo.

### 5.1. Metodología: Estimación del RCV y análisis estadístico

Se estimó el RCV utilizando las ecuaciones de *Framingham* (39), *Framingham-REGICOR* (40), *SCORE* (41) y, la escala *Life's Simple 7* (42). En la Tabla 1 (Capítulo 1), se pueden ver las variables que tiene en cuenta cada escala, así como las unidades empleadas. La ecuación *SCORE* incluye la edad, el sexo, el colesterol total (mmol/l), el hábito de fumar (actual/no fumador) y la presión arterial sistólica (PAS) (mmHg). *Framingham-REGICOR* incluye el colesterol total en mg/dL y, además de lo anterior que incluye *SCORE*, la presión arterial diastólica (PAD), el colesterol HDL (mg/dl) y la DM. *Framingham* incluye las mismas variables que *Framingham-REGICOR*, excepto la PAD, y esta ecuación distingue entre PAS con tratamiento y PAS sin tratamiento. *Life's simple 7* puntúa favorablemente (+1 punto) siete hábitos saludables: IMC<25 kg/m<sup>2</sup>, no fumar, dieta saludable (≥12 puntos en el cuestionario erMedDiet de 17 ítems), actividad física (≥500 MET.h/semana), colesterol total ≤200 mg/dl, presión arterial (PAS≤120 y PAD≤80) y glucosa plasmática en ayunas ≤100 mg/dl.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para definir las características de los participantes. Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE) y, la prevalencia se expresa como frecuencia (nº) y porcentaje (%). La correlación entre las escalas se evaluó con correlaciones de Pearson por pares.

Se realizaron modelos de regresión lineal utilizando el RCV estimado (*Framingham*, *SCORE*, *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7*) como variable dependiente y, la ingesta total de polifenoles y de sus clases, en quintiles, como variable independiente. Se evaluaron las ecuaciones de riesgo originales y, posteriormente se eliminaron uno a uno los factores de RCV incluidos (colesterol total, tabaquismo, PA, DM y colesterol HDL), y en el caso de la escala *Life's Simple 7*, la actividad física, el IMC, la dieta saludable y la glucosa plasmática en ayunas. Todos los modelos de regresión se estratificaron por sexo y, se ajustaron por centro de reclutamiento, grupo de intervención y aleatorización en pareja. Los valores se muestran como coeficientes beta ( $\beta$ ) e intervalos de confianza (IC) del 95%.

5.2. Resultados

La Tabla 3 muestra las principales características de los 6.633 participantes del estudio PREDIMED-Plus, según los quintiles de ingesta total de polifenoles en la dieta. Los participantes incluidos en el quinto quintil de ingesta de polifenoles eran principalmente hombres, con la mayor puntuación en el cuestionario erMedDiet de 17 ítems y, una mayor actividad física e ingesta dietética de energía que en los otros quintiles. Además, los participantes del quinto quintil tenían menos DM.

Tabla 3. Características basales de los participantes en cada quintil de ingesta de polifenoles totales.

	Ingesta de polifenoles totales (mg/día)					P valor
	Quintil 1 (≤ 402,7)	Quintil 2 (403,0 - 507,8)	Quintil 3 (507,8 - 620,7)	Quintil 4 (620,7 - 786,5)	Quintil 5 (≥ 786,6)	
n	1327	1327	1326	1327	1326	
Media±DE (mg/día)	324,7 ± 58,0	455,9 ± 30,6	561,8 ± 32,1	699,2 ± 46,3	994,0 ± 216,0	
Edad (años)	65,3	65,1	65,1	65,0	65,1	0,890
Sexo (mujeres, %)	711 (53,6)	676 (50,9)	674 (50,8)	597 (45,0)	551 (41,6)	<0,001
Actividad física (METs-h/semana)	38,5 ± 36,7	40,3 ± 33,3	42,5 ± 38,6	44,6 ± 40,5	46,5 ± 41,0	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,8 ± 3,5	32,5 ± 3,5	32,6 ± 3,5	32,6 ± 3,5	32,2 ± 3,3	0,300
Fumadores (n, %)	163 (12,3)	176 (13,7)	155 (11,7)	159 (12,0)	168 (12,7)	0,760
Consumo de alcohol (g/día)	7,0 ± 11,6	8,1 ± 11,8	10,4 ± 13,5	13,5 ± 16,2	16,2 ± 18,8	<0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	139,9 ± 17,6	139,9 ± 16,7	139,3 ± 16,3	139,8 ± 16,9	139,3 ± 16,6	0,028
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,3 ± 10,2	80,5 ± 9,8	81,0 ± 9,7	81,0 ± 10,0	81,3 ± 9,9	0,500
Tratamiento antihipertensivo (n, %)	1017 (76,6)	1038 (78,2)	1031 (77,8)	1029 (77,5)	1038 (78,3)	0,830
HDL	47,7 ± 11,5	47,7 ± 11,8	48,3 ± 12,0	48,7 ± 11,9	48,1 ± 11,9	0,160
Colesterol total (mg/dl)	196,5 ± 38,2	196,4 ± 38,2	195,8 ± 37,7	197,5 ± 36,4	198,0 ± 38,4	0,580
Tratamiento hipolipemiente (n, %)	700 (52,8)	684 (51,5)	686 (51,7)	663 (50,0)	674 (50,8)	0,820
Diabetes mellitus (sí, %)	378 (28,5)	394 (29,7)	386 (29,1)	366 (27,6)	301 (22,7)	<0,001
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)	113,7 ± 30,4	115,3 ± 32,2	113,4 ± 29,2	113,0 ± 26,5	112,0 ± 26,7	0,060
Ácido úrico sérico (mg/dl)	6,0 ± 1,5	5,9 ± 1,4	6,0 ± 1,5	6,0 ± 1,5	6,1 ± 1,4	0,062
Hiperuricemia (sí, %)	482 (36,3)	474 (35,7)	483 (36,4)	513 (38,7)	502 (37,9)	0,498
Nefropatía (sí, %)	78 (6,0)	77 (5,8)	79 (6,0)	83 (6,3)	63 (4,8)	0,521
Tratamiento hiperuricemia (sí, %)	95 (7,5)	101 (8,0)	81 (6,4)	86 (6,8)	73 (5,8)	0,194
Historia familiar de ECV (n, %)	539 (41,7)	545 (41,9)	539 (41,3)	535 (41,3)	539 (41,4)	0,990
17-item erMedDiet (≥12 puntos)	104 (7,8)	150 (11,3)	191 (14,4)	208 (15,7)	273 (20,6)	<0,001
Ingesta de energía total (kcal/día)	1971 ± 460	2207 ± 469	2351 ± 482	2523 ± 482	2773 ± 501	<0,001
Ingesta de frutas y vegetales (g/día)	501 ± 180	623 ± 193	690 ± 224	759 ± 261	830 ± 332	<0,001
Ingesta de carne (g/día)	138 ± 57	145 ± 58	149 ± 57	152 ± 58	154 ± 57	0,917
Ingesta de pescado (g/día)	91 ± 46	97 ± 46	102 ± 46	108 ± 46	111 ± 49	0,156

Las cuatro puntuaciones se correlacionaron de forma estadísticamente significativa (Tabla 4): los coeficientes fueron positivos entre *Framingham* y *Framingham-REGICOR*, *Framingham* y *SCORE* y, entre *Framingham-REGICOR* y *SCORE*, ya que todos ellos miden

porcentaje de RCV. Para cada una de las ecuaciones de riesgo con *Life's Simple 7*, las correlaciones fueron negativas ya que se mide RCV frente a salud cardiovascular óptima.

Tabla 4. Correlaciones de Pearson por pares entre las escalas.

	<i>Framingham-REGICOR</i>	<i>SCORE</i>	<i>Life's Simple 7</i>
<i>Framingham</i>	0,849*	0,731*	-0,309*
<i>Framingham-REGICOR</i>	-	0,602*	-0,333*
<i>SCORE</i>	-	-	-0,249*

\*Valores estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ )

Las asociaciones entre la ingesta dietética de polifenoles ajustada a la energía y el RCV para las diferentes ecuaciones de riesgo se muestran en la Tabla 5. La ingesta total de polifenoles y flavonoides, sólo se asoció directa y significativamente con la escala *Life's Simple 7*. Respecto al quintil 1 de ingesta total de polifenoles, los participantes en el quintil 5 mostraron una mejora de la salud cardiovascular del 10% ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,10$ ; IC95%, 0,04-0,17). En el caso de los participantes en el Q5 de ingesta de flavonoides, la mejora de la salud cardiovascular fue del 17% ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,17$ ; IC 95%, 0,10-0,24). Del mismo modo, la ingesta Q5 de lignanos (en relación con Q1) se asoció con un aumento del riesgo de muerte cardiovascular del 48% (*SCORE*:  $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,48$ ; IC 95%, 0,25-0,71) y, con un aumento de la salud cardiovascular del 23% (*Life's Simple 7*:  $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,23$ ; IC 95%, 0,16-0,30). La ingesta en el Q5 de estilbenos se asoció con un aumento del 38% en el riesgo de muerte cardiovascular (*SCORE*:  $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,38$ ; IC 95%, 0,15-0,62) y, la ingesta de ácidos fenólicosen con un aumento del 191% del riesgo total de ECV (*Framingham*:  $\beta_{Q5vs.Q1} = 1,91$ ; IC 95%, 0,76-3,06) y, con un aumento del 27% del riesgo coronario (*Framingham-REGICOR*:  $\beta_{Q5vs.Q1} = 0,27$ ; IC 95%, 0,00- 0,54). La ingesta de otros polifenoles se asoció significativamente en *Framingham* ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -1,22$ ; IC 95%, -2,37 a -0,07) y *SCORE* ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0,32$ ; IC 95%, -0,55 a -0,08), disminuyendo el riesgo total de ECV en un 122% y el riesgo coronario en un 8%, respectivamente.

Table 5. Asociaciones entre el consumo de polifenoles y las escalas de RCV estratificadas por sexo en el ensayo PREDIMED-Plus.

Consumo de polifenoles	Framingham (Quintil 5 vs. Quintil 1)			Framingham-REGICOR (Quintil 5 vs. Quintil 1)		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
Flavonoides	-0,71 (-1,86; 0,43) (p=0,222)	-0,02 (-1,61; 1,57) (p=0,980)	<b>-1,52 (-2,57; -0,47) (p=0,005)</b>	-0,13 (-0,39; 0,14) (p=0,344)	0,17 (-0,24; 0,57) (p=0,418)	<b>-0,45 (-0,71; -0,19) (p=0,001)</b>
Lignanós	0,56 (-0,59; 1,71) (p=0,341)	1,41 (-0,18; 3,00) (p=0,083)	-0,31 (-1,37; 0,74) (p=0,558)	0,04 (-0,23; 0,31) (p=0,773)	0,40 (-0,01; 0,80) (p=0,054)	<b>-0,34 (-0,60; -0,08) (p=0,009)</b>
Estilbenos	0,15 (-1,00; 1,30) (p=0,798)	0,97 (-0,62; 2,56) (p=0,231)	-0,65 (-1,70; 0,41) (p=0,230)	-0,1 (-0,36; 0,17) (p=0,472)	0,25 (-0,15; 0,66) (p=0,218)	<b>-0,47 (-0,73; -0,21) (p&lt;0,001)</b>
Ácidos fenólicos	<b>1,91 (0,76; 3,06) (p=0,001)</b>	<b>2,79 (1,20; 4,37) (p=0,001)</b>	0,85 (-0,20; 1,90) (p=0,114)	<b>0,27 (0,00; 0,54) (p=0,047)</b>	0,38 (-0,02; 0,79) (p=0,063)	0,13 (-0,13; 0,39) (p=0,340)
Otros polifenoles	<b>-1,22 (-2,37; -0,07) (p=0,038)</b>	-0,75 (-2,34; 0,84) (p=0,353)	<b>-1,79 (-2,84; -0,73) (p=0,001)</b>	-0,17 (-0,44; 0,09) (p=0,202)	0,08 (-0,32; 0,49) (p=0,688)	<b>-0,46 (-0,72; -0,20) (p=0,001)</b>
Polifenoles totales	-0,13 (-1,28; 1,02) (p=0,823)	0,97 (-0,62; 2,56) (p=0,230)	<b>-1,40 (-2,45; -0,35) (p=0,009)</b>	-0,02 (-0,29; 0,25) (p=0,879)	<b>0,42 (0,01; 0,82) (p=0,043)</b>	<b>-0,50 (-0,76; -0,24) (p&lt;0,001)</b>
Consumo de polifenoles	SCORE (Quintil 5 vs. Quintil 1)			Life's Simple 7 (Quintil 5 vs. Quintil 1)		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
Flavonoides	0,12 (-0,12; 0,35) (p=0,328)	0,31 (-0,05; 0,68) (p=0,088)	-0,12 (-0,36; 0,12) (p=0,335)	<b>0,17 (0,10; 0,24) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,18 (0,09; 0,27) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,23 (0,13; 0,33) (p&lt;0,001)</b>
Lignanós	<b>0,48 (0,25; 0,71) (p=0,000)</b>	<b>0,73(0,37; 1,09) (p&lt;0,001)</b>	0,19 (-0,05; 0,43) (p=0,128)	<b>0,23 (0,16; 0,30) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,23 (0,14;0,33) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,28 (0,18; 0,38) (p&lt;0,001)</b>
Estilbenos	<b>0,38 (0,15; 0,62) (p=0,001)</b>	<b>0,64 (0,28; 1,00) (p&lt;0,001)</b>	0,13 (-0,12; 0,37) (p=0,314)	0,03 (-0,04; 0,10) (p=0,220)	-0,04 (-0,14; 0,05) (p=0,366)	<b>0,13 (0,03; 0,24) (p=0,009)</b>
Ácidos fenólicos	0,02 (-0,22; 0,25) (p=0,899)	-0,01 (-0,37; 0,35) (p=0,949)	0,03 (-0,21; 0,27) (p=0,813)	-0,03 (-0,10; 0,03) (p=0,191)	-0,06(-0,16; 0,03) (p=0,169)	-0,03 (-0,13; 0,07) (p=0,605)
Otros polifenoles	<b>-0,32 (-0,55; -0,08) (p=0,008)</b>	-0,30 (-0,66; 0,06) (p=0,102)	<b>-0,32 (-0,56; -0,08) (p=0,010)</b>	<b>0,06 (-0,01; 0,12) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,11 (0,02; 0,21) (p=0,015)</b>	<b>0,19 (0,09; 0,29) (p&lt;0,001)</b>
Polifenoles totales	0,10 (-0,13; 0,34) (p=0,384)	0,29 (-0,70; 0,65) (p=0,114)	-0,13 (-0,37; 0,12) (p=0,300)	<b>0,10 (0,04; 0,17) (p&lt;0,001)</b>	<b>0,11 (0,01; 0,20) (p=0,024)</b>	<b>0,20 (0,10; 0,30) (p&lt;0,001)</b>

La tabla muestra la diferencia media ajustada en las puntuaciones de RCV para el 5º frente al 1º quintil de ingesta de polifenoles y la p de tendencia. Los resultados de los modelos de regresión lineal multivariable están ajustados por el centro de reclutamiento, el grupo de intervención y aleatorización en pareja. Los resultados resaltados en negritas son aquellos estadísticamente significativos (p<0,05).

Tabla 6. Análisis de sensibilidad para la asociación entre el consumo de polifenoles y las escalas de RCV estratificadas por sexo.

		Framingham Quintil 5 vs. Quintil 1			Framingham-REGICOR Quintil 5 vs. Quintil 1			SCORE Quintil 5 vs. Quintil 1			Life's Simple 7 Quintil 5 vs. Quintil 1		
		Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
Flavonoides	Original	-0,71 (-1,86; 0,43)	-0,02 (-1,61; 1,57)	<b>-1,52 (-2,56; -0,47)</b>	-0,13 (-0,39; 0,14)	0,17 (-0,24; 0,57)	<b>-0,45 (-0,71; -0,19)</b>	0,12 (-0,12; 0,35)	0,31 (-0,05; 0,68)	-0,12 (-0,36; 0,12)	<b>0,17 (0,10; 0,24)</b>	<b>0,16 (0,07; 0,26)</b>	<b>0,17 (0,08; 0,27)</b>
	Sin colesterol total	-0,84 (-2,11; 0,44)	-0,15 (-1,88; 1,59)	<b>-1,69 (-2,83; -0,55)</b>	-0,21 (-0,55; 0,14)	-0,03 (-0,52; 0,46)	<b>-0,42 (-0,68; -0,16)</b>	0,12 (-0,14; 0,38)	0,35 (-0,06; 0,75)	-0,16 (-0,42; 0,10)	<b>0,18 (0,12; 0,23)</b>	<b>0,17 (0,09; 0,25)</b>	<b>0,18 (0,09; 0,26)</b>
	Sin presión arterial	-0,51 (-1,31; 0,29)	-0,35 (-1,45; 0,76)	<b>-0,71 (-1,20; -0,22)</b>	-0,08 (-0,31; 0,14)	0,12 (-0,22; 0,45)	<b>-0,30 (-0,47; -0,13)</b>	0,08 (-0,03; 0,20)	0,16 (-0,02; 0,34)	-0,02 (-0,13; 0,09)	<b>0,16 (0,10; 0,22)</b>	<b>0,16 (0,07; 0,25)</b>	<b>0,16 (0,06; 0,25)</b>
	Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	-0,01 (-0,98; 0,96)	0,54 (-0,78; 1,86)	-0,64 (-1,41; 0,14)	0,03 (-0,20; 0,26)	0,25 (-0,10; 0,60)	<b>-0,20 (-0,39; -0,02)</b>	-	-	-	<b>0,15 (0,09; 0,21)</b>	<b>0,16 (0,08; 0,25)</b>	<b>0,13 (0,05; 0,22)</b>
	Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06 (0,00; 0,12)	0,06 (-0,03; 0,14)	0,07 (-0,03; 0,16)
Lignanos	Original	0,56 (-0,59; 1,71)	1,41 (-0,18; 3,00)	-0,31 (-1,37; 0,74)	0,04 (-0,23; 0,31)	0,40 (-0,01; 0,80)	<b>-0,34 (-0,06; -0,08)</b>	0,48 (0,25; 0,71)	<b>0,73 (0,37; 1,09)</b>	0,19 (-0,05; 0,43)	<b>0,23 (0,16; 0,30)</b>	<b>0,27 (0,18; 0,36)</b>	<b>0,18 (0,08; 0,28)</b>
	Sin colesterol total	0,60 (-0,68; 1,88)	1,39 (-0,35; 3,13)	-0,21 (-1,35; 0,94)	0,03 (-0,32; 0,37)	0,34 (-0,15; 0,83)	<b>-0,30 (-0,56; -0,03)</b>	<b>0,55 (0,29; 0,81)</b>	<b>0,83 (0,43; 1,23)</b>	0,22 (-0,04; 0,48)	<b>0,22 (0,16; 0,28)</b>	<b>0,25 (0,17; 0,33)</b>	<b>0,18 (0,10; 0,27)</b>
	Sin presión arterial	-0,27 (-1,07; 0,54)	-0,08 (-1,19; 1,02)	-0,41 (-0,90; 0,08)	-0,08 (-0,31; 0,15)	0,12 (-0,22; 0,45)	<b>-0,29 (-0,46; -0,12)</b>	<b>0,16 (0,05; 0,28)</b>	<b>0,22 (0,05; 0,40)</b>	0,08 (-0,04; 0,19)	0,04 (-0,02; 0,11)	<b>0,29 (0,21; 0,38)</b>	<b>0,19 (0,10; 0,28)</b>
	Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	0,32 (-0,65; 1,29)	0,67 (-0,65; 1,99)	-0,06 (-0,84; 0,72)	0,00 (-0,23; 0,22)	0,21 (-0,14; 0,57)	<b>-0,24 (-0,43; -0,06)</b>	-	-	-	<b>0,21 (0,15; 0,27)</b>	<b>0,25 (0,17; 0,33)</b>	<b>0,15 (0,07; 0,24)</b>
	Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,07 (0,00; 0,13)	0,09 (0,00; 0,17)	0,04 (-0,05; 0,13)
Estilbenos	Original	0,15 (-1,00; 1,30)	0,97 (-0,62; 2,56)	-0,65 (-1,70; 0,41)	-0,10 (-0,36; 0,17)	0,25 (-0,15; 0,66)	<b>-0,47 (-0,73; -0,21)</b>	<b>0,38 (0,15; 0,62)</b>	<b>0,64 (0,28; 1,00)</b>	0,13 (-0,12; 0,37)	0,03 (-0,04; 0,10)	-0,02 (-0,11; 0,07)	0,08 (-0,02; 0,18)
	Sin colesterol total	-0,47 (-1,75; 0,81)	0,38 (-1,35; 2,12)	<b>-1,23 (-2,38; -0,08)</b>	-0,32 (-0,66; 0,03)	-0,11 (-0,60; 0,38)	<b>-0,50 (-0,76; -0,23)</b>	<b>0,34 (0,07; 0,60)</b>	<b>0,62 (0,21; 1,02)</b>	0,06 (-0,20; 0,32)	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b>	0,02 (-0,06; 0,10)	<b>0,13 (0,04; 0,21)</b>
	Sin presión arterial	-0,19 (-0,99; 0,62)	0,23 (-0,87; 1,33)	<b>-0,53 (-1,03; -0,04)</b>	-0,14 (-0,37; 0,09)	0,10 (-0,24; 0,43)	<b>-0,38 (-0,55; -0,21)</b>	<b>0,18 (0,07; 0,30)</b>	<b>0,34 (0,16; 0,51)</b>	0,04 (-0,07; 0,15)	0,04 (-0,02; 0,11)	0,01 (-0,08; 0,10)	0,07 (-0,02; 0,17)
	Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	0,03 (-0,94; 1,00)	0,22 (-1,10; 1,53)	-0,11 (-0,90; 0,67)	-0,10 (-0,33; 0,13)	0,07 (-0,28; 0,42)	<b>-0,28 (-0,47; -0,09)</b>	-	-	-	0,04 (-0,02; 0,10)	0,08 (-0,01; 0,16)	0,00 (-0,09; 0,08)
	Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,05 (-0,11; 0,01)	<b>-0,12 (-0,21; -0,04)</b>	0,03 (-0,07; 0,12)

Tabla 6. (Continuación)

Ácidos fenólicos	Original	<b>1,91 (0,76;</b>	<b>2,79 (1,20;</b>	0,85 (-0,20;	0,27 (0,00;	0,38 (-0,02;	0,13 (-0,13;	0,02 (-0,22;	-0,01 (-0,37;	0,03 (-0,21;	-0,03 (-0,10;	-0,07 (-0,16;	0,00 (-0,10;
		<b>3,06)</b>	<b>4,37)</b>	1,90)	0,54)	0,79)	0,39)	0,25)	0,35)	0,27)	0,03)	0,03)	0,10)
	Sin colesterol total	<b>2,18 (0,90;</b>	<b>2,98 (1,25;</b>	1,14 (-0,01;	<b>0,37 (0,03;</b>	<b>0,50 (0,02;</b>	0,18 (-0,08;	-0,01 (-0,27;	-0,07 (-0,48;	0,04 (-0,21;	-0,06 (-0,11;	-0,08 (-0,16;	-0,03 (-0,12;
		<b>3,46)</b>	<b>4,72)</b>	2,28)	<b>0,71)</b>	<b>0,99)</b>	0,44)	0,26)	0,33)	0,30)	0,00)	0,00)	0,05)
	Sin presión arterial	<b>1,36 (0,56;</b>	<b>2,23 (1,13;</b>	0,39 (-0,11;	<b>0,26 (0,03;</b>	<b>0,42 (0,08;</b>	0,08 (-0,09;	0,08 (-0,04;	0,11 (-0,07;	0,03 (-0,08;	-0,03 (-0,10;	-0,07 (-0,16;	0,00 (-0,09;
	<b>2,16)</b>	<b>3,33)</b>	0,88)	<b>0,49)</b>	<b>0,75)</b>	0,25)	0,19)	0,29)	0,14)	0,03)	0,02)	0,09)	
Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	0,40 (-0,57;	0,51 (-0,80;	0,16 (-0,62;	-0,01 (-0,24;	-0,04 (-0,39;	0,00 (-0,19;	-	-	-	0,02 (-0,04;	-0,01 (-0,09;	0,04 (-0,04;	
	1,37)	1,83)	0,94)	0,22)	0,31)	0,19)	-	-	-	0,07)	0,07)	0,13)	
Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,09 (-0,15;	<b>-0,11 (-0,20;</b>	-0,07 (-0,16;	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,03)	<b>-0,03)</b>	0,02)	
Otros polifenoles	Original	<b>-1,22 (-2,37;</b>	-0,75 (-2,34;	<b>-1,79 (-2,84;</b>	-0,17 (-0,44;	0,08 (-0,32;	<b>-0,46 (-0,72;</b>	<b>-0,32 (-0,55;</b>	-0,30 (-0,66;	<b>-0,32 (-0,56;</b>	0,06 (-0,01;	<b>0,06 (-0,04;</b>	0,06 (-0,04;
		<b>-0,07)</b>	0,84)	<b>-0,73)</b>	0,09)	0,49)	<b>-0,20)</b>	<b>-0,08)</b>	0,06)	<b>-0,08)</b>	0,12)	<b>0,15)</b>	0,16)
	Sin colesterol total	<b>-1,41 (-2,69;</b>	-0,95 (-2,69;	<b>-1,97 (-3,12;</b>	-0,28 (-0,63;	-0,15 (-0,64;	<b>-0,45 (-0,71;</b>	<b>-0,40 (-0,66;</b>	-0,40 (-0,80;	<b>-0,38 (-0,64;</b>	<b>0,08 (0,02;</b>	<b>0,06 (-0,02;</b>	<b>0,10 (0,02;</b>
		<b>-0,13)</b>	0,79)	<b>-0,83)</b>	0,06)	0,33)	<b>-0,18)</b>	<b>-0,13)</b>	0,01)	<b>-0,13)</b>	<b>0,14)</b>	<b>0,14)</b>	<b>0,18)</b>
	Sin presión arterial	-0,12 (-0,92;	0,22 (-0,88;	-0,47 (-0,96;	0,00 (-0,23;	0,19 (-0,14;	<b>-0,20 (-0,37;</b>	-0,06 (-0,17;	-0,06 (-0,24;	-0,04 (-0,15;	0,04 (-0,03;	<b>0,04 (-0,05;</b>	<b>0,04 (-0,05;</b>
	0,68)	1,32)	0,02)	0,23)	0,53)	<b>-0,03)</b>	0,06)	0,12)	0,07)	0,10)	<b>0,13)</b>	<b>0,13)</b>	
Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	<b>-1,62 (-2,59;</b>	<b>-1,77 (-3,09;</b>	<b>-1,51 (-2,29;</b>	<b>-0,25 (-0,48;</b>	-0,16 (-0,52;	<b>-0,35 (-0,54;</b>	-	-	-	<b>0,09 (0,03;</b>	<b>0,13 (0,05;</b>	<b>0,05 (-0,04;</b>	
	<b>-0,64)</b>	<b>-0,45)</b>	<b>-0,73)</b>	<b>-0,02)</b>	0,19)	<b>-0,17)</b>	-	-	-	<b>0,15)</b>	<b>0,22)</b>	<b>0,13)</b>	
Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,03 (-0,09;	<b>-0,03 (-0,12;</b>	-0,02 (-0,11;	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03)	<b>0,05)</b>	0,07)	
Polifenoles totales	Original	-0,13 (-1,28;	0,97 (-0,61;	<b>-1,40 (-2,45;</b>	-0,02 (-0,29;	0,42 (0,01;	<b>-0,50 (-0,76;</b>	0,10 (-0,13;	0,29 (-0,07;	-0,13 (-0,37;	<b>0,10 (0,04;</b>	0,08 (-0,01;	<b>0,13 (0,03;</b>
		1,02)	2,56)	<b>-0,35)</b>	0,25)	0,82)	<b>-0,24)</b>	0,34)	0,65)	0,12)	<b>0,17)</b>	0,18)	<b>0,23)</b>
	Sin colesterol total	-0,29 (-1,57;	0,66 (-1,07;	<b>-1,49 (-2,63;</b>	-0,09 (-0,43;	0,19 (-0,30;	<b>-0,43 (-0,69;</b>	0,09 (-0,17;	0,28 (-0,13;	-0,16 (-0,42;	<b>0,12 (0,06;</b>	<b>0,11 (0,03;</b>	<b>0,13 (0,05;</b>
		0,99)	2,40)	<b>-0,35)</b>	0,25)	0,68)	<b>-0,17)</b>	0,35)	0,68)	0,10)	<b>0,18)</b>	<b>0,19)</b>	<b>0,22)</b>
	Sin presión arterial	0,14 (-0,66;	0,76 (-0,35;	<b>-0,58 (-1,07;</b>	0,05 (-0,18;	<b>0,39 (0,05;</b>	<b>-0,32 (-0,50;</b>	<b>0,13 (0,02;</b>	<b>0,22 (0,05;</b>	0,01 (-0,10;	<b>0,10 (0,04;</b>	0,08 (-0,01;	<b>0,12 (0,03;</b>
	0,94)	1,86)	<b>-0,09)</b>	0,27)	<b>0,72)</b>	<b>-0,15)</b>	<b>0,25)</b>	<b>0,40)</b>	0,12)	<b>0,17)</b>	0,17)	<b>0,21)</b>	
Sin DM/glucosa plasmática en ayunas*	0,20 (-0,77;	0,93 (-0,38;	-0,64 (-1,42;	0,06 (-0,16;	<b>0,37 (0,02;</b>	<b>-0,26 (-0,45;</b>	-	-	-	<b>0,10 (0,04;</b>	<b>0,10 (0,02;</b>	<b>0,09 (0,01;</b>	
	1,17)	2,25)	0,14)	0,29)	<b>0,72)</b>	<b>-0,08)</b>	-	-	-	<b>0,15)</b>	<b>0,18)</b>	<b>0,18)</b>	
Sin dieta saludable*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,01 (-0,08;	-0,03 (-0,12;	0,01 (-0,08;	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,05)	0,05)	0,10)	

La tabla muestra la diferencia media ajustada en las puntuaciones de RCV para el 5º frente al 1º quintil de ingesta de polifenoles. Los resultados de los modelos de regresión lineal multivariable fueron ajustados por el centro de reclutamiento, el grupo de intervención y aleatorización en pareja. Los resultados resaltados en negritas son aquellos estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ )

En el análisis estratificado por sexo, en las mujeres, la ingesta de todas las clases de polifenoles, excepto los ácidos fenólicos, mostró una asociación indirecta en los resultados de las puntuaciones *Framingham* y *Framingham-REGICOR* y, una asociación directa con la escala *Life's Simple 7*. La ingesta de otros polifenoles también mostró el mismo resultado en la ecuación *SCORE*. En los hombres, la ingesta total de polifenoles se asoció directamente con las puntuaciones de *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7*. La ingesta de lignanos se asoció directamente con las ecuaciones *SCORE* y *Life's Simple 7*, la ingesta de estilbenos directamente con *SCORE* y, de la misma manera, la ingesta de otros polifenoles con la escala *Life's Simple 7*.

La Tabla 6 muestra los principales resultados derivados de los modelos de regresión lineal tras eliminar un factor de riesgo cada vez, de cada puntuación. En general, para *Framingham*, *Framingham-REGICOR* y *SCORE*, las asociaciones inversas se mantuvieron, aunque no se tuvieron en cuenta algunos factores de riesgo en las ecuaciones (para *Framingham* y *Framingham-REGICOR* en flavonoides y polifenoles totales, y para las 3 ecuaciones en otros polifenoles). La asociación directa se invirtió en las ecuaciones de *Framingham* y *Framingham-REGICOR* cuando se eliminó la presión arterial para los lignanos y, en *Framingham* para los estilbenos, cuando se eliminó el colesterol, la presión arterial y la DM. La mejor salud cardiovascular (mayor puntuación en la escala *Life's Simple 7*) se encontró cuando el consumo de todas las clases de polifenoles (excepto los ácidos fenólicos) era mayor, independientemente de la eliminación de los elementos de la ecuación, excepto cuando se eliminó la dieta saludable.

### 5.3. Discusión

En este análisis transversal, evaluamos la relación entre la ingesta de las diferentes clases de polifenoles y el RCV estimado, medido con diferentes herramientas en los participantes del ensayo PREDIMED-Plus.

La evidencia previa, principalmente proveniente de estudios *in vivo* o *in vitro*, sugieren que la ingesta de polifenoles reduce la ECV probablemente debido a su efecto antiinflamatorio, a que reducen la presión arterial, protegen las células pancreáticas, mejoran la resistencia a la insulina, inhiben la agregación plaquetaria, reducen las lipoproteínas de muy baja densidad, reducen los niveles de TG en plasma, mejoran la homeostasis del NO, antagonizan la aterogénesis y, mejoran la aterosclerosis (94,313).

Algunos estudios previos han evaluado la asociación entre la dieta mediterránea (314) y otros patrones dietéticos (315) con el RCV, pero ninguno ha evaluado la asociación entre la

ingesta de polifenoles y el RCV global medido mediante ecuaciones de riesgo. Los estudios anteriores analizaron las asociaciones de los polifenoles con factores de RCV de manera individual, centrados sobre todo en la familia de los flavonoides (316), y en los componentes del síndrome metabólico (317–319).

Nuestros resultados son coherentes con los ya publicados en el ensayo PREDIMED-Plus (320,321), en el que la ingesta de estilbenos y lignanos mostró una asociación directa, con la PAS y PAD, mientras que la ingesta de flavonoides y otros polifenoles mostró una asociación inversa. Todas las clases de polifenoles se asociaron directamente con el HDL. La asociación directa de los ácidos fenólicos con las ecuaciones de riesgo y, su asociación inversa con el *Life's Simple 7* coincide con lo observado en el estudio mencionado anteriormente (321), en este estudio esta clase de polifenoles mostró una asociación directa y significativa con la glucosa plasmática en ayunas y, además coincidiendo con otro estudio, con niveles más altos de LDL (322). Sin embargo, en otras publicaciones, los ácidos fenólicos mostraron una asociación inversa con la presión arterial, la glucosa y el metabolismo de los lípidos, así como una asociación independiente más fuerte con el síndrome metabólico (317). La principal fuente de ácidos fenólicos en nuestros participantes fue el café (321). Algunos estudios han sugerido una relación en forma de "J" entre el café y el RCV (322,323), lo que podría explicar en parte estos resultados inconcluyentes.

La clase otros polifenoles mostró una tendencia a un efecto protector frente al riesgo de ECV medido por todas las puntuaciones de riesgo. Una de las principales fuentes de estos polifenoles en nuestros participantes fueron las aceitunas y el aceite de oliva (321). Este último ha mostrado beneficios para la salud, atribuibles principalmente a su contenido en polifenoles, que incluyen mejoras en el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, así como propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas (324,325).

Curiosamente, en los análisis estratificados por sexo se observó una tendencia protectora más fuerte en las mujeres (excepto en el caso de la clase de los ácidos fenólicos) y, en la mayoría de los casos, los resultados fueron estadísticamente significativos y en la dirección opuesta a la de los hombres. En general, los efectos de la dieta mediterránea parecen ser mayores en los hombres que en las mujeres premenopáusicas cuando se consideran los cambios cardiometabólicos (326), aunque en este ensayo las mujeres eran posmenopáusicas. Sin embargo, los resultados del presente estudio coinciden con los observados anteriormente en el ensayo (321). Otro estudio también informó que el consumo de alimentos ricos en flavonoides se asociaba de forma inversa con los factores de RCV en las mujeres premenopáusicas, pero no

en los hombres (327). Al igual que en la publicación mencionada, los hábitos de los hombres pueden haber cambiado debido al diagnóstico de alto RCV. De hecho, los hombres mostraron mayores riesgos de ECV, medidos con todas las escalas, que las mujeres. Por lo tanto, puede haberse producido el fenómeno de causalidad inversa (328).

En cuanto a las ecuaciones de riesgo, los resultados fueron concordantes para *Framingham*, *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7*. La ecuación *SCORE* ha mostrado asociaciones directas con la ingesta de todas las clases de polifenoles (excepto otros polifenoles en todos los participantes y, flavonoides y polifenoles totales, en las mujeres).

Las diferencias encontradas entre las clases de polifenoles se evaluaron mediante un análisis de sensibilidad. La dieta saludable (adhesión a la dieta mediterránea) se eliminó de la escala *Life's Simple 7* para comprobar si la asociación directa se debía a la correlación entre la dieta y los polifenoles. En muchos casos, la asociación directa se mantuvo, aunque en otros (estilbenos, otros polifenoles, polifenoles totales) la asociación pasó a ser inversa. Esto último sugiere que esta escala estaba en armonía con los resultados mostrados en el resto de las ecuaciones.

En el presente análisis, las 4 escalas mostraron una correlación significativa, además de mostrar resultados similares cuando se relacionaron con la ingesta de polifenoles. Aunque no se han encontrado estudios que comparen las ecuaciones de esta forma, los que las han comparado entre sí han mostrado variación entre estas puntuaciones. Las principales diferencias o limitaciones de estas ecuaciones son las variables incluidas y, las edades para las que fueron diseñadas. Además, los riesgos medidos son diferentes, ya que *Framingham* aborda el riesgo total de ECV, *Framingham-REGICOR* el riesgo coronario, *SCORE* la mortalidad cardiovascular y, *Life's Simple 7* la salud cardiovascular. También se han demostrado discrepancias en la detección del alto riesgo, concretamente, *SCORE* y *Framingham* clasifican a diferentes pacientes como de alto riesgo (329) y, *Framingham-REGICOR* clasifica a menos individuos como de alto riesgo que la ecuación *SCORE* (330). En general, la mayoría de las ecuaciones funcionan de forma similar en términos de discriminación, pero la calibración puede variar mucho, dependiendo sobre todo de la población a la que se aplique (331).

Reconocemos que este análisis puede tener algunas limitaciones. En primer lugar, y dado el diseño transversal del estudio, existe un problema para determinar la relación temporal de una supuesta causa y efecto. Además, toda nuestra población de estudio tiene un alto RCV debido al protocolo del ensayo. En segundo lugar, el resultado no es un evento, sino una

estimación del RCV y, las ecuaciones tienen en cuenta factores que no pueden ser influenciados por la ingesta de polifenoles (por ejemplo, la edad, el sexo, el hábito de fumar), pero sí otros sobre los que su ingesta ha mostrado beneficios (por ejemplo, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, la presión arterial). *SCORE* es la ecuación que incluye la mayoría de estos factores no modificables. Otra limitación es que no se realizó ningún ajuste para el estilo de vida u otros factores dietéticos, con el fin de poder comparar los resultados de unas ecuaciones con otras, aunque la escala *Life's Simple 7* incluye la actividad física, y los resultados entre ellas fueron similares.

Como fortaleza del análisis, mencionar que se utilizaron cuatro puntuaciones diferentes para evaluar el RCV, ya que la ECV es una enfermedad multifactorial, y se encontraron resultados similares entre ellas. La solidez de estos resultados se vio reforzada por los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad. Otro punto fuerte de este estudio es el análisis estratificado por sexo, que nos permite detectar diferencias con el análisis global. Por último, este es el primer estudio que evalúa la influencia de la ingesta de polifenoles en el RCV medido por estas cuatro herramientas diferentes. La falta de estudios epidemiológicos nos impidió comparar nuestros resultados con los de otros estudios.

En resumen, se muestra una asociación entre algunas clases de polifenoles y el RCV global, mostrando una asociación inversa con la clase de otros polifenoles y especialmente, entre las mujeres. Los resultados fueron similares para *Framingham*, *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7* (tras eliminar la dieta). *SCORE* mostró resultados diferentes, pero los predictores considerados en esta ecuación son limitados y, no incluyen algunos importantes como la DM o el colesterol HDL, mientras que incluye otros rasgos con los que los polifenoles pueden no tener asociación

## Chapter 6

---

*Association among polyphenol intake, uric acid and hyperuricemia: a cross-sectional analysis in a population at high CVR.*



## Chapter 6 Association among polyphenol intake, uric acid and hyperuricemia: a cross-sectional analysis in a population at high CVR.

### 6.1. Methods

Hyperuricemia was defined as serum uric acid levels  $\geq 7$  mg/dL in men and  $\geq 6$  mg/dL in women (332).

Linear regression models were carried out using serum uric acid (mg/dL) as the dependent variable and total polyphenol intake and their classes and subclasses in quintiles as independent variables. Values are shown as beta coefficient and 95% confidence interval (CI).

Cox regression models with constant follow-up time ( $t=1$ ) were performed to assess prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals of hyperuricemia according to quintiles of the intake of energy-adjusted total polyphenols and their classes and subclasses. Cox regression model has been suggested as a better method than logistic regression in cross-sectional studies when the outcome is common (prevalence  $> 10\%$ ) as odds ratios could overestimate or underestimate the risk in logistic regression (prevalence of hyperuricemia in our participants:  $n=2153$ , 34%), however their interpretability is very similar (333). We carried out a sensitivity analysis in which we performed the same analyses using logistic regression, obtaining odds ratios (OR) and 95% CI.

All models were stratified by sex and adjusted for different potential confounders including age, sex (with the exception of stratified analysis), education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfinpyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster (subjects randomized in couples).

To assess the linear trend, the median values for each quintile of total polyphenol intake and each class and subclass were assigned and used as continuous variables.

Given the multiple comparisons, to control the expected proportion of discoveries that are false, an FDR (false discovery rate) test through the Benjamini–Hochberg procedure was made ( $p < 0.05$ ). (334).

## 6.2. Results

Table 3 (Chapter 5) shows the main characteristics of the 6,332 participants from the PREDIMED-Plus study according to quintiles of dietary total polyphenol intake.

The associations between the energy-adjusted dietary intake of polyphenols (comparing the fifth versus the first quartiles) and serum uric acid levels are shown in Figure 6 and Table 7. Total polyphenol intake ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.04$ ; 95%CI= -0.15 to 0.08) tended to be inversely associated with serum uric acid levels. This association was statistically significant for phenolic acid class ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.17$ ; 95%CI= -0.27 to -0.06). In the same way, some subclasses showed this significant inverse association including hydroxycinnamic acids ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.19$ ; 95%CI= -0.30 to -0.09), alkylmethoxyphenols ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.20$ ; 95%CI= -0.31 to -0.10) and methoxyphenols ( $\beta_{Q5vs.Q1} = -0.24$ ; 95%CI= -0.34 to -0.13). The intake of hydroxybenzoic acids ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 0.14$ ; 95%CI= 0.02 to 0.26) was directly and significantly associated with serum uric acid levels.

In the stratified analysis by sex (Figure 7 and Table 7), flavonols, hydroxybenzoic acids and other polyphenol (subclass) intake was directly associated with serum uric acid levels in men. In women, the inverse and significant association was maintained with phenolic acid, hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenols, methoxyphenols, as well as, alkylphenols. Women also showed a direct and significant association between the intake of lignans, hydroxyphenylpropanoic acids, hydroxyphenylacetic acids and tyrosols and serum uric acid levels.

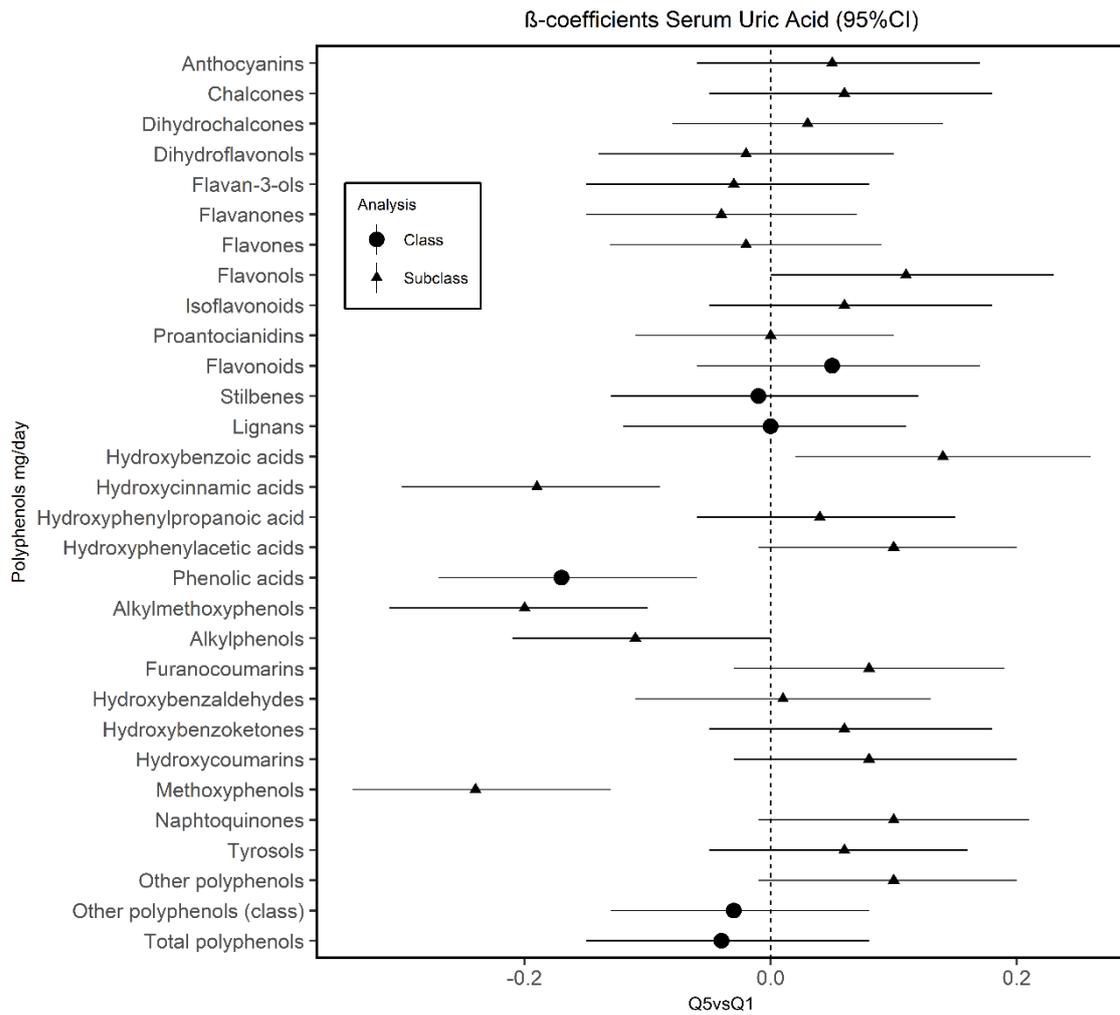


Figure 6. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles in the PREDIMED-Plus trial.

Linear regression analysis evaluating the associations between classes and subclasses of polyphenol intake and serum uric acid levels (standardized  $\beta$ -coefficients [95% Confidence Intervals]).

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfipyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

Table 7. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles (standardized  $\beta$ -coefficients [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED-Plus trial.

	Men $\beta$ Q5vs.Q1 (CI95%)	Women $\beta$ Q5vs.Q1 (CI95%)	Total $\beta$ Q5vs.Q1 (CI95%)	<i>P trend</i>
<b>Total polyphenols</b>	0.05 (-0.12 to 0.21)	-0.11 (-0.27 to 0.04)	-0.04 (-0.15 to 0.08)	0.370
<b>Flavonoids</b>	0.12 (-0.04 to 0.29)	0.00 (-0.15 to 0.15)	0.05 (-0.06 to 0.17)	0.291
Anthocyanins	0.03 (-0.14 to 0.20)	0.06 (-0.10 to 0.22)	0.05 (-0.07 to 0.17)	0.110
Chalcones	0.08 (-0.09 to 0.24)	0.04 (-0.12 to 0.19)	0.06 (-0.05 to 0.18)	0.564
Dihydrochalcones	0.10 (-0.07 to 0.26)	-0.01 (-0.16 to 0.14)	0.03 (-0.08 to 0.14)	0.906
Dihydroflavonols	-0.10 (-0.28 to 0.08)	0.05 (-0.12 to 0.21)	-0.02 (-0.14 to 0.10)	0.965
Flavan-3-ols	-0.04 (-0.21 to 0.12)	-0.01 (-0.16 to 0.13)	-0.03 (-0.15 to 0.08)	0.478
Flavanones	-0.10 (-0.26 to 0.06)	0.04 (-0.11 to 0.19)	-0.04 (-0.15 to 0.07)	0.373
Flavones	0.01 (-0.15 to 0.17)	-0.05 (-0.20 to 0.09)	-0.02 (-0.13 to 0.09)	0.832
Flavonols	<b>0.18 (0.01 to 0.35)</b>	0.04 (-0.11 to 0.20)	0.11 (0.00 to 0.23)	0.086
Isoflavonoids	0.08 (-0.09 to 0.24)	0.04 (-0.12 to 0.19)	0.06 (-0.05 to 0.18)	0.564
Proanthocyanidins	0.07 (-0.08 to 0.23)	-0.07 (-0.21 to 0.07)	0.00 (-0.11 to 0.10)	0.864
<b>Lignans</b>	-0.16 (-0.32 to 0.01)	<b>0.17 (0.02 to 0.32)</b>	0.00 (-0.12 to 0.11)	0.971
<b>Stilbenes</b>	-0.10 (-0.28 to 0.09)	0.07 (-0.09 to 0.24)	-0.01 (-0.13 to 0.12)	0.908
<b>Phenolic acids</b>	-0.04 (-0.20 to 0.11)	<b>-0.28 (-0.42 to -0.14)</b>	<b>-0.17 (-0.27 to -0.06)</b>	<b>0.001</b>
Hydroxyphenylacetic acids	-0.01 (-0.17 to 0.14)	<b>0.21 (0.07 to 0.35)</b>	0.10 (-0.01 to 0.20)	0.114
Hydroxyphenylpropanoic acids	-0.08 (-0.24 to 0.07)	<b>0.19 (0.04 to 0.33)</b>	0.04 (-0.06 to 0.15)	0.305
Hydroxybenzoic acids	<b>0.20 (0.03 to 0.38)</b>	0.08 (-0.07 to 0.24)	<b>0.14 (0.02 to 0.26)</b>	<b>0.048</b>
Hydroxycinnamic acids	-0.10 (-0.26 to 0.05)	<b>-0.28 (-0.42 to -0.14)</b>	<b>-0.19 (-0.3 to -0.09)</b>	<b>0.000</b>
<b>Other polyphenols</b>	-0.03 (-0.18 to 0.12)	-0.01 (-0.16 to 0.13)	-0.03 (-0.13 to 0.08)	0.559
Alkylmethoxyphenols	-0.09 (-0.24 to 0.07)	<b>-0.31 (-0.45 to -0.16)</b>	<b>-0.2 (-0.31 to -0.10)</b>	<b>0.000</b>
Alkylphenols	-0.04 (-0.20 to 0.11)	<b>-0.16 (-0.30 to -0.01)</b>	-0.11 (-0.21 to 0.00)	0.069
Furanocoumarins	0.04 (-0.12 to 0.20)	0.10 (-0.05 to 0.24)	0.08 (-0.03 to 0.19)	0.367
Hydroxybenzaldehydes	-0.07 (-0.26 to 0.12)	0.10 (-0.07 to 0.26)	0.01 (-0.11 to 0.13)	0.854
Hydroxybenzoketones	0.08 (-0.09 to 0.24)	0.04 (-0.12 to 0.19)	0.06 (-0.05 to 0.18)	0.564
Hydroxycoumarins	0.08 (-0.09 to 0.25)	0.05 (-0.10 to 0.21)	0.08 (-0.03 to 0.20)	0.193
Methoxyphenols	-0.15 (-0.31 to 0.00)	<b>-0.31 (-0.45 to -0.17)</b>	<b>-0.24 (-0.34 to -0.13)</b>	<b>0.000</b>
Naphthoquinones	0.12 (-0.04 to 0.27)	0.12 (-0.03 to 0.26)	0.10 (-0.01 to 0.21)	0.216
Tyrosols	-0.06 (-0.22 to 0.09)	<b>0.18 (0.04 to 0.33)</b>	0.06 (-0.05 to 0.16)	0.268
Other polyphenols	<b>0.18 (0.02 to 0.33)</b>	0.02 (-0.13 to 0.16)	0.10 (-0.01 to 0.20)	<b>0.040</b>

Linear regression analysis evaluating the associations between classes and subclasses of polyphenol intake and serum uric acid levels (standardized  $\beta$ -coefficients [95% Confidence Intervals]).

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfapyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

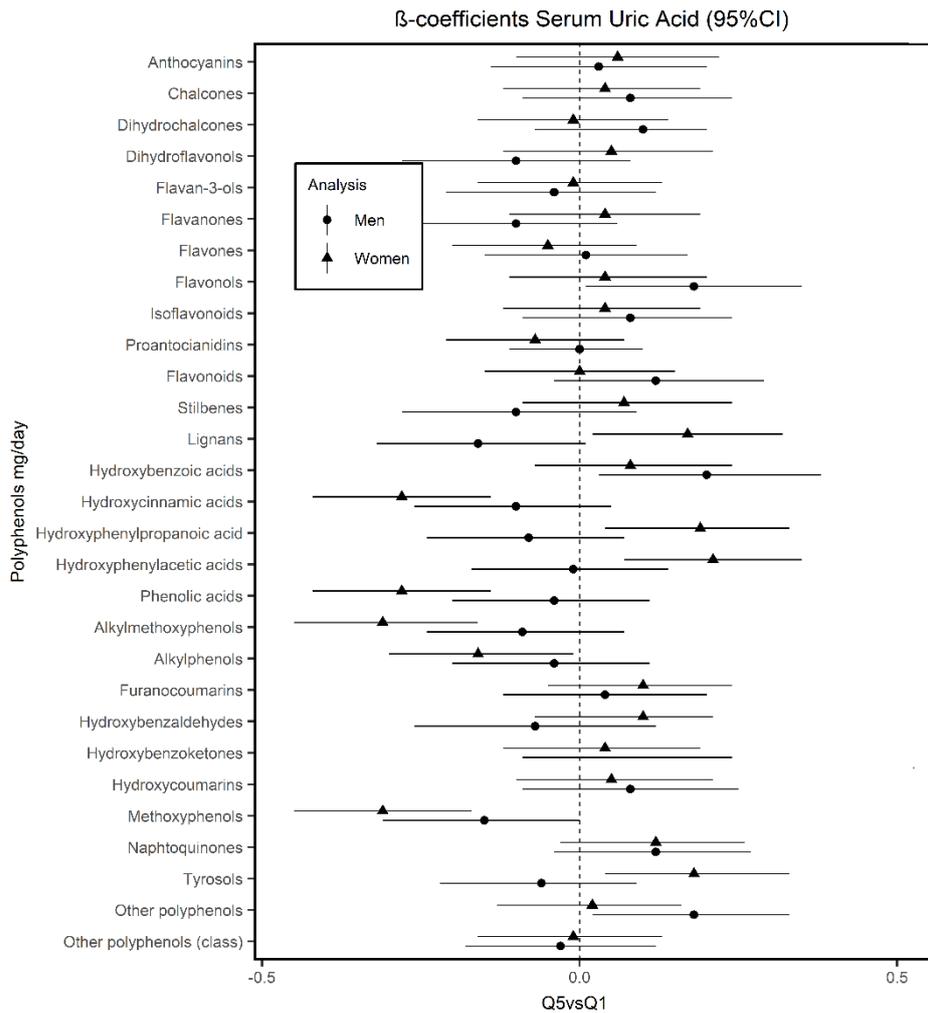


Figure 7. Association between polyphenol intake and serum uric acid levels comparing extreme quintiles by sex in the PREDIMED-Plus trial.

Linear regression analysis evaluating the associations between classes and subclasses of polyphenol intake and serum uric acid levels (standardized  $\beta$ -coefficients [95% Confidence Intervals]).

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfapyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

We performed Cox proportional models with constant time to study the association between hyperuricemia prevalence and quintiles of polyphenol classes and subclasses, shown in Figure 8 and Table 8. Significant and inverse associations were found for hydroxycinnamic acids (PR<sub>Q5vs.Q1</sub>=0.82; 95%CI= 0.71 to 0.95), phenolic acids (PR<sub>Q5vs.Q1</sub>=0.82; 95%CI= 0.71 to 0.95), alkylmethoxyphenols (PR<sub>Q5vs.Q1</sub>=0.80; 95%CI=0.70 to 0.92) and methoxyphenols (PR<sub>Q5vs.Q1</sub>=0.79; 95%CI=0.96 to 0.91). In all of them, these significant associations remained in women but not in men (Figure 9 and Table 8). These same results were obtained in the sensitivity analysis in which we calculated OR and 95% CI (Table 9).

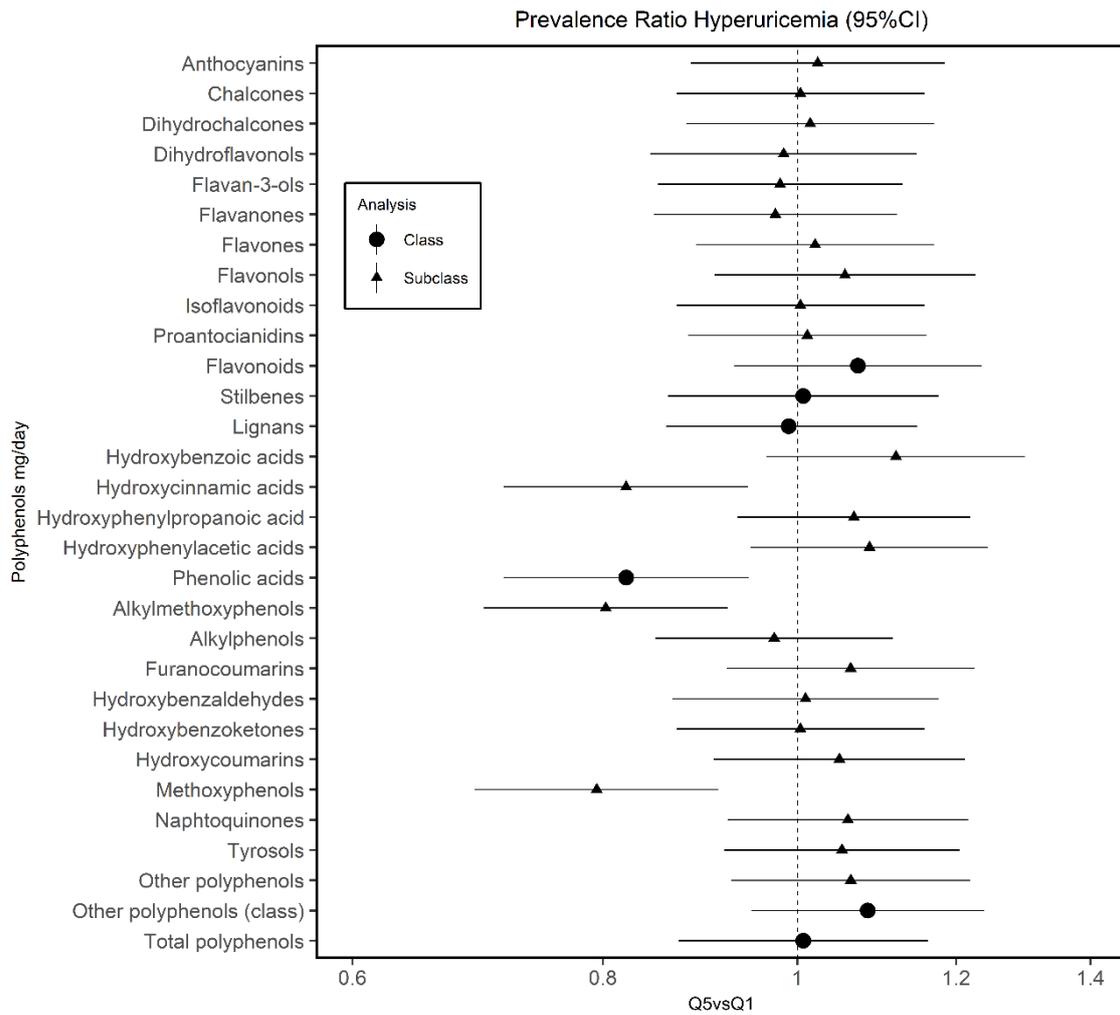


Figure 8. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles in the PREDIMED- Plus trial.

Cox regression models with constant follow-up time were performed to assess prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals of hyperuricemia according to quintiles of the intake of energy-adjusted total polyphenols and their classes and subclasses.

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfipyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

Table 8. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles (Prevalence Ratio (PR) [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED- Plus trial.

	Men PR Q5vs.Q1 (CI95%)	Women PR Q5vs.Q1 (CI95%)	Total PR Q5vs.Q1 (CI95%)	P trend
<b>Total polyphenols</b>	1.02 (0.84 to 1.24)	1.00 (0.81 to 1.23)	1.01 (0.87 to 1.16)	0.996
<b>Flavonoids</b>	1.10 (0.90 to 1.35)	1.06 (0.86 to 1.30)	1.07 (0.93 to 1.24)	0.314
Anthocyanins	1.02 (0.84 to 1.25)	1.00 (0.81 to 1.24)	1.02 (0.88 to 1.18)	0.735
Chalcones	1.02 (0.84 to 1.24)	0.96 (0.78 to 1.19)	1.00 (0.87 to 1.16)	0.900
Dihydrochalcones	1.14 (0.93 to 1.39)	0.92 (0.75 to 1.14)	1.01 (0.88 to 1.17)	0.747
Dihydroflavonols	0.95 (0.77 to 1.17)	1.00 (0.80 to 1.25)	0.98 (0.85 to 1.15)	0.812
Flavan-3-ols	1.01 (0.84 to 1.23)	0.96 (0.78 to 1.17)	0.98 (0.85 to 1.13)	0.694
Flavanones	0.93 (0.76 to 1.12)	1.05 (0.85 to 1.28)	0.97 (0.85 to 1.12)	0.678
Flavones	1.01 (0.83 to 1.21)	1.04 (0.85 to 1.27)	1.02 (0.89 to 1.17)	0.614
Flavonols	1.11 (0.91 to 1.37)	1.01 (0.81 to 1.25)	1.06 (0.91 to 1.23)	0.717
Isoflavonoids	1.02 (0.84 to 1.24)	0.96 (0.78 to 1.19)	1.00 (0.87 to 1.16)	0.900
Proantocianidinas	1.05 (0.87 to 1.27)	0.98 (0.80 to 1.20)	1.01 (0.88 to 1.16)	0.932
<b>Lignans</b>	0.88 (0.72 to 1.08)	1.14 (0.92 to 1.40)	0.99 (0.86 to 1.15)	0.838
<b>Stilbenes</b>	0.96 (0.77 to 1.19)	1.03 (0.82 to 1.30)	1.01 (0.86 to 1.18)	0.970
<b>Phenolic acids</b>	0.85 (0.70 to 1.03)	<b>0.79 (0.64 to 0.97)</b>	<b>0.82 (0.71 to 0.95)</b>	<b>0.006</b>
Hydroxyphenylacetic acids	1.02 (0.85 to 1.23)	1.15 (0.94 to 1.41)	1.09 (0.95 to 1.24)	0.236
Hydroxyphenylpropanoic acids	0.99 (0.83 to 1.19)	1.16 (0.96 to 1.42)	1.07 (0.93 to 1.22)	0.329
Hydroxybenzoic acids	1.21 (0.98 to 1.50)	1.03 (0.84 to 1.28)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.377
Hydroxycinnamic acids	0.86 (0.71 to 1.04)	<b>0.78 (0.64 to 0.96)</b>	<b>0.82 (0.71 to 0.95)</b>	<b>0.001</b>
<b>Other polyphenols</b>	1.03 (0.86 to 1.24)	1.16 (0.96 to 1.41)	1.08 (0.95 to 1.24)	0.297
Alkylmethoxyphenols	0.87 (0.71 to 1.05)	<b>0.74 (0.60 to 0.91)</b>	<b>0.80 (0.70 to 0.92)</b>	<b>0.000</b>
Alkylphenols	1.00 (0.83 to 1.21)	0.95 (0.78 to 1.16)	0.97 (0.85 to 1.12)	0.723
Furanocoumarins	1.07 (0.88 to 1.30)	1.03 (0.84 to 1.27)	1.06 (0.92 to 1.23)	0.818
Hydroxybenzaldehydes	0.96 (0.77 to 1.19)	1.06 (0.85 to 1.32)	1.01 (0.87 to 1.18)	0.963
Hydroxybenzoketones	1.02 (0.84 to 1.24)	0.96 (0.78 to 1.19)	1.00 (0.87 to 1.16)	0.900
Hydroxycoumarins	1.10 (0.90 to 1.35)	0.95 (0.77 to 1.18)	1.05 (0.91 to 1.21)	0.312
Methoxyphenols	0.84 (0.69 to 1.02)	<b>0.75 (0.61 to 0.92)</b>	<b>0.79 (0.69 to 0.91)</b>	<b>0.000</b>
Naphtoquinones	1.09 (0.90 to 1.32)	1.07 (0.87 to 1.30)	1.06 (0.92 to 1.22)	0.444
Tyrosols	0.99 (0.82 to 1.19)	1.13 (0.92 to 1.38)	1.05 (0.92 to 1.21)	0.294
Other polyphenols	1.12 (0.93 to 1.36)	0.99 (0.81 to 1.21)	1.06 (0.93 to 1.22)	0.442

Cox regression models with constant follow-up time were performed to assess prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals of hyperuricemia according to quintiles of the intake of energy-adjusted total polyphenols and their classes and subclasses.

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfipyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

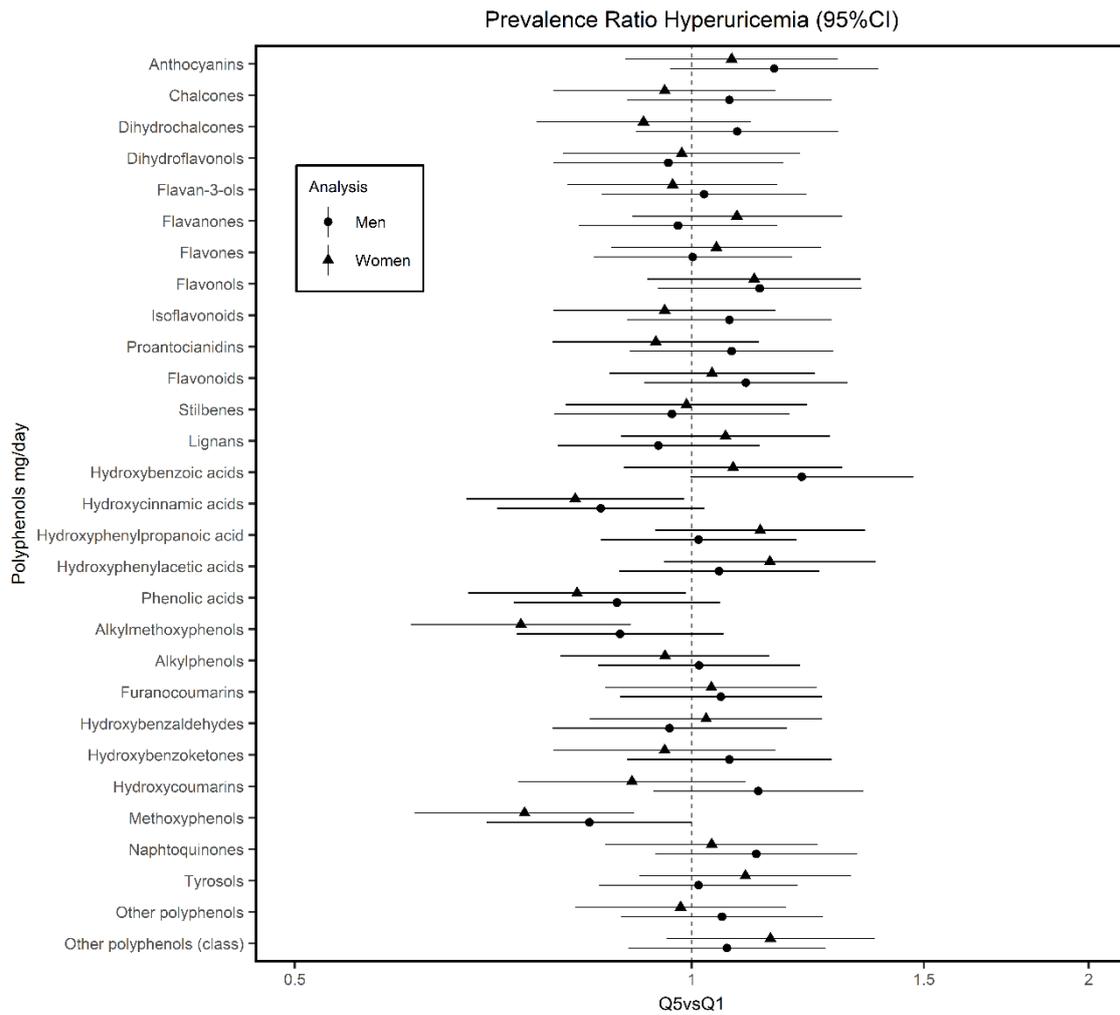


Figure 9. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles by sex in the PREDIMED- Plus trial.

Cox regression models with constant follow-up time were performed to assess prevalence ratios (PR) and 95% confidence intervals of hyperuricemia according to quintiles of the intake of energy-adjusted total polyphenols and their classes and subclasses.

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfinpyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

Table 9. Association between polyphenol intake and hyperuricemia comparing extreme quintiles (Odds Ratio (OR) [95% Confidence Intervals]) in the PREDIMED- Plus trial.

	Men OR Q5vs.Q1 (CI95%)	Women OR Q5vs.Q1 (CI95%)	Total OR Q5vs.Q1 (CI95%)	P trend
<b>Total polyphenols</b>	1.02 (0.80 to 1.31)	1.00 (0.77 to 1.30)	1.01 (0.84 to 1.21)	0.909
<b>Flavonoids</b>	1.16 (0.90 to 1.49)	1.09 (0.85 to 1.41)	1.11 (0.93 to 1.33)	0.275
Anthocyanins	1.03 (0.79 to 1.33)	1.00 (0.77 to 1.31)	1.03 (0.86 to 1.24)	0.811
Chalcones	1.02 (0.80 to 1.31)	0.93 (0.71 to 1.21)	1.00 (0.83 to 1.19)	0.666
Dihydrochalcones	1.23 (0.96 to 1.58)	0.89 (0.69 to 1.15)	1.03 (0.86 to 1.23)	0.810
Dihydroflavonols	0.90 (0.68 to 1.19)	0.97 (0.73 to 1.29)	0.96 (0.79 to 1.17)	0.955
Flavan-3-ols	1.02 (0.79 to 1.30)	1.02 (0.79 to 1.30)	0.97 (0.81 to 1.15)	0.556
Flavanones	0.89 (0.69 to 1.13)	1.07 (0.83 to 1.38)	0.96 (0.81 to 1.15)	0.457
Flavones	1.01 (0.80 to 1.28)	1.05 (0.82 to 1.35)	1.03 (0.87 to 1.22)	0.745
Flavonols	1.18 (0.91 to 1.54)	1.01 (0.77 to 1.32)	1.09 (0.90 to 1.31)	0.543
Isoflavonoids	1.02 (0.80 to 1.31)	0.93 (0.71 to 1.21)	1.00 (0.83 to 1.19)	0.666
Proantocianidinas	1.07 (0.85 to 1.37)	0.97 (0.76 to 1.25)	1.02 (0.86 to 1.20)	0.709
<b>Lignans</b>	0.82 (0.63 to 1.05)	1.23 (0.95 to 1.59)	0.99 (0.83 to 1.18)	0.631
<b>Stilbenes</b>	0.91 (0.69 to 1.21)	1.02 (0.77 to 1.36)	1.00 (0.82 to 1.21)	0.793
<b>Phenolic acids</b>	<b>0.78 (0.61 to 0.99)</b>	<b>0.70 (0.55 to 0.92)</b>	<b>0.74 (0.62 to 0.88)</b>	<b>0.002</b>
Hydroxyphenylacetic acids	1.03 (0.81 to 1.30)	1.24 (0.97 to 1.59)	1.13 (0.96 to 1.34)	0.126
Hydroxyphenylpropanoic acids	0.99 (0.78 to 1.25)	1.26 (0.99 to 1.61)	1.11 (0.93 to 1.31)	0.168
Hydroxybenzoic acids	1.35 (1.03 to 1.76)	1.05 (0.81 to 1.36)	1.19 (0.99 to 1.43)	0.366
Hydroxycinnamic acids	0.79 (0.62 to 1.01)	<b>0.69 (0.54 to 0.89)</b>	<b>0.74 (0.63 to 0.88)</b>	<b>0.000</b>
<b>Other polyphenols</b>	1.05 (0.83 to 1.32)	1.26 (0.99 to 1.61)	1.13 (0.96 to 1.34)	0.277
Alkylmethoxyphenols	0.80 (0.63 to 1.01)	<b>0.64 (0.50 to 0.82)</b>	<b>0.72 (0.60 to 0.85)</b>	<b>0.000</b>
Alkylphenols	1.00 (0.79 to 1.27)	0.92 (0.72 to 1.18)	0.96 (0.81 to 1.14)	0.594
Furanocoumarins	1.12 (0.88 to 1.43)	1.05 (0.81 to 1.36)	1.10 (0.92 to 1.31)	0.255
Hydroxybenzaldehydes	0.92 (0.69 to 1.21)	1.09 (0.82 to 1.43)	1.01 (0.83 to 1.22)	0.695
Hydroxybenzoketones	1.02 (0.80 to 1.31)	0.93 (0.71 to 1.21)	1.00 (0.83 to 1.19)	0.666
Hydroxycoumarins	1.16 (0.90 to 1.50)	0.92 (0.70 to 1.20)	1.07 (0.89 to 1.28)	0.155
Methoxyphenols	<b>0.77 (0.60 to 0.97)</b>	<b>0.66 (0.51 to 0.84)</b>	<b>0.71 (0.60 to 0.84)</b>	<b>0.000</b>
Naphthoquinones	1.16 (0.91 to 1.48)	1.10 (0.86 to 1.41)	1.10 (0.93 to 1.31)	0.316
Tyrosols	0.98 (0.77 to 1.24)	1.20 (0.94 to 1.53)	1.08 (0.91 to 1.28)	0.186
Other polyphenols	1.20 (0.95 to 1.52)	0.99 (0.78 to 1.27)	1.10 (0.93 to 1.30)	0.159

Logistic regression analysis evaluating the associations between classes and subclasses of polyphenol intake and hyperuricemia (Odds Ratio [OR] and 95% Confidence Intervals [95% CI]).

Models were adjusted for age, sex, education level (primary, secondary or university/graduate), BMI (kg/m<sup>2</sup>), DM (yes/no), physical activity (METs.min/week), antihyperuricemic agents [including allopurinol, oxipurinol, pythic acid, febuxostat, probenecid, sulfapyrazone, phenylbutazone, benzobromanone (yes/no)], nephropathy (yes/no), smoking habit (yes/no), alcohol consumption (g/day), basal intake of different food groups [fruits, vegetables, meat and fish (g/day)], recruiting centre, intervention group and cluster.

Table 10 shows the main food sources for each polyphenol subclass. The polyphenol subclasses that showed an inverse association with uric acid levels or with the prevalence of hyperuricemia (hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenols and methoxyphenols) were mainly found in coffee and decaffeinated coffee.

Table 10. Contribution (%) of polyphenol subclasses to total polyphenol intake and food sources.

Classes and subclasses	Total		Women		Men		
	Mean (mg/d) ± SD	Food Sources* (% of Contribution)	Mean (mg/d) ± SD	Food Sources* (% of Contribution)	Mean (mg/d) ± SD	Food Sources* (% of Contribution)	
FLAVONOIDS	Anthocyanins	17.0 ± 20.6	Cherries (38), red wine (27), strawberries (11), grapes (11), olives (9), onions (2)	21.5 ± 20.0	Cherries (49), strawberries (15), red wine (12), grapes (12), olives (9), onion (2)	24.3 ± 21.3	Chocolate (37), apples (21), red wine (11), cherries (9), cocoa powder (7), nuts (5), grapes (4), strawberries (4)
	Chalcones	0.01 ± 0.01	Beer (100)	0.003 ± 0.007	Beer (100)	0.006 ± 0.012	Beer (100)
	Dihydrochalcones	0.98 ± 0.95	Apples (93), fruit juices from concentrate (7)	0.97 ± 0.85	Apples (94), fruit juices from concentrate (6)	0.98 ± 0.91	Apples (92), fruit juices from concentrate (8)
	Dihydroflavonols	2.80 ± 4.06	Red wine (96), white wine (2)	0.72 ± 1.71	Red wine (96), white wine (2)	1.79 ± 3.37	Red wine (98), white wine (2)
	Flavan-3-ols	30.5 ± 21.8	Tea (22), apples (20), red wine (19), chocolate (12), peaches (6), cherries (5), cocoa powder (3), fruit juices from concentrate (3), grapes (3), strawberries (2), bananas (1), green beans (1), beer (1)	26.8 ± 21.1	Tea (29), apples (21), chocolate (13), red wine (8), peaches (7), cherries (6), grapes (3), fruit juices from concentrate (3), cocoa powder (2), strawberries (2), bananas (1), green beans (1)	28.7 ± 22.4	Red wine (29), apples (18), tea (16), chocolate (10), peach (5), cherries (4), cocoa powder (4), fruit juices from concentrate (3), grapes (3), beer (2), bananas (1), strawberries (1)
	Flavanones	55.2 ± 53.7	Oranges (60), natural orange juice (33), fruit juices from concentrate (2), tomato (2), other fruit juices (1)	60.5 ± 54.3	Oranges (61), natural orange juice (33), tomato (2), fruit juices from concentrate (2), other fruit juices (1)	57.7 ± 54.9	Oranges (59), natural orange juice (34), fruit juices from concentrate (3), tomato (2)
	Flavones	53.2 ± 29.4	Whole-grain bread (39), bread (30), oranges (7), natural orange juice (5), whole-grain pastries (2), olives (2), pizza (2), watermelon (1)	54.3 ± 29.5	Whole-grain bread (46), bread (23), oranges (7), other vegetables (7), natural orange juice (5), whole-grain pastries (3), olives (2), watermelon (2), pizza (1)	53.7 ± 31.7	Bread (37), whole-grain bread (33), oranges (6), celery stalks (6), natural orange juice (5), olives (2), pizza (2), whole-grain pastries (2), watermelon (1)
	Flavonols	35.2 ± 15.0	Swiss chard (30), onions (24), lettuce (11), red wine (7), olives (4), asparagus (4), apples (3), other fruit juices (3), green beans (3), cabbages (2), chocolate (2), tomato (2), tea (1), cherries (1)	35.4 ± 14.3	Swiss chard (33), onions (24), lettuce (11), asparagus (4), apple (3), natural orange juice (3), olives (3), green beans (3), cabbages (3), chocolate (2), red wine (2), tea (2), tomato (2), cherries (1)	35.3 ± 15.1	Swiss chard (27), onions (24), lettuce (11), red wine (11), olives (5), asparagus (4), apples (3), natural orange juice (3), green beans (2), cabbage (2), chocolate (2), tomato (2), tea (1)
	Isoflavonoids	0.003 ± 0.005	Beer (100)	0.001 ± 0.002	Beer (100)	0.002 ± 0.004	Beer (100)
	Proantocianidinas	199.3 ± 168.7	Chocolate (40), apples (22), cherries (10), cocoa (6), red wine (5), strawberries (5), grape (4), nuts (4)	187.6 ± 158.5	Chocolate (42), apples (23), cherries (12), strawberries (5), grapes (4), cocoa powder (4), nuts (4), red wine (3), kiwi (1)	193.6 ± 174.0	Chocolate (37), apples (21), red wine (11), cherries (9), cocoa powder (7), nuts (5), grapes (4), strawberries (4)

Table 10. (Continued)

STILBENES		2.70 ± 3.76	Red wine (92), white wine (3), grapes (2), strawberries (1)	0.74 ± 1.60	Red wine (87), grapes (4), strawberries (3), white wine (3)	1.75 ± 3.13	Red wine (94), white wine (3), grapes (1)
LIGNANS		1.32 ± 0.48	Oranges (11), marzipan (11), cabbage (10), green beans (6), peach (6), bread (5), red wine (5), apples (5), asparagus (4), extra virgin olive oil (4), watermelon (3), tomato (3), whole-grain bread (3), melon (2), pepper (2), kiwis (2), carrots (2), strawberries (2), zucchini (2), whole-grain pastries (1), baked potato (1)	1.31 ± 0.46	Oranges (12), cabbage (11), marzipan (10), green beans (7), peaches (6), asparagus (4), bread (4), extra virgin olive oil (4), watermelon (3), whole-grain bread (3), kiwis (3), tomato (3), melon (2), pepper (2), strawberries (2), carrots (2), zucchini (2), red wine (2), whole-grain pastries (2), baked potato (1)	1.31 ± 0.52	Marzipan (12), oranges (11), cabbage (9), bread (6), green beans (6), peach (5), red wine (8), apples (5), extra virgin olive oil (4), asparagus (4), watermelon (3), tomato (3), melon (2), whole-grain bread (2), pepper (2), carrots (2), beer (2), strawberries (2), zucchini (2), kiwis (1)
PHENOLIC ACIDS	Hydroxybenzoic acids	22.5 ± 12.1	Swiss chard (24), red wine (16), olives (15), walnuts (14), tea (11), beer (7), cherries (7), apples (2), strawberries (1), onion (1), white wine (1), raisin (2)	17.9 ± 10.4	Swiss chard (30), walnuts (16), tea (15) olives (14), red wine (7), beer (3), apple (3), strawberry (2), chickpea (2), banana (1), onion (1)	20.3 ± 12.1	Red wine (23), swiss chard (19), olives (16), walnuts (12), beer (9), tea (8), apples (2), white wine (1), chickpeas (1), bananas (1), strawberries (1)
	Hydroxycinnamic acids	145.9 ± 67.5	Decaffeinated coffee (35), coffee (25), baked potato (6), olives (6), cherries (5), apple (4), celery stalks (3), swiss chard (2), red wine (2), mushrooms (1), peaches (1), tomato (1), fruit juices from concentrate (2)	134.1 ± 59.2	Decaffeinated coffee (38), coffee (22), cherries (6), potato (6), olives (5), apples (4), celery stalks (4), swiss chard (3), mushrooms (2), peaches (1), tomato (1)	140.2 ± 65.7	Decaffeinated coffee (33), coffee (28), olives (6), baked potato (5), cherries (5), apples (4), red wine (3), celery stalks (3), swiss chard (2), mushroom (2.0), fruit juices from concentrate (1), fried potato (1), peaches (1), tomato (1)
	Hydroxyphenylacetic acids	1.40 ± 4.48	Olives (87), red wine (7), beer (4), olive oil (2)	0.87 ± 1.10	Olives (92), beer (4), red wine (3), olive oil (2)	1.14 ± 1.37	Olives (84), red wine (8), beer (5), extra virgin olive oil (1)
	Hydroxyphenylpropanoic acid	1.10 ± 1.31	Olives (100)	1.06 ± 1.32	Olives (100)	0.90 ± 1.20	Olives (100)

Table 10. (Continued)

OTHER POLYPHENOLS	Alkylmethoxyphenols	0.98 ± 0.90	Decaffeinated coffee (74), coffee (16), beer (10).	0.88 ± 0.82	Decaffeinated coffee (81), coffee (14), beer (4)	0.93 ± 0.87	Decaffeinated coffee (68), coffee (18), beer (14)
	Alkylphenols	11.6 ± 17.3	Whole-grain bread (70), whole-grain pastries (15), breakfast cereals (8), whole-grain pasta (3)	15.7 ± 17.6	Whole-grain bread (71), whole-grain pastries (15), breakfast cereals (8), whole-grain pasta (3), muesli (1)	13.6 ± 17.7	Whole-grain bread (68), whole-grain pastries (15), breakfast cereals (9), pasta (4)
	Furanocoumarins	0.34 ± 0.37	Celery stalks (98), other fruit juices (2)	0.39 ± 0.38	Celery stalks (98), other fruit juices (2)	0.37 ± 0.38	Celery stalks (99), other fruit juices (1)
	Hydroxybenzaldehydes	0.62 ± 0.78	Red wine (79), walnuts (15), beer (3), white wine (2), olives (1)	0.21 ± 0.34	Red wine (63), walnuts (30), beer (2), olives (2), white wine (2)	0.42 ± 0.65	Red wine (84), walnuts (10), beer (3), white wine (2), olives (1)
	Hydroxybenzoketones	0.003 ± 0.004	Beer (100)	0.001 ± 0.002	Beer (100)	0.002 ± 0.004	Beer (100)
	Hydroxycoumarins	0.14 ± 0.22	Beer (72), white wine (28)	0.04 ± 0.09	Beer (73), white wine (27), cocoa powder	0.09 ± 0.18	Beer (72), white wine (28)
	Methoxyphenols	0.12 ± 0.12	Decaffeinated coffee (81), coffee (19)	0.12 ± 0.11	Decaffeinated coffee (85), coffee (16)	0.12 ± 0.12	Decaffeinated coffee (79), coffee (21)
	Naphtoquinones	0.80 ± 1.09	Walnuts (100)	0.85 ± 1.09	Walnuts (100)	0.82 ± 1.11	Walnuts (100)
	Tyrosols	33.9 ± 21.2	Olives (47), extra virgin olive oil (33), olive oil (4), red wine (4), fried potato (3), gazpacho (1)	24.8 ± 16.3	Olives (44), extra virgin olive oil (41), olive oil (5), fried potato (3), red wine (2), gazpacho (2)	29.5 ± 20.6	Olives (48), extra virgin olive oil (34), red wine (8), olive oil (3), fried potato (3), gazpacho (1)
	Other polyphenols	0.70 ± 0.53	Natural orange juice (34), coffee (28), apple (13), olives (10), juice from other fruits (7), decaffeinated coffee (4), extra virgin olive oil (2)	0.60 ± 0.51	Natural orange juice (37), coffee (24), apple (13), other fruits juice (9), olives (8), decaffeinated coffee (4), olive oil (2)	0.66 ± 0.53	Natural orange juice (32), coffee (31), apples (12), olives (12), other fruits juice (6), extra virgin olive oil (2), fried potato (2)

\*Food sources that contribute >1%

### 6.3. Discussion

In the current cross-sectional study in a senior population, our results suggest an inverse association between the intake of the phenolic acids class and hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenols and methoxyphenols subclasses with serum uric acid levels and hyperuricemia.

We are not aware of any epidemiological study in which the association between these classes of polyphenols and uric acid levels or hyperuricemia has been previously reported. Nevertheless, our results are plausible given the results from *in vitro* and *in vivo* studies (266,270).

Different mechanisms by which phenolic compounds could play a role in the prevention or treatment of hyperuricemia have been described in other studies. Within phenolic acids, compounds such as caffeic acid (268,269), chlorogenic acid (270), sinapic acid (271), verbascoside (272,273) and ferulic acid (267,274) have been shown to decrease serum uric acid by inhibiting xanthine oxidase activity. On the other hand, the antihyperuricemic effect of caffeic acid may be also due to the fractional excretion of urate activity (275). These mentioned compounds are part of hydroxycinnamic acids subclass, the most consumed in our cohort.

The main food source in which we can find hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenol and methoxyphenol in our population is regular coffee and decaffeinated coffee. There appears to be a clear inverse relationship between coffee consumption and serum uric acid concentration (276). This association has also been found in women, which supports our results (335). Coffee contains more than 1,000 types of compounds including phenolic compounds (336); this inverse association with serum uric acid appears to be exerted through components of coffee other than caffeine, as the serum uric acid level has been reported to decrease significantly with increasing coffee intake (337). The phenol chlorogenic acid (hydroxycinnamic acid) might contribute to the inverse coffee–serum uric acid relationship by inhibiting xanthine oxidase (335,336) and this compound may act in combination with other antioxidants in coffee to decrease oxidative stress (338). Therefore, it is plausible that various other polyphenols in coffee have the same inhibitory effects (277).

Regarding the stratified analysis by sex, the statistical significance of the previous subclasses was maintained only in women, showing the inverse association with serum uric acid and hyperuricemia. Lignans, hydroxyphenylpropanoic acids, hydroxyphenylacetic acids and

tyrosols, in women, and flavonols, hydroxybenzoic acids and other polyphenols, in men, showed a direct significant association with serum uric acid, although not with hyperuricemia.

In general, the effects of the Mediterranean diet appear to be greater in men than in premenopausal women when cardiometabolic changes are considered, although in this study the women were postmenopausal (326). In contrast, another study reported that flavonoid intake was inversely associated with CVR factors in premenopausal women but not in men (327).

In this study, female participants were postmenopausal, so due to the hormonal deficiency of oestrogen that has shown uricosuric effects, women are more susceptible to hyperuricemia at this stage of life (339,340). For the aforementioned reason, the direct relationships shown for some classes of polyphenols between uric acid in women might be due to reverse causality. Women's habits may have changed due to the diagnosis of hyperuricemia (328).

This same reverse causality mechanism could explain the significant direct association between hydroxybenzoic acid intake and serum uric acid levels in men (although it was not associated with hyperuricemia). Nevertheless, this subclass was scarcely consumed in our sample and, in previous studies, compounds of this subclass such as gallic acid, corilagin or ellagic acid have shown reduction of uric acid generation and uricosuric activities (268).

It is interesting to mention that our population comprises elderly individuals with metabolic syndrome, and hyperuricemia could be secondary to an association with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia, which are associated with an inflammatory state. However, uric acid is part of the body's antioxidant defenses and it is still a question whether elevated levels of uric acid are a protective response to damage or a cause of primary disease (340).

Among the limitations, it should be mentioned that we did not have sufficient data to evaluate the effect of polyphenols on gout. However, we did have blood samples available in which serum uric acid was analyzed. On the other hand, this is the first epidemiological study to evaluate the influence of polyphenol dietary intake on serum uric acid levels and hyperuricemia. The lack of epidemiologic studies precluded us from comparing our results with others.

In summary, the intake of hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenol and methoxyphenol, polyphenols present in coffee, was inversely associated with serum uric acid levels and hyperuricemia. Our findings add new insights into the possible beneficial role of

phenolic compounds on serum uric acid levels and the risk of hyperuricemia, and could lead to new epidemiological studies in the field of cardiovascular disease prevention.

## *Capítulo 7*

---

### *Patrones de consumo de polifenoles y su asociación con el RCV*



## Capítulo 7 Patrones de consumo de polifenoles y su asociación con el RCV

### 7.1. Metodología

#### 7.1.1. Análisis factorial

Se realizaron análisis factoriales exploratorios para todos los participantes, y para hombres y mujeres por separado. Estos análisis se realizaron con las clases/subclases estandarizadas de polifenoles. El número de factores se seleccionó en función de un *eigenvalue* > 2,5 (cada factor puede explicar más del 25% de la varianza total), el gráfico de sedimentación o scree plot, se puede ver en la Figura 10. Cada factor se construyó con aquellos polifenoles que estaban más fuertemente correlacionadas, siempre que la carga del factor fuera >|0,30| (341). De las 26 subclases de polifenoles iniciales, finalmente se tuvieron en cuenta 19 en el análisis: Antocianinas, Chalconas, Dihidroflavonoles, Flavan-3-oles, Flavonoles, Hidroxibenzaldehídos, ácidos hidroxibenzoicos, hidroxibenzoquetonas, isoflavonoides, hidroxicumarinas, estilbenos, lignanos, ácidos hidroxifenilacéticos, ácidos hidroxifenilpropanoicos, otros polifenoles (sólo en los hombres), tirosoles, alquilmetoxifenoles, ácidos hidroxicinámicos y metoxifenoles. Las subclases con un factor de carga inferior no se incluyeron en el análisis factorial: alquilfenoles, dihidrochalconas, proantocianidinas, flavanonas, flavonas, furanocumarinas y naftoquinonas.

El análisis factorial exploratorio recuperó cuatro factores, correspondientes a cuatro patrones diferentes de ingesta de polifenoles, con los parámetros indicados. A continuación, se clasificó a los participantes según los quintiles de adherencia a cada patrón de ingesta de polifenoles.

En cuanto al análisis estadístico, para definir las características basales de los participantes en los quintiles de cada factor o patrón, para las variables cuantitativas, los datos se muestran como media y DE, y, la prevalencia, se expresa en tamaño de la muestra y porcentaje. Las comparaciones entre quintiles de adherencia a cada patrón de polifenoles se llevaron a cabo mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ), para las variables categóricas, o el ANOVA de una vía para las variables continuas.

Se llevaron a cabo modelos de regresión lineal utilizando el RCV (ecuación de riesgo de "Framingham") como variable dependiente y cada patrón de polifenoles (construido por el total

de participantes, hombres y mujeres por separado), como variable independiente. Todos los modelos de regresión se ajustaron por posibles factores de confusión. El modelo 1 se ajustó por grupo de intervención, cluster (aleatorización en parejas), centro de reclutamiento, el consumo de alcohol (g/día), el IMC (kg/m<sup>2</sup>), la actividad física (MET.min/semana) y el sexo (sólo incluido en los análisis de la muestra total). El modelo 2 se ajustó, adicionalmente, por el nivel educativo (menos de primaria, primaria, secundaria o más de secundaria) y la energía total ingerida (kcal/día), el azúcar simple en la dieta (g/día) y la ingesta de sodio (g/día). El modelo 3 se ajustó, adicionalmente, por la adherencia a una dieta mediterránea basada en la puntuación er-MedDiet y, por la adherencia al resto de patrones de polifenoles no incluidos como variable independiente.

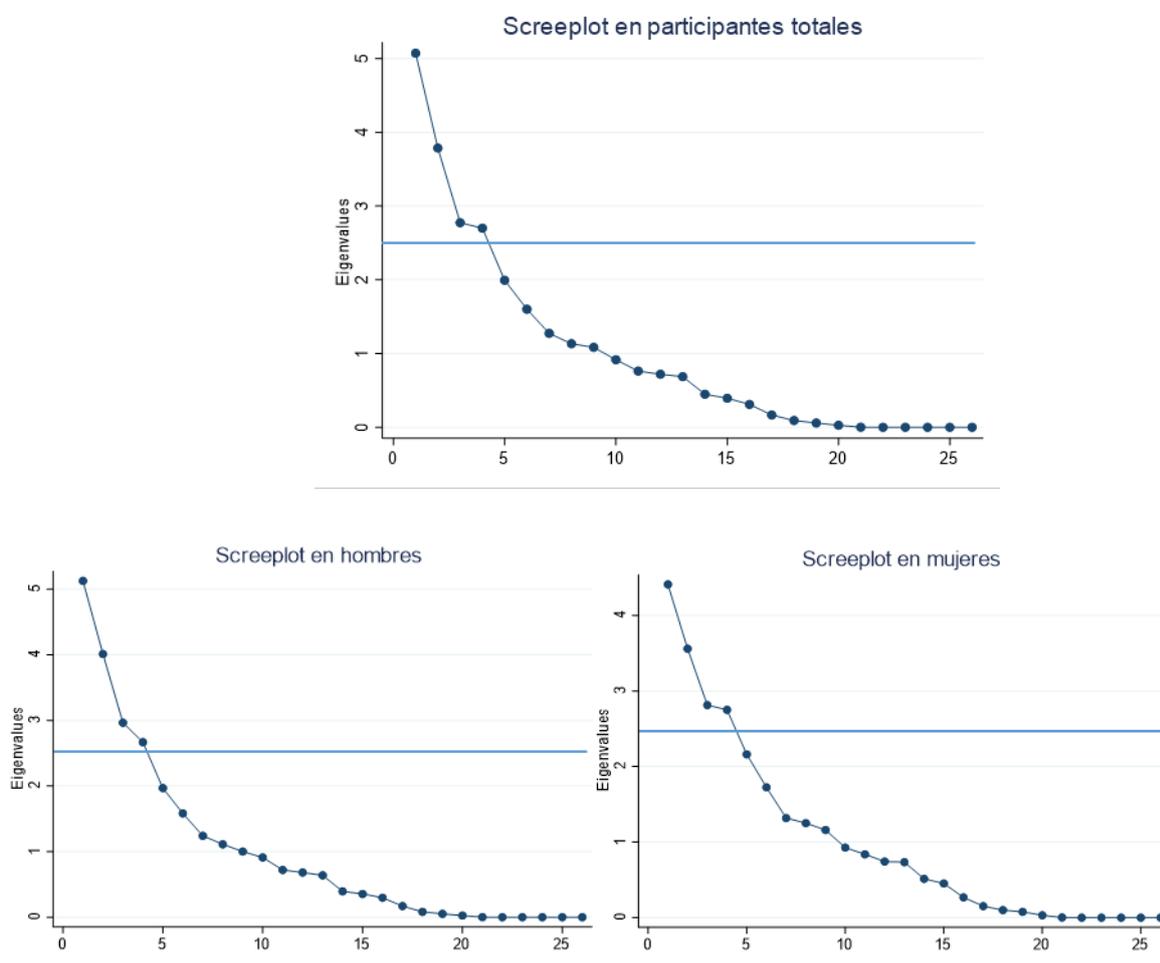


Figura 10. Scree plot del análisis factorial con los 26 componentes (polifenoles), para los participantes totales, hombres y mujeres.

### 7.1.2. Análisis clúster

Se realizaron análisis clúster para todos los participantes y por separado para hombres y mujeres. Estos análisis se realizaron con cada una de las subclases estandarizadas de polifenoles. Solo se utilizaron aquellas clases/subclases de polifenoles que se tuvieron en cuenta para el análisis factorial.

El análisis cluster se llevó a cabo de forma jerárquica por el método de Ward y utilizando la distancia euclidiana al cuadrado como medida de similitud. El número óptimo de clúster se seleccionó en función de su coherencia con las pruebas disponibles y, la concordancia con los factores del análisis factorial. Cada clúster fue definido por los polifenoles que más se consumían de media.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para definir las características basales de los participantes en cada grupo de clúster. Los datos se muestran como media y DE, para las variables cuantitativas, y la prevalencia se expresa en tamaño de la muestra y porcentaje.

Se evaluó el RCV (ecuación de riesgo de *Framingham*) en cada grupo de clúster (media y DE) y se compararon estos valores de riesgo medios entre grupo mediante ANOVA o pruebas no paramétricas, según correspondiera.

### 7.1.3. Concordancia entre análisis factorial y análisis clúster

Con el fin de comparar el análisis factorial con el análisis clúster, se calcularon la media y la DE de cada factor en cada grupo de cluster, en el total, en hombres y en mujeres. También se realizaron regresiones entre los factores y cada grupo de clúster, para comprobar su correlación (coeficiente  $\beta$ ) y obtener el  $R^2$  del modelo, comprobando así el factor total explicado por cada grupo de clúster.

## 7.2. Resultados

### 7.2.1. Análisis factorial

La Tabla 11 muestra los resultados de los análisis factoriales. En la Tabla 10 (*Table 10, Chapter 6*) se presentan las principales fuentes alimentarias para cada subclase de polifenoles, para la población total, para los hombres y para las mujeres. Para todos los participantes, el patrón de polifenoles 1, compuesto por los polifenoles presentes en el vino, tinto, el té y las frutas como las cerezas, presenta el mayor porcentaje de varianza de la ingesta explicada (19,51%). El patrón

2, se caracteriza por un bajo consumo de polifenoles presentes en la cerveza y vino blanco, y un alto consumo de lignanos. Este patrón 2 explica un 15,56% de varianza de la ingesta.

En cuanto a los análisis por sexo, el patrón 1 en los hombres presenta los polifenoles del vino tinto, las frutas y las verduras, mientras que el factor 2 está compuesto por aquellos de la cerveza y el vino blanco. En las mujeres, el patrón de polifenoles 1, está formado por los polifenoles del vino tinto, té y cerezas. Por otro lado, los polifenoles presentes en las frutas y verduras se agrupan en el patrón 2, que se caracteriza por un bajo consumo de polifenoles de la cerveza y el vino blanco. En las mujeres, estos dos factores explican menos porcentaje de la varianza de la ingesta (17% y 14%) que cuando el análisis se realiza para el total, o para los hombres (19% y 15%).

El patrón de polifenoles 3 (aceitunas y aceite de oliva) y 4 (café) están formados por los mismos polifenoles para el total y para los hombres. También en las mujeres, el patrón de polifenoles 4 está formado por los polifenoles del café. Sin embargo, el patrón 3 se caracteriza con bajo consumo de polifenoles presentes en aceitunas y aceite de oliva.

Tabla 11. Puntuaciones de análisis factorial (cargas factoriales >|0,30|) en el total, hombres y mujeres, y las principales fuentes alimentarias de polifenoles en cada patrón.

	Total				Hombres				Mujeres			
	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4	Patrón 1	Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4
Antocianinas	<b>0,6017</b>	0,3749			<b>0,7908</b>				<b>0,3660</b>	0,3600		
Dihidroflavonols	<b>0,7659</b>	0,3238			<b>0,8528</b>		-0,3162		<b>0,6407</b>	0,3874	0,3207	
Flavan-3-oles	<b>0,4607</b>	0,4134			<b>0,6165</b>				0,3244	<b>0,4000</b>		
Flavonoles	<b>0,4149</b>	0,4028			<b>0,5974</b>					<b>0,4110</b>		
Hidroxibenzaldehidos	<b>0,7873</b>	0,3150			<b>0,8667</b>		-0,3151		<b>0,6677</b>	0,4080	0,3286	
Ácidos hidroxibenzoicos	<b>0,7939</b>				<b>0,8481</b>				<b>0,6086</b>	0,4385		
Estilbenos	<b>0,7709</b>	0,3199			<b>0,8540</b>		-0,3187		<b>0,6496</b>	0,3910	0,3258	
Chalconas	0,4753	<b>-0,7970</b>				<b>0,9278</b>			0,6357	<b>-0,7102</b>		
Hidroxibenzoquetonas	0,4753	<b>-0,7970</b>				<b>0,9278</b>			0,6357	<b>-0,7102</b>		
Isoflavonoides	0,4753	<b>-0,7970</b>				<b>0,9278</b>			0,6357	<b>-0,7102</b>		
Hidroxicumarinas	0,4410	<b>-0,6875</b>				<b>0,7972</b>			0,6062	<b>-0,6033</b>		
Lignanols		<b>0,3462</b>			<b>0,3659</b>					<b>0,3251</b>		
Ácidos hidroxifenilacéticos	0,5555		<b>0,6239</b>	-0,5103	0,4296		<b>0,7614</b>	-0,3397	0,5325		<b>-0,7797</b>	
Ácidos hidroxifenilpropanoicos	0,4481		<b>0,6810</b>	-0,5432	0,3259		<b>0,8254</b>	-0,3512	0,4648		<b>-0,8148</b>	
Tirosoles	0,5670		<b>0,6012</b>	-0,4880	0,4667		<b>0,7381</b>	-0,324	0,5153		<b>-0,7608</b>	
Otros polifenoles							<b>0,3439</b>					
Alquilmtoxifenoles			0,5037	<b>0,7900</b>				<b>0,8996</b>		-0,3159		<b>0,9006</b>
Ácidos hidroxicinámicos			0,6170	<b>0,6686</b>			0,4490	<b>0,7898</b>				<b>0,9064</b>
Metoxifenoles			0,5643	<b>0,7981</b>			0,3272	<b>0,9209</b>				<b>0,9246</b>
<i>Eigenvalue</i>	5,07	3,79	2,77	2,7	5,13	4,01	2,96	2,67	4,41	3,56	2,81	2,75
Varianza de ingesta explicada(%)	19,51%	14,56%	10,67%	10,39%	19,72%	15,43%	11,40%	10,26%	16,97%	13,69%	10,82%	10,58%
Composición de los patrones	<b>Patrón 1:</b> Consumo de polifenoles del vino tinto, té y cerezas. <b>Patrón 2:</b> Bajo consumo de polifenoles de vino blanco y cerveza y alto de lignanos. <b>Patrón 3:</b> Consumo de polifenoles de aceitunas y aceite de oliva. <b>Patrón 4:</b> Consumo de polifenoles del café.				<b>Patrón 1:</b> Consumo de polifenoles del vino tinto, vegetales y frutas. <b>Patrón 2:</b> Consumo de polifenoles de la cerveza y vino blanco. <b>Patrón 3:</b> Consumo de polifenoles de aceitunas y aceite de oliva. <b>Patrón 4:</b> Consumo de polifenoles del café.				<b>Patrón 1:</b> Consumo de polifenoles del vino tinto, vegetales y frutas. <b>Patrón 2:</b> Consumo de polifenoles de frutas, vegetales y té, y bajo consumo de cerveza y vino blanco. <b>Patrón 3:</b> Bajo consumo de polifenoles de aceitunas y aceite de oliva. <b>Patrón 4:</b> Consumo de polifenoles del café.			

Características de los participantes según la adherencia a los patrones de consumo de polifenoles

La Tabla 12 muestra las características del total de la muestra según los quintiles de adherencia a cada factor o patrón de polifenoles. Para todos los participantes, los que se adherían más al patrón de polifenoles 1 (quintil 5) tenían una PAS más alta (Q5= 141,3 vs. Q1= 139,2 mmHg), fumaban más (Q5=15,4 vs. Q1=10,1%) y bebían de media más alcohol (Q5=30,4 vs. Q1=2,6 g/día). En relación con el patrón 3 de polifenoles, los participantes con mayor adherencia tenían más DM (Q5=34,2 vs. Q1=21,3%), fumaban más (Q5=14,8 vs. Q1=11,8%) y consumían más sodio (Q5=2,8 vs. Q1=2,4 g/día). En cambio, los que se adhirieron más al patrón 2 de polifenoles tenían más colesterol HDL (Q5= 49,4 vs. Q1=47,0 mg/dl), eran más activos físicamente (Q5=48,4 vs. Q1=40,7 MET.h/semana), fumaban menos (Q5=9,7 vs. Q1=20,1%) y consumían menos azúcar (Q5=5,7 vs. Q1=9,2 g/día).

Los hombres (Tabla 13) con mayor adherencia al patrón 3 de polifenoles tenían más DM (Q5=36,7 vs. Q1=21,2%), menos colesterol total (Q5= 187,3 vs. Q1=192,3 mg/dl), pero también menos colesterol HDL (Q5= 43,3 vs. Q1=45,6 mg/dl) y mayor consumo medio de sodio (Q5=3,1 vs. Q1=2,5 g/día). Además, los que tenían una mayor adherencia al patrón 4 de polifenoles tenían más DM (Q5=35,5 vs. Q1=26,4%), fumaban más (Q5=21,4 vs. Q1=14,9%) y consumían más alcohol (Q5=17,8 vs. Q1= 15,3 g/día) y azúcar (Q5=10,2 vs. Q1=6,4 g/día).

Por otro lado, en la Tabla 14 se muestran las características de las mujeres de la muestra según los quintiles de adherencia a cada patrón de polifenoles. Las mujeres con mayor adherencia al patrón de polifenoles 1, tenían menos porcentaje de DM (Q5=19,8 vs. Q1=26,6%) y más colesterol HDL (Q5=56,4 vs. Q1=51,3mg/dl), eran más activas físicamente (Q5=40,0 vs. Q1=31,3 MET.h/semana) y consumían menos azúcar (Q5= 4,5 vs. Q1= 6,2 g/día). El patrón de polifenoles 4 mostraba un mayor porcentaje de diabéticos (Q5=29,2 vs. Q1=21,3%) y de fumadores (Q5=10,3 vs. Q1=5,6%), y consumía más sodio (Q5=2,4 vs. Q1=2,2 g/día).

Tabla 12. Características basales de los participantes totales en los quintiles de cada patrón de polifenoles.

Total	Patrón de polifenoles 1: Vino tinto, té y cerezas				Patrón de polifenoles 2: Bajo consumo de cerveza y vino blanco y alto de lignanos			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	65,5±4,6	65,1±4,9	64,3±5,0	<,001	63,5±4,9	65±4,9	65,5±4,8	<,001
Nivel educativo (>primaria,%)	577, 43,5	1,990, 50,0	796, 60,0	<,001	742, 55,9	1895, 47,6	726, 54,8	<,001
Diabetes mellitus (sí,%)	346, 20,1	1,136, 28,5	343, 25,9	,071	354, 26,7	1122, 28,2	349, 26,3	,312
Colesterol total (mg/dl)	199,8±36,8	195,7±38,1	197,2±37,6	,003	194,5±39,5	196,9±37,2	199±37,6	,009
HDL (mg/dl)	48,9±11,7	47,9±11,9	48,0±11,8	,033	47±11,7	48±11,6	49,4±12,6	<,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	139,2±17,3	139,2±17	141,3±16,4	<,001	140,4±16,8	139,3±17,0	139,7±16,8	,092
Actividad física (MET.h/semana)	35,3±32,6	42,5±37,1	49,5±45	<,001	40,7±36,8	41,1±36,9	48,4±42,8	<,001
Fumador (sí, %)	134, 10,1	483, 12,1	204, 15,4	<,001	267, 20,1	426, 10,7	128, 9,7	<,001
Consumo de alcohol (g/día)	2,6±5,4	7,4±9,1	30,4±19,2	<,001	20,6±18,4	6,0±9,0	16,5±18,2	<,001
Ingesta de azúcar (g/día)	7,4±13,1	6,4±11,5	7,0±12,0	,172	9,2±13,8	6,3±11,5	5,4±10,8	<,001
Ingesta de sodio (g/día)	2,5±0,7	2,3±0,7	2,7±0,9	<,001	2,6±0,8	2,4±0,8	2,5±0,8	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,0±2,6	8,6±2,6	8,8±2,7	<,001	7,5±2,5	8,5±2,6	9,6±2,7	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	520,8±206,8	590,2±243,7	750,0±273,3	<,001	513,4±216,4	563,9±209,1	836,5±281,7	<,001
Framingham Score (%)	22,9±13,5	26±14,8	31,0±15,6	<,001	29,3±15,1	25,2±14,5	26,9±15,7	<,001
	Patrón de polifenoles 3: Aceitunas y aceite de oliva				Patrón de polifenoles 4: Café			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	64,7±4,9	65,1±4,9	64,8±5,0	,008	65,0±5,0	65,1±4,8	64,8±5,0	,172
Nivel educativo (>primaria,%)	770, 58,0	1975, 49,6	618, 46,6	<,001	667, 50,3	2013, 50,6	683, 51,5	,790
Diabetes mellitus (sí,%)	283, 21,3	1088, 27,3	454, 34,2	<,001	363, 27,4	1047, 26,3	415, 31,3	,002
Colesterol total (mg/dl)	197,7±38,1	197,4±37,6	194,3±37,9	,023	196,1±37,0	197,3±38,1	196,3±37,7	,497
HDL (mg/dl)	48,5±11,9	48,2±11,9	47,3±11,6	,030	47,7±12,1	48,3±11,7	48±11,8	,258
Presión arterial sistólica (mmHg)	141,3±17,1	139±16,9	139,7±16,8	<,001	139,2±17,1	139,3±16,9	140,8±16,6	,019
Actividad física (MET.h/semana)	46±41,9	41,5±37,2	42±37,2	,006	42,9±39,6	42±37,3	43,4±39,5	,469
Fumador (sí, %)	157, 11,8	468, 11,8	196, 14,8	,012	147, 11,1	475, 11,9	199, 15,0	,004
Consumo de alcohol (g/día)	22,2±21,1	8,5±11,7	7,6±10,9	<,001	9,4±12,6	10,4±14	14,6±19,2	<,001
Ingesta de azúcar (g/día)	6,0±10,7	6,7±11,7	7,4±13,7	,203	6,4±11,2	6,7±11,7	7,1±13,3	,342
Ingesta de sodio (g/día)	2,4±0,7	2,3±0,7	2,8±0,9	<,001	2,8±0,9	2,3±0,7	2,4±0,7	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,6±2,7	8,5±2,7	8,4±2,5	,254	8,4±2,6	8,6±2,7	8,5±2,7	,045
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	658,7±297,7	574,6±241,8	658,8±227,5	<,001	575,2±253,2	581,1±240,1	722,8±266,3	<,001
Framingham Score (%)	27,5±15,2	25,5±14,6	27,8±15,6	<,001	26,4±14,3	25,8±15,0	28,3±15,5	<,001

Tabla 13. Características basales de los hombres en los quintiles de cada patrón de polifenoles.

Hombres	Patrón de polifenoles 1: Vino tinto, vegetales y frutas				Patrón de polifenoles 2: Cerveza y vino blanco			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	63,1±5,2	63,8±5,4	64,5±5,2	<,001	64,5±5,4	63,8±5,4	63±5,0	<,001
Nivel educativo (>primaria,%)	419, 61,2	1246±60,6	428, 62,6	,666	445, 65,0	1247, 60,4	401, 58,6	,045
Diabetes mellitus (sí,%)	176,25,7	634, 30,9	196, 28,7	,033	173, 25,3	645, 31,4	188, 27,5	,005
Colesterol total (mg/dl)	186,9±37,3	187,5±35,2	194,8±36,8	<,001	190,3±36,3	187,1±35,3	192,5±37,9	,001
HDL (mg/dl)	46,7±9,6	43,7±10,2	46,3±10,8	<,001	43,5±10,3	43,3±10,3	45,7±10,3	<,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	141,4±16,9	140,7±16,4	142,2±16,5	,105	141,4±16,8	140,8±16,4	141,7±16,9	,405
Actividad física (MET.h/semana)	45,1±39	48,1±41,6	55,4±50,1	,005	51,3±44,3	49,1±43,5	46±40,2	,079
Fumador (sí, %)	113, 16,5	366, 17,8	90, 13,2	,018	97, 14,2	322, 15,7	150, 21,9	<,001
Consumo de alcohol (g/día)	9,6±13,5	13,5±13	35,9±19,6	<,001	16,6±18,4	12,6±13,4	31,5±19,5	<,001
Ingesta de azúcar (g/día)	11,9±16,4	8±13,1	6,6±11,6	<,001	8,6±14,3	8,4±13,7	8,7±12,7	<,001
Ingesta de sodio (g/día)	2,7±0,8	2,5±0,8	2,7±0,8	<,001	2,7±0,8	2,5±0,9	2,7±1,0	<,001
er-MedDiet score (puntos)	6,9±2,5	8,3±2,6	8,9±2,7	<,001	8,7±2,8	8,1±2,6	7,8±2,6	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	485,2±191,1	611,8±245,5	821±256	<,001	834,9±298,7	579,2±222,1	568,5±225	<,001
Framingham Score (%)	33,6±14,9	34,3±14,8	34,4±15,1	,548	34,8±15,4	34,3±14,8	33,2±14,6	,142
	Patrón de polifenoles 3: Aceitunas y aceite de oliva				Patrón de polifenoles 4: Café			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	63,5±5,2	63,9±5,3	63,5±5,4	,114	64±5,5	63,8±5,2	63,3±5,4	,046
Nivel educativo (>primaria,%)	432, 63,1	1284, 62,5	377, 55,1	<,001	419, 61,8	1267, 61,7	407, 59,5	,606
Diabetes mellitus (sí,%)	145, 21,2	610, 29,7	251, 36,7	<,001	181, 26,4	582, 28,3	240, 35,5	<,001
Colesterol total (mg/dl)	192,3±36,7	188,2±35,8	187,3±35,9	,016	188,2±33,9	189,3±36,6	188±36,4	,653
HDL (mg/dl)	45,6±10,8	43,4±10,2	43,3±10,2	<,001	43,7±10	44±10,5	43,4±10,2	,490
Presión arterial sistólica (mmHg)	142,9±17,0	140,9±16,4	140±16,4	,003	141±17,2	141,3±16,6	140,6±16,0	,641
Actividad física (MET.h/semana)	49,3±44,0	49,2±43,0	47,8±42,4	,743	51,5±45,9	48,6±42,8	47,4±40,7	,186
Fumador (sí, %)	107, 15,6	334, 16,3	128, 18,7	,240	102, 14,9	321, 15,6	146, 21,4	<,001
Consumo de alcohol (g/día)	33,7±21,3	13,2±13,5	12,7±13,6	<,001	15,3±15,3	17,6±17,7	17,8±18,5	,055
Ingesta de azúcar (g/día)	7,6±12,4	8,5±13,4	9,6±15,4	,702	6,4±10,9	8,7±13,2	10,2±16,7	<,001
Ingesta de sodio (g/día)	2,5±0,7	2,4±0,7	3,1±0,9	<,001	2,8±1,0	2,5±0,8	2,6±0,8	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,1±2,7	8,2±2,7	8,2±2,6	,644	8,2±2,7	8,1±2,6	8,2±2,6	,781
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	696,4±299,3	581,8±241,7	699,4±245,4	<,001	596,7±263,0	603,9±251,8	732,9±261,1	<,001
Framingham Score (%)	32,7±14,9	34,4±14,8	35±15,1	,002	33,4±14,1	33,09±15	35,8±15,4	,008

Tabla 14. Características basales de las mujeres en los quintiles de cada patrón de polifenoles.

Mujeres	Patrón de polifenoles 1: vino tinto, vegetales y frutas				Patrón de polifenoles 2: Frutas, vegetales y té, y bajo consumo de cerveza y vino blanco			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	66,3±3,9	66,4±4,1	66,0±4,0	,052	65,6±3,6	66,5±4,1	66,4±4,0	<,001
Nivel educativo (>primaria,%)	219, 34,1	733, 38,1	318, 49,6	<,001	281, 43,8	704, 36,6	285, 44,5	<,001
Diabetes mellitus (sí,%)	171, 26,6	521, 27,1	127, 19,8	<,001	164, 25,6	497, 25,8	158, 24,7	,844
Colesterol total (mg/dl)	204±35,9	204,7±37,8	209,1±38,8	,020	207,5±39,3	204,2±37,0	207±39	,069
HDL (mg/dl)	51,3±11	51,9±11,1	56,4±13	<,001	53,3±11,7	51,9±11,0	54,5±12,9	<,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	138,5±17,4	137,9±17,1	137,6±17,2	,621	137,4±16,6	138,3±17,1	137,6±17,9	,471
Actividad física (MET.h/semana)	31,3±27,1	35,4±30,1	40±33,9	<,001	32,0±28,0	35,3±30,1	40,0±34,1	<,001
Fumador (sí, %)	50, 7,8	140, 7,3	62, 9,7	,146	78, 12,2	133, 6,9	41, 6,4	<,001
Consumo de alcohol (g/día)	1,0±2,4	2,5±4,1	13,8±11,1	<,001	7,2±9,5	2,5±4,7	7,5±10,3	<,001
Ingesta de azúcar (g/día)	6,2±11,4	4,4±8,9	4,5±8,4	,005	6,7±11,7	4,5±8,9	3,7±7,9	<,001
Ingesta de sodio (g/día)	2,5±0,6	2,1±0,6	2,5±0,7	<,001	2,3±0,7	2,2±0,7	2,4±0,7	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,1±2,6	9,0±2,5	9,4±2,8	<,001	8,0±2,5	8,8±2,5	10,0±2,6	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	556,3±221,8	557,5±224,3	706,3±290,2	<,001	523,8±220,0	548,1±209,1	767±285,8	<,001
Framingham Score (%)	18,6±10,1	18,3±9,5	16,7±9,1	<,001	17,7±9,0	18,3±9,5	17,6±10,0	,159
	Patrón de polifenoles 3: Bajo consumo de aceitunas y aceite de oliva				Patrón de polifenoles 4: Café			
	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p	Q1 media±DE	Q2-Q4 media±DE	Q5 media±DE	p
Edad (años)	66,5±4,2	66,2±4,0	66,5±4,1	,104	66,3±4,0	66,3±4,0	66,3±4,2	,970
Nivel educativo (>primaria,%)	233, 36,3	734, 38,1	303, 47,3	<,001	277, 43,2	750, 38,9	243, 37,9	,106
Diabetes mellitus (sí,%)	173, 27,0	513, 26,6	133, 20,8	,008	137, 21,3	495, 25,7	187, 29,2	,005
Colesterol total (mg/dl)	203,5±37,2	205,1±37,6	208,3±38,2	,065	208,4±38,7	204,9±37,6	204,0±36,7	,069
HDL (mg/dl)	52,6±12,0	52,1±11,2	54,5±12,3	<,001	53,1±11,7	52,6±11,6	52,6±11,7	,561
Presión arterial sistólica (mmHg)	137,5±17,0	138,2±17,3	137,6±16,9	,572	138±16,2	137,5±17,6	139,3±16,9	,087
Actividad física (MET.h/semana)	35,1±30,7	34,4±29,9	39,1±32,6	,002	34,9±30,2	35,7±31,2	35,4±29,7	,849
Fumador (sí, %)	47, 7,3	154, 8,0	51, 8,0	,854	36, 5,6	150, 7,8	66, 10,3	,008
Consumo de alcohol (g/día)	3,8±5,8	3,0±5,5	9,6±11,5	<,001	5,9±1,0	4,1±6,9	4,0±6,8	,066
Ingesta de azúcar (g/día)	5,6±10,4	4,8±9,5	3,8±7,7	,006	4,0±8,1	4,9±9,5	5,0±10,3	,065
Ingesta de sodio (g/día)	2,7±0,7	2,4±0,6	2,3±0,6	<,001	2,2±0,6	2,2±0,7	2,4±0,7	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,5±2,5	8,7±2,6	9,8±2,6	<,001	8,7±2,6	9,0±2,6	8,8±2,6	,017
Consumo de polifenoles totales (mg/día)	582,4±232,5	528,3±206,2	767,8±278,3	<,001	521,5±254,9	574,4±229,6	690,2±252,2	<,001
Framingham Score (%)	17,9±9,1	18,3±9,7	17,5±9,5	,148	17,4±9,1	17,9±9,4	19,3±10,2	<,001

Adherencia a los patrones de ingesta de polifenoles y RCV

Las asociaciones entre cada uno de los patrones de polifenoles en quintiles y la RCV se muestran en la Figura 11 y en la Tabla 15. Para todos los participantes del patrón 1, una mayor adherencia al patrón de polifenoles 3, compuesto principalmente por polifenoles de aceitunas y aceite de oliva, se asoció positivamente mayor RCV ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 1,63\%$ , IC95% = 0,53, 2,73). Asimismo, una mayor adherencia al patrón de polifenoles 4 (café) se asoció positivamente con el RCV ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 1,93\%$ , %CI = 0,88, 2,98).

En el caso de los hombres, una mayor adherencia al patrón de polifenoles 3 (aceitunas y polifenoles del aceite de oliva) también se asoció con un mayor RCV ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 1,97\%$ , IC95% = 0,09, 3,85), al igual que la adherencia a los polifenoles presentes en el café (patrón de polifenoles 4) ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 2,33\%$ , IC95% = 0,64, 4,05). En las mujeres, una mayor adherencia al patrón de polifenoles del café (patrón de polifenoles 4) se asoció positivamente con el RCV ( $\beta_{Q5vs.Q1} = 1,67\%$ , IC 95% = 0,54, 2,80).

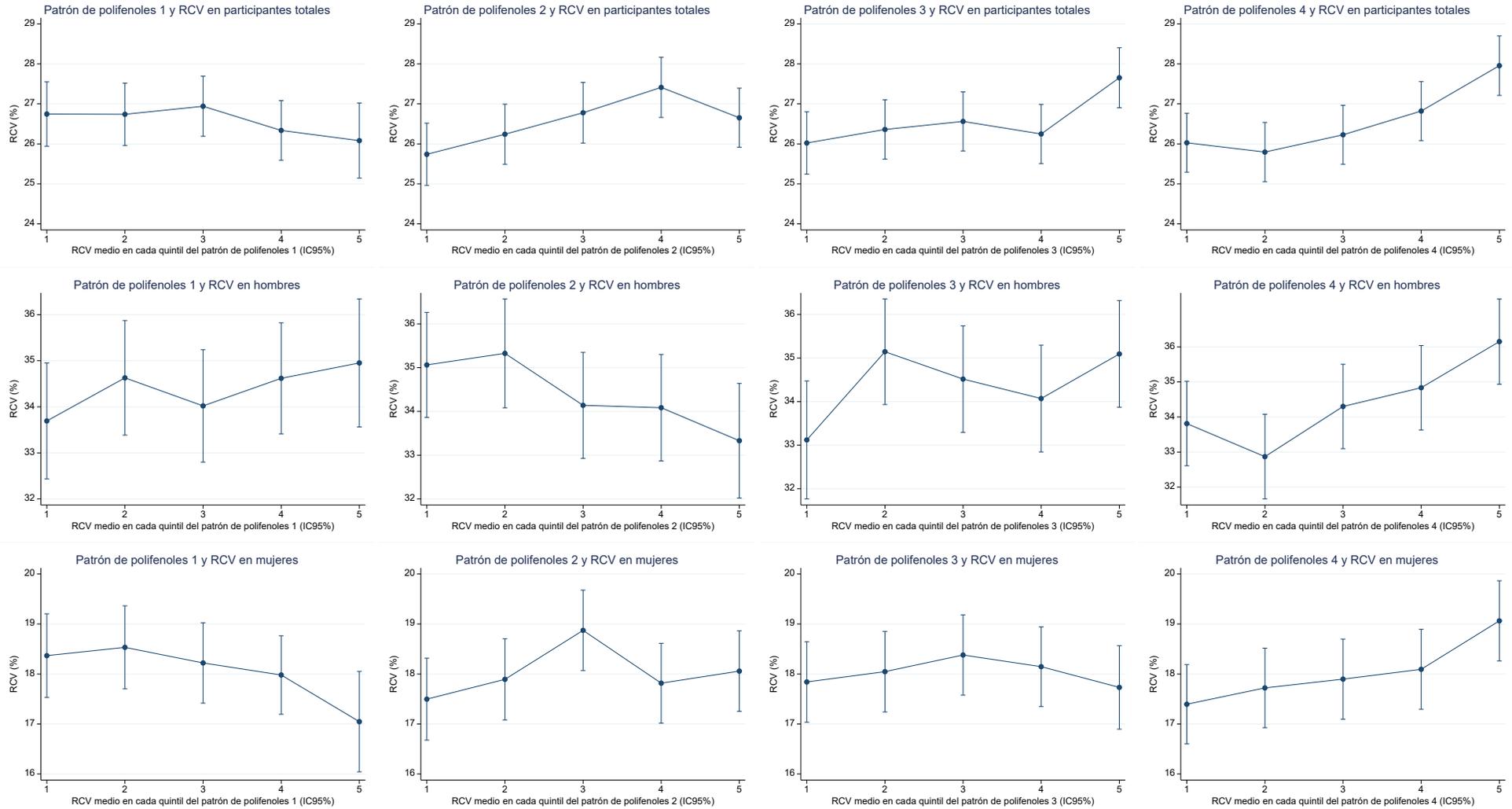


Figura 11. RCV medio (%) según los quintiles de adherencia a los patrones de polifenoles, para la muestra total, hombres y mujeres. Ajustado por grupo de intervención, clúster, centro de reclutamiento, consumo de alcohol, IMC, actividad física y sexo (sólo para los análisis de los participantes totales).

Tabla 15. Asociación entre cada patrón de ingesta de polifenoles y el RCV (comparación de quintiles extremos), para la población total, hombres y mujeres.

	Total			Hombres			Mujeres					
	$\beta_{Q5 \text{ vs. } Q1}$	IC 95%	<i>p</i> tendencia	$\beta_{Q5 \text{ vs. } Q1}$	IC 95%	<i>p</i> tendencia	$\beta_{Q5 \text{ vs. } Q1}$	IC 95%	<i>p</i> tendencia			
Patrón 1	Vino, cerveza, té y cerezas	-0,66 <sup>1</sup>	-2,03, 0,70	0,338	Vino,	1,26 <sup>1</sup>	-0,73, 3,24	0,269	Vino tinto,	-1,32 <sup>1</sup>	-2,72, 0,08	0,080
		-0,94 <sup>2</sup>	-2,36, 0,49	0,201	vegetales y	0,70 <sup>2</sup>	-1,35, 2,76	0,563	vegetales y frutas	-1,42 <sup>2</sup>	-2,90, 0,05	0,085
		<b>-2,74<sup>3</sup></b>	<b>-4,25, -1,20</b>	<b>0,001</b>	frutas	-2,01 <sup>3</sup>	-4,38, 0,35	0,067		<b>-2,55<sup>3</sup></b>	<b>-4,16, -0,94</b>	<b>0,004</b>
Patrón 2	Bajo consumo de cerveza y vino blanco y alto de lignanos	0,91 <sup>1</sup>	-0,13, 1,96	<b>0,017</b>	Cerveza y	-1,73 <sup>1</sup>	-3,51, 0,05	<b>0,023</b>	Frutas, vegetales y	0,56 <sup>1</sup>	-0,57, 1,69	0,430
		0,36 <sup>2</sup>	-0,42, 1,68	0,085	vino blanco	<b>-1,91<sup>2</sup></b>	<b>-3,75, -0,08</b>	<b>0,018</b>	té, y bajo consumo	0,35 <sup>2</sup>	-0,78, 1,50	0,672
		<b>1,34<sup>3</sup></b>	<b>0,16, 2,52</b>	<b>0,003</b>		<b>-3,49<sup>3</sup></b>	<b>-5,71, -1,28</b>	<b>0,000</b>	de cerveza y vino	<b>1,45<sup>3</sup></b>	<b>0,22, 2,68</b>	<b>0,018</b>
Patrón 3	Aceitunas y aceite de oliva	<b>1,63<sup>1</sup></b>	<b>0,53, 2,73</b>	<b>0,011</b>	Aceitunas y	<b>1,97<sup>1</sup></b>	<b>0,09, 3,85</b>	0,249	Bajo consumo de	-0,11 <sup>1</sup>	-1,28, 1,06	0,976
		<b>2,76<sup>2</sup></b>	<b>1,60, 3,92</b>	<b>0,000</b>	aceite de	<b>3,73<sup>2</sup></b>	<b>1,70, 5,76</b>	<b>0,005</b>	aceitunas y aceite	-0,71 <sup>2</sup>	-1,94, 0,52	0,265
		<b>2,71<sup>3</sup></b>	<b>1,45, 3,96</b>	<b>0,000</b>	oliva	<b>3,17<sup>3</sup></b>	<b>1,58, 5,64</b>	<b>0,043</b>	de oliva	<b>-1,44<sup>3</sup></b>	<b>-2,73, -1,16</b>	<b>0,022</b>
Patrón 4	Café	<b>1,93<sup>1</sup></b>	<b>0,88, 2,98</b>	<b>0,000</b>		<b>2,33<sup>1</sup></b>	<b>0,62, 4,05</b>	<b>0,001</b>		<b>1,67<sup>1</sup></b>	<b>0,54, 2,80</b>	<b>0,004</b>
		<b>1,60<sup>2</sup></b>	<b>0,54, 2,67</b>	<b>0,001</b>		<b>2,44<sup>2</sup></b>	<b>0,71, 4,17</b>	0,000		<b>1,84<sup>2</sup></b>	<b>0,71, 2,97</b>	<b>0,003</b>
		0,81 <sup>3</sup>	-0,30, 1,92	<b>0,074</b>		<b>1,99<sup>3</sup></b>	<b>0,26, 3,73</b>	0,002		<b>2,19<sup>3</sup></b>	<b>1,04, 3,34</b>	<b>0,000</b>

Análisis de regresión lineal evaluando las asociaciones entre los patrones de ingesta de polifenoles y el RCV (% Framingham score) (coeficientes  $\beta$  estandarizados [intervalos de confianza del 95%]). Resaltados en negrita se muestran aquellos valores estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

<sup>1</sup>Modelo 1: ajustado por grupo de intervención, cluster, centro reclutador, consumo de alcohol, IMC, actividad física y sexo (sólo en los análisis de población total)

<sup>2</sup>Modelo 2: ajustado por el modelo 1 + nivel de educación y la ingesta total de energía, azúcar y sodio.

<sup>3</sup>Modelo 3: ajustado por el modelo 2 + puntuación erMedDiet + adhesión a los restantes patrones de polifenoles.

### 7.2.2. Análisis clúster

La Tabla 16 muestra los resultados de los análisis clúster, con la media de consumo de cada polifenol en cada grupo de clúster. En el total de participantes, desde el grupo más grande en cuanto a número de personas, hasta el menos: el clúster 1, con el 43,6% de los participantes está compuesto por polifenoles presentes en la cerveza y el vino blanco. El clúster 3, con un 25,6% de participantes, está compuesto por personas que consumen un mayor porcentaje de polifenoles presentes en el vino tinto, las verduras y las frutas. El clúster 2 (19,8%) está compuesto por café y aceitunas y polifenoles del aceite de oliva. Por último, el clúster 4, compuesto por antocianinas y flavan-3-oles, presentes en el té y las frutas.

Los clústeres de polifenoles encontrados para los hombres fueron bastante similares a los clústeres del total de los participantes. Sin embargo, en las mujeres sí variaron: el grupo más numeroso (39,4% de las mujeres del estudio) se caracteriza por el consumo de polifenoles presentes en las aceitunas y el aceite de oliva (clúster 2), seguido del clúster formado por los presentes en el vino tinto (clúster 3, 27%), el formado por los polifenoles del café, las verduras y las frutas (clúster 4, 22,7%) y el clúster 1 (10,9%), formado por los polifenoles de la cerveza y el vino blanco.

Cuando evaluamos el RCV en cada grupo de clúster (Tabla 17) podemos ver que, para el total de participantes, aquellos integrantes del clúster 2 (polifenoles del café, aceitunas y aceite de oliva) presentan un RCV más elevado (27,3% de riesgo total de ECV), pero este grupo también presentó un mayor % de DM (30,65%), mayor prevalencia de fumadores (14,6%) y una mayor ingesta de sodio (2,52 mg/día).

En los hombres, coincide el clúster 2 (polifenoles del café, aceitunas y aceite de oliva) como el de mayor % de RCV (35,4%), y, además, a parte de ser el grupo con mayor % de DM (33,86%), fumadores (20,4%) y con altas ingestas medias de sodio (2,7 g/día), también consumían cantidades más elevadas de azúcar (8,97 g/día), que el resto de los grupos. En cuanto a las mujeres, las pertenecientes al clúster 4 (polifenoles del café, vegetales y frutas), presentaron el RCV más elevado (19,12% de riesgo total de ECV), coincidiendo con que presentaron mayor % de diabéticas (28,1%) y fumadoras (10,5%).

Capítulo 7

Tabla 16. Medias de consumo de polifenoles (mg/día) y las principales fuentes alimentarias de esos en cada grupo de clúster, para el total, hombres y mujeres.

	Total				Hombres				Mujeres			
	Clúster 1 n=2895, 43,6%	Clúster 2 n=1315, 19,8%	Clúster 3 n=1698, 25,6%	Clúster 4 n=725, 10,9%	Clúster 1 n=1587, 46,3%	Clúster 2 n=765, 22,3%	Clúster 3 n=667, 19,5%	Clúster 4 n=405, 11,8%	Clúster 1 n=349, 10,9%	Clúster 2 n=1265, 39,4%	Clúster 4 n=727, 22,7%	Clúster 3 n=868, 27,0%
	media ± DE				media ± DE				media ± DE			
Chalconas	<b>0,007±0,01</b>	0,006±0,01	0,006±0,01	0,005±0,01	<b>0,011±0,02</b>	0,009± 0,014	0,008± 0,012	0,007±0,014	<b>0,003±0,01</b>	0,0027± 0,01	0,0024± 0,01	0,0026± 0,01
Hidroxi benzoquetonas	<b>0,002±0,004</b>	0,0018± 0,003	0,0017± 0,003	0,0014± 0,003	<b>0,003±0,005</b>	0,0027± 0,004	0,0027± 0,004	0,002±0,004	<b>0,001± 0,002</b>	0,0008± 0,002	0,0007± 0,002	0,0008± 0,002
Isoflavonoides	<b>0,002±0,004</b>	0,0018± 0,003	0,0017± 0,003	0,0015± 0,003	<b>0,0034±0,01</b>	0,0028± 0,004	0,002± 0,004	0,002±0,004	<b>0,001± 0,002</b>	0,0008± 0,002	0,0007± 0,002	0,0008± 0,002
Hidroxicumarinas	<b>0,10±0,19</b>	0,09±0,19	0,08±0,14	0,07±0,13	<b>0,16±0,23</b>	0,15±0,24	0,11±0,16	0,10±0,18	<b>0,041±0,09</b>	0,037± 0,09	0,035±0,09	0,040±0,09
Ácidos hidroxifenilacéticos	1,10±1,17	<b>1,25±1,83</b>	1,15±1,15	1,07±1,28	1,30±1,21	<b>1,61±2,07</b>	1,49±1,32	1,22±1,28	0,87±1,21	<b>0,91±1,14</b>	0,77±0,96	0,89±1,12
Ácidos hidroxifenilpropanoicos	0,87±1,03	<b>1,01±1,63</b>	0,87±1,01	0,84±1,13	0,99±1,08	<b>1,26±1,86</b>	1,11±1,18	0,91±1,11	0,72±1,08	<b>0,76±1,01</b>	0,63±0,86	0,73±0,98
Tirosoles	29,3±17,2	<b>31,1±26,2</b>	29,2±17,3	28,3±18,9	32,7±17,6	<b>36,8±29,2</b>	34,9±19,1	31,3±18,8	24,3±17,9	<b>25,9±17,0</b>	23,3±14,3	24,8±16,1
Alquilmtoxifenoles	0,66±0,54	<b>1,56±1,12</b>	0,87±0,77	1,05±1,00	0,68±0,48	<b>1,74±1,16</b>	0,86±0,75	0,93±1,00	0,81±0,80	0,54±0,41	<b>1,49±1,02</b>	0,89±0,81
Ácidos hidroxicinámicos	115,2±42,1	<b>182,5±78,6</b>	144,3±56,6	153,6±75,0	116,5±41,5	<b>201,3±78,2</b>	151,1±55,5	148,0±77,4	130,8±62,0	108,5±37,9	<b>171,4±68,4</b>	141,5±57,0
Metoxifenoles	0,08±0,07	<b>0,21±0,15</b>	0,11±0,11	0,14±0,14	0,07±0,06	<b>0,23±0,16</b>	0,11±0,10	0,12±0,14	0,11±0,11	0,07±0,06	<b>0,20±0,14</b>	0,12±0,11
Dihidroflavonoles	1,40±2,58	1,56±2,85	<b>2,63±4,43</b>	1,83±3,33	2,21±3,24	2,68±3,47	<b>4,21±5,17</b>	3,00±4,80	0,76±1,86	0,61±1,48	0,63±1,55	<b>0,93±2,06</b>
Flavonoles	32,4±13,5	36,9±14,7	<b>38,3±15,9</b>	37,0±13,8	32,0±13,7	36,7±15,6	<b>40,4±16,0</b>	36,7±13,8	36,9±15,0	33,2±13,6	<b>37,8±15,2</b>	36,0±13,8
Hidroxi benzaldehidos	0,34±0,50	0,38±0,55	<b>0,59±0,85</b>	0,43±0,65	0,51±0,62	0,60±0,72	<b>0,89±0,98</b>	0,67±0,93	0,22±0,37	0,18±0,29	0,20±0,30	<b>0,26±0,40</b>
Ácidos hidroxibenzoicos	18,9±10,6	20,1±11,7	<b>22,5±12,3</b>	20,8±12,3	20,8±11,1	22,5±12,2	<b>26,2±13,1</b>	23,1±12,7	<b>19,1±12,6</b>	16,8±9,8	17,9±10,5	18,9±9,9
Estilbenos	1,37±2,40	1,53±2,64	<b>2,55±4,10</b>	1,80±3,09	2,15±3,00	2,60±3,46	<b>4,01±4,79</b>	2,89±4,44	0,80±1,72	0,62±1,38	0,65±1,44	<b>0,96±1,92</b>
Lignanós	1,22±0,43	1,39±0,50	<b>1,42 ±0,47</b>	1,30±0,53	1,24±0,45	1,38±0,53	<b>1,43±0,43</b>	1,34±0,53	1,27±0,56	1,20±0,37	<b>1,41±0,54</b>	1,38±0,44
Antocianinas	19,2±13,2	21,6±16,0	33,7±25,1	<b>28,0±29,4</b>	21,8±14,7	25,5±18,4	<b>38,0±25,3</b>	32,0±26,6	25,1±13,8	16,6±11,0	19,5±18,4	<b>28,9±21,7</b>
Flavan-3-oles	21,3±18,5	22,2±16,9	36,3±18,4	<b>52,0±24,5</b>	23,3±18,1	23,6±15,2	41,3±21,2	<b>54,1±22,7</b>	<b>50,1±26,8</b>	19,4±17,8	22,3±19,0	31,8±16,2
Otros polifenoles					0,64±0,45	0,77±0,65	<b>0,78±0,50</b>	0,70±0,56				
Fuentes de polifenoles en cada clúster	Clúster 1: Cerveza y vino blanco Clúster 2: Café, aceitunas y aceite de oliva Clúster 3: Vino tinto, vegetales y frutas Clúster 4: Té y frutas				Clúster 1: Cerveza y vino blanco Clúster 2: Café, aceitunas y aceite de oliva Clúster 3: Vino tinto, vegetales y frutas Clúster 4: Flavan-3-oles				Clúster 1: Cerveza, té y vino blanco Clúster 2: Aceitunas y aceite de oliva Clúster 4: Café, vegetales y frutas Clúster 3: Vino tinto			

Tabla 17. Características basales de los participantes según grupo de clúster, para el total, hombres y mujeres.

	Total				
	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3	Clúster 4	p
	n=2895, 43,6%	n=1315, 19,8%	n=1698, 25,6%	n=725, 10,9%	
	Cerveza y vino blanco	Café, aceitunas y aceite de oliva	Vino tinto, vegetales y frutas	Té y frutas	
Edad (años)	65,0 ± 4,9	64,8 ± 5,0	65,1 ± 4,8	65,0 ± 5,0	
Nivel educativo (>primaria, n,%)	1354, 46,8	658, 50,0	905, 53,3	446, 61,5	<,001
Diabetes mellitus (sí, %)	803, 27,74	403, 30,7	474, 27,9	145, 20,0	<,001
Colesterol total (mg/dl)	197,4 ± 38,0	194,4 ± 37,0	196,5 ± 36,9	200,1 ± 39,6	,008
HDL (mg/dl)	48,3 ± 11,7	47,5 ± 11,6	48,3 ± 12,1	47,8 ± 12,1	,149
Presión arterial sistólica (mmHg)	139,6 ± 17,3	139,9 ± 16,6	139,4 ± 16,8	139,3 ± 16,6	,788
Actividad física (MET.h/semana)	41,7 ± 37,5	42,9 ± 38,4	43,7 ± 40,1	42,1 ± 36,4	,604
Fumador (sí, %)	336, 11,6	192, 14,6	187, 11,0	106, 14,6	,003
Consumo de alcohol (g/día)	10,5 ± 14,8	10,5 ± 14,3	12,6 ± 16,4	10,5 ± 13,7	<,001
Ingesta de azúcar (g/day)	7,1 ± 12,0	6,6 ± 12,5	6,2 ± 11,2	6,7 ± 12,3	,039
Ingesta de sodio (g/day)	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,3 ± 0,7	2,5 ± 0,71	<,001
er-MedDiet score (puntos)	8,3 ± 2,6	8,7 ± 2,6	8,7 ± 2,7	8,5 ± 2,7	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/day)	453,4 ± 143,8	627,4 ± 173,6	674,7 ± 188,1	1036,6 ± 287,9	<,001
Framingham Score (%)	25,8 ± 14,6	27,3 ± 15,6	26,5 ± 14,9	26,7 ± 15,3	,041
	Hombres				
	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3	Clúster 4	p
	n=1587, 46,3%	n=765, 22,3%	n=667,19,5%	n=405, 11,8%	
	Cerveza y vino blanco	Café, aceitunas y aceite de oliva	Vino tinto, vegetales y frutas	Vino tinto, frutas y té	
Edad (años)	63,6 ± 5,3	63,6 ± 5,4	64,2 ± 5,2	63,9 ± 5,3	
Nivel educativo (>primaria, n,%)	921, 58,0	462, 60,4	420, 63,0	290, 71,6	<,001
Diabetes mellitus (sí, %)	460, 29,0	259, 33,86	189, 28,34	98, 24,2	,004
Colesterol total (mg/dl)	189,1 ± 36,3	185,3 ± 35,1	190,5 ± 35,6	192,0 ± 37,1	,008
HDL (mg/dl)	43,9 ± 10,3	43,4 ± 10,0	44,6 ± 11,0	42,9 ± 9,8	,034
Presión arterial sistólica (mmHg)	141,3 ± 16,6	141,5 ± 16,3	140,6 ± 16,6	140,5 ± 16,8	,572
Actividad física (MET.h/semana)	47,37 ± 41,5	49,86 ± 43,8	52,7 ± 47,9	46,93 ± 39,1	,233
Fumador (sí, %)	247, 15,6	156, 20,4	92, 13,8	74, 18,3	,003
Consumo de alcohol (g/día)	16,2 ± 16,9	17,6 ± 17,5	19,3 ± 18,3	16,8 ± 17,9	<,001
Ingesta de azúcar (g/day)	8,4 ± 13,1	9,0 ± 15,3	8,5 ± 12,7	8,31 ± 13,9	,317
Ingesta de sodio (g/day)	2,6 ± 0,8	2,68 ± 1,0	2,5 ± 0,8	2,6 ± 0,8	,005
er-MedDiet score (puntos)	8,0 ± 2,6	8,4 ± 2,6	8,3 ± 2,8	8,2 ± 2,7	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/day)	471,0 ± 151,4	652,1 ± 187,6	736,2 ± 183,6	1021,5 ± 305,6	<,001
Framingham Score (%)	33,6 ± 14,5	35,4 ± 15,5	33,9 ± 14,8	34,5 ± 15,2	,043

	Mujeres				p
	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3	Clúster 4	
	n=349,10,9%	n=1265, 39,4%	n=868, 27,0%	n=727,22,7%	
	Cerveza, vino blanco y té	Aceitunas y aceite de oliva	Vino tinto y fresas	Café, vegetales y frutas	
Edad (años)	66,2 ± 3,9	66,4 ± 4,0	66,26 ± 4,1	66,21 ± 4,1	,751
Nivel educativo (>primaria, n,%)	181, 51,9	446, 35,3	367, 42,3	276, 38,0	<,001
Diabetes mellitus (sí, %)	58, 16,6	334, 26,4	223, 26,0	204, 28,1	<,001
Colesterol total (mg/dl)	210,1 ± 40,5	204,6 ± 37,4	206,2 ± 36,7	203,6 ± 37,8	,044
HDL (mg/dl)	53,4 ± 11,6	52,2 ± 11,2	53,4 ± 12,2	52,2 ± 11,6	,045
Presión arterial sistólica (mmHg)	137,2 ± 16,3	137,8 ± 17,4	137,1 ± 17,1	139,5 ± 17,2	,040
Actividad física (MET.h/semana)	34,2 ± 29,3	34,4 ± 29,3	37,1 ± 32,2	36,1 ± 31,	,214
Fumador (sí, %)	30, 8,6	86, 6,8	60, 6,9	76, 10,5	,018
Consumo de alcohol (g/día)	5,2 ± 8,0	4,3 ± 7,4	4,8 ± 8,2	1,0 ± 7,0	,022
Ingesta de azúcar (g/day)	3,7 ± 7,47	5,4 ± 10,13	4,3 ± 8,95	4,8 ± 9,4	,003
Ingesta de sodio (g/day)	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,1 ± 0,6	2,3 ± 0,7	<,001
er-MedDiet score (puntos)	9,0 ± 2,7	8,6 ± 2,6	9,2 ± 2,6	9,0 ± 2,7	<,001
Consumo de polifenoles totales (mg/day)	1013,8 ± 280,8	431,0 ± 131,1	613,7 ± 170,9	621,6 ± 179,3	<,001
Framingham Score (%)	16,8 ± 8,3	18,1 ± 9,5	17,6 ± 9,3	19,1 ± 10,3	,005

### 7.2.3. Concordancia entre análisis factorial y análisis clúster

La concordancia entre los análisis factoriales y los clústeres se evaluó obteniendo la media de cada factor o patrón en cada clúster (Figura 12), las medias más altas mostraban qué factor estaba más relacionado con cada clúster. Las regresiones lineales entre cada factor y cada clúster dieron como resultado el valor  $R^2$ , que muestra el factor total explicado por cada grupo de clúster (estos datos se muestran en la Tabla 18).

Para todos los participantes, el clúster 2 (café, aceitunas y aceite de oliva) tuvo mejor correlación con los patrones 3 (aceitunas y aceite de oliva) y 4 (café) explicando la variabilidad del clúster en un 8% y 7% ( $R^2=0,08$  y  $0,07$ , respectivamente). El clúster 3 (vino tinto, vegetales y frutas), con los patrones compuestos por estos mismo polifenoles, el patrón 1 (polifenoles del vino) y el patrón 2 (vegetales y frutas). El clúster 4 (té y frutas) con el patrón 2 (frutas y verduras).

En el caso de los hombres, el clúster 1 (cerveza y vino blanco) se correlaciona positivamente con el patrón 2 (cerveza, vino blanco); el clúster 2 (café, aceitunas y aceite de oliva) se correlaciona en mayor medida con el patrón 3 (aceitunas y aceite de oliva) y el 4 (café); y el clúster 3 (vino tinto, té, vegetales y frutas) y 4 (flavan-3-oles de té y frutas) con el patrón 1 (vino tinto, vegetales y frutas).

En el caso de las mujeres, el clúster 1 (cerveza, té y vino blanco) fue el que más se correlacionó con los patrones 1 (vino tinto, vegetales y frutas), 2 (Frutas, vegetales y té) y 3 (bajo consumo de aceitunas y aceite de oliva); y el clúster 2 (aceitunas, aceite de oliva y café) con el patrón 4 (café).

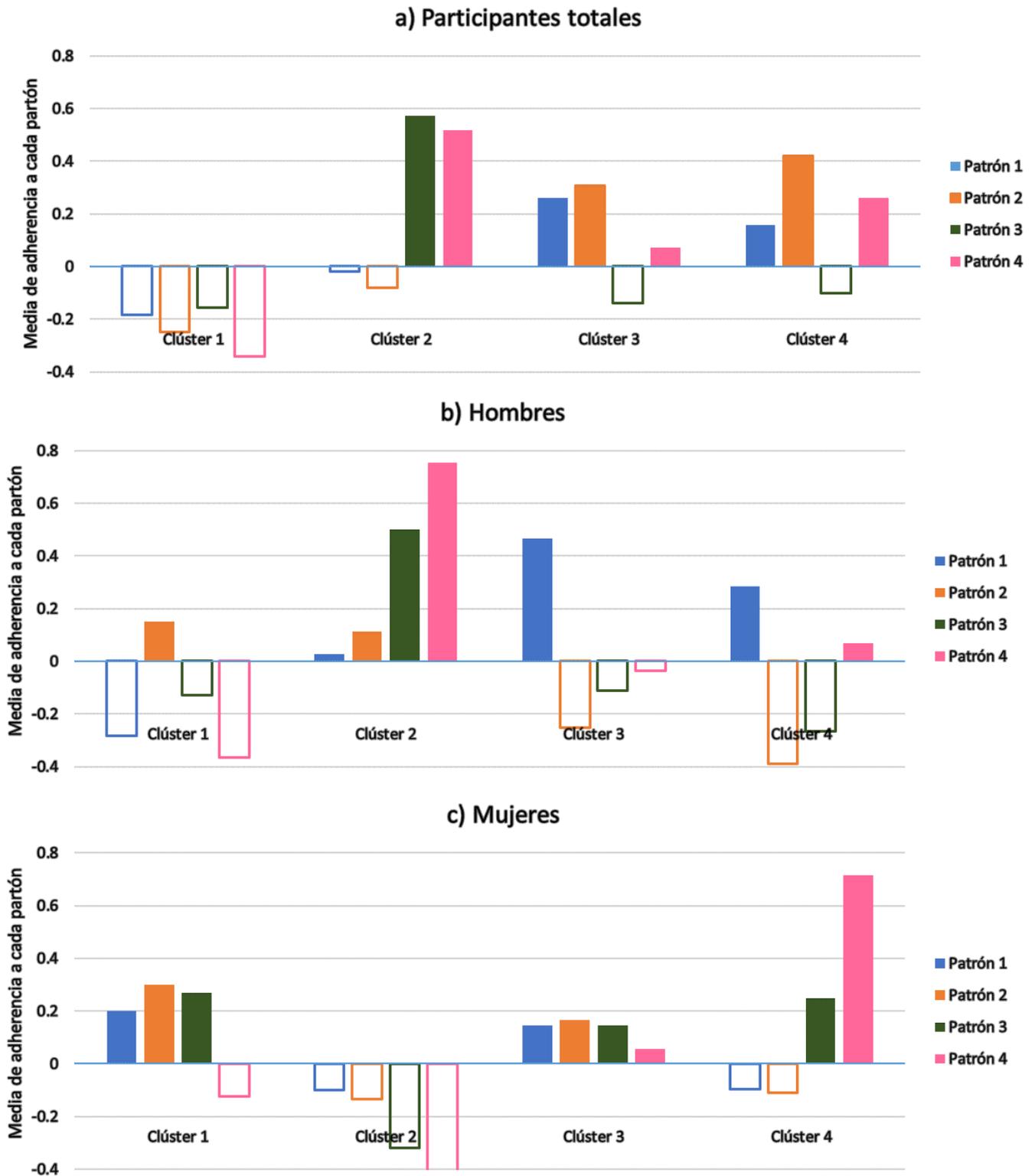


Figura 12. Media de la adherencia a cada patrón en cada grupo de clúster, para el total (a), hombres (b) y mujeres (c).

Tabla 18. Media de la adherencia a cada patrón en cada grupo de clúster y, el coeficiente  $\beta$  y el valor de  $R^2$ , resultado del análisis de regresión lineal entre cada patrón y el clúster, para el total, hombres y mujeres.

		Clúster 1		Clúster 2		Clúster 3		Clúster 4	
		Media $\pm$ DE	$\beta$ ( $R^2$ )	Media $\pm$ DE	$\beta$ ( $R^2$ )	Media $\pm$ DE	$\beta$ ( $R^2$ )	Media $\pm$ DE	$\beta$ ( $R^2$ )
Total	Patrón 1	-0,18 $\pm$ 0,87	-0,33* (0,0265)	-0,02 $\pm$ 0,99	-0,02 (0,0001)	0,26 $\pm$ 1,12	0,35* (0,0236)	0,16 $\pm$ 1,02	0,18* (0,0030)
	Patrón 2	-0,25 $\pm$ 1,03	-0,44* (0,0480)	-0,08 $\pm$ 0,92	-0,10* (0,0016)	0,31 $\pm$ 0,93	0,41* (0,0326)	0,42 $\pm$ 0,86	0,47* (0,0218)
	Patrón 3	-0,15 $\pm$ 0,82	-0,27* (0,0186)	0,57 $\pm$ 1,26	0,72* (0,0814)	-0,14 $\pm$ 0,88	-0,18* (0,0065)	-0,10 $\pm$ 1,04	-0,11* (0,0012)
	Patrón 4	-0,34 $\pm$ 0,69	-0,61* (0,0911)	0,52 $\pm$ 1,30	0,65* (0,0667)	0,07 $\pm$ 0,90	0,10* (0,0017)	0,26 $\pm$ 1,10	0,29* (0,0084)
Hombres	Patrón 1	-0,28 $\pm$ 0,80	-0,53* (0,0690)	0,03 $\pm$ 0,98	0,04 (0,0002)	0,47 $\pm$ 1,12	0,58* (0,0530)	0,28 $\pm$ 1,13	0,32* (0,0109)
	Patrón 2	0,15 $\pm$ 1,06	0,28* (0,0199)	0,11 $\pm$ 0,98	0,14* (0,0036)	-0,25 $\pm$ 0,80	-0,31* (0,0155)	-0,39 $\pm$ 0,93	-0,44* (0,0202)
	Patrón 3	-0,13 $\pm$ 0,81	-0,24* (0,0140)	0,50 $\pm$ 1,27	0,65* (0,0724)	-0,11 $\pm$ 0,91	-0,14* (0,0030)	-0,27 $\pm$ 0,92	-0,30* (0,0095)
	Patrón 4	-0,37 $\pm$ 0,57	-0,68* (0,1152)	0,75 $\pm$ 1,30	0,97* (0,1634)	-0,04 $\pm$ 0,85	-0,05 (0,0003)	0,07 $\pm$ 1,10	0,08 (0,0006)
Mujeres	Patrón 1	0,20 $\pm$ 1,15	0,23* (0,0050)	-0,10 $\pm$ 0,92	-0,16* (0,0065)	0,14 $\pm$ 1,05	0,20* (0,0078)	-0,10 $\pm$ 0,96	-0,12* (0,0027)
	Patrón 2	0,30 $\pm$ 1,10	0,34* (0,0110)	-0,13 $\pm$ 0,93	-0,22* (0,0110)	0,17 $\pm$ 0,90	0,23* (0,0102)	-0,11 $\pm$ 1,12	-0,14* (0,0036)
	Patrón 3	0,27 $\pm$ 1,13	0,30* (0,0089)	-0,32 $\pm$ 0,95	-0,53* (0,0660)	0,15 $\pm$ 0,97	0,20* (0,0079)	0,25 $\pm$ 0,89	0,32* (0,0183)
	Patrón 4	-0,12 $\pm$ 1,00	-0,14* (0,0019)	-0,42 $\pm$ 0,57	-0,69* (0,1125)	0,06 $\pm$ 0,97	0,08 (0,0012)	0,72 $\pm$ 1,20	0,93* (0,1500)

### 7.3. Discusión

Los análisis de los patrones de polifenoles revelaron diferencias en la formación de patrones específicos de ingesta de polifenoles cuando se analizó el total de participantes, y cuando se realizó para hombres y mujeres por separado. También se vio que el análisis factorial y el análisis de clúster podían ser comparables, con una mejor concordancia entre ambos en el análisis por sexo que en el total, y mejor en los hombres que en las mujeres. Algunos de los patrones encontrados se asociaron a un mayor RCV, estimado mediante la ecuación de Framingham.

Los polifenoles no se consumen de forma aislada, sino que forman parte de los alimentos, compartiendo fuentes alimentarias y, por tanto, es difícil separar el efecto potencial de cada polifenol de forma individual. La creación de patrones de ingesta de polifenoles es una forma de afrontar este reto, considerando las posibles interacciones entre todos ellos y sus posibles efectos acumulativos.

En el análisis factorial, los polifenoles presentes en el café mostraron un patrón estable en ambos sexos. Se encontraron diferencias en los polifenoles presentes en las bebidas alcohólicas: en los hombres existe una diferencia entre los que se adhieren a un patrón de polifenoles de vino tinto (junto con frutas y verduras) y, por otro lado, a un patrón de polifenoles de vino blanco y cerveza. En las mujeres se encuentra un patrón de un bajo consumo de polifenoles procedentes de bebidas alcohólicas (cerveza y vino blanco) y, alto de vegetales y frutas. Una posible explicación de esta distribución podría ser la posibilidad de que los hombres consuman vino tinto en las comidas, y cerveza por separado, mientras que las mujeres tienden a consumir con menos frecuencia vino en las comidas (342). El consumo de alcohol también se ha relacionado con influencias sociales y culturales, que difieren entre hombres y mujeres (343). La forma en que se hombres y mujeres siguen diferentes patrones de consumo de alcohol, refuerza la idea de los estudios segregados por sexo. Una última diferencia se encontró en el consumo de polifenoles procedentes de las aceitunas y el aceite de oliva, en los hombres formaron un patrón independiente. En cambio, en las mujeres, existe un patrón de bajo consumo de los polifenoles presentes en estos alimentos.

El análisis clúster reveló grupos caracterizados por ingestas de polifenoles similares a los factores creados. Los grupos de clúster más numerosos representan comportamientos de consumo de polifenoles compartidos por más personas, o más comunes. Los grupos de clúster más pequeños, como el consumo de polifenoles del té (clúster 4, en el total y en hombres) o el

consumo de cerveza, vino blanco y té en las mujeres (clúster 1), representan comportamientos muy específicos compartidos por unos pocos individuos. Al igual que en el análisis factorial, los grupos creados fueron diferentes en hombres y mujeres. En una población francesa de mediana edad se llevó a cabo un análisis similar, un análisis clúster de consumo de polifenoles (344). Este estudio encontró algunas similitudes con el nuestro, un patrón de polifenoles del vino, otro de frutas y verduras, y uno muy marcado de café. Sin embargo, la población en la que se basa no es la misma, y no se hicieron diferencias por sexo.

Algunas subclases de polifenoles no se asociaron a ningún patrón de polifenoles en particular. Una posible explicación puede ser que, en nuestra muestra se consumen en pequeñas cantidades (naftoquinonas, furanocumarinas y dihidrochalconas), porque forman parte de muchas fuentes alimentarias diferentes, o bien, porque se consumen en todos los patrones por igual.

Aunque este estudio demostró coherencia en los patrones de consumo de polifenoles identificados, también se reconocieron algunas diferencias en los resultados de cada método. En cada clúster hay una clara correlación con uno o dos factores o patrones, coincidiendo con los polifenoles que lo componen. Esta concordancia es mejor en los análisis por sexo (que en el total de participantes) y dentro de éste, en los hombres, mejor que en las mujeres.

Otros estudios que comparan ambos métodos, aunque no con patrones de polifenoles sino con patrones dietéticos, coinciden en la consistencia entre ellos (345–353). Sin embargo, sólo unos pocos han desarrollado los patrones para hombres y mujeres por separado (345,351,352). Esto demuestra una vez más la necesidad de seguir investigando sobre las diferencias de sexo encontradas (354). No hay que olvidar que son métodos diferentes y que cada uno de ellos está diseñado para responder a una pregunta distinta. El análisis factorial crea patrones basados en cómo se correlacionan las ingestas de polifenoles entre sí, explorando si existen patrones subyacentes que expliquen la variación en la forma de comer de las personas. De modo que de este análisis factorial se obtiene una variable continua. El análisis clúster crea patrones mutuamente excluyentes (variables categóricas), lo que podría limitar la potencia estadística (355,356).

Algunos de los patrones encontrados se asociaron a un mayor RCV estimado mediante la ecuación de Framingham. El total de los participantes que se adherían más a los patrones formados por polifenoles presentes en las aceitunas y el aceite de oliva, presentaban mayor RCV (patrón 3 en total y en los hombres y, clúster 2 en total y hombres). Un mayor porcentaje de estos polifenoles, en nuestra muestra, procede de las aceitunas y no del aceite de oliva. El

procesamiento de las aceitunas y las salmueras de fermentación y envasado utilizadas para su producción determinan las altas concentraciones de sodio y NaCl presentes en las aceitunas (357). De hecho, los valores de sodio y sal presentes en 100 g de aceitunas, se acercan a los niveles máximos de ingesta de estos elementos recomendado por la Organización Mundial de la Salud (358). Es bien sabido que altos consumos de sodio o sal, están estrechamente relacionados con la hipertensión y la RCV (359,360). Por lo tanto, el mayor consumo de sodio observado en un quintil superior de adherencia a este patrón de ingesta de polifenoles de aceitunas y aceite de oliva, podría ser una posible explicación de este aumento del RCV.

La mayor adherencia al patrón de polifenoles de café (en el análisis factorial) mostró un aumento del RCV. También se vio en el análisis clúster, que los grupos formados por participantes que consumían polifenoles del café (clúster 2 en total y hombres, y clúster 4 en mujeres), presentaban un mayor RCV. En cuanto al consumo de café, algunos meta-análisis concluyen que no existe mayor RCV con un mayor consumo. Estos estudios sugieren que puede darse una asociación en forma de U, en la que la mayor protección se observa con el consumo moderado de café (361–364). En nuestro estudio, la adherencia baja o moderada a la pauta de polifenoles del café no se asoció a un RCV alto, pero la adherencia alta sí (Q5 frente a Q1). Otra explicación puede ser que estos participantes fumaban más y consumían más azúcar, hábitos asociados a un mayor RCV (365,366).

Como se ha mostrado anteriormente, el patrón de consumo de alimentos también se asocia a determinados estilos de vida, no limitados a ingestas dietéticas (367,368). Pero estos resultados también podrían explicarse por otras razones. En primer lugar, dado el diseño transversal del estudio, existe un problema a la hora de determinar la relación temporal de una supuesta causa y efecto, y puede ser posible que se esté dando el fenómeno de causalidad inversa (328), las personas que presentaban un mayor riesgo al inicio del estudio podrían sentirse más motivadas para mejorar sus hábitos alimenticios. Además, toda nuestra población de estudio tiene un alto RCV debido al protocolo del ensayo y el resultado no es un evento, sino una estimación del RCV. Las ecuaciones de riesgo tienen en cuenta factores sobre los que la ingesta de polifenoles no puede influir (por ejemplo, la edad, el sexo o el hábito tabáquico), pero también otros sobre los que sí han mostrado beneficios (por ejemplo, el colesterol total, el HDL o la presión arterial). Hemos ajustado por ciertos factores de confusión, sin embargo, hay que tener en cuenta que puede haber una confusión residual que no se haya podido evitar. Otra limitación es, que la información dietética autodeclarada puede haber dado lugar a algunos errores de clasificación; sin embargo, el FFQ utilizado fue validado previamente en la población española adulta y mostró una buena reproducibilidad y validez (310).

Las diferencias en la forma de cumplimentar el FFQ entre hombres y mujeres también pueden explicar las diferencias encontradas en la formación de patrones, pero también podrían deberse a la mayor heterogeneidad de las dietas de las mujeres (351). De ahí, otra razón para realizar los análisis por sexo. Otra limitación relacionada con los análisis de patrones es que, sin análisis más detallados, no permiten identificar específicamente el componente dietético concreto dentro del patrón que puede ser responsable de las diferencias observadas entre los subgrupos de población.

Tanto el análisis factorial como el análisis de clúster están cargados de decisiones subjetivas. Sin embargo, para derivar los patrones dietéticos en la literatura se han utilizado criterios como la selección de factores basados en valores propios de  $>1,0-1,5$  y cargas factoriales de grupos de alimentos de  $>0,2-0,3$  para la interpretación de los patrones (341). Por ello, el presente análisis ha seguido criterios similares.

Por otro lado, nuestro estudio también tiene importantes puntos fuertes, como el diseño multicéntrico, el gran tamaño de la muestra y la información detallada y de alta calidad recogida por entrevistadores cualificados. En segundo lugar, este es el primer estudio que realiza patrones de ingesta de polifenoles mediante dos métodos diferentes y los relaciona con resultados de salud. Además, se proponen estos métodos para reducir la limitación de posibles interacciones o sinergias del consumo de polifenoles con otros polifenoles, nutrientes o compuestos (369). También se tiene en cuenta los diferentes comportamientos de hombres y mujeres y sus posibles asociaciones con los diferentes estilos de vida, como el consumo de alcohol, pero también otros intrínsecos. Por último, la falta de estudios epidemiológicos nos impide comparar nuestros resultados con otros.

En resumen, encontramos diferencias en los patrones de ingesta de polifenoles entre hombres y mujeres y, en su asociación con el RCV. Estas diferencias de sexo pueden explicarse por el hecho de que llevan estilos de vida diferentes, ya que un patrón no se implica únicamente seguir determinados hábitos dietéticos. Además, los sujetos que presentaban un mayor riesgo al inicio del estudio podrían sentirse más motivados para mejorar su hábito dietético (causalidad inversa). Nuestros hallazgos añaden nuevos conocimientos en el estudio de los compuestos fenólicos, destacando la importancia de analizarlos por sexo y, de estudiar los determinantes de las elecciones alimentarias y los patrones dietéticos en relación con la percepción del riesgo y los estilos de vida específicos.



## *Capítulo 8*

---

### Corolario



## Capítulo 8 Corolario

### 8.1. Principales resultados

El estudio de los polifenoles en la salud humana es un campo que cada vez inspira más interés por parte de los investigadores, dado sus potenciales beneficios demostrados en estudios preclínicos. Hasta la fecha existen pocos estudios clínicos-epidemiológicos que evalúen la asociación entre la ingesta de las diferentes clases o subclases de polifenoles y biomarcadores de riesgo o el RCV. Estos compuestos han mostrado efectos preventivos sobre factores de RCV (84,92,96–100,313,316–323,325) como la inflamación, la hipertensión arterial, la diabetes, el síndrome metabólico o la obesidad.

En la presente tesis doctoral se ha abordado, primeramente, la asociación entre el consumo de polifenoles y el RCV estimado mediante diferentes ecuaciones de riesgo (Capítulo 5). En segundo lugar, la asociación entre la ingesta de polifenoles y el ácido úrico como biomarcador de RCV (Chapter 6, Capítulo 6). Por último, y dado que la dieta consiste en un conjunto de exposiciones altamente correlacionadas entre sí, se abordó el consumo de polifenoles de manera conjunta creando patrones de polifenoles. Con este enfoque, expuesto en el capítulo 7, se consideran las interacciones entre todos ellos y sus posibles efectos acumulativos. A continuación, se expone un sumario de todos ellos.

Con el análisis de las asociaciones entre la ingesta de polifenoles y los factores de RCV o el RCV absoluto, se pretende poner en relevancia la importancia de la dieta en la prevención de la ECV. Ya que se estima que un 80% de los casos de ECV prematura podrían ser prevenibles con hábitos de vida saludables (5), entre los que destaca la dieta como una de las medidas más eficientes y efectivas (44).

La asociación entre las diferentes clases de polifenoles y el RCV medido mediante cuatro diferentes estimadores, arrojó resultados similares. El consumo de otros polifenoles mostró una asociación inversa con el RCV estimado mediante las ecuaciones Framingham y *Framingham-REGICOR* y, una mejor salud cardiovascular estimada mediante la escala Life's Simple 7. Los resultados difirieron cuando se estimaba el RCV con la herramienta SCORE. Esta última incluye mayor número de predictores sobre los que los polifenoles no pueden mostrar beneficios (edad, sexo, hábito tabáquico, etc.), en comparación con el resto de ellas. Algunos estudios previos han evaluado la asociación entre la dieta mediterránea (314), y otros patrones dietéticos (315) con

el RCV, pero ninguno ha evaluado la asociación entre la ingesta de polifenoles y el RCV global, medido mediante ecuaciones de riesgo.

En el capítulo 6, los resultados muestran que, una mayor ingesta de polifenoles procedentes del café, ácidos hidroxicinámicos, alquilmetoxifenoles y metoxifenoles, se asociaron inversamente con menor ácido úrico sérico y, menor prevalencia de hiperuricemia. No conocemos ningún estudio epidemiológico hasta la fecha en el que se hayan analizado estas asociaciones. No obstante, nuestros resultados son plausibles dados los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* (266,270) y, estudios previos que muestran beneficios del consumo de café en la reducción del ácido úrico (276,277,337).

Los patrones de ingesta de polifenoles establecidos, mostraron diferencias según si se realizaban para el total de la población, o específicamente para hombres y mujeres. Estos patrones también difirieron en sus asociaciones con el RCV. Algunos de los patrones de polifenoles se asociaron a un mayor RCV, pero coincidía con que, además, presentaban factores de riesgo para la salud cardíaca como: mayor consumo de sal, azúcar o alcohol, presentar más prevalencia de diabetes, mayor porcentaje de fumadores o practicar menos actividad física. Estos resultados contradictorios, podrían ser explicadas por el hecho de que un patrón no solo se caracteriza por determinados hábitos dietéticos, seguir un determinado patrón conlleva presentar estilos de vida diferentes (367,368). Además, los sujetos que presentaban un mayor riesgo al inicio del estudio podrían sentirse más motivados para mejorar su hábito dietético y, por tanto, poder estar teniendo lugar el fenómeno de causalidad inversa (328).

Nuestros hallazgos añaden nuevos conocimientos sobre el potencial papel beneficioso de los compuestos fenólicos en biomarcadores de riesgo y en el RCV, también en la reducción de los niveles de ácido úrico sérico y el riesgo de hiperuricemia, de manera que podrían conducir a nuevos estudios epidemiológicos en el campo de la prevención de la ECV. Con los análisis por sexo y, las diferencias encontradas, se pone de manifiesto la importancia de realizar análisis diferenciados, dado que hombres y mujeres no solo difieren en sus características biológicas sino en otros factores como los hábitos de vida, y, por tanto, la alimentación.

## 8.2. Limitaciones y fortalezas generales

Como limitaciones generales de nuestros análisis y, del ensayo PREDIMED-Plus, mencionar la posible causalidad inversa dado el diseño transversal de los estudios realizados (328), existe un problema para determinar la relación temporal de una supuesta causa y efecto. Por otro lado, nuestra población estaba formada por individuos españoles de edad avanzada

con síndrome metabólico, por lo que nuestros resultados no pueden extrapolarse a la población general. Otra limitación es, que la información dietética autodeclarada puede haber dado lugar a algunos errores de clasificación y a posibles errores de medición. Sin embargo, el FFQ fue administrado por dietistas entrenados, además de validado previamente en la población española adulta mostrando una buena reproducibilidad y validez (310). También hay que mencionar que los estudios previos han demostrado una buena correlación entre la ingesta estimada de alimentos ricos en polifenoles y sus metabolitos excretados en la orina (370–372). Por último, otros factores que afectan al contenido de polifenoles podrían ser una limitación: la estimación de su ingesta a través del FFQ, las diferencias en su absorción, biodisponibilidad y, en su bioactividad (373), las sinergias con otros polifenoles, nutrientes o compuestos (369), los factores relacionados con el estrés climático, la geografía y, las condiciones de almacenamiento o las pérdidas durante la cocción (374). El contenido de polifenoles en los alimentos se estimó sin considerar los factores de retención, lo que podría explicar posibles pérdidas durante la cocción. Sin embargo, esta información no está disponible para la mayoría de compuestos y se necesita más investigación para llenar los vacíos en las bases de datos. Por último, se estudiaron los polifenoles de manera agrupada en clases y subclases, en lugar de considerar sólo los compuestos individuales, por lo que las asociaciones importantes para los compuestos individuales pueden haberse perdido.

No obstante, algunos puntos fuertes del estudio son el diseño multicéntrico, el gran tamaño de la muestra y la disponibilidad de muestras sanguíneas e información detallada de alta calidad recogida por personal cualificado. En segundo lugar, nuestra base de datos se construyó incluyendo toda la información disponible sobre el contenido de polifenoles en *Phenol-Explorer* (81), con una mezcla de datos extraídos de cromatografía simple y de los datos de la cromatografía tras hidrólisis. Además, este consumo se ajustó por la ingesta de energía utilizando el método de residuales (312). En general, nuestros datos sobre la ingesta total de polifenoles en la población española muestreada por el ensayo PREDIMED-Plus son consistentes con los informes anteriores (79). Otro punto fuerte de este estudio que merece la pena mencionar es el análisis estratificado por sexo (354), que permite detectar diferencias con el análisis global, ya que hemos visto que los resultados varían entre hombres y mujeres.

Nuestros resultados son novedosos, ya que no se han encontrado estudios hasta la fecha que evalúen la asociación entre el consumo de polifenoles y las escalas de RCV, ni tampoco su asociación con biomarcadores como el ácido úrico o la hiperuricemia.

## *Capítulo 8*

Las posibles líneas de investigación futuras se podrían orientar a realizar análisis longitudinales evaluando la relación entre la ingesta de polifenoles dietéticos y, los biomarcadores y el RCV.

*Capítulo 9 / Chapter 9*

---

*Conclusiones / Conclusions*



## Capítulo 9 / Chapter 9 Conclusiones/Conclusions

### 9.1. Conclusiones

1) En la población con síndrome metabólico analizada, se muestra una asociación inversa entre la clase de otros polifenoles con el RCV, y especialmente, en las mujeres estas asociaciones inversas son más marcadas.

2) Los resultados fueron similares para las distintas ecuaciones de riesgo analizadas, para *Framingham*, *Framingham-REGICOR* y *Life's Simple 7* (cuando no se tiene en cuenta la dieta). La herramienta *SCORE* mostró resultados diferentes, pero los predictores considerados en esta ecuación son limitados y no incluyen algunos importantes como la DM o el colesterol HDL, en cambio, incluye otros factores en los que los polifenoles no pueden influir.

3) En la población con síndrome metabólico analizada, la ingesta de ácidos hidroxicinámicos, alquilmtoxifenoles y metoxifenoles, polifenoles presentes en el café, se asoció de forma inversa con los niveles de ácido úrico en suero y con la hiperuricemia.

4) En la población con síndrome metabólico analizada, encontramos diferencias en los patrones de ingesta de polifenoles entre hombres y mujeres y, en su asociación con el RCV. Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que los sujetos que presentaban un mayor riesgo al inicio del estudio podrían sentirse más motivados para mejorar sus hábitos dietéticos (causalidad inversa).

5) Los dos diferentes tipos de análisis de patrones a posteriori llevados a cabo muestran concordancia y esta, es mayor, cuando el clúster y los factores se realizan por separado según el sexo.

## 9.2. Conclusions

- 1) In the population with metabolic syndrome analyzed, an inverse association is shown between the class of other polyphenols with CVR, and especially, in women, these inverse associations were more marked.
- 2) The results were similar for the different risk equations analyzed, for Framingham, Framingham-REGICOR and Life's Simple 7 (when diet is not taken into account). SCORE showed different results, but the predictors considered in this equation are limited and do not include some important ones such as DM or HDL cholesterol, whereas it includes other traits that polyphenols cannot influence.
- 3) In the population with metabolic syndrome analyzed, the intake of hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenol and methoxyphenol, polyphenols present in coffee, was inversely associated with serum uric acid levels and hyperuricemia.
- 4) In the population with metabolic syndrome analyzed, we found differences in polyphenol intake patterns between men and women and in their association with CVR. These differences can be explained by the fact that subjects who were at greater risk at the start of the study could be more motivated to improve their dietary habits (inverse causality).
- 5) The two different types of a posteriori pattern analysis performed show concordance, and this is greater when the cluster and the factors are performed separately according to sex.

*Resultados de investigación durante el periodo  
de doctorado*

---



# Resultados de investigación durante el periodo de doctorado

## Relacionados con la tesis doctoral

### Publicaciones

Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Vitelli-Storelli F, Becerra-Tomas N, Vázquez-Ruiz Z, Díaz-López A, Corella D, Castañer O, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Pintó X, Tur JA, López-Miranda J, García-Molina L, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Daimiel L, **Rubín-García M**, Vidal J, Galdon A, Ros E, Basterra-Gortari FJ, Babio N, Sorlí JV, Hernáez Á, Konieczna J, Notario-Barandiaran L, Tojal-Sierra L, Pérez-López J, Abete I, Álvarez-Pérez J, Fernández-García JC, Santos-Lozano JM, Galera-Cusí A, Julibert A, Ruiz-Canela M, Martínez-Lacruz R, Pérez-Vega KA, Galmes-Panades AM, Pastor-Polo C, Moreno-Rodriguez A, Gea A, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Salas-Salvadó J. **Associations between Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes in a Cross-Sectional Analysis of the PREDIMED-Plus Trial: Role of Body Mass Index and Sex.** *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(11):537. doi: 10.3390/antiox8110537.

Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Vitelli-Storelli F, Doménech M, Salas-Salvadó J, Martín-Sánchez V, **Rubín-García M**, Buil-Cosiales P, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Tinahones FJ, Lapetra J, Pintó X, Tur JA, Garcia-Rios A, García-Molina L, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Daimiel L, Vidal J, Vázquez C, Cofán M, Romanos-Nanclares A, Becerra-Tomas N, Barragan R, Castañer O, Konieczna J, González-Palacios S, Sorto-Sánchez C, Pérez-López J, Zulet MA, Bautista-Castaño I, Casas R, Gómez-Perez AM, Santos-Lozano JM, Rodríguez-Sanchez MÁ, Julibert A, Martín-Calvo N, Hernández-Alonso P, Sorlí JV, Sanllorente A, Galmés-Panadés AM, Cases-Pérez E, Goicolea-Güemez L, Ruiz-Canela M, Babio N, Hernáez Á, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. **Dietary Polyphenol Intake is Associated with HDL-Cholesterol and A Better Profile of other Components of the Metabolic Syndrome: A PREDIMED-Plus Sub-Study.** *Nutrients*. 2020;12(3):689. doi: 10.3390/nu12030689.

**Rubín-García M**, Vitelli-Storelli F, Toledo E, Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Hernáez Á, Martínez JA, Alonso-

Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Bernal-López MR, Lapetra J, Serra-Majem L, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Álvarez-Álvarez L, Pintó X, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Gea A, Manzanares JM, Sorlí JV, Schröder H, Abete I, Tojal-Sierra L, Crespo-Oliva E, González-Botella A, Rayó E, García-Ríos A, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Bartolomé Resano R, Murphy MM, Ortega-Azorin C, Medrano C, Zulet MÁ, Sorto-Sanchez C, Babio N, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Martín-Sánchez V; PREDIMED-PLUS Trial Investigators. **Polyphenol intake and cardiovascular risk in the PREDIMED-Plus trial. A comparison of different risk equations.** Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):401-411. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.06.013.

**Rubín-García M**, Vitelli-Storelli F, Álvarez-Álvarez L, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Hernáez Á, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Serra-Majem LI, Cano-Ibañez N, Tur JA, Marcos-Delgado A, Tresserra-Rimbau A, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Vázquez-Ruiz Z, Babio N, Barragán R, Castañer-Niño O, Razquin C, Tojal-Sierra L, Gómez-Gracia E, González-Palacios S, Morey M, García-Ríos A, Castro-Barquero S, Bernal-López MR, Santos-Lozano JM, Ruiz-Canela M, Castro-Salomó A, Pascual-Castelló EC, Moldon V, Bullón-Vela V, Sorto-Sanchez C, Cenoz-Osinaga JC, Gutiérrez L, Mengual M, Lamuela-Raventós RM, Martín-Sánchez V; PREDIMED-Plus Trial Investigators. **Association Among Polyphenol Intake, Uric Acid, and Hyperuricemia: A Cross-Sectional Analysis in a Population at High Cardiovascular Risk.** J Am Heart Assoc. 2022:e026053. doi: 10.1161/JAHA.122.026053.

Patentes

Vitelli Storelli, Facundo Ezequiel; Molina de la Torre, Antonio José; Fernández Villa, Tania; Álvarez Álvarez, Laura; **Rubín García, María**; Martín Sánchez, Vicente. **PLP-Scrap.** Nº de inscripción LE-168-2019.

## Otros resultados de investigación

### Publicaciones

Vitelli Storelli F, Molina AJ, Zamora-Ros R, Fernández-Villa T, Roussou V, Romaguera D, Aragonés N, Obón-Santacana M, Guevara M, Gómez-Acebo I, Fernández-Tardón G, Molina-Barceló A, Olmedo-Requena R, Capelo R, Chirlaque MD, Pérez-Gómez B, Moreno V, Castilla J, **Rubín-García M**, Pollán M, Kogevinas M, Lera JPB, Martín V. **Flavonoids and the Risk of Gastric Cancer: An Exploratory Case-Control Study in the MCC-Spain Study**. *Nutrients*. 2019;11(5):967. doi: 10.3390/nu11050967.

Álvarez-Álvarez L, **Rubín-García M**, Vitelli Storelli F, Fernández-Vázquez JP, Basora J, Fitó M. **Efecto de una intervención nutricional intensiva en pacientes refractarios a la pérdida de peso [Effect of intensive nutritional intervention in patients refractory to weight loss]**. *Semergen*. 2020;46(3):167-174. Spanish. doi: 10.1016/j.semereg.2019.09.006.

Fernández-Villa T, Álvarez-Álvarez L, **Rubín-García M**, Obón-Santacana M, Moreno V. **The role of dietary patterns in colorectal cancer: a 2019 update**. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(4):281-290. doi: 10.1080/17474124.2020.1736043.

Vitelli-Storelli F, Rossi M, Pelucchi C, Rota M, Palli D, Ferraroni M, Lunet N, Morais S, López-Carrillo L, Zaridze DG, Maximovich D, **Rubín García M**, Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Garcia de la Hera M, Hernández-Ramírez RU, Negri E, Bonzi R, Ward MH, Lagiou A, Lagiou P, López-Cervantes M, Boffetta P, Camargo MC, Curado MP, Zhang ZF, Vioque J, La Vecchia C, Martín Sánchez V. **Polyphenol Intake and Gastric Cancer Risk: Findings from the Stomach Cancer Pooling Project (StoP)**. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):3064. doi: 10.3390/cancers12103064.

**Rubín-García M**, Vitelli-Storelli F, Molina AJ, Zamora-Ros R, Aragonés N, Adarnaz E, Castaño-Vinyals G, Obón-Santacana M, Gómez-Acebo I, Molina-Barceló A, Fernández-Tardón G, Jiménez-Moleón JJ, Alguacil J, Chirlaque MD, Toledo E, Pérez-Gómez B, Pollán M, Kogevinas M, Martín V. **Association between Polyphenol Intake and Gastric Cancer Risk by Anatomic and Histologic Subtypes: MCC-Spain**. *Nutrients*. 2020;12(11):3281. doi: 10.3390/nu12113281.

**Rubín-García M**, Martín V, Vitelli-Storelli F, Moreno V, Aragonés N, Ardanaz E, Alonso-Molero J, Jiménez-Moleón JJ, Amiano P, Fernández-Tardón G, Molina-Barceló A, Alguacil

J, Dolores-Chirlaque M, Álvarez-Álvarez L, Pérez-Gómez B, Dierssen-Sotos T, Olmedo-Requena R, Guevara M, Fernández-Villa T, Pollán M, Benavente Y. **Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal [Family history of first degree as a risk factor for colorectal cancer]**. *Gac Sanit.* 2022;36(4):345-352. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2021.04.006.

Vitelli-Storelli F, **Rubín-García M**, Pelucchi C, Benavente Y, Bonzi R, Rota M, Palli D, Ferraroni M, Lunet N, Morais S, Ye W, Plymoth A, Malekzadeh R, Tsugane S, Hidaka A, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Zaridze DG, Maximovich D, Vioque J, García-de-la-Hera M, Zhang ZF, Shigueaki Hamada G, Pakseresht M, Pourfarzi F, Mu L, Boccia S, Pastorino R, Yu GP, Lagiou A, Lagiou P, Negri E, La Vecchia C, Martín V. **Family History and Gastric Cancer Risk: A Pooled Investigation in the Stomach Cancer Pooling (STOP) Project Consortium.** *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3844. doi: 10.3390/cancers13153844.

Álvarez-Álvarez L, Vitelli-Storelli F, **Rubín-García M**, Aragonés N, Ardanaz E, Castaño-Vinyals G, Obón-Santacana M, Dierssen-Sotos T, Salas-Trejo D, Tardón A, Moleón JJJ, Alguacil J, Chirlaque MD, Pérez-Gómez B, Pollán M, Kogevinas M, Martín V. **Relationship between the Risk of Gastric Cancer and Adherence to the Mediterranean Diet According to Different Estimators. MCC-Spain Study.** *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5281. doi: 10.3390/cancers13215281.

Valle-Hita C, Díaz-López A, Becerra-Tomás N, Martínez-González MA, García VR, Corella D, Goday A, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem L, Cano-Ibáñez N, Tur JA, **Rubín-García M**, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Fontao SM, Daimiel L, Ros E, Toledo E, Sorlí JV, Roca C, Abete I, Moreno-Rodríguez A, Crespo-Oliva E, Candela-García I, Morey M, Garcia-Rios A, Casas R, Fernandez-Garcia JC, Santos-Lozano JM, Diez-Espino J, Ortega-Azorín C, Comas M, Zulet MA, Sorto-Sanchez C, Ruiz-Canela M, Fitó M, Salas-Salvadó J, Babio N. **Prospective associations between a priori dietary patterns adherence and kidney function in an elderly Mediterranean population at high cardiovascular risk.** *Eur J Nutr.* 2022;61(6):3095-3108. doi: 10.1007/s00394-022-02838-7.

Berardy AJ, **Rubín-García M**, Sabaté J. **A Scoping Review of the Environmental Impacts and Nutrient Composition of Plant-Based Milks.** *Adv Nutr.* 2022:nmac098. doi: 10.1093/advances/nmac098.

## *Bibliografía*

---



## Bibliografía

1. Mendis, Shanthi, Puska, Pekka, Norrving, B, World Health Organization, World Heart Federation. et al. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44701>.
2. The World Health Organization. Cardiovascular Diseases. The World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2016. [(accessed on 26/01/2022)]. Available online: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1958-1959.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2021:zwab154. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
6. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Website [Internet]. Available from: <http://www.INE.es>.
7. Halpin HA, Morales-Suárez-Varela MM, Martin-Moreno JM. Chronic Disease Prevention and the New Public Health. *Public Health Rev.* 2010;32:120-154. <https://doi.org/10.1007/BF03391595>.
8. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2014;6(6):462-477. doi:10.4330/wjc.v6.i6.462.
9. Steinl DC, Kaufmann BA. Ultrasound imaging for risk assessment in atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9749-69. doi: 10.3390/ijms16059749.
10. Fredman G, MacNamara KC. Atherosclerosis is a major human killer and non-resolving inflammation is a prime suspect. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13):2563-2574. doi: 10.1093/cvr/cvab309.
11. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 27(14): 1083–1124, doi: 10.1089/ars.2016.6963.

12. Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol.* 2018;76(4):713-722. doi: 10.5603/KP.a2018.0071.
13. Doran AC. Inflammation Resolution: Implications for Atherosclerosis. *Circ Res.* 2022;130(1):130-148. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319822.
14. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):153-163. doi:10.2174/1573403X14666180222102312.
15. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1736-43.
16. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
17. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013;45(1):25-33. doi:10.1038/ng.
18. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015;47(10):1121-1130. doi:10.1038/ng.3396.
19. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2349-2358. doi:10.1056/NEJMoa1605086.
20. Song S, Kim S, Lee JE. Sex consideration in diet-biomarker-related indices: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2018 Oct;21(14):2617-2629. doi: 10.1017/S1368980018001490.
21. Wells JC. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(3):415-30. doi: 10.1016/j.beem.2007.04.007.
22. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):885-93. doi: 10.1210/jc.2010-2061.
23. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension.* 2001;37(5):1199-208. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1199.

24. O'Doherty Jensen K, Holm L. Preferences, quantities and concerns: socio-cultural perspectives on the gendered consumption of foods. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(5):351-9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600767.
25. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, Grover VK, Quan H. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. *Heart.* 2011;97(13):1048-1053. doi:10.1136/hrt.2010.217869.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Summary Health Statistics: National Health Interview Survey, 2015. Table A-1a: Age-adjusted percentages (with standard errors) of selected circulatory diseases among adults aged 18 and over, by selected characteristics: United States, 2015. CDC Website [Internet]. Available from: [https://ftp.cdc.gov/pub/Health\\_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2015\\_SHS\\_Table\\_A-1.pdf](https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2015_SHS_Table_A-1.pdf).
27. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(11):687-698. doi: 10.1038/s41569-019-0202-5.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
29. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):393-402. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005.
30. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
31. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1582-4. doi: 10.2337/dc08-0025.
32. US Preventive Services Task Force. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(3):272–280. doi:10.1001/jama.2018.8359.
33. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

34. Li X, Zhai Y, Zhao J, He H, Li Y, Liu Y, et al. Impact of Metabolic Syndrome and Its Components on Prognosis in Patients With Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704145. doi:10.3389/fcvm.2021.704145.
35. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
36. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(3):286-288. doi:10.1161/01.cir.0000019884.36724.d9.
37. Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD006887. doi: 10.1002/14651858.CD006887.pub4.
38. Damen J A A G, Hooft L, Schuit E, Debray T P A, Collins G S, Tzoulaki I et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review *BMJ* 2016; 353 :i2416 doi:10.1136/bmj.i2416.
39. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
40. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-8. doi: 10.1136/jech.57.8.634.
41. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
42. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
43. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(25):e50-103. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
44. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8.

45. Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary Composition and Cardiovascular Risk: A Mediator or a Bystander? *Nutrients*. 2018; 10(12):1912. doi:10.3390/nu10121912.
46. Keys A, Aravanis C, Buchem FSP, Blackburn H. The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study. *Lancet* 1981, 2, 58–61.
47. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010;7:e1000252. doi: 10.1371/journal.pmed.1000252.
48. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD011737. doi: 10.1002/14651858.CD011737.
49. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J*. 2016, 37, 2315–2381. doi: 10.1714/2729.27821.
50. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al; American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23. doi: 10.1161/CIR.0000000000000510.
51. Sanders TA. How important is the relative balance of fat and carbohydrate as sources of energy in relation to health? *Proc Nutr Soc*. 2016;75(2):147-53. doi: 10.1017/S0029665115004188.
52. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary guidelines for Americans. 8th ed. December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
53. World Health Organization. Sugars intake for adults and children Guideline. 2015. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars\\_intake/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/).
54. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(4):337-43. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.008.
55. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2016;115(3):466-79. doi: 10.1017/S0007114515004699.

56. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):434-445. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31809-9.
57. Zazpe I, Santiago S, Gea A, Ruiz-Canela M, Carlos S, Bes-Rastrollo M, et al. Association between a dietary carbohydrate index and cardiovascular disease in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(11):1048-1056. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.002.
58. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.
59. Li XY, Cai XL, Bian PD, Hu LR. High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):691-701. doi:10.1111/j.1755-5949.2012.00355.x.
60. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371(7):624-634. doi:10.1056/NEJMoa1304127.
61. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1210-1219. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.070.
62. Mao PJ, Zhang C, Tang L, Xian YQ, Li YS, Wang WD, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013;169(2):106-111. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.055.
63. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):160-173. doi:10.3945/ajcn.112.053132.
64. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538-1548. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.055.
65. Hu FB, Willett WC. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2002;288(20):2569-2578. doi:10.1001/jama.288.20.2569.
66. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):3-9. doi:10.1097/00041433-200202000-00002.

67. Ocké MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(2):191-199. doi:10.1017/S0029665113000013.
68. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61(Suppl. 6):1402s–1406s. doi: 10.1093/ajcn/61.6.1402S.
69. Willett, WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr.* 2006;9:105-10.
70. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED. *Nutrition and Diabetes.* 2018;8:13 doi: 10.1038/s41387-018-0025-1.
71. Rangel-Huerta OD, Pastor-Villaescusa B, Aguilera CM, Gil A. A Systematic Review of the Efficacy of Bioactive Compounds in Cardiovascular Disease: Phenolic Compounds. *Nutrients.* 2015;7(7):5177-5216. doi:10.3390/nu7075177.
72. Piccirillo F, Miano N, Goffredo C, Nusca A, Mangiacapra F, Khazrai YM, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic and inflammatory status of patients with polyvascular atherosclerotic disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(1):117-124. doi:10.1016/j.numecd.2021.09.032.
73. Lapuente M, Estruch R, Shahbaz M, Casas R. Relation of Fruits and Vegetables with Major Cardiometabolic Risk Factors, Markers of Oxidation, and Inflammation. *Nutrients.* 2019;11(10):2381. doi: 10.3390/nu11102381.
74. Fatima K, Rashid AM, Memon UAA, Fatima SS, Javaid SS, Shahid O, et al. Mediterranean Diet and its Effect on Endothelial Function: A Meta-analysis and Systematic Review. *Ir J Med Sci.* 2022. doi: 10.1007/s11845-022-02944-9.
75. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1 Suppl):215S-217S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.215S.
76. Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventos RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:186-195. doi:10.1016/j.bcp.2018.07.050.
77. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):727-47. doi: 10.1093/ajcn/79.5.727.
78. Parr AJ, Bolwell GP. Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenol content or profile. *J Agric Food Chem* 2000;80:985–1012. doi: 10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<985::AID-JSFA572>3.0.CO;2-7.

79. Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, Hémon B, Moskal A, Overvad K, et al. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1359-1375. doi:10.1007/s00394-015-0950-x.
80. Pinto P, Santos CN. Worldwide (poly)phenol intake: assessment methods and identified gaps. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1393-1408. doi: 10.1007/s00394-016-1354-2.
81. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford).* 2010;2010:bap024. doi: 10.1093/database/bap024.
82. Gibney ER, Milenkovic D, Combet E, Ruskovska T, Greyling A, González-Sarrías A, et al. Factors influencing the cardiometabolic response to (poly)phenols and phytosterols: a review of the COST Action POSITIVE activities. *Eur J Nutr.* 2019;58(Suppl 2):37-47. doi: 10.1007/s00394-019-02066-6.
83. Landberg R, Manach C, Kerckhof FM, Minihane AM, Saleh RNM, De Roos B, et al. Future prospects for dissecting inter-individual variability in the absorption, distribution and elimination of plant bioactives of relevance for cardiometabolic endpoints. *Eur J Nutr.* 2019;58(Suppl 2):21-36. doi:10.1007/s00394-019-02095-1.
84. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JP, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(14):1818-1892. doi:10.1089/ars.2012.4581.
85. Andres-Lacueva C, Shukitt-Hale B, Galli RL, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Joseph JA. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutr Neurosci.* 2005;8(2):111-20. doi: 10.1080/10284150500078117.
86. Urpi-Sarda M, Ramiro-Puig E, Romos-Romero S, Llorach R, Castell M, González-Manzano S, et al. Distribution of epicatechin metabolites in lymphoid tissues and testes of young rats with a cocoa-enriched diet. *Br J Nutr.* 2010;103:1393–1397. doi: 10.1017/S0007114509993473.
87. Henning SM, Niu Y, Lee NH, Thames GD, Minutti RR, Wang H, et al. Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1558-64. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1558.
88. González-Sarrías A, Giménez-Bastida JA, García-Conesa MT, Gómez-Sánchez MB, García-Talavera NV, Gil-Izquierdo A, et al. Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(3):311-22. doi: 10.1002/mnfr.200900152.
89. Maubach J, Bracke ME, Heyerick A, Depypere HT, Serreyn RF, Mareel MM, et al. Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by

- high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;784(1):137-44. doi: 10.1016/s1570-0232(02)00789-4.
90. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, Saito S, Murota K, Shibata N, et al. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem.* 2008;283(14):9424-34. doi: 10.1074/jbc.M706571200.
  91. Parisi OI, Puoci F, Restuccia D, Farina G, Iemma F, Picci N. Polyphenols and Their Formulations: Different Strategies to Overcome the Drawbacks Associated with Their Poor Stability and Bioavailability. *Polyphenols Hum. Health Dis.* 2014, 4, 29–45.
  92. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(5):270-278. doi:10.4161/oxim.2.5.9498.
  93. Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Curr Opin Food Sci.* 2016;8:33-42. doi: 10.1016/j.cofs.2016.02.002.
  94. Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG, et al. Polyphenols: Potential Use in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 2018;24(2):239-258. doi:10.2174/1381612824666180130112652.
  95. Michalska M, Gluba A, Mikhailidis DP, Nowak P, Bielecka-Dabrowa A, Rysz J, et al. The role of polyphenols in cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 2010;16(5):RA110-9.
  96. Medina-Remón A, Casas R, Tresserra-Rimbau A, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, et al, PREDIMED Study Investigators. Polyphenol intake from a Mediterranean diet decreases inflammatory biomarkers related to atherosclerosis: a substudy of the PREDIMED trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(1):114-128. doi: 10.1111/bcp.12986.
  97. Guo X, Tresserra-Rimbau A, Estruch R, Martínez-González MA, Medina-Remón A, Fitó M, et al. Polyphenol Levels Are Inversely Correlated with Body Weight and Obesity in an Elderly Population after 5 Years of Follow Up (The Randomised PREDIMED Study). *Nutrients.* 2017;9(5):452. doi: 10.3390/nu9050452.
  98. Medina-Remón A, Zamora-Ros R, Rotchés-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Martínez-González MA, Covas MI, et al.; PREDIMED Study Investigators. Total polyphenol excretion and blood pressure in subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(5):323-31. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.019.
  99. Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Pons A, Tur JA, Martorell M, Ros E, et al.; PREDIMED Study Investigators. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort. The PREDIMED randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(1):60-7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.09.001.
  100. Tresserra-Rimbau A, Guasch-Ferré M, Salas-Salvadó J, Toledo E, Corella D, Castañer O, et al. Intake of total polyphenols and some classes of polyphenols is inversely associated with

diabetes in elderly people at high cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 2015;146(4):767-777. doi: 10.3945/jn.115.223610.

101. Fandos M, Corella D, Guillén M, Portolés O, Carrasco P, Iradi A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on oxidative stress and DNA damage in a high risk Mediterranean population. *Free Radic Res.* 2009;43(12):1179-86. doi: 10.3109/10715760903247231.
102. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1005-11. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.063.
103. Naruszewicz M, Laniewska I, Millo B, Dłużniewski M. Combination therapy of statin with flavonoids rich extract from chokeberry fruits enhanced reduction in cardiovascular risk markers in patients after myocardial infraction (MI). *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e179-84. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.032.
104. Kuntz S, Kunz C, Herrmann J, Borsch CH, Abel G, Fröhling B, et al. Anthocyanins from fruit juices improve the antioxidant status of healthy young female volunteers without affecting anti-inflammatory parameters: results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over ANTHONIA (ANTHOCyanins in Nutrition Investigation Alliance) study. *Br J Nutr.* 2014;112(6):925-36. doi: 10.1017/S0007114514001482.
105. Alvarez-Suarez JM, Giampieri F, Tulipani S, Casoli T, Di Stefano G, González-Paramás AM, et al. One-month strawberry-rich anthocyanin supplementation ameliorates cardiovascular risk, oxidative stress markers and platelet activation in humans. *J Nutr Biochem.* 2014;25(3):289-94. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.11.002.
106. Freedman JE, Parker C 3rd, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001;103(23):2792-8. doi: 10.1161/01.cir.103.23.2792.
107. Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ, Das DK, Ray SD, Kuszynski CA, et al. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology.* 2000;148(2-3):187-97. doi: 10.1016/s0300-483x(00)00210-9.
108. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. *Chin Med* 2010; 5: 13. doi: 10.1186/1749-8546-5-13.
109. Chowdhury A, Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, Chakraborti S. Protective role of epigallocatechin-3-gallate in health and disease: A perspective. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 50-9. doi: 10.1016/j.biopha.2015.12.013.
110. Banach M, Markuszewski L, Zastónka J, Grzegorzczak J, Okoński P, Jegier B. [The role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis.] *Przegl Epidemiol*, 2004; 58(4):663–70.

111. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002; 420: 868–74. doi: 10.1038/nature01323.
112. Takano K, Nakaima K, Nitta M, Shibata F, Nakagawa H. Inhibitory effect of (-)-epigallocatechin 3-gallate, a polyphenol of green tea, on neutrophil chemotaxis in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem*. 2004;52(14):4571-6. doi: 10.1021/jf0355194.
113. Ludwig A, Lorenz M, Grimbo N, Steinle F, Meiners S, Bartsch C, et al. The tea flavonoid epigallocatechin-3-gallate reduces cytokine-induced VCAM-1 expression and monocyte adhesion to endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(3):659-65. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.099.
114. Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Okaji Y, Yazawa K, Asakage M, et al. Epigallocatechin gallate induces apoptosis of monocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):186-91. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.005.
115. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):356-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.030..
116. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villosio P, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1323-31. doi: 10.2174/0929867311320100009.
117. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(1):37-48. doi: 10.1007/s10557-012-6427-8.
118. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol*. 1999;163(6):3474-83.
119. Mercurio F, Manning AM. Multiple signals converging on NF-kB. *Curr Opin Cell Biol*. 1999; 11: 226–32. doi: 10.1016/s0955-0674(99)80030-1.
120. Lin YL, Tsai SH, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK. Theaflavin-3,3'-digallate from black tea blocks the nitric oxide synthase by down-regulating the activation of NF-kappaB in macrophages. *Eur J Pharmacol*. 1999;367(2-3):379-88. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00953-4.
121. Choi JS, Bae JY, Kim DS, Li J, Kim JL, Lee YJ, et al. Dietary compound quercitrin dampens VEGF induction and PPARgamma activation in oxidized LDL-exposed murine macrophages: association with scavenger receptor CD36. *J Agric Food Chem*. 2010;58(2):1333-41. doi: 10.1021/jf9032443.

122. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, Zadelaar S, van Erk MJ, Wielinga PY, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*. 2011;218(1):44-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023.
123. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 673–86. doi: 10.1093/ajcn/73.4.673.
124. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: A barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106(6): 640-2 doi: 10.1161/01.cir.0000028581.07992.56..
125. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(2):151-6. doi: 10.1161/01.cir.104.2.151.
126. Widlansky ME, Hamburg NM, Anter E, Holbrook M, Kahn DF, Elliott JG, et al. Acute EGCG supplementation reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Nutr*. 2007;26(2):95-102. doi: 10.1080/07315724.2007.10719590.
127. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):38-50. doi: 10.1093/ajcn/88.1.38.
128. Spencer JPE, editor; Crozier A, editor; Packer L, editor; Cadenas H, editor. *Flavonoids and Related Compounds: Bioavailability and Function. Oxidative Stress and Disease*. Vol. 30. Boca Raton, FL: CRC Press; 2012. pp. 183–199.
129. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M, Thomas R, Enseleit F, Périat D, et al. Cardiovascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2172-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehr448.
130. Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(8):1289-96. doi: 10.1038/ijo.2008.66.
131. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(4):1024-9. doi: 10.1073/pnas.0510168103.
132. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):58-63. doi: 10.1093/ajcn/88.1.58.
133. Zhu Y, Xia M, Yang Y, Liu F, Li Z, Hao Y, et al. Purified anthocyanin supplementation improves endothelial function via NO-cGMP activation in hypercholesterolemic individuals. *Clin Chem*. 2011;57(11):1524-33. doi: 10.1373/clinchem.2011.167361.

134. Khan F, Ray S, Craigie AM, Kennedy G, Hill A, Barton KL, et al. Lowering of oxidative stress improves endothelial function in healthy subjects with habitually low intake of fruit and vegetables: a randomized controlled trial of antioxidant- and polyphenol-rich blackcurrant juice. *Free Radic Biol Med*. 2014;72:232-7. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.006.
135. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6):631-40. doi: 10.1007/s10554-010-9616-1.
136. Chaves AA, Joshi MS, Coyle CM, Brady JE, Dech SJ, Schanbacher BL, et al. Vasoprotective endothelial effects of a standardized grape product in humans. *Vascul Pharmacol*. 2009;50(1-2):20-6. doi: 10.1016/j.vph.2008.08.004.
137. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12(6):596-600. doi: 10.1097/00149831-200512000-00013.
138. Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, Shenouda SM, Chung WB, Titas M, et al. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):934-40. doi: 10.3945/ajcn.110.004242.
139. Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 ;96(5):E782-92. doi: 10.1210/jc.2010-2879.
140. Morand C, Dubray C, Milenkovic D, Lioger D, Martin JF, Scalbert A, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):73-80. doi: 10.3945/ajcn.110.004945.
141. Wong RH, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens*. 2013;31(9):1819-27. doi: 10.1097/HJH.0b013e328362b9d6.
142. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(11):851-6. doi: 10.1016/j.numecd.2010.03.003.
143. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):55-60. doi: 10.1042/CS20040358.

144. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, Tranchina MR, Belmonte S, Mattina A, et al. Dose-dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(10):1200-5. doi: 10.1038/ejcn.2009.51.
145. Jokura H, Watanabe I, Umeda M, Hase T, Shimotoyodome A. Coffee polyphenol consumption improves postprandial hyperglycemia associated with impaired vascular endothelial function in healthy male adults. *Nutr Res.* 2015;35(10):873-881. doi: 10.1016/j.nutres.2015.07.005.
146. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22. doi: 10.1056/NEJM199901073400103.
147. Davidson MH, Maki KC, Dicklin MR, Feinstein SB, Witchger M, Bell M, et al. Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):936-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.037.
148. Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol.* 2016;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299.
149. Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, et al; Women's Isoflavone Soy Health Research Group. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2011;42(11):3168-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.620831.
150. Maeda K, Kuzuya M, Cheng XW, Asai T, Kanda S, Tamaya-Mori N, et al. Green tea catechins inhibit the cultured smooth muscle cell invasion through the basement barrier. *Atherosclerosis.* 2003;166(1):23-30. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00302-7.
151. Lee HS, Ryoo S, Seo JH, Min BS, Lee JH. Tangeretin, a citrus flavonoid, inhibits PGDF-BB-induced proliferation and migration of aortic smooth muscle cells by blocking AKT activation. *Eur J Pharmacol.* 2011;673(1-3):56-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.10.011..
152. Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. [Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors]. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(4):333-41.
153. Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, Bertolini B, Brenna S, Bonacina E, et al. Drugs modifying nitric oxide metabolism affect plasma cholesterol levels, coagulation parameters, blood pressure values and the appearance of plasma myocardial necrosis markers in rabbits: opposite effects of L-NAME and nitroglycerine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(1):15-23. doi: 10.1023/a:1024299523852.

154. Basu A, Sanchez K, Leyva MJ, Wu M, Betts NM, Aston CE, et al. Green tea supplementation affects body weight, lipids, and lipid peroxidation in obese subjects with metabolic syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2010 ;29(1):31-40. doi: 10.1080/07315724.2010.10719814.
155. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(7):626-34. doi: 10.1001/archinte.167.7.626.
156. Desch S, Schmidt J, Kobler D, Sonnabend M, Eitel I, Sareban M, et al. Effect of cocoa products on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):97-103. doi: 10.1038/ajh.2009.213.
157. Shrime MG, Bauer SR, McDonald AC, Chowdhury NH, Coltart CE, Ding EL. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J Nutr.* 2011 ;141(11):1982-8. doi: 10.3945/jn.111.145482.
158. Davison K, Berry NM, Misan G, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Dose-related effects of flavanol-rich cocoa on blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2010;24(9):568-76. doi: 10.1038/jhh.2009.105.
159. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e002713. doi: 10.1161/JAHA.115.002713.
160. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr.* 2007;137(11):2405-11. doi: 10.1093/jn/137.11.2405.
161. Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140(9):1582-7. doi: 10.3945/jn.110.124701.
162. Erlund I, Koli R, Alfthan G, Marniemi J, Puukka P, Mustonen P, et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure, and HDL cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):323-31. doi: 10.1093/ajcn/87.2.323.
163. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. Hibiscus sabdariffa L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr.* 2010;140(2):298-303. doi: 10.3945/jn.109.115097.
164. Park YK, Kim JS, Kang MH. Concord grape juice supplementation reduces blood pressure in Korean hypertensive men: double-blind, placebo controlled intervention trial. *Biofactors.* 2004;22(1-4):145-7. doi: 10.1002/biof.5520220128.
165. Dohadwala MM, Hamburg NM, Holbrook M, Kim BH, Duess MA, Levit A, et al. Effects of Concord grape juice on ambulatory blood pressure in prehypertension and stage 1 hypertension. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1052-9. doi: 10.3945/ajcn.2010.29905.

166. Hassellund SS, Flaa A, Sandvik L, Kjeldsen SE, Rostrup M. Effects of anthocyanins on blood pressure and stress reactivity: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):396-404. doi: 10.1038/jhh.2011.41.
167. McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, Khardouni D, Shooter L, Monk J, et al. Effect of daily fruit ingestion on angiotensin converting enzyme activity, blood pressure, and oxidative stress in chronic smokers. *Free Radic Res*. 2005;39(11):1241-8. doi: 10.1080/10715760500306836.
168. Jiménez JP, Serrano J, Tabernero M, Arranz S, Díaz-Rubio ME, García-Diz L, et al. Effects of grape antioxidant dietary fiber in cardiovascular disease risk factors. *Nutrition* 2008; 24(7-8): 646-53. doi: 10.1016/j.nut.2008.03.012.
169. Mohan M, Waghulde H, Kasture S. Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in diabetic Wistar rats. *Phytother Res*. 2010;24 Suppl 2:S196-203. doi: 10.1002/ptr.3090.
170. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr*. 2004;23(3):423-33. doi: 10.1016/j.clnu.2003.10.002.
171. Stowe CB. The effects of pomegranate juice consumption on blood pressure and cardiovascular health. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(2):113-5. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.004.
172. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis*. 2001 ;158(1):195-8. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00412-9.
173. Reshef N, Hayari Y, Goren C, Boaz M, Madar Z, Knobler H. Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(10):1360-3. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.05.021.
174. Jee SH, He J, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension*. 1999;33(2):647-52. doi: 10.1161/01.hyp.33.2.647.
175. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005;23(5):921-8. doi: 10.1097/01.hjh.0000166828.94699.1d.
176. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-García E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):1113-26. doi: 10.3945/ajcn.111.016667.

177. Farré AL, Macaya C. Platelets: the Physiology of Activation and Inhibition. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(B):2-7. doi: 10.1016/S1131-3587(13)70073-6.
178. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction – the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J*, 2009; 73: 595–601. doi: 10.1253/circj.cj-08-1169.
179. Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *J Thromb Haemost.* 2005 ;3(2):369-76. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.01099.x.
180. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost*, 2009; 102: 248–57. doi: 10.1160/TH09-03-0192.
181. Olas B, Wachowicz B, Tomczak A, Eler J, Stochmal A, Oleszek W. Comparative anti-platelet and antioxidant properties of polyphenol-rich extracts from: berries of *Aronia melanocarpa*, seeds of grape and bark of *Yucca schidigera* in vitro. *Platelets.* 2008;19(1):70-7. doi: 10.1080/09537100701708506.
182. Hubbard GP, Stevens JM, Cicmil M, Sage T, Jordan PA, Williams CM, et al. Quercetin inhibits collagen-stimulated platelet activation through inhibition of multiple components of the glycoprotein VI signaling pathway. *J Thromb Haemost.* 2003;1(5):1079-88. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00212.x.
183. Lu WJ, Lin KC, Liu CP, Lin CY, Wu HC, Chou DS, et al. Prevention of arterial thrombosis by nobiletin: in vitro and in vivo studies. *J Nutr Biochem.* 2016;28:1-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.024.
184. Nardini M, Natella F, Scaccini C. Role of dietary polyphenols in platelet aggregation. A review of the supplementation studies. *Platelets.* 2007;18(3):224-43. doi: 10.1080/09537100601078083.
185. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1466-73. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1466.
186. Pearson DA, Paglieroni TG, Rein D, Wun T, Schramm DD, Wang JF, et al. The effects of flavanol-rich cocoa and aspirin on ex vivo platelet function. *Thromb Res.* 2002;106(4-5):191-7. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00128-7.
187. Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R, et al. Cocoa inhibits platelet activation and function. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):30-5. doi: 10.1093/ajcn/72.1.30.
188. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr.* 2000;130(1):53-6. doi: 10.1093/jn/130.1.53.

189. Albers AR, Varghese S, Vitseva O, Vita JA, Freedman JE. The antiinflammatory effects of purple grape juice consumption in subjects with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):e179-80. doi: 10.1161/01.ATV.0000143479.97844.af.
190. Polagruto JA, Gross HB, Kamangar F, Kosuna K, Sun B, Fujii H, et al. Platelet reactivity in male smokers following the acute consumption of a flavanol-rich grapeseed extract. *J Med Food.* 2007;10(4):725-30. doi: 10.1089/jmf.2007.402.
191. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation.* 1995;91(4):1182-8. doi: 10.1161/01.cir.91.4.1182.
192. Pirola L, Fröjdö S. Resveratrol: one molecule, many targets. *IUBMB Life.* 2008;60(5):323-32. doi: 10.1002/iub.47.
193. Natella F, Nardini M, Belevi F, Pignatelli P, Di Santo S, Ghiselli A, et al. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br J Nutr.* 2008;100(6):1276-82. doi: 10.1017/S0007114508981459.
194. Cicero AFG, Colletti A. Polyphenols Effect on Circulating Lipids and Lipoproteins: From Biochemistry to Clinical Evidence. *Curr Pharm Des.* 2018;24(2):178-190. doi: 10.2174/1381612824666171128110408.
195. Aviram M. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18(4): 473-5. doi: 10.1097/MOL.0b013e32823bcb28.
196. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:235-57. doi: 10.1146/annurev.bi.64.070195.001315.
197. Lamon-Fava S. Genistein activates apolipoprotein A-I gene expression in the human hepatoma cell line Hep G2. *J Nutr* 2000;130:2489–92. doi: 10.1093/jn/130.10.2489.
198. Lamon-Fava S, Micherone D. Regulation of apoA-I gene expression: mechanism of action of estrogen and genistein. *J Lipid Res* 2004;45:106–12. doi: 10.1194/jlr.M300179-JLR200.
199. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.* 2004;500(1-3):299-313. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.07.034.
200. Broncel M, Koziróg-Kołacińska M, Andrykowski G, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Owczarczyk A, et al. Effect of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* on blood pressure, concentration of endothelin-1 and lipids in patients with metabolic syndrome. *Pol Merkuriusz Lek* 2007; 23(134): 116-9.
201. Qin Y, Xia M, Ma J, Hao Y, Liu J, Mou H, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of

- cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 485-92. doi: 10.3945/ajcn.2009.27814.
202. Rankin SM, de Whalley CV, Hoult JR, Jessup W, Wilkins GM, Collard J, et al. The modification of low density lipoprotein by the flavonoids myricetin and gossypetin. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(1): 67-75. doi: 10.1016/0006-2952(93)90378-a.
203. Basu A, Betts NM, Ortiz J, Simmons B, Wu M, Lyons TJ. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2011; 31(3): 190-6. doi: 10.1016/j.nutres.2011.02.003.
204. Miyazaki R, Kotani K, Ayabe M, Tsuzaki K, Shimada J, Sakane N, et al. Minor effects of green tea catechin supplementation on cardiovascular risk markers in active older people: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13(3): 622-9. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00952.x.
205. Suzuki-Sugihara N, Kishimoto Y, Saita E, Taguchi C, Kobayashi M, Ichitani M, et al. Green tea catechins prevent low-density lipoprotein oxidation via their accumulation in low-density lipoprotein particles in humans. *Nutr Res.* 2016;36(1):16-23. doi: 10.1016/j.nutres.2015.10.012.
206. Bahorun T, Luximon-Ramma A, Neergheen-Bhujun VS, Gunness TK, Googoolye K, Auger C, et al. The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population. *Prev Med.* 2012 May;54 Suppl:S98-102. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.12.009.
207. Frank J, George TW, Lodge JK, Rodriguez-Mateos AM, Spencer JP, Minihane AM, et al. Daily consumption of an aqueous green tea extract supplement does not impair liver function or alter cardiovascular disease risk biomarkers in healthy men. *J Nutr* 2009; 139(1): 58-62. doi: 10.3945/jn.108.096412.,.
208. Baba S, Osakabe N, Kato Y, Natsume M, Yasuda A, Kido T, et al. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):709-17. doi: 10.1093/ajcn/85.3.709.
209. Khan N, Monagas M, Andres-Lacueva C, Casas R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, et al. Regular consumption of cocoa powder with milk increases HDL cholesterol and reduces oxidized LDL levels in subjects at high-risk of cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(12): 1046-53. doi: 10.1016/j.numecd.2011.02.001.
210. Lerman RH, Minich DM, Darland G, Lamb JJ, Chang JL, Hsi A, et al. Subjects with elevated LDL cholesterol and metabolic syndrome benefit from supplementation with soy protein, phytosterols, hops rho iso-alpha acids, and *Acacia nilotica* proanthocyanidins. *J Clin Lipidol* 2010; 4(1): 59-68. doi: 10.1016/j.jacl.2009.11.002.
211. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: An American Heart Association Science Advisory

- for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 113(7): 1034-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171052.
212. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: A 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(4): 709-17 doi: 10.1002/mnfr.201300499.
213. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, et al. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine* 2016; 23(11): 1175-81. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.005.
214. Kurowska EM, Spence JD, Jordan J, Wetmore S, Freeman DJ, Piche LA, et al. HDL-cholesterol-raising effect of orange juice in subjects with hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1095–1100. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1095.
215. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000; 48(10): 4581-9. doi: 10.1021/jf000404a.
216. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1062-76. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1062.
217. Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Reddy MK, Ferreira D, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E 0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem*. 2008;56(3):1148-57. doi: 10.1021/jf071811q.
218. Hansen AS, Marckmann P, Dragsted LO, Finne Nielsen IL, Nielsen SE, Gronbaek M. Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors, and other risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:449–455. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602107.
219. Kechagias S, Zanjani S, Gjellan S, Leinhard OD, Kihlberg J, Smedby O, et al. Effects of moderate red wine consumption on liver fat and blood lipids: a prospective randomized study. *Ann Med*. 2011;43(7):545-554. doi:10.3109/07853890.2011.588246.
220. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):438-445. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.027.
221. Rifler JP, Lorcerie F, Durand P, Delmas D, Ragot K, Limagne E, et al. A moderate red wine intake improves blood lipid parameters and erythrocytes membrane fluidity in post

- myocardial infarct patients. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(2):345-351. doi:10.1002/mnfr.760.
222. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr*. 2005;135(8):1911-7. doi: 10.1093/jn/135.8.1911.
223. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005; 135(10): 2291-4. doi: 10.1093/jn/135.10.2291.
224. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, García-Almagro FJ, Avilés-Plaza F, Parra S, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebocontrolled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56(5): 810- 21. doi: 10.1002/mnfr.201100673.
225. Frankel EN, Waterhouse AL, Teissedre PL. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 890-4. doi: 10.1021/jf00052a008.
226. Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Galletti P, Zappia V, Della Ragione F. Resveratrol: from basic science to the clinic. *Cell Cycle*. 2007;6:2495–2510. doi: 10.4161/cc.6.20.4815.
227. Fukumitsu S, Aida K, Shimizu H, Toyoda K. Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. *Nutr Res* 2010; 30(7): 441- 6. doi: 10.1016/j.nutres.2010.06.004.
228. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:56–63. doi: 10.3945/ajcn.2009.27457.
229. Mukuddem-Petersen J, Oosthuizen W, Jerling JC. A systematic review of the effects of nuts on blood lipid profiles in humans. *J Nutr*. 2005;135:2082–2089. doi: 10.1093/jn/135.9.2082.
230. Fernández-Castillejo S, Valls RM, Castañer O, Rubió L, Catalán Ú, Pedret A, et al. Polyphenol rich olive oils improve lipoprotein particle atherogenic ratios and subclasses profile: A randomized, crossover, controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(7):1544-54. doi: 10.1002/mnfr.201501068.
231. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions--what the clinicians need to know. *Cardiology*. 2013;124(2):116-25. doi: 10.1159/000346463.
232. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Barboriak JJ, Anderson AJ, Walker JA. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(7): 1046-53.

233. Hernáez Á, Fernández-Castillejo S, Farràs M, Catalán Ú, Subirana I, Montes R, et al. Olive oil polyphenols enhance high-density lipoprotein function in humans: a randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2115–9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303374.
234. Dembinska-Kiec A, Mykkänen O, Kiec-Wilk B, Mykkänen H. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2008;99:109–117. doi: 10.1017/S000711450896579X.
235. Matsui T, Ebuchi S, Kobayashi M, Fukui K, Sugita K, Terahara N, et al. Anti-hyperglycemic effect of diacylated anthocyanin derived from Ipomoea batatas cultivar Ayamurasaki can be achieved through the alpha-glucosidase inhibitory action. *J Agric Food Chem*. 2002;50(25):7244-8. doi: 10.1021/jf025913m.
236. Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N, Matsumoto K. alpha-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 2. alpha-Glucosidase inhibition by isolated acylated anthocyanins. *J Agric Food Chem*. 2001;49(4):1952-6. doi: 10.1021/jf0012502.
237. Xiao J, Högger P. Influence of diabetes on the pharmacokinetic behavior of natural polyphenols. *Curr Drug Metab* 2014; 15(1): 23-9. doi: 10.2174/1389200214666131210142614.
238. Cao H, Xie Y, Chen X. Type 2 diabetes diminishes the benefits of dietary antioxidants: Evidence from the different free radical scavenging potential. *Food Chem* 2015; 186: 106-12. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.06.027.
239. Patti AM, Al-Rasadi K, Katsiki N, et al. Effect of a natural supplement containing curcuma longa, Guggul, and chlorogenic acid in patients with metabolic syndrome. *Angiology* 2015; 66(9): 856- 61. doi: 10.1177/0003319714568792.
240. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature*. 2007;450:712–716. doi: 10.1038/nature06261.
241. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:611–614. doi: 10.1093/ajcn/81.3.611.
242. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008;138(9):1671-6. doi: 10.1093/jn/138.9.1671.
243. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*. 2005;46(2):398-405. doi: 10.1161/01.HYP.0000174990.46027.70.

244. Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, Champagne CM, Cefalu WT. Bioactives in blueberries improve insulin sensitivity in obese, insulin-resistant men and women. *J Nutr*. 2010;140(10):1764-8. doi: 10.3945/jn.110.125336.
245. Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(4):925-33. doi: 10.3945/ajcn.111.028894.
246. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):5608. doi: 10.1093/ajcn/76.3.560.
247. Chen WP, Chi T C, Chuang LM, Su MJ. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;568:269–277. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.062.
248. Lee WC, Wang CJ, Chen YH, Hsu JD, Cheng SY, Chen HC, et al. Polyphenol extracts from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus attenuate nephropathy in experimental type 1 diabetes. *J Agric Food Chem*. 2009;57:2206–2210. doi: 10.1021/jf802993s.
249. Rizvi SI, Mishra M. Anti-oxidant effect of quercetin on type 2 diabetic erythrocytes. *J Food Biochem*. 2009;33:404–415. doi: 10.1111/j.1745-4514.2009.00228.x.
250. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
251. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Van De Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, Van Der Krieken S, Ryu D, Kersten S, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab*. 2011;14:612–622. doi: 10.1016/j.cmet.2011.10.002.
252. Carpenne C, Gomez-Zorita S, Deleruyelle S, Carpenne MA. Novel strategies for preventing diabetes and obesity complications with natural polyphenols. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):150-64. doi: 10.2174/0929867321666140815124052.
253. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2010;635(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.02.054.
254. Galleano M, Calabro V, Prince PD, Litterio MC, Piotrkowski B, Vazquez-Prieto MA, et al. Flavonoids and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1259:87-94. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06511.x.
255. Andersen C, Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Phytochemicals and adipogenesis. *Biofactors*. 2010;36(6):415-22. doi: 10.1002/biof.115.
256. Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*. 2010;2:737–751. doi: 10.3390/nu2070737.

257. Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich plants: Biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012;56:159–170. doi: 10.1002/mnfr.201100526.
258. Kobayashi M, Kawano T, Ukawa Y, Sagesaka YM, Fukuhara I. Green tea beverages enriched with catechins with a galloyl moiety reduce body fat in moderately obese adults: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Food Funct. R. Soc. Chem.* 2016;7:498–507. doi: 10.1039/C5FO00750J.
259. Revuelta-Iniesta R, Al-Dujaili EA. Consumption of green coffee reduces blood pressure and body composition by influencing 11 $\beta$ HSD1 enzyme activity in healthy individuals: A pilot crossover study using green and black coffee. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 482704. doi: 10.1155/2014/482704.
260. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(2):173-80. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.006.
261. Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr.* 2013;162(5):896-902. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.078.
262. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
263. Zhang S, Wang Y, Cheng J, Huangfu N, Zhao R, Xu Z, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2019;25(6):700-709. doi: 10.2174/1381612825666190408122557.
264. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):141-6. doi: 10.1093/rheumatology/kep364.
265. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):218. doi: 10.1186/s12872-019-1215-z.
266. Mehmood A, Zhao L, Wang C, Nadeem M, Raza A, Ali N, et al. Management of hyperuricemia through dietary polyphenols as a natural medicament: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(9):1433-1455. doi: 10.1080/10408398.2017.1412939.
267. Zhao M, Zhu D, Sun-Waterhouse D, Su G, Lin L, Wang X, et al. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. *J Agric Food Chem.* 2014;62(31):7771-8. doi: 10.1021/jf501952e.

268. Ling X, Bochu W. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments. *Pharm* 2014; 69: 243–256.
269. Wan Y, Wang F, Zou B, Shen YF, Li YZ, Zhang AX, et al. Molecular mechanism underlying the ability of caffeic acid to decrease uric acid levels in hyperuricemia rats. *J. Funct. Foods*. 2019;57:150–156. doi: 10.1016/j.jff.2019.03.038.
270. Jiang L-L, Gong X, Ji M-Y, Wang C-C, Wang J-H, Li M-H. Bioactive Compounds from Plant-Based Functional Foods: A Promising Choice for the Prevention and Management of Hyperuricemia. *Foods*. 2020; 9(8):973. doi: 10.3390/foods9080973.
271. Ishaq M, Mehmood A, Ur Rehman A, Dounya Zad O, Li J, Zhao L, et al. Antihyperuricemic effect of dietary polyphenol sinapic acid commonly present in various edible food plants. *J Food Biochem*. 2020;44(2):e13111. doi: 10.1111/jfbc.13111.
272. Wan Y, Zou B, Zeng H, Zhang L, Chen M, Fu G. Inhibitory effect of verbascoside on xanthine oxidase activity. *Int J Biol Macromol* 2016; 93: 609–614. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.09.022.
273. Huang CG, Shang YJ, Zhang J, Zhang JR, Li WJ, Jiao BH. Hypouricemic effects of phenylpropanoid glycosides acteoside of *Scrophularia ningpoensis* on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated Mice. *Am J Chin Med*. 2008;36(1):149-57. doi: 10.1142/S0192415X08005667.
274. Gawlik-Dziki U, Dziki D, Świeca M, Nowak R. Mechanism of action and interactions between xanthine oxidase inhibitors derived from natural sources of chlorogenic and ferulic acids. *Food Chem*. 2017;225:138-145. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.01.016.
275. Chen L, Yin H, Lan Z, Ma S, Zhang C, Yang Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of *Smilax china* L. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):399-405. doi: 10.1016/j.jep.2011.03.033.
276. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishiwaki M, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr*. 1999;82(2):125-30.
277. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):580-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.003.
278. Hollman PC. Unravelling of the health effects of polyphenols is a complex puzzle complicated by metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 2014;559:100-5. doi: 10.1016/j.abb.2014.04.013.
279. Mendonça RD, Carvalho NC, Martin-Moreno JM, et al. Total polyphenol intake, polyphenol subtypes and incidence of cardiovascular disease: The SUN cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(1):69-78. doi:10.1016/j.numecd.2018.09.012.

280. Sesso HD, Gaziano JM, Liu S, Buring JE. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1400-8. doi: 10.1093/ajcn/77.6.1400.
281. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992 ;339(8808):1523-6. doi: 10.1016/0140-6736(92)91277-f.
282. Dubick MA, Omaye ST. Evidence for grape, wine and tea polyphenols as modulators of atherosclerosis and ischemic heart disease in humans. *J Nutraceut Functional & Med Foods.* 2001;3:67–93. Doi: 10.1300/J133v03n03\_04.
283. Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2009;137(3):216-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.051.
284. Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1)(Suppl): 317S-25S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.317S.
285. Lin J, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Rimm EB, et al. Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women. *Am J Epidemiol.* 2007;165(11):1305-13. doi: 10.1093/aje/kwm016.
286. Hubbard GP, Wolfram S, de Vos R, Bovy A, Gibbins JM, Lovegrove JA. Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagen-stimulated platelet activation pathway in man: a pilot study. *Br J Nutr.* 2006;96(3):482-8.
287. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001; 154(6): 495-503. doi: 10.1093/aje/154.6.495.
288. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105(24): 2836-44. doi: 10.1161/01.cir.0000018653.19696.01.
289. Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk. *Lancet* 1997; 349(9053): 699. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60135-3.
290. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996; 125(5): 384-9. doi: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00005.
291. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: The Zutphen elderly study. *Lancet* 1993; 342(8878): 1007-11. doi: 10.1016/0140-6736(93)92876-u.
292. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: The Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2007; 116(22): 2553-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683755.

293. Cassidy A, Bertoia M, Chiuve S, Flint A, Forman J, Rimm EB. Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(3): 587-94. doi: 10.3945/ajcn.116.133132.
294. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, de la Torre R, Corella D, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(6):639-47. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.014.
295. Vázquez-Ruiz Z, Toledo E, Vitelli-Storelli F, Goni L, de la O V, Bes-Rastrollo M, et al. Effect of Dietary Phenolic Compounds on Incidence of Cardiovascular Disease in the SUN Project; 10 Years of Follow-Up. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4):783. doi:10.3390/antiox11040783.
296. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez JA. Flavonoids as antiinflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res*. 2009;58:537–552. doi: 10.1007/s00011-009-0037-3.
297. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, Harnack L, Hong CP, Nettleton JA, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: A prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 895-909. doi: 10.1093/ajcn/85.3.895.
298. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 2014;12:77. doi: 10.1186/1741-7015-12-77.
299. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 Establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Official Journal of the European Union* 2012, L136/1.
300. PREDIMED-Plus Website. Available at: <http://www.predimedplus.com>.
301. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):387-388o. doi: 10.1093/ije/dyy225.
302. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019;42(5):777-788. doi: 10.2337/dc18-0836.
303. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome: Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(15):1486-1499. doi: 10.1001/jama.2019.14630.

304. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, Donaire D, Garcia-Aymerich J, Gomez M, et al. Validation of the Regicor Short Physical Activity Questionnaire for the Adult Population. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168148. doi: 10.1371/journal.pone.0168148.
305. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez 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):920-7. doi: 10.1079/phn2005745.
306. Álvarez-Álvarez I, Martínez-González MÁ, Sánchez-Tainta A, Corella D, Díaz-López A, Fitó M, et al. Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(11):925-934. doi: 10.1016/j.rec.2018.08.010.
307. Willet, W (2013) *Nutritional Epidemiology*, 3rd ed. New York: Oxford University Press.
308. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103(12):1808-16. doi: 10.1017/S0007114509993837.
309. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512-9. doi: 10.1093/ije/22.3.512.
310. de la Fuente-Arrillaga C, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martínez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13(9):1364-72. doi: 10.1017/S1368980009993065.
311. Balentine DA, Dwyer JT, Erdman JW Jr, Ferruzzi MG, Gaine PC, Harnly JM, et al. Recommendations on reporting requirements for flavonoids in research. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1113-25. doi: 10.3945/ajcn.113.071274.
312. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S. doi: 10.1093/ajcn/65.4.1220S.
313. Santos CN, Gomes A, Oudot C, Dias-Pedroso D, Rodriguez-Mateos A, Vieira HLA, et al. Pure Polyphenols Applications for Cardiac Health and Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24(19):2137-2156. doi: 10.2174/1381612824666180608102344.
314. Bédard A, Dodin S, Corneau L, Lemieux S. Impact of the traditional Mediterranean diet on the Framingham risk score and the metabolic syndrome according to sex. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(2):95-101. doi: 10.1089/met.2012.0076.
315. Shahavandi M, Amini MR, Shahinfar H, Shab-Bidar S. Major dietary patterns and predicted cardiovascular disease risk in an Iranian adult population. *Nutr Health*. 2021;27(1):27-37. doi: 10.1177/0260106020952591.

316. do Rosario VA, Schoenaker DAJM, Kent K, Weston-Green K, Charlton K. Association between flavonoid intake and risk of hypertension in two cohorts of Australian women: a longitudinal study. *Eur J Nutr.* 2021;60(5):2507-2519. doi: 10.1007/s00394-020-02424-9.
317. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Stefler D, Bobak M, Pająk A. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *Eur J Nutr.* 2017;56(4):1409-1420. doi: 10.1007/s00394-016-1187-z.
318. Vetrani C, Vitale M, Bozzetto L, Della Pepa G, Cocozza S, Costabile G, et al. Association between different dietary polyphenol subclasses and the improvement in cardiometabolic risk factors: evidence from a randomized controlled clinical trial. *Acta Diabetol.* 2018;55(2):149-153. doi: 10.1007/s00592-017-1075-x.
319. Sohrab G, Hosseinpour-Niazi S, Hejazi J, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols and metabolic syndrome among Iranian adults. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(6):661-7. doi: 10.3109/09637486.2013.787397.
320. Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Vitelli-Storelli F, Becerra-Tomas N, Vázquez-Ruiz Z, Díaz-López A, et al. Associations between Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes in a Cross-Sectional Analysis of the PREDIMED-Plus Trial: Role of Body Mass Index and Sex. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(11):537. doi: 10.3390/antiox8110537.
321. Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Vitelli-Storelli F, Doménech M, Salas-Salvadó J, Martín-Sánchez V, et al. Dietary Polyphenol Intake is Associated with HDL-Cholesterol and A Better Profile of other Components of the Metabolic Syndrome: A PREDIMED-Plus Sub-Study. *Nutrients.* 2020;12(3):689. doi: 10.3390/nu12030689.
322. Wisnuwardani RW, De Henauw S, Forsner M, Gottrand F, Huybrechts I, Knaze V, et al. Polyphenol intake and metabolic syndrome risk in European adolescents: the HELENA study. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):801-812. doi: 10.1007/s00394-019-01946-1.
323. Miranda AM, Steluti J, Fisberg RM, Marchioni DM. Association between Coffee Consumption and Its Polyphenols with Cardiovascular Risk Factors: A Population-Based Study. *Nutrients.* 2017;9(3):276. doi: 10.3390/nu9030276.
324. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients.* 2019;11(11):2833. doi: 10.3390/nu11112833.
325. Mehmood A, Usman M, Patil P, Zhao L, Wang C. A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols. *Food Sci Nutr.* 2020;8(9):4639-4655. doi: 10.1002/fsn3.1668.

326. Franconi F, Campesi I, Romani A. Is Extra Virgin Olive Oil an Ally for Women's and Men's Cardiovascular Health? *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:6719301. doi: 10.1155/2020/6719301.
327. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P, et al. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J Nutr.* 2004;134(4):923-6. doi: 10.1093/jn/134.4.923.
328. Sattar N, Preiss D. Reverse Causality in Cardiovascular Epidemiological Research: More Common Than Imagined? *Circulation.* 2017;135(24):2369-2372. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028307.
329. Baena Díez J, del Val García J, Salas Gaetgens L, Sánchez Pérez R, Altes Vaques E, Deixens Martínez B, et al. Comparación de los moldelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Publ.* 2005;79:453-464.
330. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo [Comparison of the REGICOR and SCORE function charts for classifying cardiovascular risk and for selecting patients for hypolipidemic or antihypertensive treatment]. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(2):139-47.
331. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1209-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.020.
332. Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(20):2473-2488. doi: 10.4103/0366-6999.216416.
333. Barros AJD, Hiraakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:21. doi:10.1186/1471-2288-3-21.
334. Benjamini Y, Hochberg Y. On the adaptive control of the false discovery rate in multiple testing with independent statistics. *J. Educ. Behav. Stat.* 2000;25:60-83. doi: 10.2307/1165312.
335. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):922-7. doi: 10.3945/ajcn.2010.29565.
336. Zhang Y, Yang T, Zeng C, Wei J, Li H, Xiong YL, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*

- 2016;6(7):e009809. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009809. Erratum in: *BMJ Open*. 2016;6(7):e009809corr1.
337. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):816-21. doi: 10.1002/art.22762.
338. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1390-6. doi: 10.2337/diacare.28.6.1390.
339. Dobrzyńska M, Przysławski J. The relationship between serum uric acid concentration and cardiovascular risk factors in normotensive postmenopausal women with dyslipidemia. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2020;19(1):123-131. doi: 10.17306/J.AFS.0740.
340. Vargas AG. Uric Acid and Metabolic Syndrome: 'Cause or Effect'. *Arch Med Fam*. 2017;19(4).
341. Hearty AP, Gibney MJ. Comparison of cluster and principal component analysis techniques to derive dietary patterns in Irish adults. *Br J Nutr*. 2009;101(4):598-608. doi: 10.1017/S0007114508014128.
342. León-Muñoz LM, Galán I, Donado-Campos J, Sánchez-Alonso F, López-García E, et al. Patterns of alcohol consumption in the older population of Spain, 2008-2010. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(2):213-224. doi: 10.1016/j.jand.2014.08.017.
343. Wilsnack RW, Vogeltanz ND, Wilsnack SC, Harris TR, Ahlström S, et al. Gender differences in alcohol consumption and adverse drinking consequences: cross-cultural patterns. *Addiction*. 2000;95(2):251-65. doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.95225112.x.
344. Julia C, Touvier M, Lassale C, Fezeu L, Galan P, Hercberg S, et al. Cluster analysis of polyphenol intake in a French middle-aged population (aged 35-64 years). *J Nutr Sci*. 2016;5:e28. doi:10.1017/jns.2016.16.
345. Thorpe MG, Milte CM, Crawford D, McNaughton SA. A comparison of the dietary patterns derived by principal component analysis and cluster analysis in older Australians. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13:30. doi:10.1186/s12966-016-0353-2.
346. Newby PK, Muller D, Tucker KL. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(3):759-67. doi: 10.1093/ajcn/80.3.759.
347. Bamia C, Orfanos P, Ferrari P, Overvad K, Hundborg HH, Tjønneland A, et al. Dietary patterns among older Europeans: the EPIC-Elderly study. *Br J Nutr*. 2005;94(1):100-13. doi: 10.1079/bjn20051456.

348. Costacou T, Bamia C, Ferrari P, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Tracing the Mediterranean diet through principal components and cluster analyses in the Greek population. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(11):1378-85. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601699.
349. Smith AD, Emmett PM, Newby PK, Northstone K. A comparison of dietary patterns derived by cluster and principal components analysis in a UK cohort of children. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(10):1102-9. doi: 10.1038/ejcn.2011.96.
350. Cunha DB, Almeida RM, Pereira RA. A comparison of three statistical methods applied in the identification of eating patterns. *Cad Saude Publica.* 2010;26(11):2138-48. doi: 10.1590/s0102-311x2010001100015.
351. Reedy J, Wirfält E, Flood A, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Kipnis V, et al. Comparing 3 dietary pattern methods--cluster analysis, factor analysis, and index analysis--With colorectal cancer risk: The NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(4):479-87. doi: 10.1093/aje/kwp393.
352. Osler M, Heitmann BL, Gerdes LU, Jørgensen LM, Schroll M. Dietary patterns and mortality in Danish men and women: a prospective observational study. *Br J Nutr.* 2001;85(2):219-225. doi:10.1079/bjn2000240.
353. Stricker MD, Onland-Moret NC, Boer JM, van der Schouw YT, Verschuren WM, May AM, et al. Dietary patterns derived from principal component- and k-means cluster analysis: long-term association with coronary heart disease and stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(3):250-256. doi:10.1016/j.numecd.2012.02.006.
354. Wang SC, Koutroumpakis E, Schulman-Marcus J, Tosh T, Volgman AS, Lyubarova R. Sex Differences Remain Under-Reported in Cardiovascular Publications. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(9):1253-1258. doi:10.1089/jwh.2020.8561.
355. Moeller SM, Reedy J, Millen AE, Dixon LB, Newby PK, Tucker KL, et al. Dietary patterns: challenges and opportunities in dietary patterns research an Experimental Biology workshop, April 1, 2006. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(7):1233-9. doi: 10.1016/j.jada.2007.03.014.
356. Wirfalt E, Drake I, Wallstrom P. What do review papers conclude about food and dietary patterns? *Food Nutr Res.* 2013;57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20523.
357. Rocha J, Borges N, Pinho O. Table olives and health: a review. *J Nutr Sci.* 2020;9:e57. doi:10.1017/jns.2020.50.
358. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva: World Health Organization; 2012.
359. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients.* 2019; 11(9):1970. doi: 10.3390/nu11091970.

360. Morrison AC, Ness RB. Sodium intake and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health*. 2011;32:71-90. doi:10.1146/annurev-publhealth-031210-101209.
361. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittleman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):401-405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967299.
362. Malerba S, Turati F, Galeone C, Pelucchi C, Verga F, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(7):527-539. doi:10.1007/s10654-013-9834-7.
363. Liu J, Sui X, Lavie CJ, Hebert JR, Earnest CP, Zhang J, et al. Association of coffee consumption with all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1066-1074. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.020.
364. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. *J Agric Food Chem*. 2018;66(21):5257-5263. doi:10.1021/acs.jafc.7b04506.
365. Smoking and Mortality - Beyond Established Causes. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2410. doi:10.1056/NEJMc160037.
366. Sonestedt E, Overby NC, Laaksonen DE, Birgisdottir BE. Does high sugar consumption exacerbate cardiometabolic risk factors and increase the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease?. *Food Nutr Res*. 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.19104.
367. Gherasim A, Arhire LI, Niță O, Popa AD, Graur M, Mihalache L. The relationship between lifestyle components and dietary patterns. *Proc Nutr Soc*. 2020;79(3):311-323. doi:10.1017/S0029665120006898.
368. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA, De Irala-Estévez J; Seguimiento Universidad de Navarra group. Gender, age, socio-demographic and lifestyle factors associated with major dietary patterns in the Spanish Project SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):285-292. doi:10.1038/sj.ejcn.1601528.
369. Jacobs DR Jr, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1543S-1548S. doi:10.3945/ajcn.2009.26736B.
370. Mennen LI, Sapinho D, Ito H, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Scalbert A. flavonoids and phenolic acids as biomarkers of intake for polyphenol-rich foods. *Br J Nutr*. 2006;96:191–8. doi:10.1079/bjn20061808.
371. Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Kobayashi M, Arai Y, Uehara M, et al. Validity and reproducibility of a self-administered food-frequency questionnaire to assess isoflavone

- intake in a japanese population in comparison with dietary records and blood and urine isoflavones. *J Nutr.* 2001;131(10):2741-2747. doi:10.1093/jn/131.10.2741.
372. Pérez-Jiménez J, Hubert J, Hooper L, Cassidy A, Manach C, Williamson G, et al. Urinary metabolites as biomarkers of polyphenol intake in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):801-9. doi: 10.3945/ajcn.2010.29924.
373. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep.* 2009;26(8):1001-43. doi: 10.1039/b802662a.
374. Diotallevi C, Fava F, Gobbetti M, Tuohy K. Healthy dietary patterns to reduce obesity-related metabolic disease: polyphenol-microbiome interactions unifying health effects across geography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(6):437-444. doi: 10.1097/MCO.0000000000000697.

*Anexo I*

---



Rubín-García M, Vitelli-Storelli F, Toledo E, Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Hernáez Á, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Bernal-López MR, Lapetra J, Serra-Majem L, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Álvarez-Álvarez L, Pintó X, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Gea A, Manzanares JM, Sorlí JV, Schröder H, Abete I, Tojal-Sierra L, Crespo-Oliva E, González-Botella A, Rayó E, García-Rios A, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Bartolomé Resano R, Murphy MM, Ortega-Azorin C, Medrano C, Zulet MÁ, Sorto-Sanchez C, Babio N, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Martín-Sánchez V; PREDIMED-PLUS Trial Investigators. **Polyphenol intake and cardiovascular risk in the PREDIMED-Plus trial. A comparison of different risk equations.** *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 May;75(5):401-411. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.06.013.

## Abstract

**Introduction and objectives:** Quantification of cardiovascular risk has been based on scores such as Framingham, Framingham-REGICOR, SCORE or Life's Simple 7 (LS7). In vitro, animal, and randomized clinical studies have shown that polyphenols may provide benefits to the vascular system and reduce the inflammatory response. However, some clinical-epidemiological studies have yielded inconsistent results. Our aim was to assess the possible association between intake of the various polyphenol classes and established cardiovascular scores.

**Methods:** This cross-sectional analysis involved 6633 PREDIMED-Plus study participants. Food polyphenol content was estimated by a semiquantitative food frequency questionnaire, adjusted for total energy intake according to the residual method. The association between polyphenol intake and cardiovascular risk was tested using linear regression analyses.

**Results:** Total polyphenol and flavonoid intake were directly and significantly associated only with the LS7 scale. Intake of lignans was directly and significantly associated with SCORE and LS7 scales, stilbene intake with SCORE, and phenolic acid intake with Framingham and Framingham-REGICOR scores. Other polyphenol classes were associated in a protective and significant manner in Framingham, SCORE and LS7 scores. In women, intake of all the polyphenol classes, except phenolic acids, showed a protective trend in the results of the Framingham, Framingham-REGICOR scores and LS7 scale.

**Conclusions:** An inverse association was found between consumption of the 'other polyphenols' class and, especially among women, with estimated cardiovascular risk. The results were similar to those of Framingham, Framingham-REGICOR and LS7 (after eliminating the diet component)

and differed from those of SCORE, but the predictors included were limited in the latter case. d levels and hyperuricemia. Nevertheless, our findings warrant further research.

*Anexo II*

---



Rubín-García M, Vitelli-Storelli F, Álvarez-Álvarez L, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Hernández Á, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Serra-Majem LI, Cano-Ibañez N, Tur JA, Marcos-Delgado A, Tresserra-Rimbau A, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Vázquez-Ruiz Z, Babio N, Barragán R, Castañer-Niño O, Razquin C, Tojal-Sierra L, Gómez-Gracia E, González-Palacios S, Morey M, García-Rios A, Castro-Barquero S, Bernal-López MR, Santos-Lozano JM, Ruiz-Canela M, Castro-Salomó A, Pascual-Castelló EC, Moldon V, Bullón-Vela V, Sorto-Sanchez C, Cenoz-Osinaga JC, Gutiérrez L, Mengual M, Lamuela-Raventós RM, Martín-Sánchez V; PREDIMED-Plus Trial Investigators. **Association Among Polyphenol Intake, Uric Acid, and Hyperuricemia: A Cross-Sectional Analysis in a Population at High Cardiovascular Risk.** *J Am Heart Assoc.* 2022 Oct 18;11(20):e026053. doi: 10.1161/JAHA.122.026053.

## Abstract

### Background

Dietary polyphenol intake has been associated with a decreased risk of hyperuricemia, but most of this knowledge comes from preclinical studies. The aim of the present study was to assess the association of the intake of different classes of polyphenols with serum uric acid and hyperuricemia.

### Methods and Results

This cross-sectional analysis involved baseline data of 6332 participants. Food polyphenol content was estimated by a validated semiquantitative food frequency questionnaire and from the Phenol-Explorer database. Multivariable-adjusted linear regression models with serum uric acid (milligrams per deciliter) as the outcome and polyphenol intake (quintiles) as the main independent variable were fitted. Cox regression models with constant follow-up time ( $t=1$ ) were performed to estimate the prevalence ratios (PRs) of hyperuricemia ( $\geq 7$  mg/dL in men and  $\geq 6$  mg/dL in women). An inverse association between the intake of the phenolic acid class ( $\beta$  coefficient,  $-0.17$  mg/dL for quintile 5 versus quintile 1 [95% CI,  $-0.27$  to  $-0.06$ ]) and hydroxycinnamic acids ( $\beta$  coefficient,  $-0.19$  [95% CI,  $-0.3$  to  $-0.09$ ]), alkylmethoxyphenols ( $\beta$  coefficient,  $-0.2$  [95% CI,  $-0.31$  to  $-0.1$ ]), and methoxyphenols ( $\beta$  coefficient,  $-0.24$  [95% CI,  $-0.34$  to  $-0.13$ ]) subclasses with serum uric acid levels and hyperuricemia (PR,  $0.82$  [95% CI,  $0.71$ - $0.95$ ]; PR,  $0.82$  [95% CI,  $0.71$ - $0.95$ ]; PR,  $0.80$  [95% CI,  $0.70$ - $0.92$ ]; and PR,  $0.79$  [95% CI,  $0.69$ - $0.91$ ]; respectively) was found. The intake of hydroxybenzoic acids was directly and significantly associated with mean serum uric acid levels ( $\beta$  coefficient,  $0.14$  for quintile 5 versus quintile 1 [95% CI,  $0.02$ - $0.26$ ]) but not with hyperuricemia.

## Conclusions

In individuals with metabolic syndrome, a higher intake of some polyphenol subclasses (hydroxycinnamic acids, alkylmethoxyphenol, and methoxyphenol) was inversely associated with serum uric acid levels and hyperuricemia. Nevertheless, our findings warrant further research.

*Anexo III*

---



## **MODELO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** "Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular"

### **PROMOTOR DEL ESTUDIO:**

**Nombre:**

**Servicio:**

**Teléfono:**

**Fax.**

**CENTRO:**

Le invitamos a participar en una investigación sobre la dieta mediterránea y las enfermedades cardiovasculares. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital [*nombre del hospital*].

Antes de decidir si desea participar en este estudio, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación.

### **¿Cuál es el motivo del estudio?**

En este estudio se pretende conocer si seguir una dieta mediterránea baja en calorías, el ejercicio físico y la pérdida de peso mejora los beneficios de una dieta mediterránea tradicional que ya se ha demostrado que reduce en un 30% el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares así como otras enfermedades crónicas.

### **RESUMEN DEL ESTUDIO:**

Se propone desarrollar un estudio clínico multicéntrico dirigido a la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en adultos con síndrome metabólico (con alteraciones metabólicas asociadas a obesidad abdominal) mediante una intervención intensiva basada en una dieta mediterránea hipocalórica (baja en calorías), promoción de actividad física y terapia conductual en comparación a consejos dietéticos sobre dieta mediterránea que se ha visto que reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se incluirá en el estudio un total de 6000 participantes en toda España. Nuestro grupo incluye un total de 300 participantes.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y RETIRADA DEL ESTUDIO**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

En caso de que Vd. decidiera abandonar el estudio puede hacerlo permitiendo el uso de los datos obtenidos hasta el momento y de la utilización de las muestras biológicas para la finalidad del estudio o, si fuera su voluntad, sus muestras biológicas serían destruidas y sus datos borrados de los ficheros informáticos.

También se le podrá retirar del estudio si en cualquier momento se le detectase algún tipo de intolerancia o malestar relacionados con la dieta o si sufriese alguna lesión que pudiese estar relacionada con la práctica de un ejercicio físico moderado. Todo esto se

realizará en todo momento de manera coordinada y bajo la supervisión de su médico de atención primaria.

### **¿Quién puede participar?**

Dicho estudio se realizará en voluntarios de ambos sexos que presenten sobrepeso u obesidad y que cumplan al menos con tres de los siguientes criterios de síndrome metabólico: triglicéridos en sangre elevados, colesterol bueno (HDL) bajo, glucosa elevada, hipertensión o perímetro de la cintura elevado. El reclutamiento de los participantes será a través de médicos de asistencia primaria, o población que voluntariamente quiera participar en el estudio.

Si acepta participar usted va a formar parte de un estudio en el que se incluirán a unos 6000 pacientes procedentes de 20 centros repartidos por toda España. Nuestro grupo NURETA incluye un total de 300 participantes.

Tras comprobar que se cumplen los criterios de inclusión para poder empezar el estudio, los participantes serán citados en el [*Nombre del centro de reclutamiento*] para comprobar que no presenten criterios que imposibiliten la entrada al estudio.

### **¿En qué consiste este estudio?**

En la primera visita se recogerán datos socio-demográficos, personales y clínicos del participante (edad, sexo, escolarización y posible consumo de sustancias tóxicas) antecedentes personales, antecedentes patológicos y toma de medicaciones. También se recogerán datos sobre su alimentación y su actividad física. En esta visita también se explicará la dieta a seguir durante las 4 próximas semanas antes de empezar el estudio con el objetivo de perder peso. En el caso de que usted no cumpliera con los criterios de inclusión propuestos no podría ser incluido en el presente estudio.

El estudio consiste en comparar dos tipos de intervenciones sobre dieta y estilos de vida. En concreto se pretende ver cuál de ellas es mejor para reducir la obesidad y prevenir las enfermedades cardiovasculares como el infarto o el ictus. También se quiere valorar el efecto en otras enfermedades crónicas incluyendo el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la enfermedad de Parkinson, la depresión unipolar, fracturas osteoporóticas, colecistectomía y gota.

Las dos intervenciones incluyen recomendaciones para que pueda seguir una dieta de tipo Mediterráneo (rica en verduras, frutas, hortalizas, pescado, aves, legumbres, etc.). Cada participante recibirá periódicamente alimentos gratuitos como, por ejemplo, aceite de oliva virgen y frutos secos. La entrega gratuita de estos productos se hará durante las sesiones grupales, en agradecimiento a su asistencia a las mismas.

Adicionalmente, en una de las intervenciones se realizarán una serie de actividades para reducir la ingesta de calorías y aumentar la actividad física. La finalidad de esto es comprobar si una intervención más intensiva en la que, además de hacer una recomendación sobre la dieta, se hace hincapié en la restricción calórica y el aumento de su actividad física supone un beneficio añadido.

La duración del estudio es de 8 años. Durante el primer año, los participantes en el grupo con una intervención intensiva asistirán mensualmente a una sesión individual y otra reunión de grupo. Cada mes las intervenciones individuales y grupales tendrán en su conjunto una duración como máximo de una hora. Durante los 7 años restantes los participantes asistirán a una sesión individual cada 3 meses, una reunión de grupo al mes hasta que finalice el estudio. En el otro grupo de intervención las reuniones serán cada 6 meses a lo largo de los 8 años.

Al inicio del estudio así como en las visitas anuales deberá rellenar una serie de cuestionarios que en total le supondrán unos 90 minutos.

Es importante resaltar que no va a recibir ningún fármaco específico ni se le modificará el tratamiento que usted toma habitualmente. Si a lo largo del estudio fueran necesarias modificaciones en su tratamiento habitual, éstas serán realizadas por el personal médico y de enfermería que le atienden habitualmente.

### **¿Cómo se asigna la intervención?**

El tipo de intervención que va a recibir se asigna al azar, es decir, ni usted ni el investigador deciden el grupo al que van a pertenecer. La asignación al azar es aceptable porque ambos grupos son igualmente recomendables y no hay actualmente motivos para pensar que una sea mejor que la otra. Este procedimiento es muy necesario para que los resultados del estudio sean válidos.

### **¿En qué consiste mi participación?**

En primer lugar usted habrá contestado a unas preguntas para determinar si cumple los requisitos del estudio. Una vez que ha sido seleccionado su participación consistirá en:

Contestar encuestas sobre su estado de salud, consumo de alimentos, actividad física, consumo de tabaco y alcohol.

- Recibir periódicamente consejos, material educativo sobre la alimentación saludable que usted deberá seguir tal como se le asigne desde el principio del estudio y recibir alimentos gratuitos para su consumo. Los consejos los recibirá de manera individual o grupal.
- Facilitar que se le realice una historia clínica, se le tome la tensión arterial, se le mida el peso, la talla y diámetros de cintura y cadera, se le realicen electrocardiogramas, se le determine la densidad de sus huesos para diagnosticar una posible osteoporosis y la cantidad de grasa que tiene, y extracciones de sangre (se le extraerán unos 65 mL de sangre) y muestras de orina y de uñas para realizar determinaciones bioquímicas y metabólicas al inicio, a los 6 meses y después de forma anual. Las muestras de sangre, orina y uñas obtenidas serán debidamente procesadas y almacenadas para los posteriores análisis bioquímicos. Los procedimientos de manipulación y conservación de muestras biológicas están sujetos a lo que dispone la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Una vez al año, en algunos participantes se les realizará la medición de su actividad física mediante un pequeño aparato que deberá llevar puesto durante el día.
- Autorizar a los investigadores el acceso a su historial médico con el fin de confirmar y actualizar la información médica necesaria para el estudio.

Como se le ha explicado previamente usted será seleccionado al azar para participar en uno de los dos posibles grupos de intervención. La participación descrita más arriba no es exactamente igual en los dos grupos. La diferencia es que en uno de ellos se pondrá un énfasis mayor en los consejos para que mejor su ejercicio físico, la dieta y los estilos de vida que debe seguir para lograr una reducción de su peso.

### **¿Cómo se accederá a mi historial médico y con qué fines?**

Durante el transcurso del estudio y en los 10 años posteriores los miembros del equipo investigador necesitan poder acceder a su historia clínica para consultar sus electrocardiogramas, los resultados de sus análisis de sangre y orina que hayan sido solicitados desde el centro de salud (o desde el hospital) y para conocer si algún médico le ha diagnosticado alguna enfermedad.

Su historia clínica se consultará en su centro asistencia habitual o a través de la historia clínica electrónica. En ningún caso se sacará el original del centro. En caso de ser necesario documentar información obtenida a partir de su historia clínica, se realizará una copia anónima.

## **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Su participación en el estudio le puede ayudar a un mejor conocimiento de su estado de salud, a un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular así como al seguimiento de una dieta saludable adaptada a su estado de salud así como a su edad y sexo. En un estudio previo los investigadores de este proyecto han demostrado que la dieta Mediterránea ayuda a prevenir enfermedades como el infarto o el ictus en personas de alto riesgo cardiovascular y otras enfermedades crónicas, como es su caso.

También es posible que usted no obtenga ningún beneficio directo por participar en el estudio. No obstante, se prevé que la información que se obtenga pueda beneficiar en un futuro a otros pacientes y pueda contribuir a un mejor conocimiento del efecto de la dieta mediterránea sobre la enfermedad cardiovascular, la pérdida de peso a largo plazo y otras enfermedades crónicas.

Al finalizar la investigación podrá ser informado, si lo desea, sobre los principales resultados y las conclusiones generales del estudio.

El estudio no supone ningún riesgo para su salud ya que la cantidad de sangre extraída será ligeramente superior a la cantidad extraída al realizar una analítica completa. La extracción de la muestra de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma que desaparece en pocos días. Más raramente puede provocar un mareo transitorio. Dado que para valorar la densidad mineral ósea y la cantidad de grasa corporal se realizará mediante rayos X (densitometría ósea), la radiación a la que será sometido es pequeña y parecida a la exposición de una radiografía. Siempre existe una leve probabilidad de tener cáncer como consecuencia de la exposición a la radiación, sin embargo, el beneficio de un diagnóstico exacto sobre la presencia de osteoporosis es ampliamente mayor que el riesgo ya que su diagnóstico y tratamiento temprano de la osteoporosis puede evitar fracturas óseas *[SÓLO PARA NODOS QUE REALICEN ESTA PRUEBA]*. Al no tratarse de un estudio con fármacos, no se prevé ningún efecto adverso, a no ser alguna reacción de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la dieta mediterránea como el aceite de oliva o los frutos secos, que seguramente usted ya habrá probado alguna vez.

## **CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Los investigadores le garantizamos que su identidad no trascenderá al equipo clínico. Todos los datos que se obtengan de su participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido. En todo el proceso se seguirá la Ley de Protección de Datos (Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre) y otras leyes vigentes aplicables.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando

la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Este estudio así como el proceso de desarrollo del mismo se realizarán bajo la LEY 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Si usted lo autoriza, los datos clínicos encontrados durante el estudio y que sean relevantes para su salud le serán comunicados a través de su médico de cabecera. Estos datos clínicos pueden ser resultados previstos en los objetivos del estudio o pueden ser hallazgos inesperados pero relevantes para su salud.

### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

No se prevé ningún tipo de compensación económica durante el estudio. No obstante, los participantes recibirán una compensación en forma de productos alimenticios (frutos secos, aceite de oliva virgen, u otros alimentos) para mantener su interés en el estudio y adscripción a la intervención nutricional.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de sus datos y/o todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando los mismos procedimientos que en el estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

### **¿Quién financia esta investigación?**

Esta investigación se está financiando con fondos públicos procedentes del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Está previsto además presentar el proyecto a otras convocatorias regionales, nacionales e internacionales.

### **DESTINO DE LA MUESTRA BIOLÓGICA**

Las muestras derivadas de este estudio se almacenaran en Biobancos acreditados y por un plazo ilimitado de tiempo. El acceso a las muestras solo podrá realizarse bajo la conformidad del investigador que tenga asignada la responsabilidad de custodiarlas bajo documento firmado. Cualquier análisis o cesión de muestras a terceros se realizará bajo

la aceptación, mediante documento escrito, del investigador responsable de custodiar las muestras, pudiéndose obtener toda la información del voluntario exceptuando cualquier dato que pudiera identificarlo. Si el participante revoca su consentimiento al empleo de las muestras biológicas que de él se hayan derivado, éstas serán destruidas. En este nodo las muestras se guardarán y procesarán en el [*nombre del biobanco*] y se guardarán para análisis posteriores. [*Dirección completa de contacto*].

Si Ud. nos autoriza, los investigadores guardaremos parte de la muestra biológica para estudios futuros).

Para poder analizar las muestras, los investigadores sacamos las muestras del biobanco y las llevamos a los laboratorios de investigación de otros centros del estudio PREDIMED-PLUS.

### **DESTINO DE LOS DATOS**

Los datos recogidos para el estudio se almacenarán en el Fichero de Investigación que tiene el código [*número del código*] de la Agencia Española de Protección de Datos que es propiedad del [*nombre y dirección del propietario*]. Con estos datos los investigadores hacemos los análisis estadísticos pertinentes para poder extraer los resultados.

### **CALIDAD CIENTÍFICA Y REQUERIMIENTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del [*nombre del hospital*] que vela por la calidad científica de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el centro. Igualmente, este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del [*nombre del hospital*] que vigila para que la investigación que se hace con personas se haga de acuerdo con la declaración de Helsinki y aplicando la normativa legal vigente sobre investigación biomédica (ley 14/2007, de 3 de Junio de investigación biomédica) y ensayos clínicos (R.D. 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos)

### **CESIÓN DE DATOS Y MUESTRA BIOLÓGICA A OTROS INVESTIGADORES**

Los investigadores a menudo establecemos colaboraciones con otros investigadores de nuestro país u otros países. En estas colaboraciones podemos ceder datos o parte del material biológico de su muestra. Siempre lo hacemos siguiendo la normativa legal vigente y para proteger su confidencialidad, estas cesiones siempre se hacen con los datos codificados. Es decir, que ni su nombre ni ningún otro dato identificativo aparezca.

### **PREGUNTAS**

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga las preguntas que considere oportunas. El equipo investigador le responderá lo mejor que le sea posible.

### **INVESTIGADORES DEL ESTUDIO**

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de preguntar a los miembros del equipo investigador [*nombre del investigador principal y teléfono de contacto*]. En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del [*nombre del hospital*].

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre y Apellidos

Participante:.....

Quién ha informado:.....

Acompañante (tutor o representante legal).....

	SI	NO
Acepto participar de forma voluntaria en el estudio : <i>"Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular"</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He leído la Hoja de Información al Paciente, comprendo los riesgos y los beneficios que comporta, que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar o solicitar que retiren mis datos y/o muestras siempre que quiera.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que mi participación en el estudio consiste en: Asistir a las visitas programadas y sesiones individuales i/o grupales informativas, seguir con las pautas indicadas por los dietistas/médicos del estudio y consumir los alimentos proporcionados por los investigadores.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doy mi permiso para que los investigadores contacten conmigo nuevamente si soy apto para el estudio de PREDIMED-PLUS a través de los teléfonos que también indico: .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doy permiso para ser informado, a través de mi médico de cabecera, sobre los resultados de las pruebas que me realicen durante el estudio y que sean relevantes para mi salud.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doy mi permiso para que los investigadores guarden las muestras de sangre y orina en el [nombre del biobanco] para otros estudios relacionados con la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo asociados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que no recibiré un beneficio directo por mi participación en este estudio y que no recibiré ningún beneficio económico en el futuro en el caso en que se desarrolle un nuevo tratamiento o test médico.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los datos o a las muestras.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores si lo necesito.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Firmas

Participante:	Quién ha informado:	Acompañante (tutor o representante legal):

Fecha (Día/mes/año):

Contacto: En el caso que necesite ponerse en contacto con los investigadores del estudio puede llamar al teléfono [número de teléfono] para hablar con el Investigador Principal: [nombre del investigador principal].

Este documento junto con el proyecto han sido aprobados por el Comité de Investigación Clínica del Hospital [nombre del hospital] en la reunión de [fecha].

## **MODELO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** "Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular"

### **PROMOTOR DEL ESTUDIO:**

**Nombre:**

**Servicio:**

**Teléfono:**

**Fax.**

**CENTRO:**

Usted ya ha aceptado participar en el estudio "Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular". En este formulario le pedimos que autorice, de manera adicional, la donación de muestras de sangre para la realización de pruebas genéticas o análisis de biomarcadores.

### **¿Para qué se me pide una muestra de sangre?**

Su muestra de sangre servirá para extraer el ADN que es un elemento que está presente en todas las células del cuerpo y lleva un código en forma de genes que determina las características físicas personales como el color de los ojos, de la piel, etc. Las diferencias genéticas entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas desarrollan la enfermedad cardiovascular y otras no.

Por otro lado, en su sangre también se pueden determinar biomarcadores que permiten conocer cómo funciona el metabolismo de sus células o las características de sus proteínas, entre otros. Esta información es importante para conocer otros factores que expliquen por qué a veces unas personas desarrollan enfermedades crónicas (como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, la enfermedad de Parkinson o la depresión unipolar) o no.

### **¿Tengo que participar?**

Su participación es completamente voluntaria e independiente del estudio al que ya ha aceptado participar. Además, en cualquier momento puede retirar su autorización, sin tener que dar explicaciones y sin que se vaya a ver afectada la relación con su equipo médico habitual.

### **¿Qué debo hacer?**

Se le pedirá que done una pequeña cantidad de sangre para poder extraer su ADN. El estudio del ADN se compone de dos partes:

PARTE 1: En la Parte 1, pueden analizarse genes específicos en su ADN relacionados con factores que pueden explicar las diferencias entre los participantes en este estudio y que se relacionan con la nutrición, la oxidación, la coagulación, la respuesta inflamatoria, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades relacionadas. También se estudiarán marcadores genéticos asociados con otras enfermedades crónicas incluyendo el cáncer, las enfermedades neuro-psiquiátricas y la osteoporosis.

Este documento junto con el proyecto han sido aprobados por el Comité de Investigación Clínica [NOMBRE] en la reunión de [FECHA].

PARTE 2: En la Parte 2, se conservará su muestra de ADN en una colección de muestras. Esto permitirá que, a medida que se hagan descubrimientos científicos, se puedan realizar futuras investigaciones una vez finalizado este estudio. Estas investigaciones estarán igualmente relacionadas con las enfermedades crónicas incluyendo las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades neuro-psiquiátricas y la osteoporosis.

Si desea donar su muestra, usted puede dar su consentimiento para:

- Sólo la parte 1 (pruebas de genes específicos relacionados con enfermedad cardiovascular y la dieta).
- Sólo la parte 2 (conservación para futuras investigaciones del ADN relacionadas con enfermedades crónicas).
- Ambas partes.

El uso de las muestras para estudios genéticos y su almacenamiento en una colección de muestras ha recibido la autorización del Comité Ético de Investigación Clínico del [NOMBRE DEL HOSPITAL].

### **¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mi muestra y mis datos genéticos?**

Tal como prevé la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999), todos sus datos personales y genéticos serán considerados como confidenciales y tratados con el nivel de protección que el reglamento de desarrollo de dicha norma (RD 1720/2007) exige para este tipo de datos personales. El investigador responsable le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos obtenidos en el estudio. De este modo, a los datos recogidos que permitan identificarle sólo tendrá acceso la persona responsable del fichero y tales datos que permitan identificarle estarán siempre en una base de datos protegida con contraseña y de acceso restringido.

Tanto las muestras como sus datos genéticos estarán protegidos con un código. Las claves que permitan conocer la identidad de sus muestras estarán bajo la custodia del investigador principal del estudio.

Los resultados del estudio en el que usted participa podrán comunicarse a la comunidad científica en el contexto de seminarios o congresos, o publicarse en artículos científicos. Sin embargo, su identidad no podrá revelarse nunca en ninguna publicación ni informe relacionado con este estudio.

### **¿Quién tendrá acceso a mi muestra y a mis datos genéticos?**

Tanto su muestra como sus datos genéticos serán utilizados por investigadores del proyecto de investigación. Los datos o las muestras podrán, en el marco de los fines del estudio, transferirse a colaboradores externos procedentes de grupos de investigación que forman parte de este proyecto. Esta transferencia se realizará siempre en formato codificado, es decir, no podrán acceder a sus datos personales.

### **¿Por cuánto tiempo se guardará mi muestra?**

Si acepta participar sólo en la Parte 1, su muestra será destruida una vez que haya finalizado oficialmente el estudio (6 años aproximadamente).

Si acepta participar en la Parte 2, los investigadores conservarán la muestra hasta que se acabe la fuente de ADN.

### **¿Conoceré los resultados de la investigación genética?**

Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir de su muestra si así lo solicitase. No obstante, los resultados que se van a obtener se consideran exploratorios, es decir, que no tendrán suficiente validez científica para ser utilizados en su atención médica. Por tanto, en un principio y de forma habitual, sus datos no se le enviarán ni a usted ni a su médico, ni se incluirán en su historia médica.

Aunque es poco probable, podrían encontrarse datos genéticos, o relacionados con sus biomarcadores, que sean relevantes para su salud. Estos datos pueden estar relacionados con los objetivos del estudio o pueden ser hallazgos inesperados. Cuando esto ocurra le haremos llegar los resultados a través de su médico de atención primaria, si usted así lo ha autorizado.

### **¿Qué beneficios puedo esperar tras la donación de la muestra?**

No se espera que su participación en este estudio implique beneficio directo para usted de forma inmediata. Sin embargo, la información que se obtenga en este estudio puede añadir conocimientos que ayuden a la prevención de las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas.

### **¿Qué riesgos o molestias existen si dono la muestra?**

La extracción de sangre no implica ningún riesgo para su salud porque la cantidad obtenida será pequeña. Durante la extracción podría sufrir una pequeña molestia. Esto podría incluir una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma que desaparece en pocos días. Más raramente puede provocar un mareo transitorio y muy raramente una infección o flebitis.

No se facilitará información personal, ni sobre su salud, ni datos genéticos a terceras personas salvo si así lo exigiera la ley, las autoridades sanitarias o los comités éticos con el fin de verificar la información que se obtenga en este estudio.

Si decidiese solicitar sus datos personales infórmese a través de su médico sobre las implicaciones que esta información pueda tener para su persona y su familia.

Cabe la posibilidad que en un futuro nos pongamos en contacto con usted en caso de confirmar información necesaria para este proyecto de investigación.

### **¿Recibiré alguna remuneración por participar en este estudio?**

Conforme a la ley vigente, la donación y utilización de muestras biológicas de origen humano serán gratuitas.

### **¿Puedo solicitar la destrucción de la muestra y datos genéticos?**

En todo momento puede revocar su autorización para cualquiera de las partes de esta investigación y solicitar la anonimización de las muestras y/o datos genéticos de forma irreversible o su completa destrucción. Si elige la primera opción, se procederá a destruir sus datos personales y el código que permite asociarle con la muestra o los datos genéticos.

### **¿Quién financia este estudio?**

Esta investigación se está financiando con fondos públicos procedentes del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad). Está previsto además

Este documento junto con el proyecto han sido aprobados por el Comité de Investigación Clínica [NOMBRE] en la reunión de [FECHA].

presentar el proyecto a otras convocatorias regionales, nacionales e internacionales.

**¿Con quién debería contactar para solicitar más información?**

Si tiene alguna duda sobre algún aspecto del estudio o le gustaría comentar algún aspecto de esta información, por favor no deje de preguntar a los miembros del equipo investigador [NOMBRE DEL INVESTIGADOR, DIRECCIÓN Y TELÉFONO]. En caso de que una vez leída esta información y aclaradas las dudas decide participar en el estudio, deberá firmar su consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del [NOMBRE DEL HOSPITAL].

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre y Apellidos

Participante:.....

Quién ha informado:.....

Acompañante (tutor o representante legal).....

	SI	NO
Acepto participar de forma voluntaria en el subestudio genético del estudio: " <i>Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a base de una Dieta Mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular</i> "	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He leído la Hoja de Información al Paciente, comprendo los riesgos y los beneficios que comporta mi participación en el estudio genético, que mi participación es voluntaria y que me puedo retirar o solicitar que retiren mis datos y/o muestras siempre que quiera.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que mi participación en el estudio consiste en: Donar muestras de sangre para el posterior estudio genético de las mismas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doy mi permiso para que los investigadores guarden el ADN de mi sangre al [NOMBRE DEL BIOBANCO] para otros estudios relacionados con la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo asociados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que no recibiré un beneficio directo por mi participación en este estudio y que no recibiré ningún beneficio económico en el futuro en el caso en que se desarrolle un nuevo tratamiento o test médico.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comprendo que la información del estudio será confidencial y que ninguna persona no autorizada tendrá acceso a los datos o a las muestras.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sé cómo ponerme en contacto con los investigadores si lo necesito.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DOY / NO DOY** mi conformidad para participar en la parte 1 del estudio, en la que autorizo que se guarde mi ADN para la realización de pruebas que permitan identificar factores genéticos relacionados con la nutrición y enfermedades cardiovasculares así como otras enfermedades crónicas (cáncer, enfermedades neuro-psiquiátricas y osteoporosis).

**DOY / NO DOY** mi conformidad para participar en la parte 2 del estudio, en la que autorizo que se guarde mi ADN para la realización de nuevas pruebas en el futuro que permitan identificar factores genéticos relacionados con enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neuro-psiquiátricas y osteoporosis).

**DOY / NO DOY** mi consentimiento para ser informado, a través de mi médico de cabecera, sobre los datos genéticos o relacionados con mis biomarcadores del estudio que sean relevantes para mi salud.

**Firmas**

Participante:	Quién ha informado:	Acompañante (tutor o representante legal):

**Fecha (Día/mes/año):**

Contacto: En el caso que necesite ponerse en contacto con los investigadores del estudio puede llamar al teléfono [NUMERO] para hablar con el Investigador Principal: Dr. [NOMBRE].

Este documento junto con el proyecto han sido aprobados por el Comité de Investigación Clínica [NOMBRE] en la reunión de [FECHA].

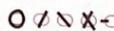
*Anexo IV*

---



# ESTUDIO PREDIMED PLUS

## Frecuencia de consumo de alimentos

marque así  así no marque 

Nodo	Paciente	Visita	Fecha actual			Número
			Día	Mes	Año	
0 0	0 0 0 0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	54929
1 1	1 1 1 1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	
2 2	2 2 2 2 2	2	2 2	2 2	2 2	
3 3	3 3 3 3 3	3	3 3	3 3	3 3	
4 4	4 4 4 4 4	4	4 4	4 4	4 4	
5 5	5 5 5 5 5	5	5 5	5 5	5 5	
6 6	6 6 6 6 6	6	6 6	6 6	6 6	
7 7	7 7 7 7 7	7	7 7	7 7	7 7	
8 8	8 8 8 8 8	8	8 8	8 8	8 8	
9 9	9 9 9 9 9	9	9 9	9 9	9 9	

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 consumo 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	4 - 6	6 +
<b>I. LÁCTEOS</b>	1. Leche entera (1 taza, 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"/>
	2. Leche semidesnatada (1 taza, 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"/>
	3. Leche descremada (1 taza, 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"/>
	4. Leche condensada (1 cucharada) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Nata o crema de leche (1/2 taza) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Batidos de leche (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"/>
	7. Yogurt entero (1, 125 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"/>
	8. Yogurt descremado (1, 125 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"/>
	9. Petit suisse (1, 55 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"/>
	10. Requesón o cuajada (1/2 taza) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 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"/>
	12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (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"/>
	13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (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"/>
	14. Natillas, flan, puding (1, 130 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"/>
	15. Helados (1 cucurucho) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un plato o ración de 100-150 gr., excepto cuando se indique otra cantidad		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
		1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
<b>II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS</b>	16. Huevos de gallina (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"/>
	17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19. Carne de ternera o vaca (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20. Carne de cerdo (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	21. Carne de cordero (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	22. Conejo o liebre (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 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"/>
	26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 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"/>
	27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada) (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"/>
	28. Patés, foie-gras (25 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"/>
	29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 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"/>
	30. Tocino, bacon, panceta (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"/>
	31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración) .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 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"/>
	33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 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"/>
	34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 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"/>
	35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (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"/>
	36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 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"/>
	37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 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"/>
	38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 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"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

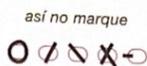
Un plato o ración de 200 grs., excepto cuando se indique	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																			
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA														
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+										
III. VERDURAS Y HORTALIZAS																				
39. Acelgas, espinacas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. Col, coliflor, brócoles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42. Tomate crudo (1, 150 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44. Judías verdes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46. Pimientos (150 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47. Espárragos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51. Ajo (1 diente)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55. Patatas asadas o cocidas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56. Setas, níscalos, champiñones	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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	6+											
IV. FRUTAS																					
57. Naranja (una), pomelo (uno), o mandarinas (dos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
58. Plátano (uno)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
59. Manzana o pera (una)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una pieza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
70. Almendras (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
71. Pistachos (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
72. Nueces (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
73. Otros frutos secos (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

74. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?  0  1  2  3  4  5  6  7

Un plato 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	6+												
V. LEGUMBRES Y CEREALES																						
75. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
76. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
80. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
81. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
84. Arroz integral (60 gr. en crudo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86. Pasta integral (60 gr. en crudo)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Certificado: 919833 © Copyright 2019 Dara Informática S.L.U. Todos los derechos reservados. <http://www.dara.es/otr>



Repita el número de la 1ª hoja y vuelva a marcarlo

Número

3

0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

¿Con que frecuencia consume?

	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+
88. Alimentos fritos en casa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89. Alimentos fritos fuera de casa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

VI. ACEITES Y GRASAS	Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, aliñar o para ensaladas, utiliza en total:	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+
90. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
91. Aceite de oliva virgen (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
92. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
93. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
94. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
95. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
96. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
97. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
98. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
99. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
100. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:										

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

No marque aquí

VII. BOLLERÍA Y PASTELERÍA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	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+
101. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
102. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
103. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
104. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
105. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
106. Donuts (uno)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
107. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
108. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
109. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
110. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
111. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
112. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
113. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

VIII. MISCELÁNEA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	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+
114. Croquetas, empanadillas, precocinados (una ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
115. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
116. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
117. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
118. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
119. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
120. Sal (una pizca)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
121. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
122. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
123. Miel (1 cucharadita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
124. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
125. Otros alimentos de frecuente consumo:										
125.1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
125.2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
125.3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

125. Otros alimentos de frecuente consumo (continuación)

125.1 (No marque aquí)	125.2 (No marque aquí)	125.3 (No marque aquí)
<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

IX: BEBIDAS	Por favor, marque una única opción para cada alimento.	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA			
			AL MES 1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
	126. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	127. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	128. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	129. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	130. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	131. Café descafeinado (1 taza, 50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	132. Café (1 taza, 50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	133. Té (1 taza, 50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	134. Mosto (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	135. Vaso de vino rosado (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	136. Vaso de vino moscatel (50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	137. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	138. Vaso de vino tinto añejo (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	139. Vaso de vino blanco (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	140. Vaso de cava (100 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	141. Cerveza (1 jarra, 330 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	142. Licores, anís o anisetas... (1 copa, 50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	143. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	144. ¿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) <input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Decena <input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Unidad								
	145. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?								
	Años <input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Decena <input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Unidad								

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	A LA SEMANA			AL DÍA			
		AL MES 1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
146. ....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
146.1 .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
146.2 .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

146 (No marque aquí)	146.1 (No marque aquí)	146.2 (No marque aquí)
<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	<input type="text"/> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Certificado: 919833 ©Copyright 2019 Dara Informática SLU. Todos los derechos reservados. <http://www.dara.es/omr>

Muchas gracias por su colaboración







# **UNIVERSIDAD DE LEÓN**

Departamento de Ciencias Biomédicas - Área de Medicina Preventiva y Salud Pública