



Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

# **El consumo de café y la supervivencia a medio-largo plazo en población de 65 y más años de edad.**



---

Tesis Doctoral

**Laura Torres Collado**

---









Universidad Miguel Hernández de Elche  
Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

# **El consumo de café y la supervivencia a medio-largo plazo en población de 65 y más años de edad.**

**Tesis Doctoral**

Laura Torres Collado

**Director de tesis:** Jesús Vioque López

**Codirectora/Tutora:** Manuela García de la Hera





Universidad Miguel Hernández de Elche

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

Esta Tesis Doctoral titulada “El consumo de café y la supervivencia a medio-largo plazo en población de 65 y más años de edad”, es un compendio de trabajos previamente publicados:

**PUBLICACIÓN 1:**

**Coffee drinking and associated factors in an elderly population in Spain.** Torres-Collado L, García-de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Compañ-Gabucio LM, Gonzalez-Palacios S, Vioque J. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8). pii: E1661. doi: 10.3390/ijerph15081661.

**PUBLICACIÓN 2:**

**Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular diseases and cancer in an elderly Spanish population.** Torres-Collado L, Garcia-de-la-Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Notario-Barandiaran L, Gonzalez-Palacios S, Zurriaga O, Melchor I, Vioque J. Eur J Nutr. 2018. doi: 10.1007/s00394-018-1796-9





Universidad Miguel Hernández de Elche  
Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

Jesús Vioque López, Doctor en Medicina y Catedrático de la Universidad Miguel Hernández de Elche y Manuela García de la Hera, Doctora en Salud Pública y Profesora titular de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

**CERTIFICAN,**

Que Dña. Laura Torres Collado ha realizado bajo nuestra supervisión su memoria de tesis doctoral titulada: “El consumo de café y la supervivencia a medio-largo plazo en población de 65 y más años de edad”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de Doctora.

Lo que certificamos en San Juan de Alicante, a 20 de Mayo de 2019.

Fdo. Jesús Vioque López

Fdo. Manuela García de la Hera





Universidad Miguel Hernández de Elche  
Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

**Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

Dr. Félix Gutiérrez Rodero, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública,  
Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

**AUTORIZA:**

La defensa y presentación de la Tesis Doctoral, "El consumo de café y la supervivencia a medio-largo plazo en población de 65 y más años de edad" realizada por Dña. Laura Torres Collado bajo la dirección del Dr. Jesús Vioque López y tutorización de la Dra Manuela García de la Hera. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la dirección y tutoría, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

Lo certifico en San Juan de Alicante, a 20 de Mayo de 2019.

Félix Gutiérrez Rodero  
Coordinador del Programa de Doctorado





Universidad Miguel Hernández de Elche  
Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas

**BECA:**

La autora de esta tesis doctoral, Laura Torres Collado ha recibido una ayuda del programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte Referencia: FPU14/0046 para la realización de esta tesis doctoral, siendo el centro de adscripción la Universidad Miguel Hernández de Elche, siendo el Director de la tesis el Dr. Jesús Vioque López y la Codirectora, la Dra. Manuela García de la Hera.



A mis padres,  
Manuel y Fina.





“Atribuyo mi éxito a que nunca di ni acepte ninguna excusa”.

Florence Nightingale

“Sobre todo, no le temas a los momentos difíciles, pues de ellos salen las mejores cosas”

Rita Levi-Montalcini





## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado no sólo de un proyecto personal, sino también del trabajo y dedicación de otras personas sin cuya estimable ayuda no hubiese podido llevar a cabo, por ello, me gustaría expresar mi más sincera gratitud:

Gracias a Jesús Vioque, por confiar en mí y darme la oportunidad de ser parte del equipo EPINUT, por el tiempo dedicado a esta tesis y a los artículos que la componen, por enseñarme y colaborar en mi aprendizaje en Epidemiología.

Gracias a Manoli García de la Hera, por el ánimo y entusiasmo que me has transmitido estos años, en gran medida, me convenciste de que esto finalmente saldría adelante. Gracias, por la oportunidad de participar en la docencia y tantísimas otras misiones profesionales, he aprendido de la mejor. GRACIAS INFINITAS por tu ayuda y apoyo, me has ayudado a crecer profesional y personalmente.

Gracias, a todos los que habéis formado parte del Grupo EPINUT en estos últimos años, Eva, Desireé, Dani, Jezabel, Sandra, Laura Compañ, Leyre, Alejandro Oncina, Alejandro Moya, Carolina y Raquel. En especial, a mis compis de la predicueva, sois un equipazo. A Sandra, por estos años de aprendizaje y complicidad, porque juntas “siempre pensamos mejor”, a Laura C, por tu alegría contagiosa, tu confianza y amistad en estos años, a Leyre, por tu ayuda, tu capacidad imaginativa y resolutive, solo podías ser de una casa de Hogwarts...¡viva Gryffindor!, a Alejandro Oncina, por los chistes que nunca entenderé y por despertarme el interés “siempre con datos científicos”, a Alejandro Moya, por tu compañerismo y ayuda en estos últimos meses.

Gracias, a mis amigas, Nerea, Nuria Gil, Adriana, Nuria Gómez y María Ramón. A Nerea, Nuria y Adriana, por estar siempre ahí y por no dejar nunca que me rinda. A Nuria Gómez y María Ramón, por el apoyo incondicional y por mostrar que la amistad no entiende de distancia.

Por último, gracias a mi familia.

A los que ya no estáis, pero estáis sonriendo desde arriba.

A mi tata Mari y mi tío Jesús, porque siempre habéis estado cerca, apoyando y ayudando. No puedo elegir unos tíos mejores.

A mi abuela Joaquina y mi abuelo Agapito, por estar siempre ahí, por hacer siempre las cosas más sencillas, por ayudarme, cuidarme, mimarme y quererme. Soy una nieta muy afortunada.

A Rubén, por compartir conmigo estos maravillosos años, por apoyarme en mis decisiones y por celebrar mis victorias. Por la tranquilidad y la calma que me transmites y, porque al final un día más siempre es un día menos.

A mi hermana Cristina, por tu apoyo y paciencia, por ser mi confidente y amiga y, porque al final, siempre serás la hermana pequeña a la que tengo cuidar.

A mis padres, Manuel y Fina. Porque gracias a vosotros soy la persona que quiero ser. Por haberme apoyado de forma incondicional en todas mis decisiones, haberme ayudado y aconsejado en las situaciones más difíciles y haberme levantado cuando ya no podía más. A ti papá, por ser mi mejor amigo, la persona en la que más confío y ser todo un ejemplo de constancia y dedicación. A ti mamá, por ser mi punto de apoyo y pilar fundamental, un ejemplo de coraje, generosidad, sacrificio y dedicación.

A todos vosotros, gracias.



## PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral se atiene a las directrices de la normativa aprobada por el Real Decreto 99/2011 de la Universidad Miguel Hernández (UMH) siguiendo el formato de presentación de la tesis doctoral mediante artículos científicos para optar a la mención de Doctor por la UMH a través del programa de Doctorado de Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Esta tesis doctoral se desarrolla en el Grupo de la Unidad de Epidemiología de la Nutrición (EPINUT) que lidera el profesor Jesús Vioque en el Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández de Elche. Esta tesis, se enmarca dentro de una de las líneas de investigación del grupo que estudia la relación de la dieta, el exceso de peso corporal y otros estilos de vida sobre la supervivencia a medio y largo plazo en población adulta, línea liderada por la profesora Manuela García de la Hera, dónde se examina el papel de la dieta y otros estilos de vida en la supervivencia de personas adultas de 65 y más años de la Comunidad Valenciana. Para la realización de esta tesis doctoral, se han utilizado los datos de dos estudios, “La encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana” cuyo objetivo era evaluar el estado de salud y nutrición de la población adulta mayor de 14 años y, el estudio europeo multicéntrico “EUREYE-Spain” financiado por la Comisión Europea, y cuyos objetivos eran establecer la prevalencia de maculopatía relacionada con la edad, medir el impacto de estas condiciones en la visión relacionadas con la calidad de vida, y por último, identificar los determinantes ambientales relacionados con la degeneración macular en el entorno europeo.

Me incorporé al grupo EPINUT en 2014 con una beca de la Universidad Miguel Hernández de inicio a la Investigación mientras cursaba el Máster en Salud Pública, donde empecé a trabajar plenamente en las diferentes líneas de investigación del grupo y más intensamente en el trabajo del campo del Estudio Predimed-Plus, lo que ha posibilitado mi implicación en las diferentes etapas de la investigación y adquirir experiencia en la recogida y análisis de datos. En 2015, obtuve por concurso nacional una beca de “Formación de Profesorado Universitario (FPU)”, que me permitió embarcarme en este proyecto de tesis para estudiar de forma amplia, la influencia de la dieta y otros estilos de vida en la supervivencia a medio y largo plazo en población de 65 y más años de edad de la Comunidad Valenciana, y más específicamente, en la influencia de algunos factores dietéticos como el consumo de café, ampliamente consumido a nivel mundial y en nuestra población.

Este documento, sigue la siguiente estructura: Introducción, en la que se desarrollan los antecedentes del consumo de café, los factores asociados a su consumo y su influencia en diversas enfermedades, además de la justificación, hipótesis y objetivos de esta investigación. Metodología, en la que se profundiza en la descripción de la población de los dos estudios que comprenden esta tesis doctoral, la descripción de las variables principales, como son la estimación de la ingesta dietética de café y la mortalidad y el análisis estadístico realizado. Resultados, dónde se presentan los principales resultados obtenidos en forma de dos publicaciones científicas. Discusión, dónde se discuten los principales resultados obtenidos y se comparan con otros estudios similares. Por último, Conclusiones principales y las Implicaciones en Salud Pública de esta tesis doctoral.

Las publicaciones científicas que conforman esta tesis doctoral, se enumeran a continuación:

#### **PUBLICACIÓN 1:**

**Título:** Coffee drinking and associated factors in an elderly population in Spain.

**Autores:** Laura Torres Collado, Manuela Garcia de la Hera, Eva María Navarrete Muñoz, Laura María Compañ Gabucio, Sandra González Palacios, Jesús Vioque.

**Revista:** International Journal of Environmental Research and Public Health, 2018. doi: 10.3390/ijerph15081661.

**Factor de impacto:** 2.145

#### **PUBLICACIÓN 2:**

**Título:** Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular diseases and cancer in an elderly Spanish population.

**Autores:** Laura Torres Collado, Manuela García de la Hera, Eva María Navarrete Muñoz, Leyre Notario Barandiaran, Sandra González Palacios, Óscar Zurriaga, Inma Melchor, Jesús Vioque.

**Revista:** European Journal of Nutrition, 2018. doi:10.1007/s00394-018-1796-9

**Factor de impacto:** 4.423

# ÍNDICE

	<u>Página</u>
<b>Agradecimientos</b>	19
<b>Presentación</b>	21
<b>Índice</b>	23
<b>Lista de abreviaturas</b>	25
<b>Lista de figuras y tablas</b>	26
<b>Resumen</b>	27
Antecedentes y objetivos	29
Métodos	29
Resultados	30
Conclusiones	31
<b>Summary</b>	33
Backgrounds and objectives	33
Methods	33
Results	34
Conclusions	35
<b>Introducción</b>	37
1. Componentes bioactivos del café	43
1.1 Cafeína	43
1.2 Otros componentes del café	45
2. Factores asociados al consumo de café	49
3. Principales causas de muerte en países desarrollados	51
3.1. Consumo de café y mortalidad por todas las causas, por enfermedades cardiovasculares y por cáncer	56
3.1.1 Mortalidad por todas las causas	56
3.1.2 Mortalidad por enfermedad cardiovascular	59
3.1.3 Mortalidad por cáncer	62
<b>Justificación</b>	65
<b>Hipótesis</b>	68
<b>Objetivos</b>	69
<b>Metodología</b>	71
1. Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana	73

1.1 Diseño de estudio	73
1.2 Población de estudio	75
1.3 Variables de estudio	77
2. European Eye Study	78
2.1 Diseño de estudio	78
2.2 Población de estudio	79
2.3 Variables de estudio	80
3. Estimación de la ingesta dietética y del consumo de café	82
4. Mortalidad	84
5. Análisis estadístico	85
<b>Resultados</b>	89
1. Primera publicación	91
2. Segunda publicación	101
<b>Discusión</b>	113
1. Factores asociados al consumo de café	115
2. Consumo de café y mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular y cáncer	119
3. Limitaciones y fortalezas generales del estudio	123
3.1 Limitaciones	123
3.2 Fortalezas	124
<b>Conclusiones</b>	127
<b>Implicaciones en Salud Pública</b>	131
<b>Referencias bibliográficas</b>	135
<b>Anexos</b>	151
Anexo 1. Cuestionario de frecuencia de Alimentos utilizado en la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.	153
Anexo 2. Cuestionario de Frecuencia de Alimentos utilizado en el estudio Eureye en la Comunidad Valenciana.	157

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACG: Ácidos clorogénicos.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

CFA: Cuestionario de Frecuencia de Alimentos.

CC: Circunferencia de cintura.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CV: Comunidad Valenciana.

ECV: Enfermedades cardiovasculares.

ENSCV: Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.

EPINUT: Grupo de la Unidad de Epidemiología de la Nutrición.

IMC: Índice de masa corporal.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

UMH: Universidad Miguel Hernández de Elche.

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Estructura química de la Cafeína.	43
<b>Figura 2.</b> Estructura química de los Ácidos Clorogénicos.	45
<b>Figura 3.</b> Estructura química del Cafestol y Kahweol.	46
<b>Figura 4.</b> Estructura química de la Trigonellina.	47
<b>Figura 5.</b> Esperanza de vida por sexo y región según la Organización Mundial de la Salud (OMS).	51
<b>Figura 6.</b> Proyección del porcentaje de personas de 60 años o más, por país en 2050.	52
<b>Figura 7.</b> Principales causas de mortalidad en el mundo y Europa en población entre 60-69 años de ambos sexos.	53
<b>Figura 8.</b> Principales causas de mortalidad en el mundo y Europa en población de 70 o más años de ambos sexos.	54
<b>Figura 9.</b> Principales causas de mortalidad en España.	55
<b>Figura 10.</b> Localización geográfica de las áreas de realización de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.	74
<b>Figura 11.</b> Esquema de la población participante de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.	76
<b>Figura 12.</b> Esquema de los países participantes en el estudio European Eye Study.	78
<b>Tabla 1.</b> Municipios de la Comunidad Valenciana participantes de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.	75

# ❖ RESUMEN





## RESUMEN

### ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El café es una de las bebidas más consumidas en el mundo y, en consecuencia, sus efectos sobre la salud han sido un tema de interés para la salud pública. Sin embargo, a pesar de la importancia del consumo de café a nivel mundial y su posible influencia sobre determinadas enfermedades crónicas y la mortalidad, los factores asociados con el hábito del consumo de café como factores sociodemográficos y algunos estilos de vida, han sido escasamente investigados en población general y especialmente en población de edad avanzada, dificultando la posibilidad de evaluar la influencia conjunta de estos factores y del consumo de café sobre el estado de salud y la supervivencia de estas poblaciones. En este sentido, a pesar que el consumo de café ha sido considerado en ocasiones perjudicial para la salud debido a su contenido en cafeína y sus posibles efectos agudos como el aumento de la presión arterial y el riesgo de algunas enfermedades cardiovasculares (ECV), los efectos a largo plazo del consumo de café parecen ser beneficiosos aunque no están del todo esclarecidos.

Recientemente, tres revisiones publicadas concluyeron que el consumo de café está asociado a un menor riesgo de mortalidad total y por enfermedad cardiovascular en adultos, y por lo tanto, podría considerarse como parte de una dieta saludable, sin embargo, esta asociación ha sido escasamente estudiada en población anciana. Por ello, los objetivos de esta tesis doctoral se han centrado en el estudio de los factores asociados al consumo de café cafeinado y descafeinado y en la evaluación de la asociación entre el consumo de café total y por los tipos, cafeinado y descafeinado, y la mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular y cáncer en población mediterránea de 65 y más años de edad.

### MÉTODOS

El presente estudio se realizó con un total de 903 participantes de 65 y más años de edad, reclutados en dos estudios transversales basados en muestras representativas poblacionales realizados en la Comunidad Valenciana (CV), la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana (ENSCV) 1994-95 que incluyó a 306 participantes, y un estudio pan-Europeo realizado en siete países europeos para estimar la prevalencia de degeneración macular de la retina y los factores asociados en 2000-01 (EUREYE-Study) que incluyó 597 participantes en la parte española realizada en

Alicante. En ambos estudios, se realizaron entrevistas basales personalizadas con cuestionarios estructurados y en las que completaron entre otros, un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) validado para evaluar el consumo de café total, cafeinado y descafeinado. Se exploró la presencia de heterogeneidad mediante el estadístico  $I^2$  y el test de Cochran, y al no observarse heterogeneidad se combinaron las muestras de ambos estudios y se analizó como un solo estudio incluyendo en los análisis una variable dicotómica para diferenciar por tipo de estudio. Las muertes producidas en los participantes durante el periodo de estudio, establecido en 12 años, se recogieron a través de los registros de mortalidad y del Instituto Nacional de Estadística y se codificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Finalmente, se creó una variable de censura (1=muerte en el periodo; 0=vivo al final del periodo).

Para explorar los factores asociados al consumo de café, realizamos regresión logística multinomial usando como variable dependiente el consumo de café con tres categorías: no consumo (referencia), consumo de café cafeinado, consumo de café descafeinado. Para explorar esta asociación, entre las variables independientes se incluyeron el sexo, la edad, el nivel educativo, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC), las horas de sueño, la ingesta total de calorías, consumo de tabaco, alcohol, frutas y verduras, actividad física habitual realizada en el trabajo y en el tiempo libre, y la presencia de enfermedades crónicas auto-reportadas, como hipertensión, diabetes y colesterol.

Para examinar la asociación entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas, ECV y cáncer, calculamos el tiempo de seguimiento para cada participante, desde el momento basal en cada estudio hasta la fecha de muerte o bien hasta los 6 y 12 años de seguimiento, lo que ocurriera primero. Utilizamos modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar la asociación entre el consumo de café total, cafeinado y descafeinado y el riesgo de muerte a los 6 y 12 años de seguimiento, utilizando el consumo de café total como variable con tres categorías: no consumo de café,  $\leq 1$  taza de café al día y  $>1$  taza de café al día.

## RESULTADOS

La prevalencia de consumo de café total, café con cafeína y café descafeinado fue del 70%, 38% y 32%, respectivamente. Los factores asociados positivamente con el consumo de café con cafeína fueron: mayor nivel educativo, RRR = 1.63 (IC 95%, 1.09-2.44), índice de masa corporal ( $\geq 30$ ), RRR = 2.03 (IC 95%, 1.05-3.95), consumo

de tabaco, RRR = 1.96 (IC 95%, 1.13-3.39), ingesta de alcohol [ $\geq 12$  g/día versus ninguna ingesta de alcohol, RRR = 6.25 (IC 95%, 3.56-10.95)], y la ingesta diaria de energía ( $p < 0.05$ ). El consumo de café con cafeína se asoció con la edad ( $\geq 75$  vs 65-74 años), RRR = 0.64 (IC 95%, 0.43-0.94), y la hipertensión preexistente RRR = 0,67 (IC 95%, 0,45-0,98). El consumo de café descafeinado se asoció positivamente con el consumo de alcohol, RRR = 2,63 (IC 95%, 1,19-4,64), diabetes preexistente, RRR = 1,67 (IC 95%, 1,06-2,62) y consumo diario de energía ( $p < 0,01$ ).

En relación con la asociación entre el consumo de café y la mortalidad, se observaron un total de 403 muertes durante el período de 12 años (40% por enfermedad cardiovascular), 174 de los cuales ocurrieron durante los primeros 6 años. El consumo de café total se asoció significativamente a una menor mortalidad por ECV en los primeros 6 años de seguimiento. Los bebedores de  $\leq 1$  taza de café/día y  $> 1$  taza/día mostraron una menor mortalidad por ECV que los no bebedores de café, HR = 0.82 (IC 95%, 0.46-1.44) y HR = 0.38 (IC 95%, 0.15-0.96), respectivamente, ( $p$ -trend = 0.04). Esta asociación del café con la mortalidad por ECV se atenuó a los 12 años de seguimiento. No se observó asociación significativa con la mortalidad total o por cáncer, ni para el café total, descafeinado o con cafeína.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de consumo de café en población española mediterránea de 65 y más años es elevada ya que hasta un 70% consume algún tipo de café. El consumo de tabaco y de alcohol son los dos factores principales asociados a un mayor consumo de café cafeinado. La preexistencia de hipertensión se asoció con un menor consumo de café con cafeína y la presencia de diabetes con un mayor consumo de café descafeinado. Estas asociaciones deberían tenerse en cuenta y controlarse cuando se investigan los efectos del consumo de café sobre la salud.

Finalmente, tras controlar por potenciales factores de confusión, el consumo de café total se asoció con una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular a medio plazo en población de 65 y más años. El consumo de café parece ser un hábito seguro en población de edad avanzada ya que además del menor riesgo de mortalidad por ECV no se observó aumento por otras causas de muerte. No obstante, sería recomendable que estos hallazgos se confirmen por otros estudios en población mayor.



## SUMMARY

### BACKGROUND AND OBJECTIVES

Coffee has long been the most consumed beverage in the world and consequently, its health effects have been a subject of interest in public health. However, although coffee consumption is highly prevalent worldwide and it has a possible influence on certain chronic diseases and mortality, the factors associated with coffee consumption such as sociodemographic factors and some lifestyles have been poorly investigated in the general population, and especially, in the elderly. Thus, it is difficult to evaluate the influence of these factors and coffee consumption on health status and survival in this population. In this sense, although coffee consumption has sometimes been considered harmful to health due to its caffeine content and acute effects such as increase blood pressure and the risk of some cardiovascular diseases, the long-term effects of coffee consumption, although still unclear, seem to be beneficial on human health.

Recently, three published reviews concluded that coffee consumption is associated with a lower risk of death from all-cause mortality and cardiovascular disease (CVD) in adults, and therefore, coffee could be considered as part of a healthy diet. However, this association has been scarcely studied in the elderly population. Thus, this doctoral thesis aims to assess the factors associated with both caffeinated and decaffeinated coffee consumption and to evaluate the relationship between coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer in an elderly Mediterranean population aged 65 years and above.

### METHODS

The present study was conducted with a total of 903 participants aged 65 years and above from two population-based studies based on representative population samples carried out in the Valencia region in Spain, the Valencia Nutritional Survey (VNS) in 1994-95 that included 306 participants and the EUREYE-study, a pan-European Study conducted in seven European countries that aimed to estimate the prevalence of macular degeneration of the retina and its associated factors in 2000-01 that enrolled 597 participants from Alicante.

In both studies, personalized baseline interviews were conducted with structured questionnaires and participants completed, among others, a validated food frequency

questionnaire (FFQ) to assess the consumption of total, caffeinated and decaffeinated coffee.

The existence of heterogeneity was explored between the two studies using I<sup>2</sup> and Cochran's test. As the results between studies did not show heterogeneity, the total sample was combined in the analyses adjusting for the study as dichotomous variable. The deaths produced in the participants during the study period established in 12 years of follow-up were ascertained through the National Death Index from the Spanish Statistical Office and the Mortality Registry in the Valencia Region. The cause of death was coded according to version 10th of the International Classification of Diseases (ICD-10). Finally, a censor variable was created (1 = death in the period, 0 = alive at the end of the period).

To evaluate factors associated with coffee consumption we did multinomial logistic regression which was used to explore the association between the independent variables (sex, age, educational level, body mass index, waist circumference, sleep time, energy intake, tobacco smoking, alcohol consumption, fruit and vegetables intake, physical activity and self-reported chronic diseases (hypertension, diabetes and cholesterol) and coffee consumption, a three-category dependent variable: non-drinkers (reference category), caffeinated coffee and decaffeinated coffee drinkers.

To assess the relationship between coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular diseases and cancer, we calculated person-years of follow-up for each participant from the date of baseline interview to the date of death or completion of the 6 and 12-year follow-up, whichever came first. We used Cox proportional hazards models to analyze the association between total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption and the risk of death at 6 and 12 years of follow-up, using total coffee consumption as a variable with three categories: no coffee consumption,  $\leq 1$  cup of coffee per day and  $> 1$  cup of coffee per day.

## RESULTS

The prevalence of total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption was 70%, 38% and 32%, respectively. The factors associated with caffeinated coffee were educational level, RRR = 1.63 (95% IC, 1.09–2.44); body mass index ( $\geq 30$ ), RRR = 2.03 (95% IC, 1.05–3.95); tobacco smoking, RRR = 1.96 (95% IC, 1.13–3.39); alcohol intake [ $\geq 12$  g/day category intake vs. no-alcohol intake, RRR = 6.25 (95% IC, 3.56–

10.95)]; and energy intake ( $p < 0.05$ ). Conversely, caffeinated coffee consumption was negatively associated with: Age ( $\geq 75$  years), RRR = 0.64 (95% IC, 0.43–0.94); and pre-existing hypertension, RRR = 0.67 (95% IC, 0.45–0.98). The consumption of decaffeinated coffee was positively associated with: Alcohol intake, RRR = 2.63 (95% IC, 1.19–4.64); pre-existing diabetes, RRR = 1.67 (95% IC, 1.06–2.62); and energy intake ( $p < 0.01$ ).

In relation to the association between coffee consumption and mortality, we documented 403 deaths during the 12-year of follow-up (40% of cardiovascular disease mortality), 174 deaths occurred during the first 6 years. Total coffee consumption was associated with a lower risk of cardiovascular disease mortality among coffee drinkers in the first 6 years of follow-up. Compared to non-drinkers of coffee, coffee drinkers of  $\leq 1$  cup/day and  $> 1$  cup/day showed a lower mortality from CVD, HR = 0.82 (95% CI, 0.46–1.44) and HR = 0.38 (95% CI, 0.15–0.96), respectively, ( $p$ -trend = 0.04). This association of coffee with CVD mortality was attenuated after 12 years of follow-up. No significant association was observed with all-cause or cancer mortality, neither for decaffeinated nor caffeinated coffee.

## CONCLUSIONS

The prevalence of coffee consumption among Mediterranean elderly population aged 65 and above is high since up to 70% consume some type of coffee. Tobacco smoking and alcohol drinking were the two main factors associated with higher caffeinated coffee consumption. Self-reported hypertension was associated with a lower consumption of caffeinated coffee, and pre-existing diabetes was associated with a higher consumption of decaffeinated coffee. These associations should be taken into account and controlled when the health effects of coffee consumption are investigated.

Finally, after controlling for potential confounding factors, total coffee consumption was associated with lower CVD mortality after a 6-year follow-up period in people aged 65 and above. Coffee consumption appears to be safe for the elderly population since reduced mortality due to CVD and no increased mortality was observed in coffee drinkers. These findings should be confirmed by other studies in the elderly population.



# ❖ INTRODUCCIÓN





## INTRODUCCIÓN

El café es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo, con un consumo estimado de 2.250 millones tazas diarias en el mundo (Gunter et al., 2017). Según la Asociación Nacional del Café (National Coffee Association, 2017), el consumo diario de café se ha convertido en una rutina habitual para el 62% de los adultos, un consumo que ha ido aumentando en todas las edades y poblaciones en los últimos años ( National Coffee Association, 2017) . Actualmente, el café representa el segundo producto más comercializado en todo el mundo, con más de 7 millones de toneladas producidas cada año (Cano-Marquina et al., 2013), por los principales países productores como son Brasil, Colombia y Etiopía.

El café, se obtiene a partir de los granos tostados y molidos de los frutos del cafeto, fruta que pertenece al género *Coffea* (familia de las Rubiáceas) y de la cual existen más de noventa especies diferentes (Butt y Sultan, 2011), siendo las variedades de café más importantes, el Café Arábica y el Café Canephora (Robusta), con el 40% y el 60% de la producción mundial respectivamente (Gökçen y Şanlıer, 2017). El Café Arábica y el Café Canephora, varían en cuanto a la composición química del grano de café, ya que el café Arábica presenta una mayor cantidad de lípidos, mientras que el café Robusta presenta mayor cantidad de polifenoles así como un mayor contenido en cafeína (Cagliani et al., 2013).

El café, es una mezcla compleja de numerosos compuestos cuya composición varía en función de la variedad del café (Café Arábica o Robusta), del proceso de tostado de sus granos (velocidad, tiempo y temperatura), el cual puede provocar la degradación de numerosos compuestos como antioxidantes, y del método de elaboración, según sea hervido, filtrado o sin filtrar, así como si se trata de café descafeinado (Cagliani et al., 2013; Yamagata, 2018).

En este sentido, teniendo en cuenta el tipo de preparación del café (cocción, infusión y filtrado), su elaboración se relaciona a una cantidad específica de café granulado, a una proporción de agua/café determinada así como a una temperatura y tiempo determinado para su preparación (Niseteo et al., 2012; Yamagata, 2018) . Estas técnicas de elaboración, pueden presentar cierta influencia sobre la capacidad antioxidante del café, ya que estudios previos han mostrado que el método de

preparación define el contenido de compuestos fenólicos presentes en el café y la capacidad antioxidante del mismo, mostrando que el café instantáneo se caracteriza por un mayor contenido fenólico y mayor capacidad antioxidante mientras que el café elaborado de filtro presenta un contenido más bajo de polifenoles y menor capacidad antioxidante (Niseteo et al., 2012; Cagliani et al., 2013). En cuanto al café descafeinado, el proceso de eliminación de la cafeína también parece reducir el contenido total del polifenoles presentes en el café (Niseteo et al., 2012).

En general, el café está compuesto por gran número de componentes biológicamente activos que, además de la cafeína, contiene una gran variedad de minerales y antioxidantes, principalmente compuestos fenólicos (ácido clorogénico, cafeico, ferúlico) melanoidinas y diterpenos (como por ejemplo, cafestol y kahweol) que se han relacionado con cierta capacidad antioxidante, antiinflamatoria, antifibrótica y anticancerígena (Poole et al., 2017). En los últimos años, la evidencia ha ido aumentando en relación con los efectos protectores del café y sus componentes como la cafeína, los ácidos clorogénicos y los diterpenos, los cuales han mostrado un efecto protector frente el daño oxidativo celular, una mejora en la sensibilidad a la insulina e incluso en el desarrollo arteriosclerótico (Yamagata 2018; Giuseppe Grosso et al. 2017; Poole et al. 2017). Además, estudios previos han descrito el efecto de estos componentes presentes en el café en la protección del daño de lípidos, proteínas y ADN, los cuales sugieren que el consumo de café aumenta los niveles de glutatión y ofrece protección contra el daño del ADN (Bakuradze et al., 2011; Ferk et al., 2014).

Aunque para numerosas poblaciones el café es la principal fuente de cafeína dietética y antioxidantes (Gunter et al., 2017; Poole et al., 2017), las recomendaciones del consumo regular de café han ido variando en los últimos años como consecuencia del aumento de evidencia en relación a los posibles riesgos y beneficios de su consumo. Tradicionalmente, el consumo de café ha sido considerado perjudicial por su potencial efecto agudo sobre la salud humana debido a su contenido en cafeína (1,3,7-trimetilxantina), un alcaloide xantina cristalino blanco, presente de forma natural en los granos de café y que provoca un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central (Godos et al., 2014).

La cafeína, también se ha relacionado comúnmente con efectos negativos a nivel cardiovascular tales como el aumento de la tensión arterial y la resistencia a la insulina así como con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (Higdon y Frei.,

2006; Noordzij et al., 2005). Sin embargo, estudios previos han mostrado que la cafeína presenta propiedades antioxidantes con capacidad para eliminar radicales hidroxilos, disminuir la degradación del ADN (Gökçen y Şanlıer, 2017) así como inhibir la peroxidación del LDL (C. Lee 2000). Por tanto, los efectos del consumo de cafeína a largo plazo no están del todo claros. En este sentido, estudios recientes han mostrado que los efectos perjudiciales de la cafeína podrían producirse de manera aguda y a corto plazo, ya que aquellas personas que mantienen un consumo habitual de café podrían desarrollar tolerancia a estos efectos agudos perjudiciales de la cafeína y que por lo tanto, no aumentaría el riesgo cardiovascular a largo plazo (Je y Giovannucci, 2014). Además, cabe destacar que la sensibilidad a los efectos de la cafeína varía entre personas como consecuencia de los cambios que se producen en el metabolismo y, que han sido previamente descritos por otros estudios, como los polimorfismos genéticos, la inducción metabólica y la inhibición del citocromo P450, factores individuales (peso y sexo) así como la presencia de enfermedades hepáticas (Godos et al., 2014). Por último, los otros compuestos antioxidantes presentes en el café, podrían disminuir los efectos negativos de la cafeína (Zhao et al., 2012; Je y Giovannucci, 2014).

En los últimos años, un creciente número de estudios ha mostrado que el consumo habitual de café, está asociado con una disminución del riesgo de ECV, ictus, diferentes tipos de cáncer o diabetes tipo 2, actualmente, las principales causas de muerte en los países desarrollados (Ding et al., 2015; Grosso et al., 2016a; 2016b; Gunter et al., 2017; Ding et al., 2014). Además, la relación del consumo de café con otras enfermedades también ha sido estudiada, mostrando un efecto protector en ciertas enfermedades neurodegenerativas o mentales tales como Alzheimer o Parkinson e incluso mostrando un menor riesgo de suicidio (Costa et al., 2010; Sun, y He, 2017). Por otra parte, estudios previos sugieren que el consumo de café también podría disminuir el riesgo de la mortalidad por todas las causas así como para mortalidad por ECV y cáncer (Malerba et al., 2013; Crippa et al., 2014; Ding et al., 2015; Gunter et al., 2017; Yu et al., 2011; Park et al., 2017). No obstante, el papel del consumo de café de forma habitual a largo plazo no está del todo claro, ya que aunque la mayoría de estudios han tratado de controlar la posible confusión a través de factores dietéticos y estilos de vida, el consumo de tabaco ha sido descrito como un importante factor de confusión en relación al consumo de café y mortalidad (Ding et al., 2014; Grosso et al. 2016), que estudios tempranos no habrían tenido en cuenta

y por tanto, podría explicar en parte, los resultados inconsistentes entre los diferentes estudios.

Paralelamente, a pesar de la creciente evidencia científica del efecto del consumo de café en determinadas enfermedades crónicas y cardiovasculares, la mayoría de estudios han sido realizados en poblaciones adultas con un amplio rango de edad (Ding et al., 2015; Gunter et al., 2017), siendo escasos los estudios realizados en población mayor de 65 años (Greenberg et al., 2007; Happonen et al., 2008). Esta población de 65 y más años de edad, es susceptible de desarrollar procesos crónico-degenerativos, muchos de los cuales se asocian a factores de riesgo modificables, como es la dieta, la cual ha sido descrita como un factor que podría ser predictor de la mortalidad y del estado de salud y bienestar de este colectivo (Nunes et al., 2016; Sofi et al., 2010).

Por ello, a pesar de que el consumo de café podría tener un papel importante en el riesgo de desarrollar algunas enfermedades crónicas, así como en la mortalidad por todas las causas y causas específicas como por ECV y cáncer, sigue siendo todavía escaso el conocimiento sobre la influencia de este alimento, especialmente en población de edad avanzada. Por lo tanto, la identificación y el estudio de los factores asociados al consumo de café y la relación existente entre el consumo de café y la mortalidad a medio y largo plazo son relevantes ya que puede conducir a posibles oportunidades de prevención en esta población.

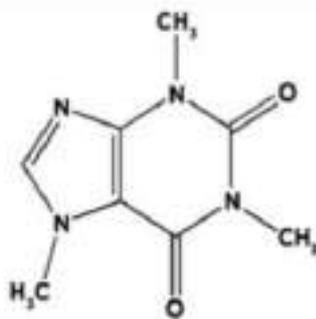
## 1. COMPONENTES BIOACTIVOS DEL CAFÉ

El café, es una infusión que está compuesta por diferentes compuestos bioactivos que han mostrado tener cierta actividad en la salud humana. Aunque la composición del café, como ya hemos comentado, varía en función de la variedad de café, el proceso de tostado y de preparación, la composición del café incluye, carbohidratos (45-52%), proteínas (11%), compuestos fenólicos como los ácidos clorogénicos (ACG) (6.5-10%), minerales (4.2-4.4%), cafeína (1.2-2.2%), trigonellina (0.7-1.0%) y lípidos, principalmente diterpenos como el cafestol y kahweol (Santos y Lima, 2016).

### 1.1 CAFEÍNA

La cafeína es un alcaloide que pertenece al grupo de las xantinas. Su estructura se presenta como un sólido cristalino blanco (1,3,7-trimetilxantina) que se encuentra y se produce de forma natural en los granos de café (**Figura 1**) (Godos et al., 2014). Este compuesto, presenta acción antagonista con los receptores de la adenosina, receptor que presenta funciones neuromoduladoras y que produce cierto impacto a nivel central y periférico del sistema nervioso. Otros efectos a nivel fisiológico que han sido relacionados con los efectos de la cafeína previamente, son el broncoespasmo, la dilatación vascular, la contracción endotelial así como el aumento de la presión arterial (Zulli et al., 2016).

**Figura 1.** Estructura química de la cafeína.



**Fuente:** Coffee consumption and disease correlations, Gökçen y Şanlıer, 2017.

Estudios previos, han señalado que el contenido de cafeína presente en el café y en las distintas bebidas de café es muy diverso (McCusker et al., 2003; Caprioli et al., 2014; Salinas-Vargas y Cañizares-Macías, 2014). Esta variabilidad en cuanto al contenido, podría deberse a numerosos factores que influyen en el contenido de cafeína como son el tipo de los granos del café, los métodos de tostado utilizados, la proporción de agua utilizada en la preparación y el tiempo de preparación. En este sentido, McCusker et al, señala que el contenido de cafeína presente en los cafés con cafeína puede variar entre 58-259 mg/taza la dosis (McCusker et al., 2003), así como que en una taza de aproximadamente 42 ml de café expreso, el contenido de cafeína puede variar entre los 58.1-75.8 mg de cafeína (McCusker et al., 2003). Otros estudios (Caprioli et al., 2014), han señalado que el contenido de cafeína en un café expreso puede llegar a contener hasta 200 mg/taza de cafeína, o incluso alcanzar los 322 mg/taza en los preparados comerciales de café expreso (Crozier et al., 2012). Por último, también señalaron la presencia de cafeína, aunque en menor proporción en el café descafeinado, situándose en torno a 18 mg de cafeína la taza (McCusker et al., 2003).

Los efectos de la cafeína a corto plazo, han sido relacionados con un aumento de la tensión arterial y resistencia a la insulina así como con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (Higdon y Frei 2006; Noordzij et al., 2005). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la cafeína presenta propiedades antioxidantes con capacidad para eliminar radicales hidroxilos, disminuir la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (Gökçen y Şanlıer 2017) así como inhibir la peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (C. Lee 2000).

Los efectos de la cafeína a largo plazo no están del todo claros, ya que podría depender del consumo habitual, ya que aquellas personas que consumen cafeína de forma habitual parecen desarrollar tolerancia a los efectos agudos de la misma (Je y Giovannucci, 2014). Además, cabe destacar, como ya hemos comentado que la sensibilidad a los efectos de la cafeína varía entre personas, principalmente a consecuencia de los cambios individuales en el metabolismo de la cafeína como los polimorfismos genéticos existentes, la inducción metabólica y la inhibición del citocromo P-450, factores individuales como podrían ser el peso y el sexo, así como la presencia de enfermedades hepáticas (Godos et al., 2014).

## 1.2 OTROS COMPONENTES DEL CAFÉ

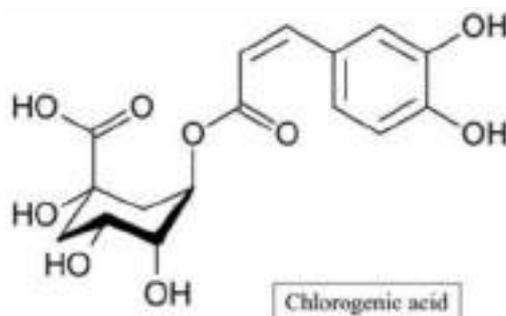
### 1.2.1 ÁCIDOS CLOROGÉNICOS

El café está compuesto por numerosos compuestos fenólicos, tales como los taninos, lignanos, antocianina así como polifenoles. Entre estos últimos, los ácidos clorogénicos, son la subclase de polifenoles más abundantes en el café, por ello, son los compuestos fenólicos más estudiados. Los ácidos clorogénicos, principalmente el ácido cafeico, ácido ferúlico y el ácido quínico, pertenecen a una familia de ésteres de ácidos hidroxicinámicos (**Figura 2**). Estos ácidos, han mostrado tener una importante actividad antioxidante celular así como jugar un papel importante en procesos anti-inflamatorios, antibacterianos o antihipertensivos (Gökçen y Şanlıer, 2017).

Los ACG, también han sido relacionados en estudios previos con actividad anticancerígena (Jin et al., 2005; Krakauer, 2002), estos podrían intervenir en la inhibición de la producción de mediadores inflamatorios como la interleucina-6, así como tener un papel en el desarrollo de la necrosis tumoral y la metaloproteínasa-9, esta última, una enzima implicada en la génesis y metástasis del tumor hepático humano.

A nivel cardiovascular, también han sido relacionados en la prevención del mecanismo de desarrollo de la aterosclerosis, debido a que provocan la inhibición de la peroxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Godos et al., 2014; Yamagata, 2018), Por último, también, parecen intervenir en favorecer la absorción y metabolismo de la glucosa. (Santos y Lima, 2016).

**Figura 2.** Estructura química de los ácidos clorogénicos.

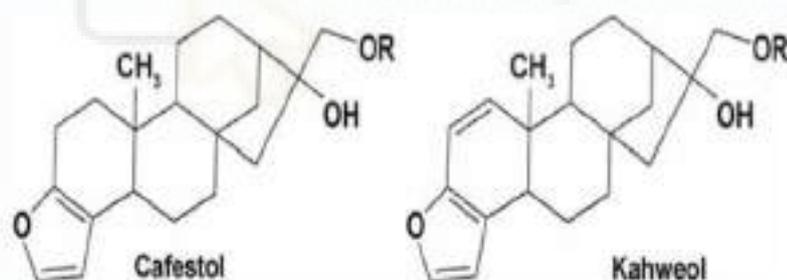


**Fuente:** Coffee consumption and disease correlations, Gökçen y Şanlıer, 2017.

### 1.2.2 DITERPENOS

El Cafestol y Kahweol son los dos diterpenos presentes en la composición del café (Figura 3). Estos diterpenos han mostrado tener efecto en las concentraciones séricas de colesterol (Gross et al, 1997; Jee et al., 2001). Por una parte, estudios previos han mostrado que estos diterpenos aumentan las concentraciones séricas de colesterol total y LDL cuando el consumo de café proviene de café sin filtrar (Cai et al., 2012; Jee et al., 2001). Por el contrario, los niveles de kahweol y cafestol se reducen durante el proceso de filtrado por lo que el consumo de café filtrado, da como resultado un ligero aumento del colesterol sérico (Cai et al., 2012; Jee et al., 2001; Zhang et al, 2012). Sin embargo, a pesar de este efecto negativo descrito previamente, el kahweol y cafestol, también presentan efectos beneficiosos, estos diterpenos presentan cierta actividad antioxidante, que previene del daño del ADN y estrés celular, el cual podría tener un papel en la prevención de ciertos tipos de cáncer (Lee y Jeong, 2007; Silva et al., 2012).

**Figura 3.** Estructura química del Cafestol y Kahweol.

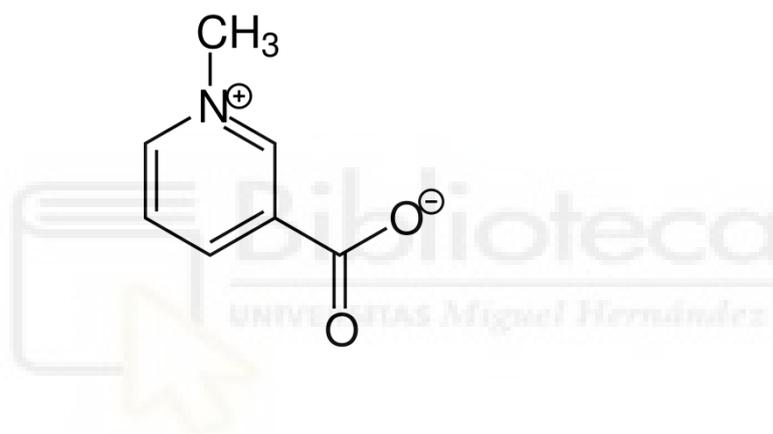


**Fuente:** Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. Godos et al, 2014.

### 1.2.3 TRIGONELLINA

La trigonelina (**Figura 4**), es un alcaloide vegetal derivado del metabolismo de la niacina que se encuentra en pequeñas cantidades en el café (0.6-1.0%) (Godos et al., 2014), disminuyendo su concentración a partir del proceso de tostado dando lugar a otros compuestos. Este componente del café podría tener un efecto en la reducción y tolerancia de la glucosa, ya que un estudio experimental previo administró trigonelina a un grupo de población mostrando una reducción significativa de las concentraciones de glucosa e insulina frente al grupo placebo (van Dijk et al., 2009).

**Figura 4.** Estructura química de la Trigonellina.



**Fuente:** Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. Godos et al, 2014.



## 2. FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE CAFÉ

Algunos hábitos alimentarios inapropiados pueden suponer un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad en la población adulta, contribuyendo a una mayor predisposición de enfermedades crónicas, una mayor mortalidad así como una peor calidad de vida (Nunes et al., 2016; Sofi et al., 2010). En este sentido, el consumo de café es un hábito diario para una importante proporción de la población adulta a nivel mundial, hábito también estable, para una proporción elevada de la población de 65 y más años y, que parece que ha ido incrementándose año tras año (NCA, 2017). El informe anual de consumo alimentario realizado en España en 2017, señala que el consumo total estimado de la población española fue de 23 litros/persona/año, lo que se traduce en un total de 1036.5 millones de litros de café (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación 2018).

A pesar de la importancia del consumo de café a nivel mundial y su posible influencia sobre determinadas enfermedades crónicas y la mortalidad, los factores asociados con el hábito del consumo de café apenas han sido investigados. Hasta donde sabemos, no se han realizado investigaciones sobre los factores asociados con el consumo de café en población general o en ciertos grupos de población, como en población de edad avanzada. Sin embargo, un estudio realizado por Sotos-Prieto et al, examinó la frecuencia de consumo de café así como la relación entre determinados factores de riesgo cardiovascular y el consumo de café y té en población adulta mediterránea con alto riesgo cardiovascular (Sotos-Prieto et al., 2010). Este estudio mostró que el consumo de café es mayor en hombres que en mujeres así como que los hombres consumen más café con cafeína. En relación al consumo de café y los factores de riesgo cardiovascular asociados, señala que la población hipertensa y diabética consumía menos café total y café con cafeína que la población libre de estas enfermedades (Sotos-Prieto et al. 2010). Por último, también se observó que los fumadores presentaban un mayor consumo de café total y cafeinado, y que los sedentarios presentaban un menor consumo de café total (Sotos-Prieto et al. 2010), Sin embargo, no se exploraron otros factores sociodemográficos que podrían estar asociados al consumo de café como el nivel educativo, el consumo de alcohol y otros alimentos.

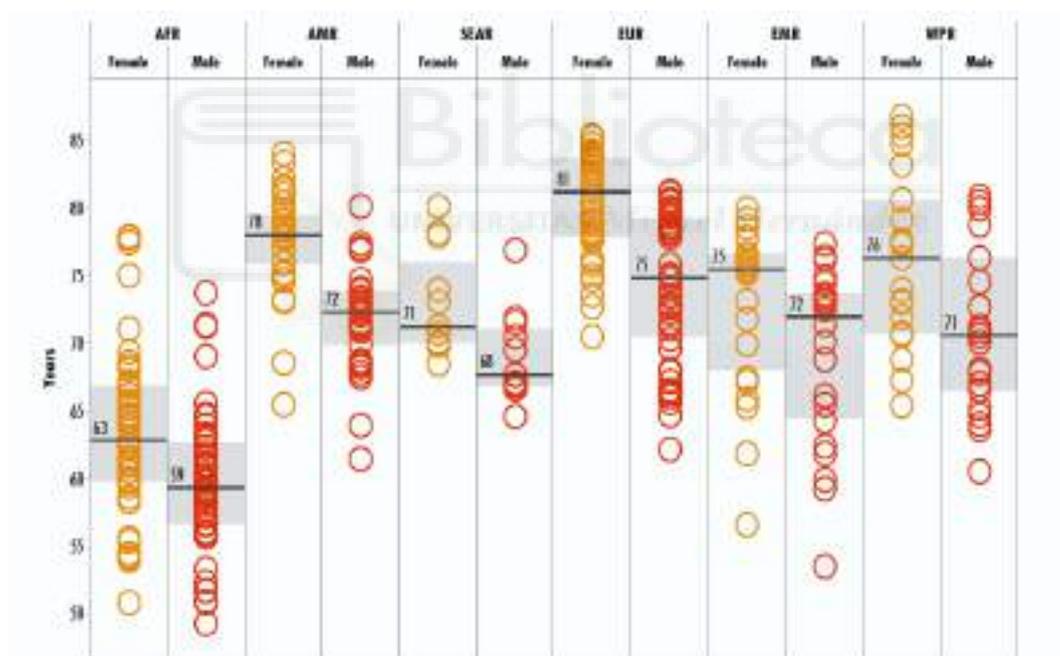
En otro estudio realizado en 2012 se evaluaron los factores asociados al consumo de cafeína procedente de múltiples fuentes como refrescos y bebidas energéticas, chocolate, té y café en población adulta de entre 18-60 años de edad, observándose que el consumo de cafeína procedente del consumo de café (expreso, capuchino, instantáneo y descafeinado), fue significativamente mayor en los hombres, en las personas de mayor edad y en los fumadores (Penolazzi et al., 2012).

En general, la mayoría de los estudios realizados, se han centrado en investigar los factores asociados al consumo de cafeína, el principal y más estudiado componente del café, más que a los factores asociados al consumo de café en general, evidenciándose que factores como el sexo, la edad y el consumo de tabaco o alcohol están relacionados con el consumo de cafeína (Hewlett y Smith, 2006; Lieberman et al., 2012; Penolazzi et al., 2012), mostrando que factores como el ser hombre, una mayor edad y un mayor consumo de tabaco y alcohol se relacionan con un mayor consumo de bebidas con cafeína, entre las que destaca el café. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado principalmente en población universitaria o en adultos jóvenes (Hewlett y Smith, 2006; Lieberman et al., 2012; Pandejpong y Udompunthurak, 2014; Mahoney et al., 2018). Por tanto, aunque el consumo de café total, con cafeína o descafeinado parece estar influenciado por factores sociodemográficos y algunos estilos de vida, realmente la evidencia respecto a los factores asociados al consumo de café propiamente dicho es escasa, especialmente en población adulta mediterránea de edad avanzada donde su consumo parece ser muy prevalente, y pudieran plantearse dudas acerca de recomendar su consumo a estas edades como consecuencia de la posible influencia sobre el estado de salud y/o la supervivencia a edades avanzadas. Por ello, consideramos que se justifica plenamente el estudio de los factores asociados al consumo de café total, cafeinado y descafeinado en población de 65 y más años, con el fin de abordar e implementar el conocimiento disponible sobre los factores asociados al consumo de café y tenerlos en cuenta a la hora de investigar determinados resultados en salud.

### 3. PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN PAISES DESARROLLADOS

En las últimas décadas la esperanza de vida ha ido en aumento a nivel mundial debido a un descenso de la mortalidad como consecuencia de las mejoras en las condiciones sanitarias, económicas, sociales y estilos de vida (Organización Mundial de Salud 2015). En los países de renta baja y media, este descenso se ha debido principalmente a una disminución de las muertes al nacimiento y en los primeros años de vida, así como a una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas. En cambio, en los países de renta alta, el aumento de la esperanza de vida se ha debido a la disminución de la mortalidad en las personas mayores y la disminución de la tasa de natalidad (Organización Mundial de Salud, 2015) (Figura 5).

**Figura 5.** Esperanza de vida por sexo, por región de la Organización Mundial de la Salud, 2015<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Cada círculo representa el un valor del país; los números y las líneas horizontales indican la mediana para cada subgrupo; las bandas de color gris claro el rango intercuartílico para cada subgrupo. Abreviaturas: AFR, OMS Región de África; AMR, Región de las Américas de la OMS; SEAR, WHO Región de Asia sudoriental; EUR, OMS Región Europea; EMR, OMS Región del Mediterráneo Oriental; WPR, OMS Región del Pacífico Occidental.

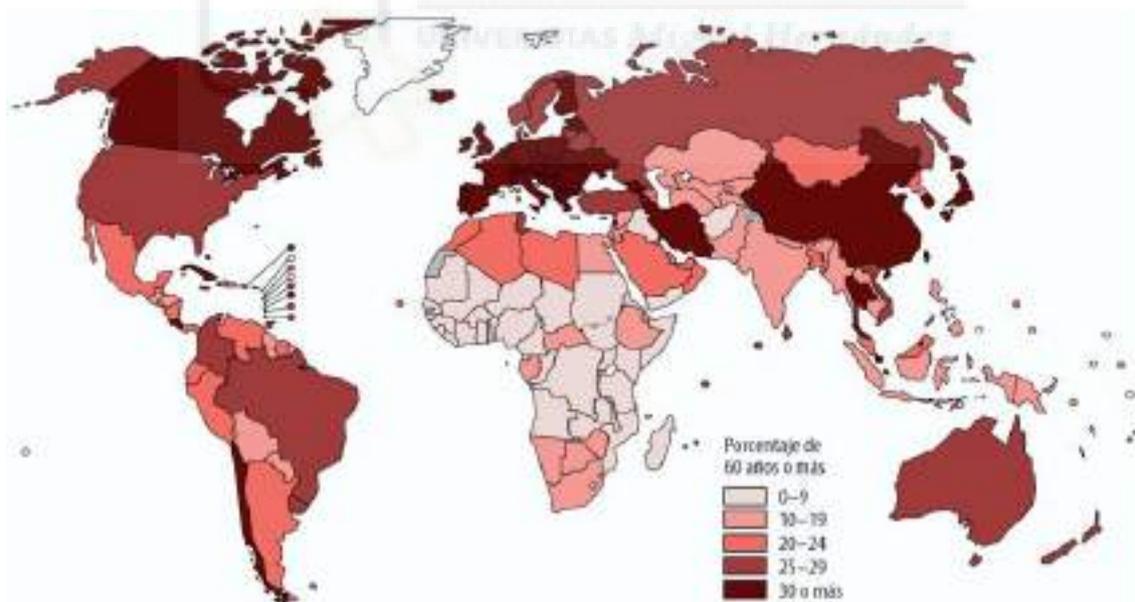
**Fuente:** World Health Statistics 2016: Monitoring Health for Sustainable Development Goals (SDGs).

El envejecimiento se ha convertido en una cuestión clave de estudio, debido al continuo aumento de la prevalencia de población mayor a nivel mundial. En 2015, la esperanza de vida a nivel mundial era de 71.4 años de vida, aunque existen países como Suiza, España, Italia, Islandia, Israel, Francia y Suecia, donde la esperanza de vida excede los 82 años.

La esperanza de vida en España, es una de las más altas de Europa y en el mundo, en 2015, la esperanza de vida al nacer de las mujeres españolas se situaba en 85,4 años, y en el caso de los hombres, se encontraba en 79,9 años. (Abellán-García et al., 2017) .

El crecimiento exponencial de la esperanza de vida a lo largo del siglo XX, refleja el progreso en las diferentes condiciones sanitarias, sociales, económicas, y mejora de los estilos de vida. Con todo ello, el porcentaje de población mayor de 65 años ha aumentado considerablemente a nivel mundial y se espera que siga en auge en los próximos años (Figura 6).

**Figura 6.** Proyección del porcentaje de personas de 60 años o más, por país en 2050.



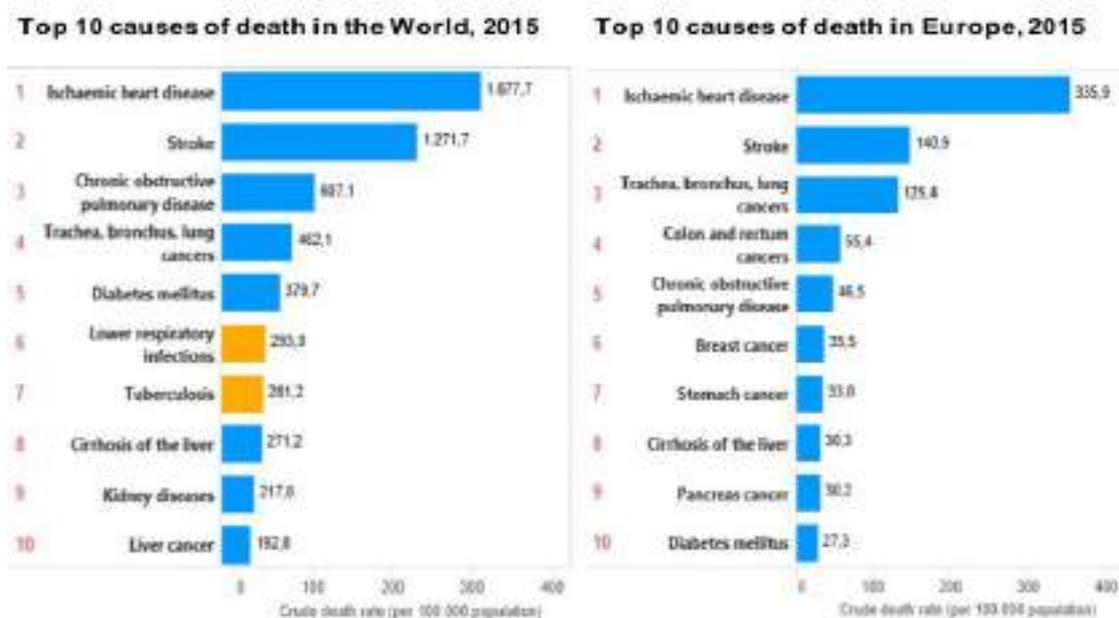
**Fuente:** Informe mundial sobre Envejecimiento y Salud. (Organización Mundial de la Salud, 2015).

España, es uno de los países más envejecidos de Europa que presenta un proceso de envejecimiento acelerado lo que ha llevado a un porcentaje elevado de población mayor de 65 años. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en Enero

de 2016 existían 8.657.705 personas censadas con 65 o más años, es decir, un 18,4% de la población total (Abellán-García et al, 2017). Este alto porcentaje de personas mayores, se ha visto acompañado de un aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, resultado de la combinación de distintos factores genéticos, fisiológicos, ambientales y conductuales, que han remplazado a las enfermedades infecciosas como principal causa de muerte (Organización Mundial de Salud, 2017).

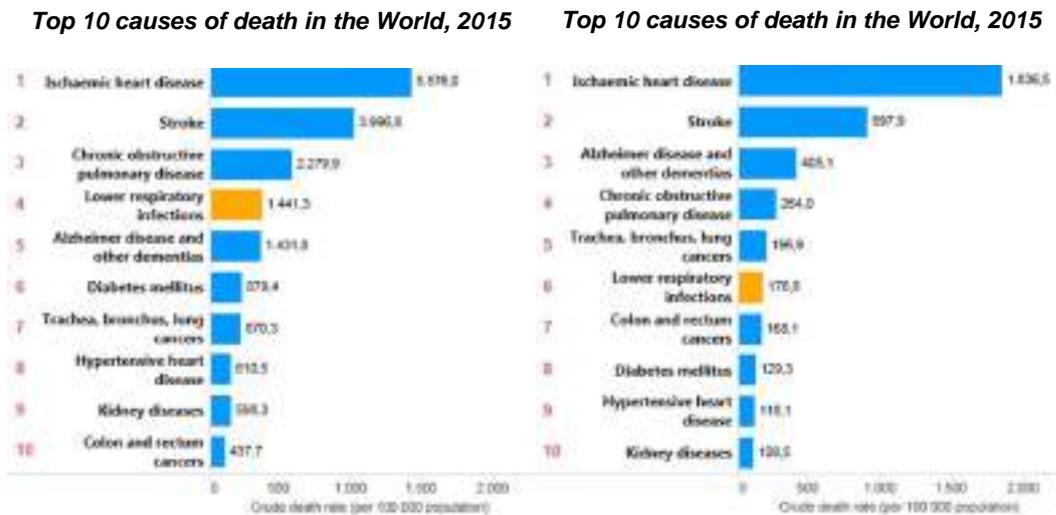
Actualmente, las enfermedades crónicas más prevalentes son las enfermedades cardiovasculares (cardiopatías y accidente cerebrovascular), seguidas de cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma) y la diabetes (Organización Mundial de Salud, 2017). Estas enfermedades, de larga duración y generalmente de progresión lenta, limitan la calidad de vida de la población mayor y generalmente, son causa de mortalidad prematura. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestra que las principales causas de muerte en el mundo son causadas por la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, principales causas de muerte en los últimos 15 años, seguidas de las enfermedades respiratorias, entre la que destaca la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), mortalidad por cáncer, principalmente cáncer de pulmón, tráquea y de bronquios y diabetes mellitus. En Europa, las principales causas de muerte también son lideradas por las enfermedades cardiovasculares, seguidas de diversos tipos de cáncer (Figuras 7 y 8).

**Figura 7.** Principales causas de mortalidad en el mundo y Europa, en población entre 60-69 años de ambos sexos.



**Fuente:** Global Health Observatory, OMS, 2017.

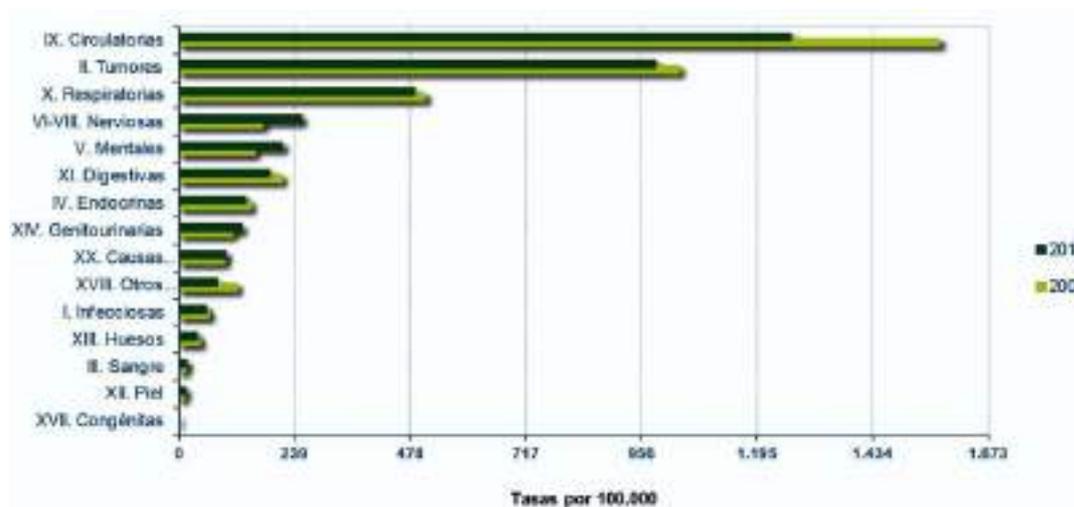
**Figura 8.** Principales causas de mortalidad en el mundo y Europa, en población mayor de 70 años de ambos sexos.



**Fuente:** Global Health Observatory, OMS, 2017.

En España, las principales enfermedades crónicas en la población según el Informe del Sistema Nacional de Salud del 2016 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016), están constituidos por la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia. Por otra parte, otro informe redactado por el Consejo superior de Investigaciones Científicas (CSIC), destaca la diabetes y la obesidad como problemas crónicos muy relevantes en la población mayor de 65 años, correspondiendo un 18,8% a la presencia de diabetes en esta población, un 45% al sobrepeso y 23.6% a la obesidad 23.6% (Abellán-García et al, 2017). En relación a la mortalidad en España, este informe al igual que en Europa, muestra que las principales causas de muerte se deben a enfermedades del aparato circulatorio, seguidas de cáncer o tumores y por último, enfermedades respiratorias (Abellán-García et al, 2017). **(Figura 9)**

**Figura 9.** Principales causas de muerte en España, en población de 65 y más años de ambos sexos.



**Fuente:** Informes Envejecimiento en red. Un perfil de las personas mayores en España, 2017.



## 3.1 CONSUMO DE CAFÉ Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y CÁNCER

### 3.1.1 MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS

Numerosos estudios epidemiológicos han explorado el papel del consumo de café en la mortalidad por todas las causas (Crippa et al., 2014; Ding et al., 2015; Liu et al., 2013; Malerba et al., 2013) mostrando diferentes resultados. Algunos estudios encontraron que el alto consumo de café se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en la población general (Liu et al., 2013) mientras otros estudios encontraron un aumento significativo del riesgo en determinadas poblaciones como en hombres (LeGrady et al., 1987; Nilsson et al., 2012; Vandenbroucke et al., 1986). Sin embargo, estudios más recientes que evaluaron la asociación entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas a largo plazo, han sugerido que un mayor consumo de café no sólo no aumentaría el riesgo de muerte con un mayor consumo sino que podría estar asociado de forma inversa a la mortalidad por todas las causas (Crippa et al., 2014; Ding et al., 2015; Gunter et al., 2017). En un meta-análisis publicado en 2014 por Crippa et al, se observó una relación dosis respuesta entre el consumo de café y la mortalidad a partir de veintiún estudios prospectivos publicados entre 1966 y 2013, evidenciándose una relación no lineal entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas, con la mayor reducción del riesgo en el consumo de 4 tazas diarias para la mortalidad por todas las causas, RR=0.84 (IC del 95%, 0.82-0.87) frente al no consumo de café.

En esta línea, en 2015, en el estudio prospectivo basado en tres cohortes americanas, como la encuesta de salud norteamericana “National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study”, el estudio de las enfermeras americanas, “Nurses’ Health Study” y el de los profesionales de la salud, “Health Professionals Follow-up Study”, se evaluó el consumo de café en relación con la mortalidad total y por causas específicas, examinando el consumo de café total, cafeinado y descafeinado. Este estudio mostró que el consumo de café total, con cafeína y descafeinado no se asoció a un aumento de la mortalidad total o por causa específica, ya que el consumo de café total de  $\leq 1$  taza diaria se asoció con un 5% menos riesgo de mortalidad total, RR=0.95 (IC del 95%, 0.91-0.99), un 9% menos riesgo para aquellos que consumían entre 1 y 3 tazas de café total al día, RR=0.91 (IC del 95%, 0.88-0.95), y por último, un 7% menos riesgo para aquellos que consumían entre 3.1 y 5 tazas de café total al día. En relación con el consumo de café con cafeína, se

observó una reducción del riesgo del 7% para el consumo de entre 1 y 3 tazas diarias,  $RR=0.93$  (IC del 95%, 0.90-0.96), mientras que el consumo de café descafeinado mostró una reducción del riesgo del 8% y 9% para el consumo de  $\leq 1$  taza diaria y entre 1 y 3 tazas,  $RR=0.92$  (IC del 95%, 0.89-0.94) y  $RR=0.91$  (IC del 95%, 0.88-0.94), respectivamente. Asimismo, estos resultados fueron similares para el consumo de café total cuando los análisis se realizaron en población nunca fumadora, ya que en comparación con lo no bebedores de café, los riesgos de mortalidad fueron de  $RR=0.94$  (IC del 95%, 0.89-0.99) para  $\leq 1$  taza diaria, de  $RR=0.92$  (IC del 95%, 0.87-0.97) para 1 a 3 tazas diarias, de  $RR=0.85$  (IC del 95%, 0.79-0.92) para 3.1 a 5.0 tazas diarias, y por último de  $RR=0.88$  (IC del 95%, 0.78-0.99) para más de 5 tazas diarias (Ding et al., 2015).

Por otra parte, en un meta-análisis más reciente realizado por Grosso et al, se evaluó el efecto del consumo de café total de hasta 7 tazas diarias frente al no consumo (Grosso et al., 2016), mostrando una disminución del riesgo de muerte para cualquier categoría de consumo frente al no consumo. Además, cuando los análisis se realizaron en población no fumadora la disminución del riesgo fue mucho mayor en todas las categorías de consumo, por ejemplo, para el mayor consumo de 7 tazas diarias los fumadores mostraron un  $RR=0.87$  (IC del 95%, 0.77-0.98), mientras que los no fumadores presentaron un 21% menos riesgo de muerte,  $RR=0.79$  (IC del 95%, 0.71-0.87). Por otra parte, este estudio pretendía explorar la relación dosis-respuesta, observando una relación dosis-respuesta no lineal, ya que aquellos que consumían 3 tazas diarias de café presentaban un 17% menos riesgo de mortalidad por todas las causas,  $RR= 0.83$  (IC del 95%, 0.79-0.88) frente al no consumo y el mayor consumo de café establecido como 7 tazas diarias mostró un 10% menos riesgo de mortalidad por todas las causas,  $RR= 0.90$  (IC del 95%, 0.86-0.96), ambas asociaciones significativas (Grosso et al., 2016).

En Europa, los estudios que han examinado el consumo de café en población general son más escasos. La cohorte HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Easter Europe), constituida por participantes de Rusia, Polonia y República Checa de entre 45-61 años mostró una reducción del riesgo de muerte por todas las causas en hombres para el consumo de 3-4 tazas diarias frente al no consumo,  $RR= 0.83$  (IC del 95%, 0.71-0.99) y para mujeres, de un 23% y 37% menos riesgo para el consumo de 1-2 tazas diarias y 3-4 tazas diarias,  $RR= 0.77$  (IC del 95%, 0.62-0.95) y  $RR= 0.63$  (IC del 95%, 0.47-0.84) (Grosso et al., 2016).

Asimismo, en el estudio prospectivo, European Prospective Investigation of Cancer, "EPIC", llevado a cabo con participantes de 10 países europeos, entre los que se encuentra España, realizado en adultos de 35 años y más edad (Gunter et al., 2017), se ha observado que en comparación con los no consumidores de café, los participantes en el cuartil más alto de consumo de café presentaban un 12% y un 7% menos riesgo de mortalidad por todas las causas en hombres como en mujeres, RR=0,88 (IC del 95%, 0,82-0,95) y RR=0,93 (IC del 95%, 0,87-0,98), respectivamente.

Por último, respecto a población mayor de 65 años, la relación entre el consumo de café y la mortalidad por todas las causas ha sido menos explorada. Hasta donde sabemos, solo Happonen et al, ha estudiado esta relación en población finlandesa entre 70-94 años que vivían en residencias de la tercera edad (Happonen et al., 2008), mostrando una disminución del riesgo del 4%, para el consumo de 3-4 tazas diarias, RR=0,96 (IC del 95%, 0,77-1.18), del 10% para el consumo de 5-6 tazas diarias, RR=0,90 (IC del 95%, 0.70-1.15) y del 24% para el consumo de  $\geq 7$  tazas diarias RR=0,76 (IC del 95%, 0,50-1.15), aunque estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas, existe evidencia del posible efecto protector del consumo de café en población de edad avanzada.

### 3.1.2 MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Estudios realizados en las últimas décadas que analizaron el efecto del consumo de café en relación al riesgo cardiovascular, han encontrado efectos cardiovasculares adversos así como una mayor resistencia a la insulina (Higdon y Frei, 2006) y también, un aumento de los niveles séricos de lípidos y de homocisteína, la cual se ha relacionado a un efecto desfavorable sobre las células endoteliales cardiovasculares y en las células del músculo liso que puede conllevar a un deterioro en la estructura y la función arterial (Cornelis y El-Sohemy, 2007; Ganguly y Alam, 2015). Asimismo, el consumo de café ha sido también relacionado con un mayor riesgo de hipertensión (Higdon y Frei, 2006; Palatini et al., 2016), infarto de miocardio (Jick et al., 1973), y con un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (LeGrady et al., 1987). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que estos resultados podrían deberse al efecto de factores de confusión no bien controlados, como por ejemplo, el consumo de tabaco y alcohol, el consumo de grasas saturadas, la actividad física realizada así como el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura, ya que al controlar por estas variables, se observó un efecto protector del consumo de café tanto para la mortalidad total como para la mortalidad cardiovascular (Ding et al., 2015; Freedman et al., 2012; Grosso et al., 2016).

En los estudios realizados en los últimos años, el consumo de café se ha asociado de forma consistente a un menor riesgo mortalidad por enfermedad cardiovascular total y específica por enfermedad cardíaca, coronaria y accidente cerebrovascular (Grosso, et al., 2016; Gunter et al., 2017; Poole et al., 2017; Saito et al., 2015). En relación con la mortalidad por enfermedad cardiovascular, Crippa et al, examinó el consumo de café por categorías hasta la ingesta de 8 tazas diarias. Este meta-análisis, mostró una relación inversa para el consumo de cada una de las categorías de ingesta, ya que en comparación con el no consumo de café, los riesgos relativos fueron: RR=0,89 (IC del 95%, 0,86-0,91) para 1 taza al día, RR= 0,81 (IC del 95%, 0,77-0,85) para 2 tazas diarias, RR= 0,79 (IC del 95%, 0,74-0,84) para 3 tazas diarias, RR= 0,80 (IC del 95%, 0,74-0,86) para 4 tazas diarias, RR= 0,82 (IC del 95%, 0,75-0,90) para 5 tazas diarias y RR= 0,85 (IC del 95%, 0,75-0,95) para 6 tazas diarias, observándose el mayor efecto protector para el consumo de 3 tazas diarias. El consumo de 7 y 8 tazas diarias, también mostró una relación inversa, aunque estas asociaciones no resultaron ser estadísticamente significativas (Crippa et al., 2014).

En Europa, los estudios de cohortes que se han encargado de evaluar esta relación son muy escasos. Por una parte, la cohorte HAPIEE, mostró que el consumo de café de 3-4 tazas de café al día se asoció con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular en hombres HR = 0.83 (IC 95%, 0.71-0.99) y en mujeres el consumo de 1-2 tazas al día, HR = 0.68 (IC del 95%, 0.48-0.97) (Grosso et al. 2016). Por otra parte, en la cohorte EPIC, el consumo de café, también se asoció inversamente con las enfermedades circulatorias, aunque esta relación solo fue significativa en las mujeres, con un consumo medio-bajo, HR=0.74 (IC 95%, 0.65–0.85), un consumo medio-alto, HR= 0.77 (IC 95%, 0.67–0.88) y un consumo alto HR=0.78 (IC 95%, 0.68–0.90) (Gunter et al., 2017). El estudio EPIC, también examinó la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, mostrando un efecto protector únicamente en mujeres a partir de un consumo medio-bajo, con un mayor efecto protector del riesgo de muerte con un consumo alto, HR= 0.70 (IC 95%,0.55–0.90).

La mortalidad por enfermedad cardiovascular, también ha sido explorada en función del consumo de café con cafeína o descafeinado. En el estudio de López-García et al, se puede observar un efecto protector del consumo diario de café con cafeína en hombres del 15% para el consumo de 4-5 tazas diarias e incluso del 44% para el consumo de 6 o más tazas diarias, aunque estas asociaciones no son estadísticamente significativas, RR= 0.85 (IC del 95%, 0.65-1.13) y RR= 0.56 (IC del 95%, 0.31-1.03), respectivamente (Lopez-Garcia et al., 2008). Los resultados para el consumo de café con cafeína en mujeres, mostraron un efecto protector significativo para el consumo de 2-3 tazas diarias, con un 25% menos riesgo RR=0.75 (IC del 95%, 0.66-0.86) y un 34% menos riesgo para el consumo de 4-5 tazas diarias, RR=0.66 (IC del 95%, 0.54-0.80). En este trabajo, también se exploró la mortalidad por enfermedad cardiovascular y el consumo de café descafeinado (Lopez-Garcia et al., 2008). Los resultados, muestran un efecto protector ante el riesgo de muerte en hombres para el consumo desde 5-7 cafés a la semana hasta más de 4 cafés al día, aunque estas asociaciones no fueron significativas. Por el contrario, en el caso de las mujeres, el consumo de café descafeinado mostró una relación inversa para el consumo puntual de 1 café al mes o un café a la semana, RR=0.84 (IC del 95%,0.75-0.95) y un 25% menos riesgo para el consumo de 5-7 cafés a la semana, RR=0.85 (IC del 95%, 0.75-0.95). Estos resultados, sugieren que tanto el consumo de café cafeinado o descafeinado tienen un efecto protector en la mortalidad por enfermedad cardiovascular en población general, aunque la evidencia al respecto, continúa siendo limitada.

Hasta la fecha, la evidencia científica actual del efecto protector del consumo de café en la mortalidad por enfermedad cardiovascular se basa principalmente en estudios realizados con población general adulta, siendo la evidencia existente para población mayor de 65 años, prácticamente inexistente. Uno de los estudios que explora la mortalidad por enfermedad cardiovascular en población mayor de 65 años, es el estudio realizado por Happonen et al, en población finlandesa, que al evaluar la mortalidad cardiovascular, encontró una reducción del riesgo no significativa que variaba entre el 4-16%, en función del consumo de café. Por otra parte, el estudio prospectivo basado en la encuesta de salud norteamericana “*National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study*”, realizado sobre una muestra de población adulta entre 32 y 86 años, se observó una relación dosis-respuesta protectora del consumo de café para la mortalidad por enfermedad cardíaca en comparación con aquellos que consumían menos de 0.5 tazas: RR= 0.77 (IC del 95%, 0.54-1.10), RR=0.68 (IC del 95%, 0.49-0.94) y RR=0.47 (IC del 95%, 0.32-0.69), para los consumos de 0.5-2, 2-4 y  $\geq 4$  tazas diarias, respectivamente (Greenberg et al., 2007).



### 3.1.3 MORTALIDAD POR CÁNCER

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), ha clasificado recientemente el café como una bebida no cancerígena (Loomis et al., 2016). En este sentido, el consumo de café y los riesgos asociados a su consumo han sido extensamente estudiados en relación a la mortalidad por cáncer, no habiéndose mostrado por la mayoría de estudios una asociación significativa y por lo tanto un aumento del riesgo de muerte en las distintas poblaciones estudiadas (Malerba et al., 2013; Crippa et al., 2014; Ding et al., 2015; Tamakoshi et al., 2011; Freedman et al., 2012; Sugiyama et al., 2010).

Respecto al tipo de relación entre el consumo de café y la mortalidad por cáncer también se han observado asociaciones no lineales. En un meta-análisis realizado en 2011 en el que se incluyeron 40 estudios de cohortes mostró que en comparación con las personas que no consumen café, aquellos que toman café de forma regular presentan un 3% menos riesgo para el consumo de una taza diaria, RR= 0.97 (IC del 95%, 0.96-0.98) (Yu et al., 2011), así como de un 11% menos riesgo para el consumo bajo moderado RR=0.89 (IC del 95%, 0.84-0.93) y un 18% para un alto consumo, RR= 0.82 (IC del 95%, 0.74-0.89) (Yu et al., 2011). Grosso et al, han observado también relaciones inversas con la mortalidad total por cáncer en mujeres no fumadoras HR=0.59 (IC del 95%, 0.35-0.99) así como para hombres y mujeres RR=0.98 (IC del 95%, 0.96-1.00) (Grosso et al, 2016a, 2016b). Por último, el estudio, Multiethnic Cohort Study of Diet and Cancer, "The MEC study", estudio liderado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de América, realizado en una cohorte multiétnica de adultos entre 45-75 años, entre los que se incluye población afro-americana, japonesa, latina, hawaiana y caucásica se observó un 8% menos riesgo de cáncer entre los que consumían de 2-3 tazas diarias de café, HR=0.92 (IC del 95%, 0.86-0.98) (Park et al., 2017).

Por subtipos de cáncer, la evidencia disponible ha mostrado un efecto protector del consumo de café para cáncer de próstata (Liu et al., 2015; Yu et al., 2011), hepatocelular e hígado (Bravi et al., 2017; Yu et al., 2011), endometrio (Yu et al., 2011; Zhou et al., 2015), cáncer de piel y melanoma (Caini et al., 2016; Yew, Lai, y Schwartz, 2016) así como para cáncer de vejiga, mama, bucal, esofágico y faríngeo (Poole et al., 2017; Yu et al., 2011).

Respecto al efecto del consumo de café sobre cáncer en personas mayores, solo el estudio de Happonen et al, ha explorado la asociación encontrando una reducción del riesgo del 3% por taza de café consumida que no resultó significativa, HR= 0.97 (IC del 95%, 0.87-1.07) (Happonen et al., 2008). Este trabajo, también observó una reducción del riesgo de mortalidad total por cáncer por categorías de consumo, aquellos que consumían 3-4 tazas diarias mostraron un 16% menos riesgo de muerte, HR= 0.84 (IC del 95%, 0.48-1.49) y un 41% menos riesgo para aquellos que consumían 7 o más tazas frente a los que consumían 1-2 tazas diarias, mostrando un ligero aumento del riesgo del muerte con el consumo de 5-6 tazas diarias, HR= 1.04 (IC del 95%, 0.56-1.94), aunque ninguna de estas asociaciones fueron significativas.





# ❖ JUSTIFICACIÓN HIPÓTESIS Y OBJETIVOS





## JUSTIFICACIÓN

Como se ha puesto en evidencia, el café es una de las infusiones más consumidas por la población adulta a nivel mundial. A pesar de que el consumo de café se ha relacionado con un aumento del riesgo para algunos procesos, la mayoría de los estudios realizados apoyan un efecto protector sobre la mortalidad total y para algunas de las principales enfermedades crónicas causantes de muerte, como las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, generalmente dichos estudios se han realizado en población adulta con un amplio rango de edad y procedencia, pero con escasa representación de población de edad avanzada ( $\geq 65$  años), especialmente de países Mediterráneos que, como España, suelen tener comparativamente muy buena esperanza de vida a nivel mundial y han mantenido estilos de vida saludables como por ejemplo, la Dieta Tradicional Mediterránea.

Por ello, consideramos justificado por una parte, investigar los factores asociados al consumo de café en población de 65 y más años, y por otra, analizar el efecto independiente del consumo de café sobre la mortalidad total, por enfermedades cardiovasculares y cáncer a medio y largo plazo. En este sentido, el contexto ideal para acometer esta investigación sería la realización de un estudio prospectivo de cohorte de amplia base poblacional donde se recogiera la información relevante y se garantizara un periodo de seguimiento suficientemente prolongado. Sin embargo, el coste y viabilidad del seguimiento podrían suponer una amenaza grave. Por ello, esta tesis puede ser llevada a cabo gracias a la aportación realizada por dos estudios transversales en los que se incluyeron muestras representativas de población de 65 y más años, como la Encuesta de Nutrición y Salud realizada en la Comunidad Valenciana realizada entre 1994-1995 y el Estudio EUREYE-Spain, ambos de calidad nacional e internacional contrastada, que han utilizado una metodología similar (entrevista personalizada con cuestionarios estructurados y validados, evaluación dietética, examen de salud). Además, ambos estudios brindan la posibilidad de evaluar el estatus vital de los participantes de estos estudios a través fuentes estadísticas nacionales, lo que en última instancia ha permitido estimar la supervivencia a medio y largo plazo con un coste asumible.

## HIPÓTESIS

Las hipótesis planteadas en esta tesis, son paralelas a los objetivos formulados en el siguiente apartado:

1. Un mayor consumo de café cafeinado o descafeinado, se asocia de forma diferenciada a variables sociodemográficas y estilos de vida tales como el tabaco o alcohol, que son estilos de vida modificables y que se asocian a su vez, a un mayor riesgo de mortalidad en la población de 65 y más años.
2. El consumo total de café, y por sus tipos, cafeinado y descafeinado, disminuye el riesgo de mortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular en la población española de 65 y más años de edad.



## OBJETIVOS

En paralelo con las hipótesis planteadas, los objetivos propuestos en este trabajo son:

### **Objetivo general:**

Evaluar el papel del consumo total de café, y por subtipos, cafeinado y descafeinado, en relación con la mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular y por cáncer en población española de 65 y más años.

### **Objetivos específicos:**

1. Evaluar la asociación entre los principales factores personales, sociodemográficos y estilos de vida en población española de 65 y más años, y el consumo de café cafeinado y descafeinado.
2. Evaluar la asociación entre el consumo total de café, y por sus tipos, cafeinado y descafeinado, y la mortalidad por todas las causas, y por enfermedad cardiovascular y cáncer tras 6 y 12 años de seguimiento, en población española de 65 y más años.



# ❖ **METODOLOGÍA**





## METODOLOGÍA

El presente estudio, es un estudio de supervivencia a partir de los participantes incluidos en dos estudios transversales realizados en la Comunidad Valenciana, la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana (ENSCV), realizada 1994-95, y el estudio EUROPEAN-EYE STUDY (EUREYE-Spain). Este trabajo, está constituido por una muestra total de 903 participantes de 65 y más años de edad procedentes de ambos estudios, 306 participantes de la Encuesta de Nutrición y Salud de CV y 597 participantes del estudio EUREYE-Spain. Ambos estudios, están basados en muestras poblacionales representativas en los que se utilizó una metodología muy similar que incluyó entre otros: muestra representativa de población de 65 y más años de edad, entrevistas personalizadas con cuestionarios estructurados y validados, y examen de salud protocolizado por entrevistadores profesionales, que permitió recoger información basal de calidad contrastada, para evaluar su efecto sobre la mortalidad a medio y largo plazo (6-12 años). A continuación, se detallan los aspectos más relevantes del diseño y la metodología empleados en cada uno de los estudios.

### 1. ENCUESTA DE NUTRICIÓN Y SALUD DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.

#### 1.1 DISEÑO DE ESTUDIO

La Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana, es un estudio epidemiológico transversal que se desarrolló en las tres provincias de la Comunidad Valenciana (Alicante, Castellón y Valencia) (**Figura 10**), con el **objetivo general** de medir y evaluar el estado de nutrición y salud por grupos de edad, sexo y otras variables de interés en población adulta mayor de 15 años de edad (Vioque y Quiles, 2003).

**Figura 10.** Localización geográfica de las áreas de realización de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.



**Los objetivos específicos** de esta encuesta fueron (Vioque y Quiles, 2003):

1. Determinar las medias y proporciones de la frecuencia de consumo de alimentos y la ingesta de energía, de macronutrientes, vitaminas y minerales por grupos de edad y sexo.
2. Recoger información sobre los conocimientos y las creencias de la población relacionadas con la salud y la nutrición.
3. Obtener índices antropométricos, estimar la prevalencia de sobrepeso y obesidad, y otras exploraciones físicas como la tensión arterial.
4. Recoger información sobre variables sociodemográficas.
5. Valorar el estado de salud auto-percibida así como la prevalencia de problemas de salud auto-percibidos.
6. Estimar la prevalencia de hábitos y estilos de vida concretos, como la actividad física y el consumo de tabaco, factores que pueden asociarse al estado nutricional.
7. Explorar las posibles relaciones entre el estado de salud y la dieta o estado nutricional.

## 1.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de la ENSCV está compuesta por sujetos de ambos sexos mayores de 15 años de edad en 1994, que se encontraban empadronados en 1991 en los distintos municipios geográficos de la Comunidad Valenciana (Vioque y Quiles, 2003). El diseño y la selección de la muestra se realizó a través del “Servei de coordinació, disseny i mostres” del Instituto Valenciano de Estadística (I.V.E) de la Generalitat Valenciana.

El periodo de reclutamiento y selección de la muestra se llevó a cabo durante los meses de Marzo a Julio de 1994. Para obtener la máxima representatividad geográfica de la CV por grupos de sexo y edad, se realizó un muestreo bietápico en 28 municipios fijándose finalmente un tamaño muestral de 2439 personas mayores de 15 años de edad (**Tabla 1**):

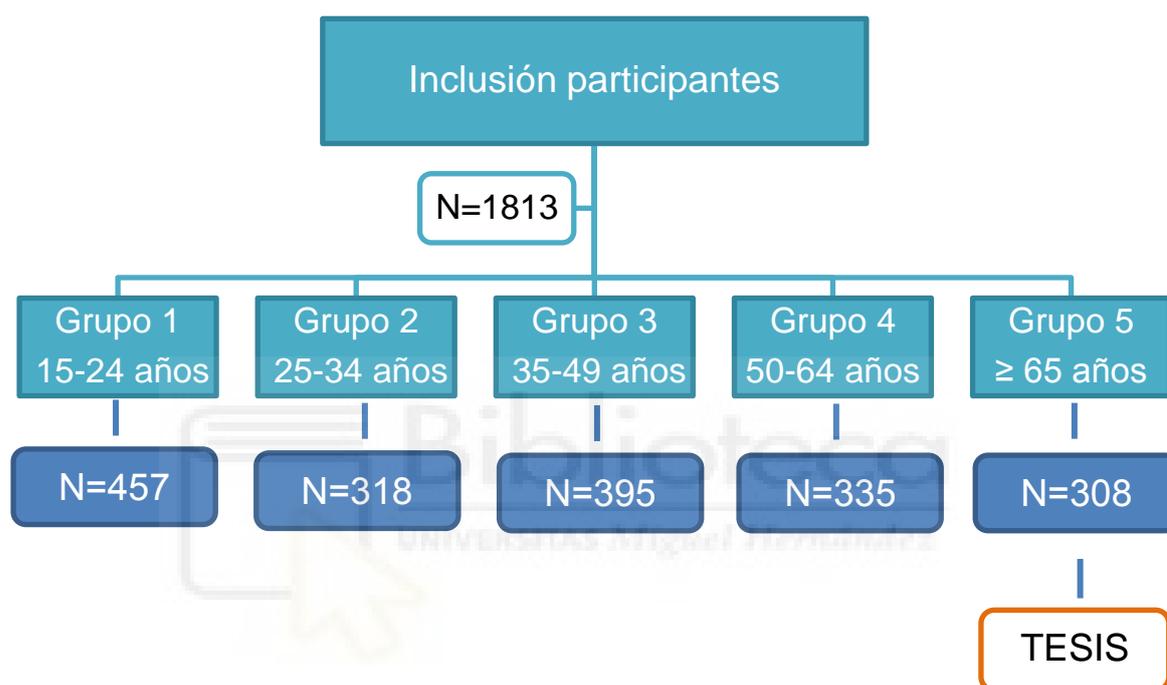
**Tabla 1. Municipios de la Comunidad Valenciana participantes de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana.**

ALICANTE	CASTELLÓN	VALENCIA
Albatera	Almassora	Burjassot
Alicante	Castellón de la Plana	Carlet
Benidorm	Cuevas de Vinromá	Font d'En Carrós
Elche	Chilches	Moncada
Elda	Moncofar	Ontinyent
Orba	La Vall D'Uxó	La Pobla Llarga
Pego		Puig
Petrer		Riba-roja Túria
Torreveija		Silla
Pilar Horadada		Sueca
		Torrent
		Valencia

**Fuente:** Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana, 1994. (Vioque y Quiles, 2003)

Se establecieron diez estratos según sexo y grupos de edad tras revisar otras encuestas españolas e internacionales así como los grupos de edad utilizados en otras publicaciones como las Ingestas Diarias Recomendadas de EE.UU (US Department of Agriculture, 1989) estableciendo finalmente cinco grupos de edad (**Figura 11**).

**Figura 11.** Esquema de la población participante de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana según grupos de edad.



Adicionalmente, para realizar posibles sustituciones en aquellos participantes no contactados, se obtuvo una muestra suplente con las mismas características (municipio, sexo, y grupo de edad).

Finalmente, de los 2439 individuos inicialmente seleccionados, se pudo recoger información completa para un total de 1813 personas, (832 hombres y 981 mujeres) mayores de 15 años de edad residentes de la CV.

Los resultados que se presentan en esta tesis doctoral se basan en los datos basales obtenidos de la población del grupo de edad de 65 y más años, es decir, una población total de 308 participantes (120 hombres y 188 mujeres). Todos los participantes recibieron información de forma oral y escrita acerca del estudio y se les pidió el consentimiento informado firmado. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad Miguel Hernández y el Comité Ético del Hospital de San Juan de Alicante.

### 1.3 VARIABLES DE ESTUDIO

La recogida de información en los participantes de la ENSCV se realizó mediante entrevista personal por entrevistadores cualificados y previamente entrenados en el uso de Cuestionarios de Frecuencia Alimentaria (CFA) y de Recordatorios 24 horas. La información obtenida proviene de distintos cuestionarios donde se recogió información sobre el estado de salud y estilos de vida como el estado de salud auto-referido y la presencia de enfermedades crónicas presentes (diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, entre otras), salud buco-dental, actividad física realizada, hábito tabáquico, percepción corporal e historia reproductiva (sólo en mujeres). Se recogió información sobre variables demográficas como estado civil, el número de personas con el que convivían en el domicilio, nivel educativo, situación laboral o nivel económico.

En cuanto a las medidas antropométricas se recogió el peso, la talla, la circunferencia braquial y el índice abdomen/cadera, además, se midió la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Estas medidas se tomaron de la siguiente manera:

- Presión arterial y frecuencia cardíaca: Se realizó a través de un tensiómetro digital semiautomático (Nissei DS-115) que determinaba la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se realizaron dos mediciones en cada participante, sentados con una diferencia de al menos 5 minutos de cada toma.
- Peso: La determinación del peso corporal se realizó con balanzas electrónicas (Tefal "TOP-LINE"), con una capacidad máxima de 130 kg y una precisión 100 gramos. La medición del peso se realizó con los participantes vestidos con ropa ligera, sin objetos pesados en los bolsillos y sin calzado. Se realizaron dos mediciones por participante y una tercera cuando no fueron coincidentes.
- Altura: La medida de altura se realizó con los sujetos en bipedestación y descalzos con la ayuda de cintas métricas flexibles e inextensibles. Se realizaron dos mediciones por participante y cuando no fueron coincidentes, se procedió a una tercera.
- Circunferencia abdomen/cadera: Esta medida, se realizó con los sujetos en bipedestación, con cinta métrica flexible. Para la medición de la cintura se tomó como punto de referencia, el punto medio entre la 12ª costilla y la cresta ilíaca. Para la circunferencia de la cadera se tomó la correspondiente al perímetro máximo de la misma.

## 2. EUROPEAN EYE SDUDY (EUREYE)

### 2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

El estudio European Eye Study, es un estudio de corte transversal, multicéntrico, desarrollado en diferentes zonas geográficas de Europa con el objetivo de estimar la prevalencia de la degeneración macular de la retina e investigar los factores asociados a su desarrollo en población europea mayor de 65 años. Entre los factores de estudio, se incluyeron estilos de vida, factores ambientales (radiación solar) y factores dietéticos (consumo de frutas y hortalizas frescas) que podrían relacionarse con el riesgo de maculopatía y degeneración macular relacionada con la edad en Europa (Augood et al., 2004; Augood et al., 2006).

El estudio EUREYE, se llevó a cabo en siete centros europeos (**figura 12**): Bergen, Noruega; Tallin, Estonia; Belfast, Irlanda del Norte, Reino Unido; París- Creteil, Francia; Verona, Italia; Tesalónica, Grecia; y Alicante, España. Estos centros fueron escogidos principalmente por maximizar las diferencias de latitud y los niveles de radiación solar entre los países participantes y las posibles diferencias en los estilos de vida, incluida la considerable variación del consumo de frutas y hortalizas frescas.

**Figura 12.** Esquema de los países participantes en el estudio European Eye Study.



## 2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el estudio EUREYE participaron entre 500 y 600 personas mayores de 65 años en cada uno de los siete centros del estudio. La muestra inicial total de EUREYE estaba constituida para unas 6000 personas, muestra a priori calculada como suficiente, para estimar la prevalencia de degeneración macular (Augood et al., 2004)

Para obtener la muestra, se procedió al muestreo de personas mayores de 65 años a través de los distintos registros de población de cada país: Registro Nacional de Población (Estonia), Registro de Pacientes (Irlanda del Norte) o Registro Municipal (Francia, Grecia, Italia, Noruega). En el caso de España, la muestra aleatoria fue proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística a partir de las personas mayores de 65 años que estaban censadas en el momento de solicitar la muestra (Augood et al., 2004; Vioque et al., 2007).

La población utilizada en este trabajo de tesis se basa en los datos procedentes del centro de Alicante, único centro español participante en EUREYE, con características comunes al resto de centros y de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión (Augood et al., 2004):

1. Tener 65 o más años de edad en ese momento.
2. Ser residentes del área geográfica cubierta por el muestreo de su centro.

La estrategia de reclutamiento llevada a cabo fue similar en cada uno de los centros:

1. Se envió una primera carta de invitación a la participación en el estudio a todos los potenciales participantes que se encontraban en la lista de muestras aleatorias.
2. Se incluyó un formulario de consentimiento informado, una hoja de información de estudio, y un sobre de franqueo pagado, con la dirección del centro de estudio ya impreso en él para facilitar a los sujetos su posible participación.
3. Se pidió a los participantes un número de teléfono para la organización de citas.
4. Aquellos que no respondieron a la primera carta de invitación, recibieron una segunda carta un mes más tarde, y una tercera y última carta de invitación, seis meses después de la carta inicial.

Finalmente, la muestra inicial del estudio EUREYE-Spain estuvo formada por 600 sujetos sanos, 274 hombres y 326 mujeres, reclutados en la provincia de Alicante. El período de reclutamiento duró aproximadamente 1 año, realizándose todas las entrevistas y exámenes clínicos entre febrero de 2000 y Noviembre de 2001. Todos los participantes recibieron información oral y escrita y se les pidió su consentimiento informado para su inclusión y participación en el estudio. El estudio EUREYE, fue aprobado por cada uno de los comités éticos de cada centro. En el caso de Alicante, el estudio fue aprobado por el Comité ético del Hospital Universitario de San Juan de Alicante y el Comité Ético de la Universidad Miguel Hernández de Elche. (Vioque et al., 2007).

## 2.3 VARIABLES DE ESTUDIO

La información fue recogida a nivel basal en cada estudio a través de encuestadores entrenados mediante cuestionarios estructurados, donde se obtuvieron detalles sociodemográficos como el nivel educativo, la situación laboral del participante y del conyugue, información acerca del hábito tabáquico, consumo de alcohol, factores de riesgo cardiovasculares (antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, colesterol alto), antecedentes de eventos cardiovasculares (angina, derrame cerebral, ataque al corazón), antecedentes previos de patologías relacionadas con la visión (catarata, degeneración macular) así como el uso de aspirina y otros analgésicos. En el caso de las mujeres, también se recogió información sobre la historia reproductiva y el uso de terapia de hormonal. Por otra parte, además de datos clínicos se recogió información sobre la exposición solar como la ubicación de residencia desde el nacimiento, el lugar de trabajo, el tiempo transcurrido al aire libre de manera habitual, fin de semana y vacaciones así como el uso de sombreros y gafas de sol. Se tomaron muestras de sangre para determinar niveles de ciertos antioxidantes (vitamina c,  $\alpha$  y  $\lambda$  tocoferol, retinol,  $\alpha$ - $\beta$  carotenos, licopenos, luteína) y se determinó el color del iris a través de una foto digital del ojo (Augood et al., 2004; Vioque et al., 2007).

En el examen clínico, los trabajadores de campo de todos los centros siguieron el mismo protocolo estándar, con algunas preguntas adicionales y mediciones antropométricas solo registradas en España (Vioque et al., 2007). Se obtuvieron mediciones de presión arterial sistólica y diastólica en la posición sentada después 3-5 minutos de descanso con el esfigmomanómetro Omron HEM 705 CP. Se tomaron dos lecturas con un intervalo de 5 minutos y se usó el promedio de los dos valores

registrados. La altura se midió con los sujetos de pie sin zapatos y con la espalda pegada al estadiómetro en cm. El peso corporal se midió con ropa ligera y sin zapatos con la báscula digital (Tefal Top-Line, Barcelona, España) en kg que se colocó sobre una superficie firme y plana y se calculó el IMC [ $\text{peso (en kg)}/\text{altura}^2 \text{ (en m)}$ ] a partir del peso y las mediciones de altura. Por último, también se calculó el demi-span para determinar el índice de demiquet ( $\text{kg}/\text{demispan}^2$ ), ya que los valores derivados de la altura de los participantes a partir de ecuaciones basadas en demi-span pueden ser sustitutos aceptables para obtener índices nutricionales más precisos tales como el IMC, particularmente en poblaciones de edad avanzada, donde la altura puede ser difícil de medir con precisión (Weinbrenner et al., 2006)



### 3. ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DIETÉTICA Y DEL CONSUMO DE CAFÉ

La ingesta dietética de los participantes se evaluó mediante un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia alimentaria (CFA) de 93 ítems para el estudio ESNCV y de 135 ítems para el estudio EUREYE, en ambos estudios administrados por entrevistadores a través de entrevistas personales. Ambos cuestionarios son una versión adaptada del cuestionario utilizado por Willett en el estudio de las Enfermeras Norteamericanas (Willett et al., 1985), el cual ha sido adaptado y validado para estimar la ingesta dietética habitual de los adultos a distintas edades en el ámbito de la Comunidad Autónoma Valenciana (Vioque y Gonzalez, 1991; Vioque y Quiles, 2003; Vioque et al., 2007).

Estos CFA, preguntan por la frecuencia de consumo habitual para cada alimento o grupo de alimentos a lo largo del año previo a la entrevista, en él, se especifican los tamaños de ración, y existen 9 frecuencias de consumo posible que van desde “nunca o menos de una vez al mes” hasta “6 o más veces al día”. Junto a la administración del CFA, se realizaron recordatorios 24 horas, para evaluar el consumo de alimentos del día anterior así como el modo de preparación de los platos, el consumo de platos compuestos y los horarios y el lugar de las comidas.

La composición nutricional procedente de los alimentos se obtuvo a través del procesamiento de los datos de consumo con el programa FOOD PROCESSOR PLUS (FOOD PROCESSOR PLUS, 1992) que permite codificar automáticamente toda la información alimentaria para cada uno de los participantes utilizando principalmente las tablas de composición de alimentos norteamericanas (US Department of Agriculture, 1992). Además, esta composición nutricional, se complementó con otras fuentes relevantes nacionales para adaptarlo a la realidad española (Palma, Farran, y Cantós, 2008). Las ingestas de nutrientes de cada participante, se calculó multiplicando la frecuencia de consumo de cada alimento por la composición nutricional en función del tamaño de la ración y finalmente se obtuvo la ingesta media diaria sumando la estimación de cada alimento.

El CFA, incluyó dos ítems para recoger la información sobre el consumo de café, un ítem para el café con cafeína y otro para el café descafeinado. Se definió una taza de café usando tamaños típicos (aproximadamente 50 ml para taza de café expreso o 125-150 ml para café instantáneo / elaborado / molido). El consumo de café total en tazas por día se calculó como la combinación del café descafeinado y café con

cafeína. De esta manera, los participantes se clasificaron según su consumo de café total y según el tipo de café consumido (no consumidores, descafeinado o con cafeína).

Por otra parte, a partir de las estimaciones de las ingestas de alimentos y nutrientes a través del CFA, estimamos la adherencia a una Dieta Mediterránea (DM) para cada participante utilizando la puntuación obtenida para el indicador "*relative Mediterranean Diet*" rMED, (Buckland et al., 2009) el cual está basado en nueve componentes. La ingesta de cada componente, a excepción del alcohol, se expresó en gramos por 1000 kcal y se dividió en tertiles. Se asignó un valor de 0, 1 y 2 al primer, segundo y tercer tercil de ingesta, respectivamente, para los seis componentes que componen el indicador de DM: frutas (incluidas nueces y semillas), verduras (excluidas las patatas), legumbres, pescado, aceite de oliva y cereales (incluido el grano entero). Se puntuaron negativamente dos componentes del modelo de DM (puntuación más baja para las ingestas más altas), ya que no se ajustan al modelo tradicional de DM: carne total (incluida la carne procesada) y productos lácteos. El consumo de alcohol, se consideró como una variable dicotómica con los siguientes rangos: 2 puntos para el consumo moderado (5-25 gr/día para las mujeres y 10-50 gr/día para los hombres) y 0 puntos para mayor o menor consumo. El rMED, se calculó para cada participante sumando los puntos de los 9 componentes. Los puntajes resultantes variaron de 0-6 puntos (baja adherencia), 7-10 puntos (adherencia media), y finalmente, de 11 a 18 puntos (alta adherencia).

#### 4. MORTALIDAD

El estado vital durante el periodo de seguimiento analizado de 6 y 12 años se definió por vivo/exitus para todos los participantes de la ENSCV y EUREYE. El estado vital de cada uno de los participantes se verificó a través del Registro Nacional de Mortalidad o bien, a través del Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana para cada participante. La variable de tiempo de exposición, se construyó desde la fecha inicial de realización de la entrevista basal en cada estudio, hasta la fecha del fallecimiento, o bien, hasta la censura a los 6 y 12 años de seguimiento para cada sujeto si no fue detectado como fallecido. Todas las causas de muerte se registraron y se codificaron de acuerdo con la 10ª versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Finalmente, separamos en este análisis todas las muertes por enfermedad cardiovascular (códigos ICD 10: I00-I99); todas las muertes por cáncer (códigos ICD-10: C00-D49) y la mortalidad por todas las causas como el total de cardiovasculares, cáncer y cualquier otra causa específica codificada.



## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los programas estadísticos utilizados en los trabajos que componen esta tesis doctoral, fueron el software R-project, versión 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria, <http://www.r-project.org>) y STATA 15® College Station, TX: StataCorp LP. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron bilaterales y la significación estadística se estableció en  $p\text{-valor} < 0.05$ .

En este apartado, se presenta un resumen diferenciado sobre el análisis empleado en los trabajos de esta tesis:

### 1. Coffee drinking and associated factors in an elderly population in Spain.

Para realizar los análisis para determinar los factores asociados del consumo de café en la población mayor de 65 años, en primer lugar, exploramos la existencia de heterogeneidad entre los dos estudios incluidos en el análisis, utilizando el estadístico I<sup>2</sup> y la prueba de Cochran (Higgins et al., 2003). Como los resultados entre los dos estudios no mostraron heterogeneidad, los resultados se presentaron combinados en la regresión logística multinomial, ajustando por estudio como una variable dicotómica.

El consumo de café se categorizó en tres categorías: no consumo, consumo de café cafeinado y consumo de café descafeinado.

En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo mediante pruebas de chi-cuadrado para las variables categóricas y ANOVA para variables continuas para comparar las características entre los no bebedores y los bebedores de cada tipo de café (cafeinado y descafeinado).

A continuación, para explorar los factores asociados al consumo de café, utilizamos regresión logística multinomial para explorar la asociación entre las variables independientes: sexo (hombres y mujeres); edad (<75/ ≥75 años); estudio (Encuesta/Eureye); nivel educativo (<primario; ≥ primario); índice de masa corporal (IMC) medido como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura medida en metros (<25 kg/m<sup>2</sup>, 25-30 kg/m<sup>2</sup>, ≥30 kg/m<sup>2</sup>); circunferencia de la cintura (normal, 78-94 cm en hombres y 64-80 cm en mujeres; moderada, 94-102 cm en hombres y 80-88 cm en mujeres; y grande, >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres); fumar (nunca fumador vs ex fumador y fumador actual), consumo de alcohol (0 gr/día; <12 gr/día; ≥12 gr/día), ingesta de frutas y verduras en porciones (tertiles), actividad física habitual (bajo, mayormente en posición sentada vs moderado-alto), actividad física en el tiempo libre (bajo, mayormente en posición sentada vs moderado-alto), tiempo de sueño (horas/día), ingesta de energía diaria (Kcal/día), y enfermedad crónica pre-

existente autoreportada al inicio del estudio (diabetes, colesterol alto en sangre e hipertensión) y las variables dependientes: consumo de café con cafeína y descafeinado (no consumo y  $\geq 1$  taza).

## **2. Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular diseases and cancer in an elderly Spanish population.**

Para evaluar el efecto del consumo de café en la población mayor de 65 años, en primer lugar, exploramos la existencia de heterogeneidad entre los dos estudios incluidos en el análisis utilizando I<sup>2</sup> y la prueba de Cochran (Higgins et al, 2003). Como los resultados entre los dos estudios no mostraron heterogeneidad, los resultados se presentaron combinados en la regresión de Cox, ajustando por estudio como una variable dicotómica.

En primer lugar, calculamos las frecuencias relativas (porcentajes) y pruebas  $\chi^2$  para describir y comparar las variables categóricas y, medias, desviaciones estándar y pruebas ANOVA para variables continuas en relación al consumo de café.

Posteriormente, calculamos la exposición personas-año de seguimiento para cada participante desde la fecha de la entrevista inicial en cada estudio hasta la fecha de fallecimiento o la finalización del seguimiento de 6 y 12 años, lo que ocurriera primero. Además, calculamos el número de muertes ocurrido en cada categoría de consumo y en función del tipo de muerte (mortalidad por cualquier causa, mortalidad por enfermedad cardiovascular o por cáncer)

Examinamos la asociación entre el consumo de café total, café con cafeína y descafeinado como variable independiente y la mortalidad como variable dependiente a los 6 y 12 años de seguimiento. Los participantes se clasificaron según su consumo de café total como no bebedores, bebedores de  $\leq 1$  taza/día (rango 0.1-1.0 tazas) y bebedores de  $>1$  taza/día (rango 1.1-5.5). No usamos más categorización para los bebedores ya que el número de participantes que consumieron 2, 3 y 4 o más tazas/día fue muy bajo 40 (4.4%), 140 (15.5%) y 14 (1.6%), respectivamente. Además, los participantes también se clasificaron por el tipo de café consumido, en los no consumidores de café frente al consumo de café descafeinado o con cafeína.

Realizamos las curvas de Kaplan Meier y utilizamos regresión de Cox para estimar las razones de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para cada categoría de consumo de café en comparación con la categoría inferior (no consumo;  $\leq 1$  taza/día,  $>1$  taza/día) en relación a todas las causas de muerte, ECV y mortalidad por cáncer.

Se presentaron dos modelos, un modelo ajustado por edad y sexo, y un modelo multivariable ajustado por las variables que se han considerado posibles factores de confusión publicados en la literatura, y aquellas variables que muestran valores de  $p < 0,20$  en el análisis bivariado: sexo (hombres y mujeres); edad ( $< 75 / \geq 75$  años); estudio (Encuesta/Eureye); nivel educativo ( $<$  primaria;  $\geq$  primaria); índice de masa corporal (IMC) medido como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura medida en metros ( $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$ ,  $25\text{-}30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ); circunferencia de la cintura (normal, 78-94 cm en hombres y 64-80 cm en mujeres; moderada, 94-102 cm en hombres y 80-88 cm en mujeres; y grande,  $> 102$  cm en hombres y  $> 88$  cm en mujeres); fumar (nunca, ex fumador, fumador actual), actividad física habitual (bajo, sobre todo en posición sentada vs moderado-alto), actividad física en el tiempo libre (bajo, sobre todo en posición sentada vs moderado-alto), tiempo de sueño (horas/día), y enfermedad crónica pre-existente autoreportada al inicio del estudio (diabetes, colesterol alto en sangre e hipertensión). La ingesta total de calorías no se incluyó en el análisis multivariante ya que los componentes de rMED ya estaban ajustados por cada 1000 kcals.

Estos modelos, se exploraron también sin el primer y segundo año de seguimiento, para evaluar los posibles cambios.

Finalmente, se utilizó la prueba de la razón de verosimilitud (LRT) para evaluar la significación general del consumo de café como variable categórica, y se realizaron pruebas de tendencia, para evaluar la posible dosis-respuesta del consumo de café como variable continua.



# ❖ RESULTADOS





## RESULTADOS

En este apartado, se presenta un resumen de cada uno de los dos artículos publicados junto a la copia en formato PDF, donde se detallan los resultados más relevantes de la tesis.

**PUBLICACIÓN 1.** Coffee drinking and associated factors in an elderly population in Spain.

Torres-Collado L, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Compañ-Gabucio LC, Gonzalez-Palacios S, Vioque J. Coffee drinking and associated factors in an elderly population in Spain. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018, 15(8), 1661; [doi.org/10.3390/ijerph15081661](https://doi.org/10.3390/ijerph15081661).

### RESUMEN:

El consumo de café es muy prevalente en todo el mundo, y numerosos estudios han mostrado asociaciones positivas e inversas en relación al consumo de café y determinadas enfermedades. Sin embargo, los factores asociados al consumo de café siguen siendo poco caracterizados en algunas poblaciones, como en el caso de la población anciana. Por ello, este estudio tuvo como objetivo determinar los factores asociados al consumo de café cafeinado y descafeinado, en población mayor o igual a 65 años de edad en España. Se analizaron los datos de 903 participantes de 65 y más años de edad, de dos estudios poblacionales realizados en la Comunidad Valenciana, España, La encuesta de Nutrición y Salud de Comunidad Valencia (ENSCV) y el estudio “European Eye Study” (EUREYE). El consumo de café total, con cafeína y descafeinado se evaluó a través de dos preguntas específicas utilizando un cuestionario de frecuencia de alimentos validado. Se recopiló información sobre características personales, antropométricas y estilos de vida en entrevistas personales. Se utilizó un análisis de regresión logística multinomial para estimar las razones de riesgo relativo ajustadas (RRR) y los intervalos de confianza (IC del 95%). La prevalencia del consumo de café total, con cafeína y descafeinado fue del 70%, 38% y 32%, respectivamente. El consumo de café con cafeína se asoció positivamente con: mayor nivel educativo, RRR = 1,63 (IC del 95%, 1,09-2,44); índice de masa corporal ( $\geq 30$ ), RRR = 2.03 (IC del 95%, 1.05-3.95), consumo de tabaco, RRR = 1.96 (IC del 95%, 1.13-3.39), ingesta de alcohol [ $\geq 12$  g / día ingesta vs. no ingesta de alcohol, RRR = 6.25 (IC del 95%, 3.56-10.95)]; y consumo de energía ( $p < 0.05$ ). El consumo de café con cafeína se asoció negativamente con: edad ( $\geq 75$

años), RRR = 0,64 (IC del 95%, 0,43-0,94); hipertensión preexistente, RRR = 0.67 (IC del 95%, 0.45-0.98). El consumo de café descafeinado se asoció positivamente con: consumo de alcohol, RRR = 2,63 (1,19-4,64); diabetes preexistente, RRR = 1.67 (IC del 95%, 1.06-2.62); y consumo de energía ( $p < 0.01$ ). La prevalencia del consumo de café es elevada entre las personas de 65 y más años en España. Es una novedad en este estudio con población de edad avanzada, que el consumo de tabaco y alcohol fueron los dos principales factores asociados con un mayor consumo de café. La hipertensión autoreportada, se asoció con un menor consumo de café con cafeína, y la diabetes se asoció con un mayor consumo de café descafeinado. Estas asociaciones deben tenerse en cuenta cuando se investigan los efectos del consumo de café.





Article

# Coffee Drinking and Associated Factors in an Elderly Population in Spain

Laura Torres-Collado <sup>1,†</sup>, Manuela García-de la Hera <sup>1,2,†</sup>, Eva Maria Navarrete-Muñoz <sup>1,2</sup>,  
Laura Maria Compañ-Gabucio <sup>1</sup>, Sandra Gonzalez-Palacios <sup>1,2</sup> and Jesús Vioque <sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Public Health, History of Medicine and Gynecology, University Miguel Hernández, Alicante Institute for Health and Biomedical Research, ISABIAL-FISABIO Foundation, 03550 Alicante, Spain; ltorres@umh.es (L.T.-C.); manoli@umh.es (M.G.-d.l.H.); enavarrete@umh.es (E.M.N.-M.); lcompan@umh.es (L.M.C.-G.); sandra.gonzalezp@umh.es (S.G.-P.)

<sup>2</sup> Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain

\* Correspondence: vioque@umh.es; Tel: +34-965-919-517

† These authors contributed equally to this work.

Received: 1 June 2018; Accepted: 30 July 2018; Published: 6 August 2018



**Abstract:** Coffee consumption is highly prevalent worldwide, and many studies have reported positive and inverse associations of coffee with many diseases. However, factors associated with coffee consumption remain poorly characterized in some populations, such as the elderly. This study aimed to assess the factors associated with total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption in an elderly population in Spain. Data were analyzed from 903 participants, aged 65 years and above, from two population-based studies carried out in the Valencia region in Spain (Valencia Nutritional Survey (VNS) and European Eye Study (EUREYE-Study)). Total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption was assessed through two specific questions using a validated food frequency questionnaire. Information on personal characteristics, anthropometry and lifestyles was collected in personal interviews. Multinomial logistic regression analysis was used to estimate the adjusted relative risk ratios (RRR) and confidence intervals (95% CI). The prevalence of total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption was 70%, 38% and 32%, respectively. The consumption of caffeinated coffee was positively associated with: Educational level, RRR = 1.63 (1.09–2.44); body mass index ( $\geq 30$ ), RRR = 2.03 (1.05–3.95); tobacco smoking, RRR = 1.96 (1.13–3.39); alcohol intake [ $\geq 12$  g/day category intake vs. no-alcohol intake, RRR = 6.25 (3.56–10.95)]; and energy intake ( $p < 0.05$ ). Consumption of caffeinated coffee was negatively associated with: Age ( $\geq 75$  years), RRR = 0.64 (0.43–0.94); and pre-existing hypertension, RRR = 0.67 (0.45–0.98). The consumption of decaffeinated coffee was positively associated with: Alcohol intake, RRR = 2.63 (1.19–4.64); pre-existing diabetes, RRR = 1.67 (1.06–2.62); and energy intake ( $p < 0.01$ ). The consumption of coffee is high among elderly people in Spain. It is a novelty in this study with elderly population that tobacco smoking and alcohol drinking were the two main factors associated with higher coffee consumption. Self-reported hypertension was associated with a lower consumption of caffeinated coffee, and pre-existing diabetes was associated with a higher consumption of decaffeinated coffee. These associations should be taken into account when the health effects of coffee consumption are investigated.

**Keywords:** coffee; caffeinated; decaffeinated; elderly; consumption; factors

## 1. Introduction

During the last few decades, coffee has received a great deal of attention due to the high global prevalence of coffee consumption and because it may affect human health, either positively or

negatively. Some safety concerns are related to its caffeine content, a physiological stimulant with side effects that may affect cardiovascular outcomes [1]. However, a recent meta-analysis showed that moderate coffee consumption was inversely associated with CVD risk, with the lowest CVD risk at three to five cups per day, and that heavy coffee consumption was not associated with elevated CVD risk [2].

On the other hand, coffee is rich in bioactive substances, such as phenolic compounds and minerals with a wide range of antioxidant and anti-inflammatory effects [3,4], which can improve insulin resistance and glucose metabolism [3]. Many epidemiological studies have shown that coffee consumption decreases the incidence of major causes of death such as heart disease, type 2 diabetes and several types of cancer [3–6]. Coffee consumption also decreases the risk of neurological and mental illnesses, such as Parkinson's and Alzheimer's diseases [4,7]. A growing body of evidence also suggests that usual coffee consumption could reduce the incidence of chronic diseases and mortality due to the strong antioxidant properties of coffee components [4,8].

Some studies, carried out mainly with university students and other young populations [9–11], have reported that caffeine intake was higher in men, older people and in smokers [10,11]. However, the factors associated with the habit of coffee consumption have scarcely been investigated. To the best of our knowledge, there has been no research focused on the factors associated with coffee consumption in the general or elderly populations. Thus, the aim of this study was to assess the factors associated with total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption in elderly population 65 years and older in Spain.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population and Participants

We analyzed the data of 903 participants (511 women and 392 men), aged 65 years and above, who participated in two population-based surveys in the Valencia Region (Spain): The EUREYB-Spain study and the Valencia Nutrition Survey (VNS). Details of both studies have been published elsewhere [12–14]. The EUREYE study was a multi-center, cross-sectional study based on representative samples of elderly people aged 65 years and above, from seven European countries in 2000–2001. The study enrolled 597 subjects in the province of Alicante in the Valencia Region, Spain. The VNS was a nutritional survey that was also based on a representative sample of an adult population in the three provinces of the Valencia Region. It included 306 participants, aged 65 years and above, in 1994. Participants were interviewed at baseline by trained fieldworkers who used structured questionnaires that asked for socio-demographic details, smoking history, alcohol intake, a brief medical history, educational level, diet and lifestyle factors. Written informed consent was provided by all participants, and ethical approval for the studies was given by the Local Ethical Committee of the Hospital de San Juan and the University Miguel Hernandez, Alicante, Spain (projects FIS 00/0985 and V FP-EU, QLK6-CT-1999-02094).

### 2.2. Dietary Assessment

Participants were asked about their usual dietary intake using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ), which had a similar structure to the Willett FFQ [15] that was adapted and validated for an adult population in Spain [16,17]. The FFQ used in both studies showed a satisfactory, one-year reproducibility and validity when their nutrient and food intake estimates were compared with those from four one-week dietary records in an adult population in Valencia [17]. The average of validity and reproducibility correlation coefficients for nutrient intakes (adjusted for energy intake) were 0.47 and 0.40, respectively. Regarding coffee consumption, the FFQ showed a good reproducibility after a one-year period; the correlation coefficient was  $R = 0.60$ . It has also been suggested that a single assessment done with FFQ could be adequate to evaluate usual coffee drinking habits in the medium to long term [6]. Participants reported how often, on average, they had consumed each food item during

the previous year. Responses ranged from “never or less than once per month” to “six or more per day”. Serving sizes of caffeinated and decaffeinated coffee were specified in the FFQ with two items: One item for caffeinated coffee and another for decaffeinated coffee. Total coffee consumption was calculated as the sum of caffeinated and decaffeinated coffee consumption in milliliters. A cup of coffee was defined using typical sizes (about 50 mL for espresso cup or 125–150 mL for instant/brewed/ground coffee). Participants were classified in two categories, according to consumption of total, caffeinated and decaffeinated consumption. These categories were non-drinkers and  $\geq 1$  cup/daily. Nutrient intakes were obtained from food composition tables from the US Department of Agriculture [18] and other Spanish published sources [19].

### 2.3. Covariates

Information on sociodemographic variables was collected from all participants at baseline. These variables included: Sex (men; women); age (in years); study (EUREYE; VNS); educational level (<primary;  $\geq$ primary); body mass index (BMI), measured as weight in kilograms divided by the square of measured height in meters (<25 kg/m<sup>2</sup>, 25–30 kg/m<sup>2</sup>,  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>); waist circumference (normal: 78–94 cm in men and 64–80 cm in women; moderate: 94–102 cm in men and 80–88 cm in women; and large: >102 cm in men and >88 cm in women); smoking (never, ex-smoker or current smoker); alcohol consumption (0 g/day, <12 g/day or  $\geq$ 12 g/day); fruit and vegetable intake in servings (tertiles); usual physical activity at work (low, mostly at sitting position; moderate-high); physical activity at leisure-time (low, mostly at sitting position; moderate-high); sleeping time (hours/day); daily energy intake (Kcal/day); and pre-existing chronic disease at baseline (self-reported diabetes, high blood cholesterol and hypertension). In elderly populations, a high level of agreement was observed between self-reported diseases and those documented in medical records [20,21].

### 2.4. Statistical Analysis

Data were analyzed using R-project software, version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The applied statistical tests were bilateral, and significance was established at 0.05. Descriptive analysis was performed by using chi-square and ANOVA tests to compare the characteristics of non-drinkers and drinkers for each type of coffee. Multinomial logistic regression was used to explore the association between the independent variables, as described above, and the dependent variable of coffee consumption: non-drinkers (reference category), caffeinated coffee and decaffeinated coffee drinkers. The existence of heterogeneity was explored between the two studies and was included in the analysis using I<sup>2</sup> and Cochran’s test [22]. As the results between studies did not show heterogeneity, the results were combined with multinomial logistic regression, adjusting for the study dichotomous variable (VNS/EUREYE study).

## 3. Results

Table 1 shows the main characteristics of participants according to coffee consumption, non-drinkers and caffeinated and decaffeinated coffee drinkers. Overall, 630 participants reported drinking some amount of coffee (69.8%). Of these, 340 reported drinking caffeinated coffee (37.7%), and 290 reported drinking decaffeinated coffee (32.1%). Caffeinated coffee was more frequently consumed by: Men; participants that were 65–74 years old; participants with higher educational level; participants with higher waist circumferences; current/past smokers; alcohol drinkers; participants that were more physically active; and participants with higher energy intakes. It was less frequently consumed among diabetics. Decaffeinated coffee was also more frequently consumed by: Alcohol drinkers; participants with self-reported diabetes and hypertension; and participants with higher energy intakes.

**Table 1.** Baseline characteristics of the 903 participants, aged 65 years and above, from the EUREYE-Spain Study and the Valencia Nutrition Survey in Spain, according to the type of coffee consumption.

	No Coffee Consumption	Caffeinated Coffee	Decaffeinated Coffee	<i>p</i> <sup>1</sup>
	No	Yes	Yes	
N (%)	273 (30.2)	340 (37.7)	290 (32.1)	
Sex, n (%)				
Men	90 (23.0)	185 (47.2)	117 (29.8)	
Women	183 (35.8)	155 (30.3)	173 (33.9)	<0.001
Age, n (%)				
<75 years	151 (26.6)	240 (42.3)	176 (31.0)	
≥75 years	122 (36.3)	100 (29.8)	114 (33.9)	<0.001
Educational level, n (%)				
<Primary	197 (33.5)	193 (32.8)	198 (33.7)	
>Primary	76 (24.1)	147 (46.7)	92 (29.2)	<0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)				
<25	58 (34.7)	60 (35.9)	49 (29.3)	
25.0–29.9	117 (27.9)	170 (40.6)	132 (31.5)	
≥30	97 (31.2)	110 (35.4)	104 (33.4)	0.40
Waist circumference, n (%)				
Normal	26 (26.8)	42 (43.3)	29 (29.9)	
Moderate	57 (27.9)	95 (46.6)	52 (25.5)	
Large	185 (31.4)	202 (34.2)	203 (34.4)	0.02
Smoking habit, n (%)				
Never	206 (35.9)	176 (30.7)	192 (33.4)	
Current/Past	66 (20.2)	164 (50.2)	97 (29.6)	<0.001
Alcohol consumption, n (%)				
0 g/day	175 (43.4)	88 (21.8)	140 (34.7)	
<12.0 g/day	68 (23.9)	127 (44.7)	89 (31.3)	
≥12.0 g/day	30 (13.9)	125 (57.9)	61 (28.2)	<0.001
Fruit and vegetable intake, n (%)				
<4.3 servings/day	101 (33.6)	109 (36.2)	91 (30.2)	
4.3–6.0 servings/day	91 (30.2)	109 (36.2)	101 (33.6)	
>6.0 servings/day	81 (26.9)	122 (40.5)	98 (32.6)	0.44
Physical Activity at work, n (%)				
Low	104 (35.6)	87 (29.8)	101 (34.6)	
Moderate-high	169 (27.7)	253 (41.4)	189 (30.9)	0.002
Physical activity at Leisure time, n (%)				
Low	153 (30.3)	177 (35.0)	175 (34.7)	
Moderate-high	113 (29.2)	160 (41.3)	114 (29.5)	0.12
Diabetes <sup>2</sup> n (%)	50 (28.6)	54 (30.8)	71 (40.6)	0.02
Cholesterol <sup>2</sup> n (%)	55 (30.4)	59 (32.6)	67 (37.0)	0.17
Hypertension <sup>2</sup> n (%)	120 (33.4)	99 (27.6)	140 (39.0)	<0.001
Sleeping time (hours/day), mean (SD)	7.7 (2.2)	7.9 (1.8)	7.7 (1.9)	0.23
Energy intake (Kcals/day), mean (SD)	1663 (461)	1949 (596)	1800 (541)	0.001

<sup>1</sup> *p*-value from chi-square and ANOVA tests. <sup>2</sup> Self-reported diabetes (no/yes), high cholesterol (no/yes) and hypertension (no/yes).

Table 2 shows the results of the multinomial logistic regression analysis for caffeinated and decaffeinated coffee consumption as compared to non-coffee drinkers (reference). Caffeinated coffee consumption was positively associated with: A higher educational level, RRR = 1.63 (95% CI: 1.09–2.44); a BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, RRR = 2.03 (95% CI: 1.05–3.95); tobacco smoking, RRR = 1.96 (95% CI: 1.13–3.39); alcohol consumption, <12.0 g/day RRR = 2.86 (1.87–4.36) and >12 g/day RRR = 6.25

(95% CI: 3.56–10.95); and energy intake ( $p < 0.001$ ). By contrast, older age and self-reported hypertension were associated with a lower consumption of caffeinated coffee with RRR = 0.64 (95% CI: 0.43–0.94) and RRR = 0.67 (95% CI: 0.45–0.98), respectively (Table 2). Factors associated with a higher decaffeinated coffee consumption were: Alcohol consumption, >12 g/day RRR = 2.63 (95% CI: 1.49–4.64); self-reported diabetes, RRR = 1.67 (95% CI: 1.06–2.62); and energy intake, RRR = 1.06 (95% CI: 1.01–1.10).

**Table 2.** Associated factors with coffee consumption (caffeinated and decaffeinated) in elderly population, aged 65 years and above, from the EUREYE-Spain Study and the Valencia Nutrition Survey in Spain.

	Caffeinated Coffee		Decaffeinated Coffee	
	RRR <sup>1</sup> (95% CI)	<i>p</i>	RRR <sup>1</sup> (95% CI)	<i>p</i>
Sex				
Men	1.00		1.00	
Women	1.37 (0.78–2.41)	0.27	1.27 (0.73–2.21)	0.39
Age				
<75 years	1.00		1.00	
≥75 years	0.64 (0.43–0.94)	0.02	0.83 (0.57–1.21)	0.34
Educational level				
<Primary school	1.00		1.00	
≥Primary school	1.63 (1.09–2.44)	0.01	1.11 (0.73–1.67)	0.63
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )				
Normal (<25)	1.00		1.00	
Overweight (25–29.9)	1.72 (0.99–2.99)	0.05	1.49 (0.84–2.64)	0.17
Obesity (≥30)	2.03 (1.05–3.95)	0.04	1.41 (0.72–2.74)	0.31
Waist circumference (cm)				
Normal	1.00		1.00	
Moderate	0.94 (0.47–1.90)	0.87	0.74 (0.37–1.59)	0.48
Large	0.58 (0.27–1.23)	0.15	0.77 (0.38–1.74)	0.61
Tobacco smoking				
Never	1.00		1.00	
Current/Past	1.96 (1.13–3.39)	0.02	1.45 (0.84–2.51)	0.18
Alcohol consumption				
0.0 g/day	1.00		1.00	
<12.0 g/day	2.86 (1.87–4.36)	<0.001	1.56 (1.03–2.37)	0.04
≥12.0 g/day	6.25 (3.56–10.95)	<0.001	2.63 (1.49–4.64)	0.001
Fruit and vegetable intake				
<4.3 servings/day	1.00		1.00	
4.3–6.0 servings/day	0.88 (0.56–1.38)	0.57	1.03 (0.66–1.60)	0.89
>6.0 servings/day	0.83 (0.51–1.36)	0.46	0.99 (0.61–1.63)	0.98
Physical activity at Leisure time				
Low	1.00		1.00	
Moderate-high	0.78 (0.53–1.15)	0.21	0.74 (0.51–1.09)	0.13
Physical activity at work				
Low	1.00		1.00	
Moderate-high	1.53 (1.00–2.38)	0.06	1.27 (0.84–1.94)	0.26
Diabetes <sup>2</sup>	1.29 (0.79–2.09)	0.31	1.67 (1.06–2.62)	0.02
Cholesterol <sup>2</sup>	0.94 (0.58–1.53)	0.81	1.18 (0.76–1.85)	0.46
Hypertension <sup>2</sup>	0.67 (0.45–0.98)	0.04	1.35 (0.93–1.95)	0.11
Sleeping time (in hours)	1.03 (0.93–1.13)	0.59	0.98 (0.90–1.08)	0.70
Energy intake (x100 kcals)	1.08 (1.03–1.13)	<0.001	1.06 (1.01–1.10)	0.01

<sup>1</sup> Adjusted relative risk ratios (RRR) from multinomial logistic regression. All variables in the table were included in the model. <sup>2</sup> Self-reported diabetes, high cholesterol and hypertension.

#### 4. Discussion

This study showed that coffee consumption is highly prevalent in elderly people in Spain, and that consumption is associated with several lifestyles and health statuses in different ways for caffeinated and decaffeinated coffee consumption, respectively. Consumption of caffeinated coffee was positively associated with higher educational level, higher BMI, tobacco smoking, alcohol drinking, and a higher energy intake. It was negatively associated with self-reported hypertension and older age. Decaffeinated coffee was positively associated with alcohol drinkers, higher energy intake and self-reported diabetes.

The factors associated with coffee consumption in elderly population have scarcely been investigated. The positive association that was found, particularly with smoking, alcohol consumption and energy intake, has been partially reported in previous studies, where participants, who smoke more cigarettes and had greater alcohol consumption, had a higher caffeine intake from coffee beverages [11,23]. The association with smoking and alcohol use was stronger for caffeinated coffee consumption and weaker for decaffeinated coffee, for which the association with smoking was not significant. In accordance with previous studies, it was found that older people consumed less caffeinated coffee [24], which may be related to the higher prevalence of some chronic diseases, such as hypertension, and the clinical recommendations to decrease or even quit coffee consumption at older ages [25]. In fact, we found that hypertension was associated with a significantly lower consumption of caffeinated coffee and with a non-statistically significant higher consumption of decaffeinated coffee, which is consistent with results from other studies [25]. An inverse association between coffee consumption and hypertension has also been reported in other studies [24,26].

The positive association between diabetes and coffee consumption (particularly with decaffeinated coffee) was not consistent with the correlation found in other studies with a diabetic population that consumed less total and caffeinated coffee [25]. Current evidence suggests an inverse association between coffee consumption and the risk of some chronic diseases, such as hypertension [2,5,24,27,28] or even metabolic syndrome [29]. However, because of the traditional clinical recommendations to decrease coffee consumption in this type of patient, a reverse causation cannot be ruled out [25]. Thus, more studies are required to confirm these associations in an elderly population to explore the health effects of coffee consumption and to make any recommendations on its use.

One limitation of this related to the cross-sectional study design of the two studies, which made it difficult to establish any causality. However, coffee consumption is a habit that rarely changes over time, unless medical conditions are present. Furthermore, previous studies suggested that a single assessment could be sufficient to collect information on long-term, habitual coffee consumption [6,11]. In addition, the non-response in cross-sectional studies may be of concern if non-participants have unhealthier lifestyles (e.g., higher prevalence of smoking and drinking) because of the response bias if participants have an interest to estimate prevalence. However, coffee consumption was not very influential in the participation rate in the studies; the rate of coffee consumption in the participants was similar to that found in another study carried out in the Valencia Region with an elderly population [25].

However, the current study also presented a number of strengths. To the best of the authors' knowledge, this study was the first to evaluate the factors associated with each type of coffee consumption in a Spanish elderly population. The study used well-defined populations, from two previous studies aimed to explore other associations following good-quality protocols and validated questionnaires [12,14,16]. Although our findings could be generalized further to the elderly population, they should be confirmed in future cohort studies in elderly populations.

#### 5. Conclusions

In conclusion, this study showed that coffee consumption is highly prevalent among elderly people in Spain. Smoking and alcohol habits were the two main factors associated with a higher coffee consumption, particularly for caffeinated coffee. Self-reported hypertension was associated with a lower consumption of caffeinated coffee, whereas self-reported diabetes was associated with a higher

decaffeinated coffee consumption. These associations should be taken into account when the health effects of coffee consumption are investigated.

**Author Contributions:** J.V. conceived and designed the study; J.V., M.G.-d.l.H. and E.M.N.-M. coordinated data collection; L.T.-C. and J.V. performed the statistical analysis; L.T.-C., M.G.-d.l.H. and J.V. wrote the first draft; All authors participated in the interpretation of the data, conducted a critical revision of the manuscript for important intellectual content and approved the final version of the draft.

**Funding:** The VNS study was supported by a grant from the Dirección General de Salud Pública, Generalitat Valenciana 1994 and the Fondo Investigación Sanitaria (FIS 00/0985). The EUREYE study was funded by the European Commission Vth Framework (QLK6-CT-1999-02 094), the Spanish Ministry of Health (grants: FIS 01/1692E; RCESP C 03/09; CIBERESP, CIBER de Epidemiología y Salud Pública) and the Generalitat Valenciana (CTGCA/2002/06; G 03/136). This study has also received support from the Instituto de Salud Carlos III and FEDER funds (FIS PI13/00654). Laura Torres Collado is recipient of a fellowship "Formación de Profesorado Universitario (FPU)" from the Ministry of Education in Spain (FPU14/00046).

**Acknowledgments:** The authors thank the VNS and EUREYE participants for their valuable contribution to this research. We appreciate the English revision of the manuscript made by Jonathan Whitehead.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results.

## References

- Zulli, A.; Smith, R.M.; Kubatka, P.; Novak, J.; Uehara, Y.; Loftus, H.; Qaradakhi, T.; Pohanka, M.; Kobyliak, N.; Zagatina, A.; et al. Caffeine and cardiovascular diseases: Critical review of current research. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 1331–1343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ding, M.; Bhupathiraju, S.N.; Satija, A.; van Dam, R.M.; Hu, F.B. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* **2014**, *129*, 643–659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Grosso, G.; Godos, J.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annu. Rev. Nutr.* **2017**, *37*, 131–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Poole, R.; Kennedy, O.J.; Roderick, P.; Fallowfield, J.A.; Hayes, P.C.; Parkes, J. Coffee consumption and health: Umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* **2017**, *359*, 5024. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ding, M.; Bhupathiraju, S.N.; Chen, M.; van Dam, R.M.; Hu, F.B. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: A systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 569–586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ding, M.; Satija, A.; Bhupathiraju, S.N.; Hu, Y.; Sun, Q.; Han, J.; Lopez-Garcia, E.; Willett, W.; van Dam, R.M.; Hu, F.B. Association of Coffee Consumption with Total and Cause-Specific Mortality in Three Large Prospective Cohorts. *Circulation* **2015**, *132*, 2305–2315. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wu, L.; Sun, D.; He, Y. Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 730–736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gunter, M.J.; Murphy, N.; Cross, A.J.; Dossus, L.; Dartois, L.; Fagherazzi, G.; Kaaks, R.; Kühn, T.; Boeing, H.; Aleksandrova, K.; et al. Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* **2017**, *167*, 236–247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mahoney, C.R.; Giles, G.E.; Marriott, B.P.; Judelson, D.A.; Glickman, E.L.; Geiselman, P.J.; Lieberman, H.R. Intake of caffeine from all sources and reasons for use by college students. *Clin. Nutr.* **2018**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lieberman, H.R.; Stavitcha, T.; McGraw, S.; White, A.; Hadden, L.; Marriott, B.P. Caffeine use among active duty US Army soldiers. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2012**, *112*, 902–912. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Penolazzi, B.; Natale, V.; Lecne, L.; Russo, P.M. Individual differences affecting caffeine intake. Analysis of consumption behaviours for different times of day and caffeine sources. *Appetite* **2012**, *58*, 971–977. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Augood, C.; Fletcher, A.; Bentham, G.; Chakravarthy, U.; de Jong, P.T.V.M.; Rahu, M.; Seland, J.; Soubrane, G.; Tomazzoli, L.; Topouzis, F.; et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: The EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol.* **2004**, *11*, 117–129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Vioque, J.; Quiles, J. *Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana*, 1st ed.; Departamento de Salud Pública-Universidad Miguel Hernández: Alicante, Spain, 2003; ISBN 84-607-9740-6.
14. Vioque, J.; Torres, A.; Quiles, J. Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* **2000**, *24*, 1683–1688. [[CrossRef](#)]
15. Willett, W.C.; Sampson, L.; Stampfer, M.J.; Rosner, B.; Bain, C.; Witschi, J.; Hermslekers, C.H.; Speizer, F.E. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am. J. Epidemiol.* **1985**, *122*, 51–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Vioque, J.; Weinbrenner, T.; Asensio, L.; Castelló, A.; Young, I.S.; Fletcher, A. Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *Br. J. Nutr.* **2007**, *97*, 977–986. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Vioque, J.; González, L. Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur. J. Cancer Prev.* **1991**, *1*, 19–20. [[CrossRef](#)]
18. Agricultural Research Service, US Department of Agriculture. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 25*; Agricultural Research Service, US Department of Agriculture: Washington, DC, USA, 2013.
19. Palma, I.; Farrán, A.; Cantós, D. *Tablas de Composición de Alimentos Por Medidas Caseras de Consumo Habitual En España*. *Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica (CESNID)*; Primera: Riga, Latvia; Mc Graw-Hill Interamericana: Madrid, Spain, 2008.
20. Bush, T.L.; Miller, S.R.; Golden, A.L.; Hale, W.E. Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am. J. Public Health* **1989**, *79*, 1554–1556. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Harlow, S.D.; Linet, M.S. Agreement between questionnaire data and medical records. The evidence for accuracy of recall. *Am. J. Epidemiol.* **1989**, *129*, 233–248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Hewlett, P.; Smith, A. Correlates of daily caffeine consumption. *Appetite* **2006**, *46*, 97–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Grosso, G.; Stepaniak, U.; Polak, M.; Micek, A.; Topor-Madry, R.; Stefler, D.; Szafraniec, K.; Pajak, A. Coffee consumption and risk of hypertension in the Polish arm of the HAPIEE cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2016**, *70*, 109–115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Sotos-Prieto, M.; Carrasco, P.; Sorli, J.V.; Guillén, M.; Guillén-Sáiz, P.; Quiles, L.; Corella, D. Coffee and tea consumption in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *Nutr. Hosp.* **2010**, *25*, 388–393. [[PubMed](#)]
26. Navarro, A.M.; Martínez-González, M.A.; Gea, A.; Ramallal, R.; Ruiz-Canela, M.; Toledo, E. Coffee consumption and risk of hypertension in the SUN Project. *Clin. Nutr.* **2017**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Santos, R.M.M.; Lina, D.R.A. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: A mini-review. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 1345–1358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Greenberg, J.A.; Chow, G.; Ziegelstein, R.C. Caffeinated coffee consumption, cardiovascular disease, and heart valve disease in the elderly (from the Framingham Study). *Am. J. Cardiol.* **2008**, *102*, 1502–1508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Grosso, G.; Marventano, S.; Galvano, F.; Pajak, A.; Mistretta, A. Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population: Role of caffeinated beverages. *J. Epidemiol.* **2014**, *24*, 327–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2018 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**PUBLICACIÓN 2.** Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular disease and cancer in an elderly Spanish population.

Torres-Collado L, Garcia-de-la-Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Notario-Barandiaran L, Gonzalez-Palacios S, Zurriaga O, Melchor I, Vioque J. Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular disease and cancer in an elderly Spanish population. *Eur J Nutr.* 2018. doi: [10.1007/s00394-018-1796-9](https://doi.org/10.1007/s00394-018-1796-9).

#### **RESUMEN:**

**Antecedentes y objetivo:** El efecto del consumo de café en relación a la mortalidad ha sido poco estudiada en población anciana. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el consumo de café y la mortalidad total, por enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer, en una población de 65 y más años de España.

**Métodos:** Se analizaron los datos de 903 participantes (511 mujeres) de 65 y más años de edad a partir de dos estudios poblacionales de la Comunidad Valenciana, España, el estudio EUREYE-Spain y la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana. El consumo de café, se evaluó con un cuestionario de frecuencia de alimentos validado. La información sobre nivel educativo, antropometría, sueño, tabaco, alcohol, actividad física y enfermedades crónicas pre-existentes fue recogida en la entrevista basal. Se evaluó la mortalidad durante un período de seguimiento de 12 años, y se realizaron modelos de regresión de Cox para estimar las razones de riesgo ajustadas (HR) a los 6 y 12 años de seguimiento.

**Resultados:** Hubo 403 muertes durante el período de seguimiento 12 años (40% por ECV), 174 de los cuales ocurrieron durante los primeros 6 años. Observamos evidencia de una menor mortalidad por ECV entre los bebedores de café en los primeros 6 años de seguimiento. Los bebedores de  $\leq 1$  taza de café/día y  $>1$  taza/día mostraron una menor mortalidad por ECV que los no bebedores de café, HR = 0.82 (IC 95%, 0.46-1.44) y HR = 0.38 (IC del 95%, 0.15-0.96), respectivamente (p-trend = 0.04). Esta asociación del café con la mortalidad por ECV se atenuó después de 12 años de seguimiento. No se observó asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa o cáncer, ni para café con cafeína o café descafeinado.

**Conclusiones:** En este estudio, el consumo de café se asoció con una menor mortalidad por ECV en mayores de 65 años. Aunque esta asociación debería investigarse en mayor profundidad, el consumo de café parece ser seguro para los

ancianos, ya que no se observó un aumento de la mortalidad en los bebedores de café.



# Coffee consumption and mortality from all-causes of death, cardiovascular disease and cancer in an elderly Spanish population.

European Journal of Nutrition. doi: 10.1007/s00394-018-1796-9

L Torres-Collado<sup>1,2</sup>, M Garcia-de-la-Hera<sup>1,2</sup>, EM Navarrete-Muñoz<sup>1,2</sup>, L Notario-Barandiaran<sup>1,2</sup>, S Gonzalez-Palacios<sup>1,2</sup>, O Zurriaga<sup>2,3,4</sup>, I Melchor<sup>5,6</sup>, J Vioque<sup>1,2</sup>.

Received: 16 April 2018/ Accepted: 24 July of 2018.

## Abstract

**Purpose** The effect of coffee consumption on mortality has been scarcely investigated in the elderly. We assessed the association between coffee consumption and mortality from all-cause, cardiovascular disease (CVD) and cancer, in an elderly population of Spain.

**Methods** We studied 903 individuals (511 women) aged 65 years and older from two population-based studies, the EUREYE-Spain study and the Valencia Nutritional Survey. Coffee consumption and diet were assessed using a validated food frequency questionnaire. Information on education, anthropometry, sleeping time, smoking, alcohol intake, physical activity and pre-existing disease was collected at baseline. Deaths were ascertained during a 12-year follow-up period, and Cox proportional hazards regression models were used to estimate adjusted hazard ratios (HR).

**Results** There were 403 deaths during the 12-year period (40% from CVD), 174 of which occurred during the first 6 years. We observed evidence of a lower CVD mortality among coffee drinkers in the first 6 years of follow-up. Drinkers of  $\leq 1$  cup of coffee/day and  $> 1$  cup/day showed lower CVD mortality than non-drinkers of coffee, HR 0.82 (95% CI 0.46–1.44) and HR 0.38 (0.15–0.96), respectively ( $p$  trend=0.04). This association of coffee with CVD mortality attenuated after 12 years of follow-up. No significant association was observed with all-cause or cancer mortality, neither for caffeinated and decaffeinated coffee.

**Conclusions** In this study, coffee consumption was associated with lower CVD mortality in elderly. Although this association should be further investigated, coffee consumption appears to be safe for the elderly since no increased mortality was observed in coffee drinkers.

**Keywords** Coffee · Caffeinated · Decaffeinated · Mortality · Elderly · Cardiovascular mortality.

---

L. Torres-Collado and M. Garcia-de la Hera contributed equally to the article.

✉ Jesus Vioque  
vioque@umh.es

<sup>1</sup> Department of Public Health, History of Medicine, and Gynecology, University Miguel Hernández, Alicante Institute for Health and Biomedical Research, ISABIAL-FISABIO Foundation, Ctra. Nacional 332 s/n, Sant Joan d'Alacant, 03550 Alicante, Spain

<sup>2</sup> Spanish Consortium for Research on Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

<sup>3</sup> Dirección General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Valencia, Spain

<sup>4</sup> Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria, Biomédica (FISABIO), Valencia, Spain

<sup>5</sup> Unidad de Investigación de Análisis de la Mortalidad y Estadísticas Sanitarias, Departamento de Enfermería Comunitaria, Universidad de Alicante, Alicante, Spain

<sup>6</sup> Registro de Mortalidad de la Comunitat Valenciana, Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias, Subdirección General de Epidemiología y Vigilancia de la Salud, Alicante, Spain

## Introduction

Coffee has long been the most consumed beverage in the world and consequently, its health effects have been a subject of interest. Three recently published reviews concluded that coffee consumption was associated with a reduced risk of all-cause and cardiovascular disease (CVD) mortality in adults [1–3], and thus it could be considered as part of a healthy diet [3]. Although long-term adverse effects of coffee on health outcomes were not found, coffee has been considered detrimental due to its caffeine content and acute effects increasing blood pressure [4], insulin resistance [5] and the risk of some cardiovascular diseases [4, 6].

The mechanism by which coffee consumption may reduce mortality is not completely understood, although some of its components such as minerals and polyphenols have antioxidant and anti-inflammatory effects that may be beneficial on human health [3, 7]. Nevertheless, it has been reported that some lifestyle factors such as smoking status could also play a confounding effect in the relation between coffee and mortality [8, 9].

Although some studies reported that coffee consumption was associated with higher mortality in general population [6], or only in men [10, 11], most published studies have shown that regular coffee consumption is associated with a lower incidence of diabetes [12], mental illness [13, 14], and certain types of cancers [3, 15, 16], and with a lower total and CVD mortality [2, 3, 9, 17, 18]. Most of the studies have been carried out in developed countries, mostly using populations with a wide age range [1, 2, 17], but only a few investigated the association in the elderly. Thus, the evidence on the association between coffee and mortality in countries with high life-expectancy and healthy diets such as those in the south of Europe is practically non-existent [19]. To the best of our knowledge, only two studies have evaluated the association between coffee consumption and all-cause or CVD mortality in the elderly [20, 21], both showing an inverse association, although in one study the association appeared to attenuated after 10 years of follow-up [21]. The aim of this study was to assess the association between coffee consumption and all-cause, CVD and cancer mortality in an elderly population in Spain taking into account amount and type of coffee.

## Methods

### Study population

We analyzed data of 511 women and 392 men ( $n=903$ ) aged 65 years and above who participated in two

population-based surveys in the Valencia Region (Spain): the EUREYE-Spain study and the Valencia Nutrition Survey (VNS). Details of both studies have been published elsewhere [22–24]. Briefly, the EUREYE study was a multi-centre cross-sectional study based on representative samples of elderly people aged 65 years and above from seven European countries in 2000–2001 that enrolled 597 subjects in the province of Alicante in the Valencia Region, Spain. The VNS was a nutrition and examination survey also based on a representative sample of an adult population in the Valencia Region that included 306 participants aged 65 years and above in 1994. In both studies, participants were interviewed by trained fieldworkers using structured questionnaires.

Ethical approval for the studies was given by the Local Ethical Committee of the Hospital of San Juan and the Miguel Hernandez University, Alicante, Spain. Written informed consent was obtained from all subjects.

### Coffee and dietary assessment

Dietary information was collected using validated semi-quantitative food frequency questionnaires (FFQ), similar to the Willett questionnaire [25], that were adapted and validated in an adult and elderly population in Spain [26, 27]. The FFQ used in the Valencia Nutrition Survey had 93 food items and the FFQ used in the EUREYE-Spain study included 131 food items since fruit and vegetables were not grouped, and some additional foods were added to make the questionnaire more comparable to other European countries that participated in the EUREYE study. Both FFQ included nine sections for the main food groups: dairy; eggs, meat and fish; vegetables; fruits; breads and cereals; oils and fats; sweets and pastry; beverages; and processed foods. The FFQ showed a satisfactory reproducibility and validity when their nutrient and food intake estimates were compared with those from four 1-week dietary records in an adult population in Valencia [27]. The validity correlation coefficients (adjusted for energy intake) ranged from 0.27 for folate intake to 0.67 for calcium intake (average 0.47), and the reproducibility correlation coefficients ranged from 0.30 for carotene intake to 0.65 for calcium intake (average 0.40). The carotenoids and vitamin C intake estimated by the FFQ also showed good correlations with carotenoids and vitamin C in plasma [26]. The 93-item FFQ showed a good reproducibility for total coffee consumption; the correlation coefficient was  $r=0.60$ . Participants were asked how often on average they consumed a standard portion size of each food item during the previous year using one of the nine possible consumption frequencies, ranging from “never or less than once per month” to “six or more per day”. The FFQ included two items to collect information on coffee consumption, one item for caffeinated coffee and another for decaffeinated coffee.

A cup of coffee was defined using typical sizes (about 50 ml for espresso cup or 125–150 ml for instant/brewed/ground coffee).

The total coffee consumption in cups per day was calculated as the sum of caffeinated and decaffeinated coffee.

We estimated the adherence to a Mediterranean Diet (MD) for each participant using the relative Mediterranean Diet Score (rMED) [28], which is a variation of the original Mediterranean diet score [29, 30]. Instead of using the median to score each component, in the rMED, the intake in grams of each component, except for alcohol, is referred per 1000 kcal and divided into tertiles. A value of 0, 1, and 2 was assigned to the first, second, and third tertiles of intake, respectively, for the six components that presumably fit the MD: fruits (including nuts and seeds), vegetables (excluding potatoes), legumes, fish, olive oil and cereals (including whole grain). Two components were negatively scored that probably do not fit the MD (lower scoring for the higher intakes): total meat (including processed meat) and dairy products. Owing to the assumed positive effects of moderate alcohol consumption, it was considered as a dichotomous variable using the following ranges: 2 points for moderate consumption (5–25 g/day for women and 10–50 g/day for men) and 0 points for higher or lower consumption. The overall rMED score was calculated for each participant summing the points of the nine components. The scores ranged from 0 to 6 points (low adherence), 7–10 (medium adherence) to 11–18 points (high adherence). Nutrient values and energy intake were primarily obtained from food composition tables from the US Department of Agriculture [31] and other Spanish published sources [32].

### Assessment of mortality

The date and cause of deaths during the 12-year follow-up period were confirmed through the National Death Index from the Spanish Statistical Office and the Mortality Registry in the Valencia Region.

The cause of death was coded according to version 10 of the International Classification of Diseases (ICD-10). For analysis purposes, we grouped deaths in three broad categories as follows: cardiovascular disease (ICD-10: I00–I99), cancer (ICD-10 codes: C00–D49), and all-cause mortality including the two first categories and deaths from any other cause.

### Other variables

During the interviews, the study participants also provided information on socio-demographic variables, smoking and alcohol consumption, health status, physical activity and other lifestyles. For the analysis, we collected information on potential confounders such as sex, age (65–74 years,

≥ 75 years), study (EUREYE-Spain; Valencia Nutrition Survey), education level (< primary school; ≥ primary school), BMI calculated by dividing measured body weight (kg) by the square of measured body height (m) (< 25, 25–30, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), waist circumference (normal, 78–94 cm in men and 64–80 cm in women; Moderate, 94–102 cm in men and 80–88 cm in women; and Large, > 102 cm in men and > 88 cm in women) [33], smoking (never, ex-smoker, current), self-reported main physical activity (very low; low–moderately active) and physical activity at leisure time (very low, mostly at sitting position; low–moderate–vigorous), total sleeping time in hours per day and pre-existing chronic disease at baseline (self-reported diabetes, high blood cholesterol and high blood pressure). A high level of agreement has been shown between self-reported diseases in the elderly and those documented in the medical record [34, 35].

### Statistical analysis

We used relative frequencies (percentages) and Chi-square tests to describe and compare categorical variables, and means, standard deviations and ANOVA tests for continuous variables. We calculated person-years of follow-up for each participant from the date of baseline interview in every survey to the date of death or completion of the 6- and 12-year follow-up, whichever came first. We examined the association between total, caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of mortality at 6 and 12 years of follow-up. Participants were classified according to their consumption of total coffee as non-drinkers, drinkers of ≤ 1 cup/day (range 0.1–1.0 cups) and drinkers of > 1 cup/day (range 1.1–5.5). We did not use more categorization for drinkers since the number of participants consuming 2, 3 and 4 or more cups/day was low 40 (4.4%), 140 (15.5%) and 14 (1.6%), respectively. Participants were also classified by the type of coffee in non-consumers, decaffeinated or caffeinated consumption. We used Cox proportional hazards models to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) for each category of coffee consumption in comparison to the lower category (no consumption; ≤ 1 cup/day, > 1 cup/day) from all causes of mortality, CVD and cancer mortality.

Analyses were run separately for each survey to explore the heterogeneity using  $I^2$  and Cochran's  $Q$  test [36]. As the results between studies did not show heterogeneity, the results were presented combined, adjusting by study as a dichotomous variable. Two models were presented: a model adjusted for age and sex, and a multivariable model adjusted for the variables mentioned above that have been considered as potential confounders published in the literature and those variables showing  $p$  values < 0.20 in bivariate analysis. Total calorie intake was not included in the multivariate analysis

since the components of rMED were already adjusted for 1000 kcal. The non-zero slope of the scaled Schoenfeld residuals on the time function suggested that the proportional hazard assumption was met. Likelihood ratio test (LRT) was used to test the overall significance of coffee consumption as categorical variable, and trend tests were also used to evaluate dose-response for amount of coffee consumption as a continuous term.

The applied statistical tests were bilateral, and significance was established at 0.05. The statistical analysis was performed with the statistical software R.3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.r-project.org>) and STATA 15<sup>®</sup> College Station, TX: StataCorp LP.

## Results

The baseline characteristics of the participants according to the categories of coffee consumption are shown in Table 1. More than two out of three participants were coffee drinkers, 48% were drinkers of up to 1 cup/daily and 21.5% reported drinking more than one cup of coffee daily. Compared to non-drinkers of coffee, coffee drinkers were more likely to be men, past or present smokers and have a higher education level, moderate-high physical activity at work, and a lower proportion of self-reported hypertension.

Table 2 shows the number of deaths and hazard ratios by amount of coffee consumption. During the 6 years of follow-up (4955.7), we documented 174 deaths, 68 (39%) from CVD and 45 (26%) from cancer. During the overall 12 years of follow-up (8650.0 person-years), we documented 403 deaths, 160 (40%) due to CVD and 90 (23%) due to cancer. Figure 1 shows the cumulative incidence for all-cause and CVD deaths during the study period according to the amount of coffee consumption. In general, coffee drinkers showed curves with lower incidence of deaths than non-drinkers of coffee.

After adjusting for age, sex, survey, educational level, BMI, waist circumference, sleeping time, smoking, self-reported diabetes, high cholesterol and hypertension, adherence to Mediterranean Diet, physical activity at work and at leisure time, we observed evidence of a lower CVD mortality among coffee drinkers after 6 years of follow-up. Compared with non-drinkers of coffee, drinkers of  $\leq 1$  cup/day and  $> 1$  cup/day showed lower CVD mortality at year 6 of follow-up, HR 0.82 (95% CI 0.46–1.44) and HR 0.38 (0.15–0.96) respectively ( $p$ -trend=0.04). A lower all-cause mortality was also observed among drinkers of more than one cup of coffee a day, the age- and sex-adjusted HR was 0.60 (0.38–0.96), although this lost significance in the fully adjusted multivariable model, HR 0.74 (0.45–1.20). No significant association was observed for cancer mortality. After

12 years of follow-up, no association was observed of coffee consumption with all-cause, CVD or cancer mortality.

The association between type of coffee consumption and mortality at 6 and 12 years of follow-up is shown in Table 3. A lower CVD mortality was observed among decaffeinated (32%) and caffeinated (30%) coffee drinkers with respect to non-coffee drinkers at year 6 of follow-up, although the association was not statistically significant. Overall, no statistically significant association was observed between type of coffee and all-cause, CVD or cancer mortality at 6 or 12 years of follow-up.

## Discussion

In this study we found an inverse association between coffee consumption and cardiovascular mortality in elderly of 65 years and above in Spain after a 6-year follow-up and after the adjustment for potential confounders. By the end of the 12-year follow-up, the association attenuated and lost statistical significance. This protective effect of coffee was not observed for all-cause or cancer mortality. Regarding type of coffee, caffeinated and decaffeinated coffee drinkers showed a non-significant protective effect for CV mortality although our study may be underpowered to explore the association by type of coffee.

The inverse association between coffee consumption and CVD mortality has been found in many studies with adult populations as shown in several meta-analyses [1, 2, 9, 18, 34] and subsequent studies carried out in different continents [17, 38–41]. However, this association has scarcely been analyzed in the elderly despite the high consumption of coffee observed among them. To our knowledge, only two studies have focused on the association between coffee consumption and total or CVD mortality in an elderly population, both showing lower mortality. In a Finnish study with adults aged 70 and above observed during a 14-year period, a lower total, CVD and cancer mortality was found that was stronger during the first few years and gradually attenuated towards the end of the follow-up [21]. In a prospective study of the first National Health and Nutrition Examination Survey, that included 6594 male and female participants aged 32–86 years, the consumption of caffeinated beverages was associated with lower heart disease mortality among those aged 65 years or more [42]. Our results are consistent with these studies as we observed 62% less CVD mortality among coffee drinkers of more than one cup of coffee a day compared to non-drinkers of coffee at 6 years, and 26% less total mortality as well, although the effect for total mortality was not statistically significant. Similarly to the results of the Finnish study, the association we found for CVD mortality was stronger and significant during the first 6 years

**Table 1** Socio-demographic and lifestyle characteristics according to coffee consumption among elderly participants (65 years and above) of the EUREYE-Spain and the Valencia Nutrition Studies in Spain (n=903)

	Total	Coffee consumption			p value <sup>1</sup>
		No	≤ 1 cup/day (range 0.01–1.0)	> 1 cup/day (range 1.1–5.5)	
Cups of coffee/day (mean, SD)		0	0.87 (0.27)	2.5 (0.66)	
Study, n (%)	903	273 (30.2)	436 (48.3)	194 (21.5)	
EUREYE-Spain	597 (66.1)	173 (63.4)	308 (70.6)	116 (59.8)	0.01
VNS	306 (33.9)	100 (36.6)	128 (29.4)	78 (40.2)	
Sex = women, n (%)	511 (56.6)	183 (67.0)	237 (54.4)	91 (46.9)	<0.001
Age, n (%)					
65–74 years	567 (62.8)	151 (55.3)	276 (63.3)	140 (72.2)	
≥ 75 years	336 (37.2)	122 (44.7)	160 (36.7)	54 (27.8)	<0.001
Education level, n (%)					
< Primary school	588 (65.1)	197 (72.2)	275 (63.1)	116 (59.8)	0.01
≥ Primary school	315 (34.9)	76 (27.8)	161 (36.9)	78 (40.2)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)					
< 25	167 (18.6)	58 (21.3)	69 (16.0)	40 (20.6)	0.29
25–30	419 (46.7)	117 (43.0)	209 (48.5)	93 (47.9)	
≥ 30	311 (34.7)	97 (35.7)	153 (35.5)	61 (31.4)	
Waist circumference <sup>2</sup> , n (%)					
Normal	97 (10.9)	26 (9.7)	51 (11.8)	20 (10.5)	0.56
Moderate	204 (22.9)	57 (21.3)	96 (22.2)	51 (26.7)	
Large	590 (66.2)	185 (69.0)	285 (66.0)	120 (62.8)	
Smoking status, n (%)					
Never	574 (63.6)	206 (75.7)	266 (61.1)	102 (52.6)	<0.001
Ex-smoker	206 (22.8)	48 (17.6)	104 (23.9)	54 (27.8)	
Current	121 (13.4)	18 (6.6)	65 (14.9)	38 (19.6)	
Diabetes <sup>3</sup> (yes), n (%)	175 (19.4)	50 (18.3)	91 (20.9)	34 (17.5)	0.52
Cholesterol <sup>3</sup> (yes), n (%)	181 (20.2)	55 (20.3)	83 (19.1)	43 (22.5)	0.62
Hypertension <sup>3</sup> (yes), n (%)	359 (40.1)	120 (44.4)	181 (41.8)	58 (30.2)	<0.05
Main physical activity, n (%)					
Very low	292 (32.3)	104 (38.1)	135 (31.0)	53 (27.3)	0.03
Low-moderately active	611 (67.7)	169 (61.9)	301 (69.0)	141 (72.7)	
Physical activity at leisure time, n (%)					
Very low	505 (56.6)	153 (57.5)	244 (56.4)	108 (56.0)	0.76
Low-moderately active	387 (43.4)	113 (42.5)	189 (43.6)	85 (44.0)	
Sleeping time, hours/day (mean SD)	7.8 (2.0)	7.7 (2.2)	7.8 (1.9)	7.9 (1.9)	0.39
rMED, mean (SD)	8.2 (2.4)	8.2 (2.3)	8.2 (2.4)	8.3 (2.5)	0.99

SD standard deviation, VNS Valencia nutrition survey, EUREYE-Spain Survey, BMI body mass index, rMED relative Mediterranean Dietary index

<sup>1</sup>p value from Chi-square test (categorical variables) and ANOVA (continuous variables)

<sup>2</sup>Waist circumference: normal (78–94 cm in men and 64–80 cm in women), moderate (94–102 cm in men and 80–88 cm in women), large (> 102 cm in men and > 88 cm in women)

<sup>3</sup>Self-reported diabetes (no/yes), high cholesterol (no/yes) and hypertension (no/yes)

and attenuated at year 12 of follow-up. This attenuation of effect may be related to several factors such as a low number of people available at the end of the study period, a regression dilution because of possible changes of the exposure (e.g., reduction of coffee consumption with age), or a misclassification of the exposure since it was

measured at baseline, which altogether may also cause an underestimation of the effect [21, 43].

In addition to its protective effect for CVD mortality, it is also important to note the high prevalence of coffee consumption observed in the elderly population of our study, although the amount of coffee consumption was

**Table 2** Associations between level of coffee consumption and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality among elderly participants of EUREYE-Spain study and Valencia Nutrition Survey in Spain

	Coffee consumption			<i>p</i> value <sup>2</sup>	<i>p</i> trend <sup>3</sup>
	No	≤1 cup/day	>1 cup/day		
Follow-up at 6 years					
All-cause (n, %)	273 (30.2)	436 (48.3)	194 (21.5)		
Deaths, n	61	86	27		
Person-years	1462.8	2392.7	1100.1		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	0.85 (0.61–1.18)	0.60 (0.38–0.96)	0.08	0.03
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	1.03 (0.72–1.46)	0.74 (0.45–1.20)	0.31	0.29
CVD (n, %)	241 (30.3)	382 (47.9)	174 (21.8)		
Deaths, n	29	32	7		
Person-years	1366.5	2207.9	1022.4		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	0.73 (0.44–1.20)	0.37 (0.16–0.86)	0.03	0.01
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	0.82 (0.46–1.44)	0.38 (0.15–0.96)	0.08	0.04
Cancer (n, %)	222 (28.7)	374 (48.3)	178 (23.0)		
Deaths, n	10	24	11		
Person-years	1293.6	2181.1	1047.1		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	1.34 (0.64–2.82)	1.29 (0.54–3.08)	0.72	0.55
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	1.49 (0.67–3.29)	1.46 (0.58–3.67)	0.57	0.41
Follow-up at 12 years					
All-cause (n, %)	273 (30.2)	436 (48.3)	194 (21.5)		
Deaths, n	129	191	83		
Person-years	2518.9	4185.8	1945.5		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	0.88 (0.70–1.10)	0.86 (0.65–1.14)	0.45	0.25
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	0.97 (0.76–1.23)	0.95 (0.71–1.28)	0.94	0.74
CVD (n, %)	200 (30.3)	321 (48.6)	139 (21.1)		
Deaths, n	56	76	28		
Person-years	2054.1	3449.1	1558.7		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	0.83 (0.59–1.18)	0.77 (0.49–1.22)	0.45	0.22
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	0.91 (0.62–1.32)	0.83 (0.51–1.32)	0.77	0.47
Cancer (n, %)	167 (28.3)	286 (48.5)	137 (23.2)		
Deaths, n	23	41	26		
Person-years	1863.9	3163.9	1507.5		
HR (95% CI)					
Age- and sex-adjusted	1.00	1.00 (0.60–1.67)	1.30 (0.74–2.30)	0.55	0.36
Multivariable <sup>1</sup>	1.00	1.06 (0.62–1.83)	1.30 (0.71–2.41)	0.66	0.39

CI confidence interval, CVD cardiovascular disease

<sup>1</sup>Cox regression model adjusted for age (65–74, ≥75 years), sex, study (EUREYE study, Valencia Nutrition Survey), educational level (<Primary, ≥Primary), BMI (<25, 25.0–29.9, ≥30), waist circumference (normal, moderate and large), sleeping time (h/day), smoking habit (current; past and never), self-reported diabetes (no/yes), high cholesterol (no/yes), hypertension (no/yes), relative Mediterranean Diet, main physical activity (very low, low–moderately active), and at leisure time (low, moderate–high)

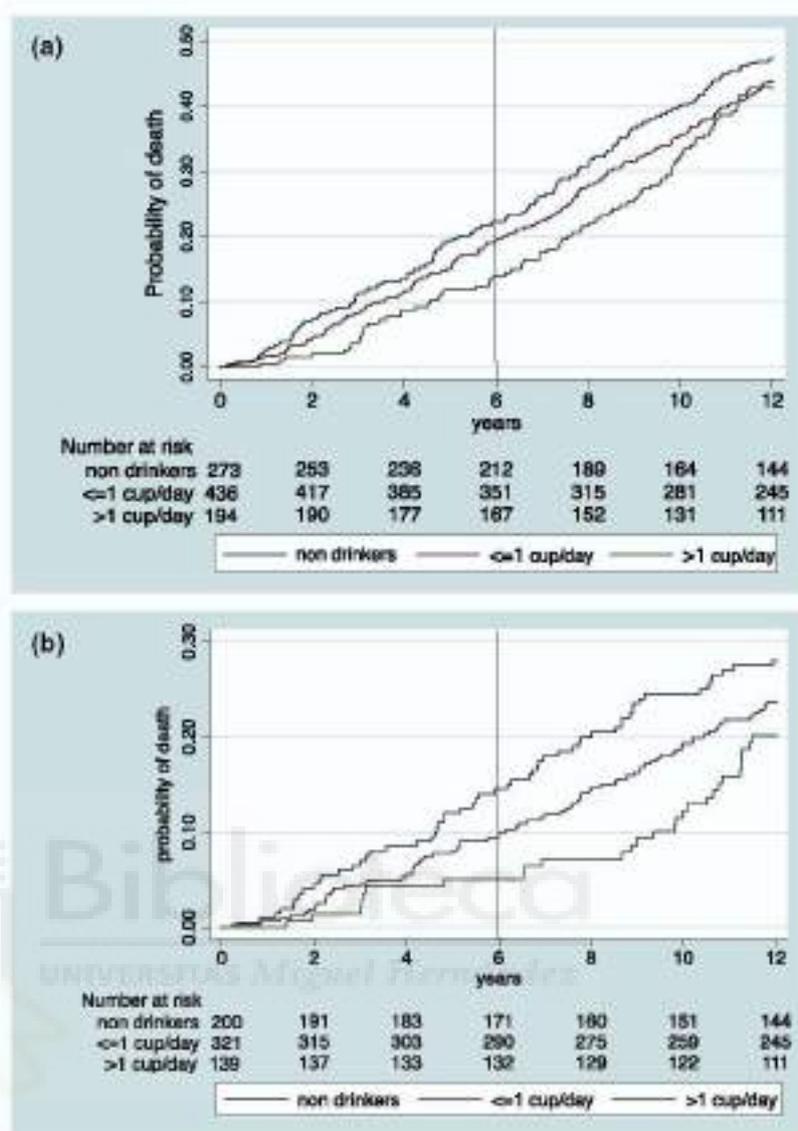
<sup>2</sup>*p* value from likelihood ratio test

<sup>3</sup>*p* trend was evaluated for coffee consumption as a continuous term

considerably lower than the observed in the elderly population of the North European and American studies [20, 21]. This may be relevant to make recommendations on coffee

drinking as a safe beverage for the elderly not only because of its beneficial effect, but also because no harmful effects were observed either for total or cancer mortality.

**Fig. 1** Cumulative incidence of death according to coffee consumption for all-cause (a) and cardiovascular disease (b) mortality in participants from EUREYE-Spain study and Valencia Nutritional Survey in Spain



The mechanisms by which coffee may reduce CVD mortality are yet unclear although they may relate to the antioxidant benefits of other components apart from caffeine, for instance, the reduction of LDL oxidation that intervenes in the development of atherosclerosis [3], or to phenolic compounds of coffee such as chlorogenic acid that could improve glucose tolerance, or other substances including magnesium or trigonelline that improve insulin sensitivity [7]. Unfortunately, our study was based on the prospective analysis of two cross-sectional studies with no information on biomarkers related to coffee consumption. Regarding the potential carcinogenic effect of some coffee compounds pointed out in

some studies, we observed a small increased risk for cancer mortality at 6 years although far from statistically significant and probably due to chance. In any case, our study had a limited sample size for the exploration of an association for total cancer or any specific cancer site. At most, coffee drinking has been considered as a potential effect modifier rather than a risk factor per se [44].

Regarding type of coffee, our questionnaire included two specific questions for caffeinated and decaffeinated coffee. Although we observed 30 and 32% less CVD mortality for the consumption of caffeinated or decaffeinated coffee, the association was not statistically significant. Unfortunately,

**Table 3** Associations between type of coffee consumption and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality among elderly participants of EUREYE-Spain study and Valencia Nutrition survey in Spain

	Coffee consumption			p value <sup>3</sup>
	No	Decaffeinated coffee <sup>1</sup> (range 0.1–4.5 cups/day)	Caffeinated coffee <sup>1</sup> (range 0.1–4.5 cups/day)	
Cups of coffee/day (mean, SD)		1.2 (0.68)	1.4 (0.87)	
Follow-up at 6 years				
All-cause mortality (n, %)	273 (30.2)	290 (32.1)	340 (37.7)	
Deaths, n	61	56	57	
Person-years	1462.8	1586.1	1906.7	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	0.82 (0.57–1.19)	0.73 (0.50–1.06)	0.25
Multivariable <sup>2</sup>	1.00	0.94 (0.63–1.38)	0.95 (0.64–1.40)	0.94
CVD (n, %)	241 (30.2)	256 (32.1)	300 (37.7)	
Deaths, n	29	22	17	
Person-years	1366.5	1478.1	1752.1	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	0.68 (0.39–1.18)	0.55 (0.30–1.01)	0.13
Multivariable <sup>3</sup>	1.00	0.68 (0.36–1.26)	0.70 (0.37–1.36)	0.41
Cancer (n, %)	222 (28.7)	251 (32.4)	301 (38.9)	
Deaths, n	10	17	18	
Person-years	1293.6	1464.7	1763.5	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	1.38 (0.63–3.03)	1.27 (0.58–2.79)	0.70
Multivariable <sup>2</sup>	1.00	1.58 (0.69–3.62)	1.39 (0.59–3.23)	0.53
Follow-up at 12 years				
All-cause mortality (n, %)	273 (30.2)	290 (32.1)	340 (37.7)	
Deaths, n	129	132	142	
Person-years	2518.91	2755.3	3375.8	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	0.92 (0.72–1.17)	0.83 (0.65–1.05)	0.32
Multivariable <sup>2</sup>	1.00	0.95 (0.73–1.22)	0.98 (0.76–1.27)	0.91
CVD (n, %)	200 (30.3)	218 (33.0)	242 (36.7)	
Deaths, n	56	60	44	
Person-years	2054.1	2315.9	2691.7	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	0.95 (0.66–1.37)	0.67 (0.45–1.01)	0.10
Multivariable <sup>2</sup>	1.00	0.93 (0.63–1.38)	0.83 (0.54–1.29)	0.72
Cancer (n, %)	167 (28.3)	184 (31.2)	239 (40.5)	
Deaths, n	23	26	41	
Person-years	1863.9	2033.2	2638.2	
HR (95% CI)				
Age- and sex-adjusted	1.00	1.01 (0.57–1.77)	1.16 (0.69–1.95)	0.79
Multivariable <sup>2</sup>	1.00	1.00 (0.55–1.83)	1.25 (0.72–2.21)	0.64

HR hazard ratio, CI confidence interval, CVD cardiovascular disease

<sup>1</sup>Any coffee consumption

<sup>2</sup>Cox regression model adjusted for age (65–74, ≥ 75 years), sex, study (EUREYE study, Valencia Nutrition Survey), education (<Primary, ≥Primary school), BMI (<25, 25.0–29.9, ≥ 30), waist circumference (normal, moderate and large), sleep (h/day), smoking (current, past and never), self-reported diabetes (no/yes), high cholesterol (no/yes), hypertension (no/yes), relative Mediterranean Diet, main physical activity (very low, low–moderately active), and at leisure time (low, moderate–high)

<sup>3</sup>p value from likelihood ratio test

our study had limited power to obtain significant associations of this magnitude by type and amount of coffee.

Before accepting our findings, we should consider some limitations in our study. First, we were not able to control for possible changes in coffee consumption during the follow-up, although we assumed that coffee consumption among elderly subjects was a habit that had been adopted years ago and was unlikely to change over the years. Furthermore, it has been suggested that a single assessment could be adequate to assess usual coffee drinking in the medium-to-long-term [9]. Second, a high proportion of participants reported one or more pre-existing chronic diseases at baseline which may influence coffee consumption and early mortality; however, we ran models excluding deaths in the first year and adjusting for the main self-reported diseases and the effect estimates were basically unchanged, although they were less precise (data not shown). Third, the fact that the participants were volunteers might have produced some response bias, although consumption among our study participants was similar to that shown in other studies with an elderly population in the Valencia Region [45].

On the other hand, our study has several strengths. We had well-defined, relatively homogeneous populations, from a Mediterranean area in Spain from which we obtained high-quality information on baseline characteristics, lifestyles, diet and other factors in a personal interview, following standard protocols and validated questionnaires [22–24, 26], and therefore, we were able to obtain adjusted estimates making confounding less likely. In addition, the information on coffee consumption was gathered before the outcome occurred, and therefore, any potential differential misclassification of the main determinant was essentially avoided. However, before generalizing or inferring any causality from our results to an elderly population, we should bear in mind that our study was observational. Thus, before recommending coffee as a safe beverage in elderly people, our results should be further confirmed in other elderly populations, if possible, in large prospective cohort studies, collecting information about methods of coffee preparation and the amount of caffeinated and decaffeinated coffee.

In summary, this study shows that the consumption of more than one cup of coffee a day is associated with lower cardiovascular mortality in the elderly, and has no harmful effects for total or cancer mortality. These results are consistent with the two previous studies, and therefore, coffee consumption appears to be safe for elderly people and may be integrated in a healthy diet. Since coffee consumption is very prevalent in elderly people, further investigation is needed to confirm these findings and to distinguish any differential effects for caffeinated or decaffeinated coffee.

**Acknowledgements** The authors thank the VNS and EUREYE participants for their valuable contribution to this research. We appreciate the

English revision of the manuscript made by Mr Jonathan Whitehead. The VNS study was supported by a grant from the *Dirección General de Salud Pública, Generalitat Valenciana* 1994 and the *Fondo Investigación Sanitaria* (FIS 00/0985). The EUREYE study was funded by the European Commission Vth Framework (QLK6-CT-1999-02-094), the Spanish Ministry of Health (grants FIS 01/1692E; RCESP C 03/09; CIBERESP, CIBER de Epidemiología y Salud Pública) and the *Generalitat Valenciana* (CTGCA/2002/06; G 03/136). This study has also received support from the *Instituto de Salud Carlos III* and *FEDER funds* (FIS P113/00654). Laura Torres is recipient of a fellowship "Formación de Profesorado Universitario (FPU)" from the Ministry of Education in Spain (FPU14/00046).

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest or any financial interest with study results.

**Ethical standards** Ethical approval for the studies was given by the Local Ethical Committee of the Hospital of San Juan and the Miguel Hernández University, Alicante, Spain. Written informed consent was obtained from all subjects.

## References

1. Je Y, Giovannucci E (2014) Coffee consumption and total mortality: a meta-analysis of twenty prospective cohort studies. *Br J Nutr* 111:1162–1173. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003814>
2. Crippa A, Discacciati A, Larsson SC et al (2014) Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. *Am J Epidemiol* 180:763–775. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt194>
3. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL (2017) Coffee, caffeine, and health outcomes: an umbrella review. *Annu Rev Nutr* 37:131–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064941>
4. Palatini P, Fania C, Mos L et al (2016) Coffee consumption and risk of cardiovascular events in hypertensive patients. Results from the HARVEST. *Int J Cardiol* 212:131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.006>
5. Higdon JV, Frei B (2006) Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 46:101–123. <https://doi.org/10.1080/10408390500400009>
6. Liu J, Sai X, Lavie CJ et al (2013) Association of coffee consumption with all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc* 88:1066–1074. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.020>
7. Santos RMM, Lima DRA (2016) Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review. *Eur J Nutr* 55:1345–1358. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1206-0>
8. Grosso G, Micok A, Godos J et al (2016) Coffee consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in smokers and non-smokers: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 31:1191–1205. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0202-2>
9. Ding M, Satija A, Bhupathiraju SN et al (2015) Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality in three large prospective cohorts. *Circulation* 132:2305–2315
10. Vandenberghe JP, Kok FJ, van't Bosch G et al (1986) Coffee drinking and mortality in a 25-year follow up. *Am J Epidemiol* 123:359–361

11. LeGrady D, Dyer AR, Shekelle RB et al (1987) Coffee consumption and mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *Am J Epidemiol* 126:803–812
12. Deng M, Bhupathiraju SN, Chen M et al (2014) Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 37:569–586. <https://doi.org/10.2337/dc13-1203>
13. Wu L, Sun D, He Y (2017) Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A dose-response meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clin Nutr* 36:730–736. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.015>
14. Liu Q-P, Wu Y-F, Cheng H-Y et al (2016) Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition* 32:628–636. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.11.015>
15. Bravi F, Tavani A, Bosetti C et al (2017) Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 26:368–377. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000252>
16. Cairn S, Cattaruzza S, Bandina Bi B et al (2016) Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. *Eur J Nutr* 56:1–12. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1253-6>
17. Grosso G, Stepaniak U, Micek A et al (2016) Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study. *Public Health Nutr* 20:82–91. <https://doi.org/10.1017/S136898016001749>
18. Malarba S, Turati F, Galeano C et al (2013) A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 28:527–539. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9834-7>
19. Gunter MJ, Murphy N, Cross AJ et al (2017) Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Ann Intern Med* 167:236–247. <https://doi.org/10.7326/M16-2945>
20. Greenberg JA, Chow G, Ziegelstein RC (2008) Caffeinated coffee consumption, cardiovascular disease, and heart valve disease in the elderly (from the Framingham Study). *Am J Cardiol* 102:1502–1508. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.046>
21. Happonen P, Läähti E, Hiltunen L, Lankinen H (2008) Coffee consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *Br J Nutr* 99:1354–1361. <https://doi.org/10.1017/S0007114507871650>
22. Aungood C, Fletcher A, Bentham G et al (2004) Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol* 11:117–129
23. Vioque J, Quiles J (2004) Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana. Alicante
24. Vioque J, Torres A, Quiles J (2000) Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 24:1683–1688
25. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ et al (1985) Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 122:51–65
26. Vioque J, Weinbreuner T, Azenso L et al (2007) Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *Br J Nutr* 97:977–986. <https://doi.org/10.1017/S0007114507659017>
27. Vioque J, González L (1991) Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur J Cancer Prev* 1:19–20
28. Buckland G, González CA, Agudo A et al (2009) Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* 170:1518–1529. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp282>
29. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML et al (1995) Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 311:1457–1460
30. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 348:2599–2608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025039>
31. U.S. Department of Agriculture ARS, USDA Nutrient Data Laboratory. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21 2008
32. Palma I, Farran A, Cantos D (2008) Tablas de Composición de Alimentos Por Medidas Caseras de Consumo Habitual En España. Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica (CES-ND), Primera. Mc Graw-Hill Interamericana, Madrid
33. Lean ME, Han TS, Morrison CE (1995) Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 311:158–161
34. Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE (1989) Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health* 79:1554–1556
35. Hadow SD, Linet MS (1989) Agreement between questionnaire data and medical records. The evidence for accuracy of recall. *Am J Epidemiol* 129:233–248
36. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 327:557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
37. Lofthold E, Freedman ND, Graubard BI et al (2015) Association of coffee consumption with overall and cause-specific mortality in a large US prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 182:1010–1022. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv146>
38. Park S-Y, Freedman ND, Haiman CA et al (2017) Association of coffee consumption with total and cause-specific mortality among nonwhite populations. *Ann Intern Med* 167:228–235. <https://doi.org/10.7326/M16-2472>
39. Zhao Y, Wang J, Ballèvre O et al (2012) Antihypertensive effects and mechanisms of chlorogenic acids. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens* 35:370–374. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.195>
40. Lööf M, Sandin S, Yin L et al (2015) Prospective study of coffee consumption and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality in Swedish women. *Eur J Epidemiol* 30:1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0052-3>
41. Saito E, Inoue M, Sawada N et al (2015) Association of coffee intake with total and cause-specific mortality in a Japanese population: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Am J Clin Nutr* 101:1029–1037. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.104273>
42. Greenberg JA, Danbar CC, Schnoll R et al (2007) Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: a prospective analysis. *Am J Clin Nutr* 85:392–398
43. Clarke R, Shipley M, Lewington S et al (1999) Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 150:341–353
44. Porta M, Vioque J, Ayuda D et al (2003) Review: Coffee drinking: The rationale for treating it as a potential effect modifier of carcinogenic exposures. *Eur J Epidemiol* 18:289–298. <https://doi.org/10.1023/A:1023700216945>
45. Sotos-Prieto M, Carnasco P, Sorli JV et al (2010) Coffee and tea consumption in a high cardiovascular risk Mediterranean population. *Nutr Hosp* 25:388–393

# ❖ DISCUSIÓN





## DISCUSIÓN

A continuación, se incluye un apartado de discusión para cada una de las publicaciones que conforman esta tesis doctoral. En ellos, se presentan y se discuten los resultados más relevantes derivados de esta investigación así como la consistencia con otros estudios previos.

### FACTORES ASOCIADOS AL CONSUMO DE CAFÉ EN POBLACION DE 65 Y MÁS AÑOS DE EDAD

Este estudio mostró que el consumo de café es muy prevalente en personas mayores en España, y que su consumo está asociado con diversos estilos de vida y estados de salud en función del consumo de café con cafeína y café descafeinado. El consumo de café con cafeína se asoció positivamente con un mayor nivel educativo, mayor índice de masa corporal, consumo de tabaco, alcohol y un mayor consumo de energía. El consumo de café con cafeína, también se asoció de manera inversa con la hipertensión auto-reportada y la edad avanzada. El café descafeinado se asoció positivamente con los consumidores de alcohol, con una mayor ingesta de energía y la presencia de diabetes auto-reportada.

Los factores asociados con el consumo de café en la población anciana apenas han sido investigados. La asociación positiva que se encontró, particularmente con el tabaco, el consumo de alcohol y la ingesta energética, ha sido reportada parcialmente en estudios previos, donde los participantes que fumaban más cigarrillos y tenían un mayor consumo de alcohol tenían una mayor ingesta de cafeína a partir de bebidas de café (Hewlett y Smith, 2006; Penolazzi et al., 2012). La asociación con el consumo de tabaco y el consumo de alcohol fue más fuerte para el consumo de café con cafeína y más débil para el café descafeinado, el cual no mostró asociación significativa con el consumo de tabaco. De acuerdo con estudios previos, se encontró que las personas mayores consumían menos café con cafeína (Grosso et al., 2016), lo que puede estar relacionado con la mayor prevalencia de algunas enfermedades crónicas, como la hipertensión, y las recomendaciones clínicas tradicionales para disminuir o incluso retirar de la dieta habitual el consumo de café en personas mayores edades (Sotos-Prieto et al., 2010). De hecho, encontramos que la hipertensión se asoció con un consumo significativamente menor de café con cafeína y con un mayor consumo de café descafeinado aunque esta última asociación no fue estadísticamente significativa, lo que es consistente con los resultados de otros estudios (Sotos-Prieto et al., 2010).

Estudios previos, han mostrado asociaciones inversas entre el consumo de café y el riesgo de hipertensión en otros estudios (Grosso et al., 2016; Navarro et al., 2017).

La asociación positiva entre la diabetes y el consumo de café (particularmente con café descafeinado) no fue consistente con la correlación encontrada en otros estudios, donde la población diabética no mostró un mayor consumo de café descafeinado aunque mostró un menor consumo de café total y con cafeína (Sotos-Prieto et al. 2010). La evidencia actual, sugiere una asociación inversa entre el consumo de café y el riesgo de algunas enfermedades crónicas, como la hipertensión (Ding et al., 2014; Greenberg et al., 2008; Grosso et al., 2016; Santos y Lima, 2016) o incluso el síndrome metabólico (Grosso et al., 2014). Sin embargo, debido a las recomendaciones clínicas tradicionales para disminuir el consumo de café en este tipo de pacientes, no puede descartarse una causalidad inversa (Sotos-Prieto et al., 2010). Por lo tanto, se requieren más estudios para confirmar estas asociaciones en una población de edad avanzada a fin de explorar los efectos del consumo de café sobre la salud y formular recomendaciones sobre su consumo.

Una limitación importante de este trabajo se debe al diseño transversal de los dos estudios considerados, lo que limita establecer temporalidad de las asociaciones y realizar inferencias sobre causalidad. Sin embargo, el consumo de café es un hábito que rara vez cambia con el tiempo a menos que existan condiciones médicas presentes. Además, estudios previos sugirieron que una única evaluación del consumo en población adulta podría ser suficiente para recopilar información sobre el consumo habitual de café a largo plazo (Ding et al., 2015; Penolazzi et al., 2012). Por otra parte, la falta de respuesta por parte de los participantes en estudios transversales podría ser una cuestión preocupante como consecuencia de la presencia de estilos de vida poco saludables en los participantes (por ejemplo, una mayor prevalencia de consumo de tabaco y de alcohol) debido al posible sesgo de respuesta. Sin embargo, el consumo de café no tuvo mucha influencia en la tasa de participación en los estudios, ya que la tasa de consumo de café en los participantes fue similar a la encontrada en otro estudio llevado a cabo en la Comunidad Valenciana con una población anciana (Sotos-Prieto et al., 2010).

El presente estudio también presenta una serie de fortalezas. Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en evaluar los factores asociados con cada tipo de consumo de café en población anciana española. Además, el estudio utilizó dos poblaciones bien definidas, de dos estudios previos cuyo objetivo era explorar otras asociaciones y resultados en salud siguiendo unos protocolos bien definidos y de alta calidad y unos cuestionarios dietéticos previamente validados (Augood et al., 2004;

Vioque; Torres, y Quiles, 2000; Vioque et al., 2007). En este sentido, aunque nuestros hallazgos podrían generalizarse en la población de edad avanzada, nuestros hallazgos deberían en lo posible confirmarse en futuros estudios de cohortes en poblaciones de edad avanzada.





## CONSUMO DE CAFÉ Y MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS, ECV Y CÁNCER

En este estudio hemos encontrado una asociación inversa entre el consumo de café y la mortalidad cardiovascular en ancianos de 65 años o más de edad en España después de un seguimiento de 6 años. Al final de los 12 años de seguimiento, la asociación inversa se atenuó y perdió significación estadística. Este efecto protector significativo del consumo de café a los 6 años, no se observó para la mortalidad por todas las causas o la mortalidad por cáncer. Con respecto al tipo de café, los bebedores de café con cafeína y café descafeinado, se observó un efecto protector no significativo para la mortalidad total y cardiovascular, aunque la potencia estadística de nuestro estudio es limitada para explorar la asociación por tipo de café.

La asociación inversa entre el consumo de café y la mortalidad por ECV se ha encontrado en un gran número de estudios realizados con población adulta, como se muestra en varios meta-análisis previos (Crippa et al., 2014; Ding et al., 2014; Je y Giovannucci, 2014; Lofffield et al., 2015; Malerba et al., 2013; Zhao et al., 2012) así como en estudios posteriores llevados a cabo en diferentes continentes (Grosso et al., 2016; Löf et al., 2015; Park et al., 2017). Sin embargo, esta asociación apenas ha sido estudiada en población anciana a pesar de que el consumo de café observado entre ellos es muy frecuente. Hasta donde nosotros sabemos, solo dos estudios se han centrado en la asociación entre el consumo de café y la mortalidad total o por ECV y cáncer en una población de edad avanzada, y ambos muestran una menor mortalidad para mortalidad total y cardiovascular en población de edad avanzada. En el primer estudio, un estudio finlandés realizado con población mayor a partir de 70 años y con un período de seguimiento de 14 años, se encontró una menor mortalidad total, por enfermedad cardiovascular y cáncer que mostró una asociación más fuerte durante los primeros años y se atenuó gradualmente hacia el final del seguimiento (Happonen et al., 2008) . Por otra parte, en el segundo estudio, un estudio de seguimiento realizado en 6594 hombres y mujeres estadounidenses de 32-86 años, que participaron en la encuesta de nutrición y salud de EE.UU, el “*The first National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES I), se observó que el consumo de bebidas con cafeína, entre las que se incluía el café, se asoció con una menor mortalidad por enfermedades cardíacas entre las personas de 65 y más años (Greenberg et al., 2007). Nuestros resultados son consistentes con estos estudios ya que observamos un 62% menos de mortalidad por ECV entre los bebedores de café de más de una taza de café al día en comparación con los no bebedores de café a los seis años de seguimiento, y un 26% menos de mortalidad total, aunque el efecto para la mortalidad total no fue estadísticamente significativo. De forma similar a los

resultados del estudio finlandés, la asociación que encontramos para la mortalidad por ECV fue más fuerte y significativa durante los primeros 6 años y fue atenuada en el año 12 de seguimiento. Esta atenuación del efecto, puede deberse a diversos factores como un bajo número de personas disponibles al final del período de seguimiento del estudio, una dilución del efecto de regresión debido a los posibles cambios de la exposición (como por ejemplo, una reducción del consumo de café con la edad) o una clasificación errónea de la exposición, ya que el consumo de café se midió al inicio del estudio, lo que en conjunto, también puede causar una subestimación del efecto (Clarke et al., 1999; Happonen et al., 2008).

Por otra parte, los hallazgos del presente estudio están en línea con estudios previos que han mostrado que el consumo de café disminuye el riesgo de mortalidad por todas las causas en población general (Ding et al. 2015; Grosso et al., 2016; Gunter et al., 2017; Park et al., 2017) así como el realizado en población anciana (Happonen et al., 2008). El mecanismo del efecto del café en nuestra población anciana sobre la mortalidad total resulta complicado de establecer desde este estudio, aunque se ha sugerido que la cafeína y otros compuestos del café podrían tener propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes y actuar favorablemente sobre marcadores específicos de inflamación u otros con propiedades anticancerígenas (Grosso et al., 2017; Santos y Lima, 2016).

Además del efecto protector del consumo de café para la mortalidad por ECV, también es importante tener en cuenta la alta prevalencia del consumo observado en la población de edad avanzada de nuestro estudio. En este sentido, el 69.8% de nuestra población consumía algún tipo de café, siendo el 48.3%  $\leq 1$  taza diaria y el 21.5% presentaba un consumo de  $\geq 1$  taza diaria, aunque la cantidad de consumo de café, es menor en comparación al consumo observado en poblaciones ancianas del norte de Europa o estadounidenses (Greenberg et al., 2008; Happonen et al., 2008). Estos datos podrían ser relevantes de cara a las posibles recomendaciones que se puedan hacer sobre el consumo de café que de acuerdo a nuestros resultados y otros previos puede considerarse como una bebida segura para el consumo de los ancianos, no solo por su efecto beneficioso sino también porque no se observaron efectos nocivos para la mortalidad total o por cáncer.

Los mecanismos por los que el café puede reducir la mortalidad por ECV aún no están claros aunque pueden relacionarse con los beneficios antioxidantes de los compuestos presentes en el café aparte de la cafeína, por ejemplo, la reducción de la oxidación de LDL que interviene en el desarrollo de aterosclerosis (Grosso et al., 2017) o los compuestos fenólicos de café, como el ácido clorogénico que podría mejorar la

tolerancia a la glucosa, u otras sustancias como el magnesio o la trigonelina que mejoran la sensibilidad a la insulina (Santos y Lima, 2016). Desafortunadamente, nuestro estudio se basó en el análisis prospectivo de dos estudios transversales sin información sobre biomarcadores relacionados con el consumo de café. Con respecto al posible efecto carcinogénico de algunos compuestos de café señalados en algunos estudios, observamos un pequeño aumento en el riesgo de mortalidad por cáncer a los seis años de seguimiento, aunque no resultó estadísticamente significativo y puede deberse a un hecho casual. En cualquier caso, nuestro estudio tendría un tamaño de muestra reducido y potencia estadística limitada para la exploración de una asociación para cáncer total o cualquier tipo específico de cáncer. En cualquier caso, respecto a los posibles efectos nocivos del café para cáncer, el café se ha considerado a lo sumo como un potencial modificador del efecto en lugar de un factor de riesgo per se (Porta et al., 2003).

Con respecto al tipo de café, nuestro cuestionario incluyó dos preguntas específicas una para el café descafeinado y otra para el café con cafeína. Aunque observamos 30% y 32% menos de mortalidad por ECV así como un 6% y un 5% en relación a la mortalidad total para el consumo de café descafeinado o con cafeína, la asociación no fue estadísticamente significativa, aunque estos resultados van en la línea de otros estudios que han diferenciado por tipo de café (Ding et al., 2015; Gardener et al., 2013; Lopez-Garcia et al., 2008). Desafortunadamente, nuestro estudio tiene una potencia estadística limitada para obtener asociaciones significativas de esta magnitud por tipo y cantidad de café.

Antes de aceptar nuestros hallazgos, debemos considerar algunas limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, no pudimos controlar los posibles cambios en el consumo de café durante el periodo de seguimiento, y asumimos el consumo basal al inicio del estudio transversal y que el consumo de café en la población anciana es un hábito que había sido adoptado hace años y que era poco probable que cambiara a lo largo de los años. Además, estudios previos, han sugerido que una única evaluación del consumo de bebidas podría ser adecuada para evaluar el consumo habitual de café en el medio-largo plazo (Ding et al., 2015). En segundo lugar, una alta proporción de participantes reportó tener una o más enfermedades crónicas pre-existentes al inicio del estudio que podrían influir en el consumo de café y la mortalidad temprana; sin embargo, realizamos análisis con modelos que excluían las muertes en el primer año y ajustamos las principales enfermedades crónicas auto-referidas y las estimaciones del efecto prácticamente no se modificaron, aunque fueron menos precisas (datos no mostrados). Por último, el hecho de que los participantes fueran voluntarios podría haber producido algún sesgo de respuesta, aunque el consumo

entre los participantes en nuestro estudio fue similar al que se muestra en otros estudios con otra población anciana en la Comunidad Valenciana (Sotos-Prieto et al, 2010).

Por otra parte, nuestro estudio también presenta diversas fortalezas como por ejemplo, el uso de dos poblaciones relativamente homogéneas y bien definidas, de un área mediterránea en España, de la cual obtuvimos información de alta calidad sobre las características basales, los estilos de vida, la dieta y otros factores a través de una entrevista personal, siguiendo protocolos estándar y cuestionarios validados (Vioque y Quiles, 2004; Augood et al., 2004; Vioque, Torres, y Quiles, 2000; Vioque et al., 2007), y por lo tanto, pudimos obtener estimaciones ajustadas que hacen que la presencia de confusión sea menos probable. Además, la información sobre el consumo de café se recogió antes de que se produjera cualquier resultado, y por lo tanto, se evitó cualquier posible clasificación diferencial errónea del principal determinante. Sin embargo, antes de generalizar o inferir cualquier causalidad de nuestros resultados a una población de edad avanzada, debemos tener en cuenta que nuestro estudio fue observacional. Por lo tanto, antes de recomendar el café como una bebida segura en personas mayores, nuestros resultados deberían confirmarse en otras poblaciones ancianas, si es posible, en grandes estudios prospectivos de cohortes, recopilando información sobre los métodos de preparación del café, la cantidad y el tipo de café descafeinado y con cafeína.

Con todo ello, este estudio muestra que el consumo de más de una taza de café al día está asociado a una menor mortalidad por enfermedad cardiovascular en población de 65 y más años y que el consumo de café no presenta efectos nocivos para la mortalidad por todas las causas o para mortalidad por cáncer. Estos resultados son consistentes con los resultados de dos estudios previos realizados en población mayor, por lo que el consumo de café parece ser seguro en las personas mayores de 65 años y podría integrarse o recomendarse como parte de una dieta saludable. Además, dado que el consumo de café es muy prevalente en las personas de edad avanzada, se necesita más investigación en este grupo de población para confirmar estos hallazgos, así como para distinguir cualquier efecto diferencial que pueda presentar el consumo de café cafeinado y descafeinado.

## LIMITACIONES Y FORTALEZAS GENERALES DEL ESTUDIO

### LIMITACIONES

La principal limitación de este trabajo se debe a la naturaleza transversal de los estudios basales y que la ingesta de café sólo se pudo medir de forma basal en ambos estudios y por lo tanto, no se pudo establecer una temporalidad clara para las asociaciones del primer estudio y controlar la variación del consumo de café con el paso del tiempo para el segundo estudio, por tanto cualquier inferencia causal debe ser muy cauta. No obstante, como ya hemos comentado, el consumo de café es un hábito muy estable y muy extendido en la población adulta, especialmente en edades avanzadas y, que rara vez cambia con el paso del tiempo.

Por otra parte, debido al carácter observacional de este estudio también podría haber ocurrido algún tipo de sesgo de medición o clasificación errónea del consumo de café. Sin embargo, la medición del consumo de café se realizó a través de un CFA validado que presentó una buena reproducibilidad para el consumo de café total, cuyo coeficiente de correlación fue de 0.60. De esta manera, en el caso de que se hubiese producido una mala clasificación del consumo de café, el error sería de tipo no diferencial, por lo que en el caso de la presencia de este error en nuestro estudio, se tendería a subestimar las asociaciones encontradas en nuestra población.

Otro sesgo, que podría haberse producido como consecuencia de la participación voluntaria de los participantes, es el sesgo de respuesta, evitando por parte de los participantes contestar a ciertas preguntas y de esta manera afectar la validez de los resultados. No obstante, las preguntas fueron realizadas por entrevistadores previamente entrenados a través de cuestionarios estructurados y, este sesgo, suele producirse cuando los participantes evitan contestar sobre hábitos menos saludables como el consumo de tabaco o alcohol y cuando se estiman prevalencias y no tanto, para estimar efectos.

En los análisis realizados en este trabajo, hemos ajustado por un gran número de posibles factores confusores que pudieran producir errores en la estimación del efecto del consumo de café. A pesar de que no podemos descartar el efecto de alguna confusión residual por algún factor no medido, los modelos principales realizados en ambos trabajos se encuentran ajustados por todas aquellas variables descritas en la literatura que pueden ejercer un efecto confusor en relación al consumo de café. Además, debido a la presencia de una alta proporción de participantes con una o varias enfermedades crónicas que podrían influir en los resultados del estudio,

realizamos diferentes análisis estratificados y de sensibilidad, y las estimaciones del efecto no se modificaron prácticamente.

Por último, en relación a la representatividad de nuestra muestra de población de 65 y más años de edad, cabe decir, que los participantes de la Encuesta de Nutrición y Salud de la Comunidad Valenciana y los participantes de EUREYE-Spain fueron seleccionados de forma aleatoria a través del registro de población, seleccionando a la población de 65 y más años en ese momento e invitándolos a participar en cada uno de los estudios, por lo que aunque no podemos generalizar los resultados a la población general, los resultados y las estimaciones obtenidas no afectarían a la validez interna de este trabajo.

## **FORTALEZAS**

Nuestro estudio también presenta ciertas fortalezas. En primer lugar, este trabajo comprende dos poblaciones adultas representativas y bien definidas de población de 65 y más años, como la Encuesta de Nutrición y Salud y el Estudio EUREYE-Spain de un área mediterránea, como es la Comunidad Valenciana, de la cual pudimos obtener información sobre características personales, estilos de vida, dieta así como otros factores a través de entrevistas personales, con cuestionarios estructurados y validados que ha permitido obtener información de gran calidad contrastada y estudiar tanto el consumo de café, como otros resultados en diversos trabajos nacionales e internacionales. En este sentido, el contexto ideal para realizar esta investigación sería un estudio prospectivo de cohorte de amplia base poblacional que garantizara un periodo de seguimiento suficientemente prolongado. Sin embargo, el elevado coste y viabilidad del seguimiento podrían haber impedido su realización. Por lo que ambos estudios de carácter transversal incluidos en este estudio, brindan la oportunidad y la posibilidad de evaluar el estatus vital de los participantes a través fuentes estadísticas nacionales, lo que en última instancia ha permitido estimar la supervivencia a medio y largo plazo, con un coste asumible.

Por último, el consumo de café se recogió a través de un cuestionario de frecuencia de alimentos validado en esta población. El CFA, es un buen método de referencia para la evaluación de la dieta en la población adulta, ya que permite proporcionar información de la dieta de manera exhaustiva y global de cada uno de los participantes durante el año previo a la entrevista y no presenta tantas limitaciones como otros

métodos de evaluación dietética, como los registros dietéticos o recordatorios 24 horas, que suele ser menos representativos de la dieta habitual.





# ❖ CONCLUSIONES





## CONCLUSIONES

1. El consumo de café en nuestra población de 65 y más años de edad es muy prevalente. La prevalencia del consumo de café total fue del 70%, siendo del 38% bebedores de café con cafeína y el 32% bebedores de café descafeinado.
2. El consumo medio de café en nuestra población de 65 y más años, fue del 48% de una o menos de una taza al día, y del 22% de más de una taza diaria.
3. Los principales factores asociados al consumo de café, fueron el tabaco y el consumo de alcohol, principalmente para el café con cafeína.
4. Factores como la presencia de hipertensión y una mayor edad han mostrado ser factores asociados a un menor consumo de café con cafeína. Así como la diabetes, ha mostrado ser un factor asociado a un mayor consumo de café descafeinado.
5. El consumo total de café mostró una asociación inversa con la mortalidad total, aunque no alcanzó significación estadística. Estos resultados, son en parte consistentes con estudios previos realizados en población anciana que han mostrado una reducción del riesgo de muerte por todas las causas.
6. El consumo de más de una taza café al día globalmente considerado, se asoció a una reducción significativa del 62% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular a los seis años de seguimiento en población de 65 más años.
7. El consumo de café, no se asoció de forma significativa con la mortalidad total o por cáncer. Estos resultados son en gran medida consistentes con estudios previos, y por lo tanto, no hay razones para no considerar el consumo de café como seguro en las personas mayores y recomendarlo como parte de una dieta saludable.



# ❖ **IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA**





## IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA

Los resultados y conclusiones mostradas en la presente tesis doctoral presentan cierta relevancia desde el punto de vista de la Salud Pública.

Este trabajo ha aportado una información más completa y actual de la situación del consumo de café en población mediterránea de 65 y más años para la que existía escasa o nula información, mostrando que en torno al 70% de esta población consume café, ya sea cafeinado, descafeinado o de ambos tipos y, puesto que existe evidencia de los beneficios del consumo de café y su elevado consumo en esta población, los posibles efectos en salud del consumo de café deberían seguir siendo estudiados en esta población.

Además, se han descrito aquellos factores asociados al consumo del café cafeinado y descafeinado, como el consumo de tabaco y alcohol, por lo que en este sentido, estos datos son de gran relevancia debido a la escasa evidencia disponible en población adulta y de cara a aquellos parámetros que deberían tenerse en cuenta en la realización de posibles investigaciones futuras.

Los datos presentados en esta tesis doctoral han mostrado que el consumo de café no presenta efectos nocivos en la mortalidad total y la mortalidad por cáncer en población de 65 y más años, así como que el consumo de más de una taza diaria de café reduce la mortalidad cardiovascular en esta población. La posibilidad de difundir los resultados obtenidos entre los profesionales sanitarios que se encargan del cuidado y la asistencia de esta población como geriatras, médicos de atención primaria o profesional de enfermería o dietistas-nutricionistas pueden contribuir positivamente a la hora de indicar un consejo nutricional adecuado, evitando la recomendación tradicional de suprimir el consumo de café total y cafeinado de la dieta de la población anciana con la presencia de alguna enfermedad crónica. Asimismo, la evidencia disponible del consumo de café en esta población podría suponer la puesta en marcha de estrategias adicionales como de educación para la salud ofreciendo mayor información sobre los posibles beneficios del consumo de café en población de edad avanzada.

Finalmente, como decíamos anteriormente, este trabajo muestra que el consumo de café no tiene efectos nocivos para la mortalidad en la población anciana, y por lo tanto, el consumo de café parece ser seguro para las personas mayores y puede integrarse como parte de una dieta saludable. Dado que el consumo de café es muy frecuente en personas de edad avanzada, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos así como prestar una mayor atención al consejo nutricional en relación al café.



# ❖ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abellán-García, A., Ayala-García, A., Pujol-Rodríguez, R. 2017. "Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos". Informes de Envejecimiento en red 15. Madrid. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- Agricultural Research Service, US Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 25. [http://www.ars.usda.gov/Main/site\\_main.htm?modecode=12-35-45-00](http://www.ars.usda.gov/Main/site_main.htm?modecode=12-35-45-00).
- Augood, CA., Vingerling, JR., de Jong PT., Chakravarthy U., Seland J., Soubrane G., Tomazzoli L., et al. 2006. "Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE)". *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)* 124 (4): 529-35. <https://doi.org/10.1001/archopht.124.4.529>.
- Augood, CA., Fletcher, A., Bentham, G., Chakravarthy, U., de Jong, PT., Rahu, M., Seland, J., et al. 2004. "Methods for a Population-Based Study of the Prevalence of and Risk Factors for Age-Related Maculopathy and Macular Degeneration in Elderly European Populations: The EUREYE Study". *Ophthalmic Epidemiology* 11 (2): 117-29.
- Bakuradze, T., Boehm, N., Janzowski, C., Lang, R., Hofmann, T., Stockis, JP., Albert, FW., et al. 2011. "Antioxidant-Rich Coffee Reduces DNA Damage, Elevates Glutathione Status and Contributes to Weight Control: Results from an Intervention Study". *Molecular Nutrition & Food Research* 55 (5): 793-97. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100093>.
- Bravi, F., Tavani, A., Bosetti, C., Boffetta, P., La Vecchia, C., 2017. "Coffee and the Risk of Hepatocellular Carcinoma and Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies" 26 (5): 368-77. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000252>.
- Buckland, G., González, CA., Agudo, A., Vilardell, M., Berenguer, A., Amiano, P., Ardanaz, E., et al. 2009. "Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study". *American Journal of Epidemiology* 170 (12): 1518-29. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp282>.

- Butt, MS., y Sultan, MT. 2011. "Coffee and Its Consumption: Benefits and Risks". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 51 (4): 363-73. <https://doi.org/10.1080/10408390903586412>.
- Cagliani, LR., Pellegrino, G., Giugno, G., Consonni, R., 2013. "Quantification of Coffea Arabica and Coffea Canephora Var. Robusta in Roasted and Ground Coffee Blends". *Talanta* 15 (106): 169-73. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.12.003>.
- Cai, L., D. Ma, D., Zhang, Z., Liu,Z., Wang, P.,. 2012. "The Effect of Coffee Consumption on Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *European Journal of Clinical Nutrition*. 66 (8): 872-77. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.68>.
- Caini, S., Cattaruzza, MS., Bendinelli, B., Tosti, G., Masala, G., Gnagnarella, P., Assedi, M., Stanganelli, I., Palli, D. and Gandini, S. 2016. "Coffee, Tea and Caffeine Intake and the Risk of Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of the Literature and Meta-Analysis". *European Journal of Nutrition* 56 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1253-6>.
- Cano-Marquina, A., Tarín, J., and Cano, A. 2013. "The impact of coffee on health". *Maturitas* 75 (1): 7-21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.002>.
- Caprioli, G., Cortese, M., Maggi, F., Minnetti, C., Odello, L., Sagratini, G., and Vittori, S. 2014. "Quantification of Caffeine, Trigonelline and Nicotinic Acid in Espresso Coffee: The Influence of Espresso Machines and Coffee Cultivars". *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 65 (4): 465-69. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.873890>.
- Clarke, R., Shipley, M., Lewington, S., Youngman, L., Collins, R., Marmot, M., and Peto, R. 1999. "Underestimation of Risk Associations Due to Regression Dilution in Long-Term Follow-up of Prospective Studies". *American Journal of Epidemiology* 150 (4): 341-53.
- Cornelis, MC., and El-Sohehy, A. 2007. "Coffee, Caffeine, and Coronary Heart Disease". *Current Opinion in Lipidology* 18 (1): 13-19. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3280127b04>.

- Costa, J., Lunet, n., Santos, C., Santos, J., y Vaz-Carneiro, A. 2010. "Caffeine Exposure and the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies". *Journal of Alzheimer's Disease*: 20 (1): 221-38. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091525>.
- Crippa, A., Discacciati, A., Larsson, SC., Wolk, A., y Orsini, N. 2014. "Coffee Consumption and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis". *American Journal of Epidemiology* 180 (8): 763-75. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu194>.
- Crozier, TW., M., Stalmach,A., Lean, ME., and Crozier, A. 2012. "Espresso Coffees, Caffeine and Chlorogenic Acid Intake: Potential Health Implications". *Food & Function* 3 (1): 30-33. <https://doi.org/10.1039/c1fo10240k>.
- Van Dijk, AE., Olthof, MR., Meeuse, JC., Seebus, E., Heine, RJ., y van Dam, RM. 2009. "Acute Effects of Decaffeinated Coffee and the Major Coffee Components Chlorogenic Acid and Trigonelline on Glucose Tolerance". *Diabetes Care* 32 (6): 1023-25. <https://doi.org/10.2337/dc09-0207>.
- Ding, M., Bhupathiraju, SN., Chen, M., van Dam, RM., and Hu, FB. 2014. "Caffeinated and Decaffeinated Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis". *Diabetes Care* 37 (2): 569-86. <https://doi.org/10.2337/dc13-1203>.
- Ding, M., Bhupathiraju, SN., Satija,A., van Dam, RM., and Hu, FB. 2014. "Long-Term Coffee Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies". *Circulation* 129 (6): 643-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005925>.
- Ding, M., Satija,A., Bhupathiraju, SN., Hu, y., Sun, q., Han, J., Lopez-Garcia, E., Willett, W., van Dam, RM., and Hu, FB. 2015. "Association of Coffee Consumption with Total and Cause-Specific Mortality in Three Large Prospective Cohorts". *Circulation* 132 (24): 2305-15. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/11/10/CIRCULATIONAHA.115.01734>

- Ferk, F., Huber, WW., Grasl-Kraupp, B., Speer, K., Buchmann, S., Bohacek, R., Mišák, M., Edelbauer, L., Knasmüller, S. 2014. "Protective Effects of Coffee against Induction of DNA Damage and Pre-Neoplastic Foci by Aflatoxin B<sub>1</sub>". *Molecular Nutrition & Food Research* 58 (2): 229-38. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300154>.
- Freedman, ND., Park, Y., Abnet, CC., Hollenbeck, AR., Sinha R. 2012. "Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality". *New England Journal of Medicine* 366 (20): 1891-1904. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112010>.
- Ganguly, P., and Alam, SF. 2015. "Role of Homocysteine in the Development of Cardiovascular Disease". *Nutrition Journal* 14 (6): 14. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>.
- Gardener, H., Rundek, T., Wright, CB., Elkind, MS., Sacco, RL. 2013. "Coffee and Tea Consumption Are Inversely Associated with Mortality in a Multiethnic Urban Population". *The Journal of Nutrition* 143 (8): 1299-1308. <https://doi.org/10.3945/jn.112.173807>.
- Godos, J., Pluchinotta, FR., Marventano, S., Buscemi, S., Li, Volti G., Galvano, F., Grosso, G. 2014. "Coffee Components and Cardiovascular Risk: Beneficial and Detrimental Effects". *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 65 (8): 925-36. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.940287>.
- Gökçen, BB, Şanlıer N. 2017. "Coffee Consumption and Disease Correlations". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1369391>.
- Greenberg, JA., Chow, G., and Ziegelstein, RC. 2008. "Caffeinated Coffee Consumption, Cardiovascular Disease, and Heart Valve Disease in the Elderly (from the Framingham Study)". *The American Journal of Cardiology* 102 (11): 1502-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.046>.
- Greenberg, JA., Dunbar, CC., Schnoll, R., Kokolis, R., Kokolis S., Kassotis J. 2007. "Caffeinated Beverage Intake and the Risk of Heart Disease Mortality in the Elderly: A Prospective Analysis". *The American Journal of Clinical Nutrition* 85 (2): 392-98.

- Gross, G., Jaccaud, E., and Huggett, AC. 1997. "Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews". *Food and Chemical Toxicology* 35 (6): 547-54. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(96\)00123-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(96)00123-8).
- Grosso, G., Stepaniak, U., Polak, M., Micek, A., Topor-Madry, R., Stefler, D., Szafraniec, K., Pajak, A. 2016. "Coffee Consumption and Risk of Hypertension in the Polish Arm of the HAPIEE Cohort Study". *European Journal of Clinical Nutrition* 70 (1): 109-15. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.119>.
- Grosso, G., Godos, J., Galvano, F., Giovannucci, EL. 2017. "Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review". *Annual Review of Nutrition* 37: 131-56. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064941>.
- Grosso, G., Marventano, S., Galvano, F., Pajak, A., and Mistretta, A. 2014. "Factors Associated with Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population: Role of Caffeinated Beverages". *Journal of Epidemiology* 24 (4): 327-33.
- Grosso, G., Micek, A., Godos, J., Sciacca, S., Pajak, A., Martínez-González, MA., Giovannucci, EI., and Galvano, F. 2016. "Coffee Consumption and Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality in Smokers and Non-Smokers: A Dose-Response Meta-Analysis". *European Journal of Epidemiology* 31 (12): 1191-1205. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0202-2>.
- Grosso, G., Stepaniak, U., Micek, A., Stefler, D., Bobak, M., and Pajak, A. 2016. "Coffee Consumption and Mortality in Three Eastern European Countries: Results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial Factors In Eastern Europe) Study". *Public Health Nutrition* 20 (1): 82-91. <https://doi.org/10.1017/S1368980016001749>.
- Gunter, MJ., Murphy, N., Cross, AJ., Dossus, L., Dartois, L, Fagherazzi, G., Kaaks, R., et al. 2017. "Coffee Drinking and Mortality in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study". *Annals of Internal Medicine* 167: 236-47. <https://doi.org/10.7326/M16-2945>.

- Happonen, P., Läärä, E., Hiltunen, L., Luukinen, H. 2008. "Coffee Consumption and Mortality in a 14-Year Follow-up of an Elderly Northern Finnish Population". *The British Journal of Nutrition* 99 (6): 1354-61. <https://doi.org/10.1017/S0007114507871650>.
- Hewlett, P., and Smith, A. 2006. "Correlates of Daily Caffeine Consumption". *Appetite* 46 (1): 97-99. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2005.10.004>.
- Higdon, JV., and Frei, B. 2006. "Coffee and Health: A Review of Recent Human Research". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 46 (2): 101-23. <https://doi.org/10.1080/10408390500400009>.
- Higgins, JP., Thompson, SG., Deeks, JJ., Altman, DG. 2003. "Measuring Inconsistency in Meta-Analyses". *BMJ (Clinical Research Ed.)* 327 (7414): 557-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
- Je, Y., and Giovannucci, E. 2014. "Coffee Consumption and Total Mortality: A Meta-Analysis of Twenty Prospective Cohort Studies". *The British Journal of Nutrition* 111 (7): 1162-73. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003814>.
- Jee, SH., He, J., Appel, LJ., Whelton, PK., Suh, I., Klag, MJ. 2001. "Coffee Consumption and Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials". *American Journal of Epidemiology* 153 (4): 353-62.
- Jick, H., Miettinen, OS., Neff, RK., Shapiro, S., Heinonen, OP., Slone, D. and Boston University Medical Center the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. 1973. "Coffee and Myocardial Infarction". *New England Journal of Medicine* 289 (2): 63-67. <https://doi.org/10.1056/NEJM197307122890203>.
- Jin, UH., Lee, JY., Kang, SK., Kim, JK., Park, WH., Kim, JG., Moon, SK., Kim, CH. 2005. "A Phenolic Compound, 5-Caffeoylquinic Acid (Chlorogenic Acid), Is a New Type and Strong Matrix Metalloproteinase-9 Inhibitor: Isolation and Identification from Methanol Extract of *Euonymus Alatus*". *Life Sciences* 77 (22): 2760-69. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.02.028>.

- Krakauer, T. 2002. "The Polyphenol Chlorogenic Acid Inhibits Staphylococcal Exotoxin-Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines". *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 24 (1): 113-19. <https://doi.org/10.1081/IPH-120003407>.
- Lee, C. 2000. "Antioxidant Ability of Caffeine and Its Metabolites Based on the Study of Oxygen Radical Absorbing Capacity and Inhibition of LDL Peroxidation". *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 295 (1-2): 141-54.
- Lee, KJ., and Jeong HG. 2007. "Protective Effects of Kahweol and Cafestol against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress and DNA Damage". *Toxicology Letters* 173 (2): 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.06.008>.
- LeGrady, D., Dyer, AR., Shekelle, RB., Stamler, J., Liu, K, Paul, O., Lepper, M., and Shryock, AM. 1987. "Coffee Consumption and Mortality in the Chicago Western Electric Company Study". *American Journal of Epidemiology* 126 (5): 803-12.
- Lieberman, HR., Stavinoha, T., McGraw, S., White, A., Hadden, L., Marriott, BP. 2012. "Caffeine Use among Active Duty US Army Soldiers". *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 112 (6): 902-12, 912.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2012.02.001>.
- Liu, H., Hu, GH., Wang, XC., Huang, TB., Xu, L., Lai, P., Guo, ZF., Xu, YF. 2015. "Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies". *Nutrition and Cancer* 67 (3): 392-400. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.1004727>.
- Liu, J., Sui, X., Lavie, CJ., Hebert, JR., Earnest, CP., Zhang, J., Blair, SN. 2013. "Association of Coffee Consumption with All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality". *Mayo Clinic Proceedings* 88 (10): 1066-74. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.020>.
- Löf, M., Sandin, S., Yin, L., Adami, HO., Weiderpass, E. 2015. "Prospective Study of Coffee Consumption and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality in Swedish Women". *European Journal of Epidemiology* 30 (9): 1027-34. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0052-3>.

- Lofffield, E., Freedman, ND., Graubard, BI., Guertin, KA., Black, A., Huang, WY., Shebl, FM., Mayne, ST., Sinha, R. 2015. "Association of Coffee Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality in a Large US Prospective Cohort Study". *American Journal of Epidemiology* 182 (12): 1010-22. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv146>.
- Loomis, D., Guyton, KZ., Grosse, Y, Lauby-Secretan, B, El Ghissassi, F, Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., Straif, K.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2016. "Carcinogenicity of Drinking Coffee, Mate, and Very Hot Beverages". *The Lancet Oncology* 17 (7): 877-78. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30239-X).
- Lopez-Garcia, E., van Dam, RB., Li, TY., Rodriguez-Artalejo, F., and Hu, FB. 2008. "The Relationship of Coffee Consumption with Total and Disease-Specific Mortality: a Cohort Study". *Annals of internal medicine* 148 (12): 904-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958951/>.
- Mahoney, CR., Giles, GE., Marriott, BP., Judelson, DA., Glickman, EL., Geiselman, PJ, Lieberman, HR. 2018. "Intake of Caffeine from All Sources and Reasons for Use by College Students". *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, abril. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.004>.
- Malerba, S., Turati, F., Galeone, C., Pelucchi, C., Verga, F., La Vecchia, C., Tavani, A. 2013. "A Meta-Analysis of Prospective Studies of Coffee Consumption and Mortality for All Causes, Cancers and Cardiovascular Diseases". *European Journal of Epidemiology* 28 (7): 527-39. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9834-7>.
- McCusker, RR., Goldberger, BA. and Cone, EJ. 2003. "Caffeine Content of Specialty Coffees". *Journal of Analytical Toxicology* 27 (7): 520-22. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2018. «Informe del Consumo Alimentario en España 2017». Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016. «Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Informe anual del Sistema Nacional de Salud». 2016.

- National Coffee Association of U.S.A. 2017. "Coffee Drinking trends survey". New York: The National Coffee Association. <http://www.ncausa.org/Industry-Resources/Market-Research/National-Coffee-Drinking-Trends-Report>.
- Navarro, AM., Martinez-Gonzalez, MA., Gea, A., Ramallal, R., Ruiz-Canela, M., y Toledo, E. 2017. "Coffee Consumption and Risk of Hypertension in the SUN Project". *Clinical Nutrition* 14 (17). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.009>.
- Nilsson, LM., Winkvist, A., Brustad, M., Jansson, JH., Johansson, I., Lenner, P., Lindahl, B., Van Guelpen, B. 2012. "A Traditional Sami Diet Score as a Determinant of Mortality in a General Northern Swedish Population". *International Journal of Circumpolar Health* 71 (0): 1-12. <https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18537>.
- Niseteo, T., Komes, D., Belščak-Cvitanović, A., Horžić, D., Budeč, M. 2012. "Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition". *Food Chemistry* 134 (4): 1870-77. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.095>.
- Noordzij, M., Uiterwaal, CS., Arends, LR., Kok, FJ., Grobbee, DE., Geleijnse, JM. 2005. "Blood Pressure Response to Chronic Intake of Coffee and Caffeine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Journal of Hypertension* 23 (5): 921-28.
- Nunes, BP., Flores, TR., Mielke, GI., Thumé, E., Facchini, LA.. 2016. "Multimorbidity and Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Archives of Gerontology and Geriatrics* 67: 130-38. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>.
- Palatini, P., Fania, C., Mos, L., Garavelli, G., Mazzer, A., Cozzio, S., Saladini, F., Casiglia, E. 2016. "Coffee consumption and risk of cardiovascular events in hypertensive patients. Results from the HARVEST". *International Journal of Cardiology* 212: 131-37. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.006>.
- Palma I, Farran A, y Cantós D. 2008. "Tablas de Composición de Alimentos Por Medidas Caseras de Consumo Habitual En España". *Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietética (CESNID)*. Primera. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana.

- Pandejpong, D., Paisansudhi, S., and Udompunthurak, S. 2014. "Factors Associated with Consumption of Caffeinated-Beverage among Siriraj Pre-Clinical Year Medical Students, A 2-Year Consecutive Survey". *Journal of the Medical Association of Thailand* 97 (3): 189-196.
- Park, S., Freedman, ND., Haiman, CA., Le Marchand, L., Wilkens, LR., and Setiawan VW. 2017. "Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality Among Nonwhite Populations". *Annals of Internal Medicine* 167 (4): 228-35. <https://doi.org/10.7326/M16-2472>.
- Penolazzi, B., Natale, V., Leone, L., and Russo, PM. 2012. "Individual Differences Affecting Caffeine Intake. Analysis of Consumption Behaviours for Different Times of Day and Caffeine Sources". *Appetite* 58 (3): 971-77. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.02.001>.
- Poole, R., Kennedy, OJ., Roderick, P., Fallowfield, JA., Hayes, PC., Parkes, J. 2017. "Coffee Consumption and Health: Umbrella Review of Meta-Analyses of Multiple Health Outcomes". *BMJ* 359: 5024. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5024>.
- Porta, M., Vioque, J., Ayude, D., Alguacil, J., Jariod, M., Ruiz, L., and Murillo, JA. 2003. "Review: Coffee Drinking: The Rationale for Treating It as a Potential Effect Modifier of Carcinogenic Exposures". *European Journal of Epidemiology* 18 (4): 289-98. <https://doi.org/10.1023/A:1023700216945>.
- Saito, E., Inoue, M., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., Iwasaki, M., Sasazuki, S., Noda, M., Iso, H., Tsugane, S. 2015. "Association of Coffee Intake with Total and Cause-Specific Mortality in a Japanese Population: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study". *The American Journal of Clinical Nutrition* 101 (5): 1029-37. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.104273>.
- Salinas-Vargas, ME., and Cañizares-Macías, MP. 2014. "On-Line Solid-Phase Extraction Using a C<sub>18</sub> Minicolumn Coupled to a Flow Injection System for Determination of Caffeine in Green and Roasted Coffee Beans". *Food Chemistry* 147 (marzo): 182-88. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.09.134>.

- Santos, RM, and Lima, DR. 2016. "Coffee Consumption, Obesity and Type 2 Diabetes: A Mini-Review". *European Journal of Nutrition* 55 (4): 1345-58. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1206-0>.
- Silva, JA., Borges, N., Santos, A., and Alves, A. 2012. "Method Validation for Cafestol and Kahweol Quantification in Coffee Brews by HPLC-DAD". *Food Analytical Methods* 5 (6): 1404-10. <https://doi.org/10.1007/s12161-012-9387-5>.
- Sofi, F., Abbate, R., Gensini, GF., and Casini, A. 2010. "Accruing Evidence on Benefits of Adherence to the Mediterranean Diet on Health: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis",. *American Journal of Clinical Nutrition* 92 (5): 1189-96. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29673>.
- Sotos-Prieto, M., Carrasco, P., Sorlí, JV., Guillén, M., Guillém-Sáiz, P., Quiles, L., and Corella, D. 2010. "Coffee and tea consumption in a high cardiovascular risk Mediterranean population". *Nutrición Hospitalaria* 25 (3): 388-93.
- Sugiyama, K., Kuriyama, S., Akhter, M., Kakizaki, M., Nakaya, N., Ohmori-Matsuda, K., Shimazu, T., et al. 2010. "Coffee Consumption and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Japanese Women". *The Journal of Nutrition* 140 (5): 1007-13. <https://doi.org/10.3945/jn.109.109314>.
- Tamakoshi, A., Lin, Y., Kawado, M., Yagyu, K., Kikuchi, S., Iso, H; JACC Study Group. 2011. "Effect of Coffee Consumption on All-Cause and Total Cancer Mortality: Findings from the JACC Study". *European Journal of Epidemiology* 26 (4): 285-93. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9548-7>.
- Vandenbroucke, JP., Kok, FJ., van 't Bosch, G., van den Dungen, PJ., van der Heide-Wessel, C., van der Heide, RM. 1986. "Coffee Drinking and Mortality in a 25-Year Follow Up". *American Journal of Epidemiology* 123 (2): 359-61.
- Vioque, J. and Gonzalez, L. 1991. "Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results)". *Eur J Cancer Prev* 1: 19-20.
- Vioque, J. and Quiles, J. 2003. "*Encuesta de nutrición y salud de la Comunidad Valenciana*". Alicante. Universidad Miguel Hernández.

- Vioque, J., Weinbrenner, T., Asensio, L., Castelló, A., Young, IS., and Fletcher, A. 2007. "Plasma Concentrations of Carotenoids and Vitamin C Are Better Correlated with Dietary Intake in Normal Weight than Overweight and Obese Elderly Subjects". *The British Journal of Nutrition* 97 (5): 977-86. <https://doi.org/10.1017/S0007114507659017>.
- Vioque, J., Torres, A., and Quiles, J. 2000. "Time Spent Watching Television, Sleep Duration and Obesity in Adults Living in Valencia, Spain". *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 (12): 1683-88.
- Weinbrenner, T., Vioque, J., Barber, X., and Asensio, L. 2006. "Estimation of Height and Body Mass Index from Demi-Span in Elderly Individuals". *Gerontology* 52 (5): 275-81. <https://doi.org/10.1159/000094608>.
- World Health Organisation. 2015. «Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud». <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>.
- World Health Organisation. 2017. "Enfermedades no transmisibles». <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>.
- Willett, W.C., Sampson, L., Stampfer, MJ., Rosner, B., Bain, C., Witschi, J., Hennekens, CH and Speizer, FE. 1985. "Reproducibility and Validity of a Semiquantitative Food Frequency Questionnaire". *American Journal of Epidemiology* 122 (1): 51-65.
- Wu, L., Sun, D. and He, Y. 2017. "Coffee Intake and the Incident Risk of Cognitive Disorders: A Dose-Response Meta-Analysis of Nine Prospective Cohort Studies" 36 (3): 730-36. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.05.015>.
- Yamagata, K. 2018. "Do Coffee Polyphenols Have a Preventive Action on Metabolic Syndrome Associated Endothelial Dysfunctions? An Assessment of the Current Evidence". *Antioxidants* .7 (2). <https://doi.org/10.3390/antiox7020026>.

- Yew, YW., Lai, YC., and Schwartz, RA. 2016. "Coffee Consumption and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies". *American Journal of Clinical Dermatology* 17 (2): 113-23. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0165-1>.
- Yu, X., Bao, Z., Zou, J and Dong, J. 2011. "Coffee Consumption and Risk of Cancers: A Meta-Analysis of Cohort Studies". *BMC Cancer* 15 (11): 96. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-96>.
- Zhang, C., Linforth, R., and Fisk, ID. 2012. "Cafestol extraction yield from different coffee brew mechanisms". *Food Research International* 49 (1): 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.06.032>.
- Zhao, Y., Wang, J., Balleve, O., Luo, H., and Zhang, W . 2012. "Antihypertensive Effects and Mechanisms of Chlorogenic Acids". *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension* 35 (4): 370-74. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.195>.
- Zhou, Q., Luo, ML., Li, H., Li, M. and Zhou, JG. 2015. "Coffee Consumption and Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies". *Scientific Reports* 5: 13410. <https://doi.org/10.1038/srep13410>.
- Zulli, A., Smith, RM., Kubatka, P., Novak, J., Uehara, Y., Loftus, H., Qaradakh, T, et al. 2016. "Caffeine and Cardiovascular Diseases: Critical Review of Current Research". *European Journal of Nutrition* 55 (4): 1331-43. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1179-z>.



# ❖ ANEXOS





## ANEXOS

### ANEXO 1. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTARIA UTILIZADO EN LA ENCUESTA DE NUTRICIÓN Y SALUD DE LA COMUNIDAD VALENCIANA.

I. LACTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)									
2. Leche descremada (1 vaso, 200cc)									
3. Leche condensada (1 cucharada)									
4. Yogurt (Uno, 125 gramos)									
5. Requesón, cuajada, queso blanco o fresco (100g)									
6. Queso cremoso o en porciones (Una porción)									
7. Queso curado o semicurado: Manchego (1 trozo, 50 g)									
8. Natillas, flan, pudding (uno)									
9. Helados (1 cucharada, vaso o bola)									
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
10. Huevos de gallina (uno)									
11. Pollo con piel (1 plato o pizza)									
12. Pollo sin piel (1 plato o pizza)									
13. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato o pizza)									
14. Carne de caza: conejo, adormit, pato (1 plato)									
15. Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 plato)									
16. Visceras: callos, sésos, mollejas (1 ración, 100 g)									
17. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela (1 ración, 50g)									
18. Salchichas y similares (una mediana)									
19. Pato, filetes (media ración, 50 g)									
20. Hamburguesa (una, 100 g)									
21. Tocino, bacon, panceta (2 lonchas, 50 g)									
22. Pescado frito sañado (un plato o ración)									
23. Pescado hervido o plancha: merluza, lenguado, sardinas, atún. (1 ración)									
24. Pescados en salazón: bacalao, anchoas (media ración, 50 g)									
25. Pescados en conservas: atún, sardinas, arenques (1 lata)									
26. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)									
27. Calamares, pulpo (1 ración, 100 g)									
28. Marisco: gambas, langosta y similares (1 ración, 100 g)									

(Si no se especifica, los platos para carnes y pescado son de tamaño mediano)

III. VERDURAS Y LEGUMBRES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
29. Espinacas cocinadas (1 plato)									
30. Col, coliflor, broccolis cocinadas (1 plato)									
31. Lechuga, endivia, escarola (1 plato)									
32. Tomates (uno mediano)									

III. VERDURAS Y LEGUMBRES (Continuación)	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ al día
33. Cebolla (una mediana)									
34. Zanahoria, calabaza (uno o plato pequeño)									
35. Judías verdes cocinadas (1 plato)									
36. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)									
37. Pimientos (uno)									
38. Espárragos (una ración o plato)									
39. Champiñones, setas (1 plato)									
40. Legumbres cocinadas: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)									
41. Guisantes cocinados (1 plato)									
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
42. Naranjas, pomelo, mandarinas (Una)									
43. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)									
44. Piñero (uno)									
45. Manzana, pera (una mediana)									
46. Fresas (1 plato o taza de postre)									
47. Cerezas (1 plato o taza de postre)									
48. Melocotón, albaricoques (uno mediano)									
49. Higos frescos (uno)									
50. Sandía, melón (1 tajada o pala, mediana)									
51. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)									
52. Acelunas (tapa o plato pequeño, aprox. 15 unidades pequeñas)									
53. Frutas en almíbar: melocotón, peras, piña (2 mitades o rodajas)									
54. Frutos secos: piñones, almendras, cacahuetes, avellanas (1 plato o bolsita pequeña)									
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
55. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de molde, 60 g)									
56. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de molde)									
57. Picos, roscos y similares (una unidad, 3,5 g)									
58. Patatas fritas (1 ración, 90 g)									
59. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)									
60. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)									
61. Arroz cocinado (1 plato mediano)									
62. Pastas: espagueti, macarrones y similares (1 plato)									
VI. ACEITES Y GRASAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
63. Aceite de oliva (1 cucharada)									
64. Otros aceites vegetales: girasol, maíz, soja (1 cucharada)									
65. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
66. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									
67. Mantequilla (de cerdo) añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)									

Para cada alimento, marcar la casilla apropiada para su consumo medio durante el año pasado. Por ejemplo si toma una cucharada de mermelada cada dos días, entonces debe marcar la casilla "2-4 veces por semana"

VII. DULCES Y PASTELEROS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
68. Galletas tipo María (1 galleta)									
69. Galletas con chocolate (1 galleta doble)									
70. Croissant, donuts (uno)									
71. Magdalena, bizcocho (uno)									
72. Pastries, torta (unidad o trozo mediano)									
73. Churros (masa frita), 1 ración									
74. Chocolate, bombones (una barra o dos bombones, 30 g)									
75. Chocolate en polvo y similares (1 cucharada)									
VIII. BEBIDAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
76. Vino blanco, tinto ó rosado (1 vaso, 125 cc)									
77. Cerveza (una caña o botellín 15, 200 cc)									
78. Brandy, ginebra, ron, whiskey, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)									
79. Refrescos con gas: cola, naranja, limón (ej. cocacola, fanta, etc) (Uno, 250 cc)									
80. Zumo de frutas envasado (1 lata pequeña ó vaso, 200 cc)									
81. Café (1 taza)									
82. Café descafeinado (1 taza)									
83. Té (1 taza)									
IX. PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y MISCELANEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6+ por dia
84. Croquetas (una)									
85. Pálitos ó delicias de pescado fritos (una unidad)									
86. Sopes y cromas de queso (1 plato)									
87. Mayonesa (1 cucharada)									
88. Salsa de tomate (media taza)									
89. Pícares: tabasco, pimienta, guindilla (1/2 cucharadita)									
90. Sal (1 pizca ó pellizo con dos dedos)									
91. Ajo (1 diente)									
92. Mermeladas, miel (1 cucharada)									
93. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)									



## ANEXO 2. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTARIA UTILIZADO EN EL ESTUDIO EUREYE EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.

ALIMENTOS Y CANTIDADES		MEDIA DEL ÚLTIMO AÑO								
		Nunca o <1 mes	1-3 por mes	1/semana	2-4 /semana	5-6 /semana	1 / día	2-3 / día	4-5 / día	6+ / día
<b>A. CARNE</b> (Si no se especifica, ración normal)										
1	Vaca: asada, filete, picada, estofada o cazuela (125-175 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Cerdo: asado, chuletas, estofado o tajadas (125-175 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Cordero: asado, chuletas o estofado (125-175 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Pollo u otra ave corral, con piel (1 pieza, 125 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Pollo u otra ave corral, sin piel (1 pieza, 125 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Tocino, bacon (2 lonchas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Jamón (2 lonchas, 30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Carne preparada: carnes de cerdo o ternera en conservas, salchichas, salami (1 pieza o 2 lonchas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Savoury pies e.g. meat pie, pork pie, pasties, steak & kidney pies, sausage rolls (NI only) (1 piece)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Hígado, paté de hígado, salchicha de hígado	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Hamburguesa, hamburguesa de ternera (Una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Blood sausages, blood pudding (ET only) (1 piece)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Meat jelly (ET only) (50 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Horse meat (IT, FR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Bird meat (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Ternera (un plato o ración mediana)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	Carne de caza: conejo, codorniz, pato	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Callos, sesos, mollejas (Una ración, 100 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Goat meat (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>B. PESCADO</b> (ración normal, 100-125 g)										
1	Pescado frito rebozado, croquetas de pescado, pasteles pescado	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Pescado frito en aceite oliva	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Otros pescados blancos a la parrilla, hervidos o al horno ej. bacalao, emperador, lenguado, fletán	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Pescado azul, fresco o enlatado ej. caballa, arenques ahumados, atún, salmón, sardinas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Marisco ej. cangrejo, gambas, langosta	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Huevas de pescado	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Mejillones, almejas, ostras	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Calamares, pulpo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>C. PAN Y GALLETAS SALADAS</b> (1 rebanada o 1 pieza)										
1	Pan blanco y panecillos* (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

2	Pan cereales y panecillos*, pan integral y panecillos (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Speciality bread*: ciabatta (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Speciality bread*: rye bread (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Speciality bread*: unleavened barley bread/ griddlebread (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Speciality bread*: crispbread (NW only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Speciality bread*: pitta bread (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Speciality bread*: potato bread (NI only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Speciality bread*: soda bread (NI only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Galletas de soda*, galletas queso*, galletas trigo , picos de trigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>D. CEREALES</b>										
1	Cereales desayuno, ej. cornflakes, muesli, avena, (1 tazón). <i>Por favor especificar:</i>									
1	.....	1	2	3	4	5	6	7	8	9
a	.....	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1										
b										
2	Polenta (IT only) (medium serving)	1	2	3	4	5	6	7	8	9



ALIMENTOS Y CANTIDADES		MEDIA DEL ÚLTIMO AÑO								
		Nunca o <1 mes	1-3 por mes	1 por semana	2-4/semana	5-6 /semana	1/día	2-3/día	4-5/día	6+/día
<b>E. PATATAS, ARROZ Y PASTA</b> (si no se especifica, ración normal)										
1	Patatas: hervida, puré , entera con piel, asada, ensalada (1 plato/taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Patatas fritas en aceite vegetal	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Bolsa patatas fritas o similares (bolsa pequeña, 25-30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Arroz blanco (1 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Brown rice (not SP, ET) (1 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Lasagne, mousakka (not NW, SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Pasta blanca o verde: espaguetis, macarrones, fideos (1 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Wholemeal pasta (dried or fresh) (not SP, ET) (1 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Pizza (1 porción)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>F. PRODUCTOS LÁCTEOS</b>										
1	Leche entera (toda nata)(1 vaso, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Leche semidesnatada (1 vaso, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Leche desnatada (1 vaso, 200 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Leche condensada (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Speciality milk: kephir, curdled, buttermilk (ET only) (1 glass, 7-8 oz, 200 ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Nata (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Nata o crema leche ej. añadida al café, té, batido (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Yogur desnatado, queso fresco descremado (Uno, 125 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Yogur entero o griego (uno, 125 g )	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Postres lácteos (uno de unos 125 g) ej. natillas, flan	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Queso: Manchego, Cheddar, Brie, Gouda, Roquefort (1 porción, 50g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Requesón, queso blando bajo grasa (2 cucharadas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Full fat curds (ET only), full fat curd desserts (>5%) (50g) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Huevos hervidos, fritos, revueltos etc.(uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Quiche (medium serving) (not NW, SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Crema para ensalada o mahonesa baja en calorías o grasa (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	Mahonesa (1 cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Whipped cream (35-38% fat) (tbs) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Coffee cream (10% fat) (tsp) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	Low fat curds, curd desserts (<5%) (100g) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	Milk kissels, milk jelly (ET only) (200 ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22	Full fat soft cheese spread (tbs) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>G. GRASAS EN PAN O VERDURAS</b> por ej. para aliños (excluir la usada para cocinar)										
1	100% mantequilla (1 cucharadita o untada, 5 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Margarina en bloque (dura) (1 cucharadita, 5 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Soft margarine, not low fat (not SP) (1 tsp, 5 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Low fat spread (not SP) (1 tsp, 5 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Aceite de oliva (1 cucharada, 12-14 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Otros aceites ej. girasol, soja, maíz (1 cucharada, 12-14 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

<b>H. DULCES Y APERITIVOS</b> (ración normal, caseros, preelaborados, miscelánea)										
1	Galletas chocolate amargo (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Pasteles, bollos, tartas o pastas (un trozo o porción)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Púding o flan de leche, ej. arroz, natillas o similares (Una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Helado, helado de chocolate	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Chocolate*, una barrita o trozo	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Chocolatinas, (Una, ej. Mars, Crunchie)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Bombones, toffees, caramelos (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Azúcar* añadido al té, café, cereales (1 cucharadita)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Cacahuets u otros frutos secos, ej. nueces, almendras (1 bolsita,30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Halvah (ET, GR only) (30 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Buñuelos, croissants (1 pieza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Biscottes, triscottes, cracottes (FR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Bread cakes, bread desserts (ET only)(100g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Baklavas, kantaifi, galaktoboureko (GR nly)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Revani, walnuts pie (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Semolina dessert (GR, ET only), sweet souffles (ET only) (100 g)	1	2	3	4	5	6	7	8	9



ALIMENTOS Y CANTIDADES		MEDIA DEL ÚLTIMO AÑO								
		Nunca o <1 mes	1-3 por mes	1/semana	2-4/semana	5-6 /semana	1/semana	2-3/día	4-5/día	6+/día
<b>I. SOPAS, SALSAS Y SIMILARES</b>										
1	Sopas verduras (tazón) (caseras, sobres, enlatadas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Sopas carne (tazón) (caseras, sobres, enlatadas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Sauces, e.g. white sauce, cheese sauce, gravy (tbs) (not SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Salsas carne (tazón)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Tomate ketchup (cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Salsa de tomate (cucharada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Pickles (not IT, SP), chutney (not GR, IT, SP) (tbs)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Mermelada, miel, jalea fruta (cucharadita)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Peanut butter (tsp) (not SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Milk soups (macaroni, rice, dumplings, vegetable) (bowl) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Semolina soup (bowl) (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Marmite, Bovril (tbs) (UK only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>J. BEBIDAS</b>										
1	Té* (taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Café instantáneo o molido* (con cafeína) (taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Café descafeinado* (taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Coffee whitener* e.g. Coffe-Mate (tsp) (not ET, SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Cappuccino (cup) (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Coffee with grain supplements (cup) (ET, FR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Cacao*, chocolate* (taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Horlicks* (not GR, ET, SP), Ovaltine* (not ET, SP), malt drink* (not ET, SP) (cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Bebidas gaseosas bajas en calorías o dietéticas (vaso)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Bebidas gaseosas, ej. Coca Cola, Fanta, limonada (vaso)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Zumo naranja (vaso)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Zumo tomate (vaso)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Otros zumos frutas (100% puros) aparte del de naranja y tomate (vaso)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Fruit juice made of sweet syrup, kissel (glass) (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Fruit squash (glass) (not ET, SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Vino blanco (vaso, 125 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	Vino tinto (vaso, 125 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Cerveza, ligera o sidra (1/4 de cerveza o 1 vaso de 250 cc)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Oporto, jerez, vermut, licores (1 copa, vaso pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	Bebidas alta graduación: ginebra, brandy, whisky, vodka, ron, aguardientes, calvados (1 copa, vaso pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>K. FRUTA (Para frutas de temporada como fresas, por favor, estimar el promedio)</b>										
1	Manzanas (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Naranjas (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Mandarinas, clementinas (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Pomelo, rosa (medio)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Pomelo, blanco (medio)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

6	Plátanos (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Uvas, blancas o verdes (1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Uvas, rojas (1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Melón (1 tajada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Kiwi (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Peras (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Melocotones, albaricoques, ciruelas (1)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Cerezas, fresas, frambuesas (1/2 plato)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Rhubarb (ET, UK only) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Higos(1 fresco)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Aceitunas (15-20 aceitunas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9



ALIMENTOS Y CANTIDADES		MEDIA DEL ÚLTIMO AÑO								
		Nunca o <1 mes	1-3 por mes	1/semana	2-4/semana	5-6/semana	1/ día	2-3/día	4-5/ día	6+/día
<b>K. FRUTAS</b> Continuación (Para frutas de temporada como fresas, por favor, estimar el promedio)										
17	Fruta en conserva (en almíbar) (2 mitades o trozos)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Compote (ET, FR, GR only) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Piña (un trozo o rodaja)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	Limones (1 trozo)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	Sandía (1 tajada)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22	Fruta seca, ej. Uvas pasas, ciruelas pasas, dátiles(1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>L. VERDURAS, frescas o congeladas</b> (ración normal). Para verduras de temporada, estimar el promedio										
1	Zanahorias (1 pieza o 1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Brécol (1/2 plato o tazón)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Cebolla tierna o fresca (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	Col rizada (1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Repollo (1/2 plato o tazón)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Guisantes (1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
7	Coliflor (1/2 plato o tazón)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	Puerros (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
9	Cebollas (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	Scallions (NI only), porri (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Ajo (1 diente)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Champiñones (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
13	Pimientos, rojos o naranjas (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	Pimientos, verdes o amarillos (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
15	Beansprouts (not GR, SP) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	Tomates (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
17	Beetroot (1/2 cup) (not SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
18	Coleslaw (not NW, SP, ET) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
19	Aguacate (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	Espinacas, cocinadas (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
21	Acelgas (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
22	Coles de Bruselas (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
23	Judías verdes (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24	Broad beans (not GR, SP), runner beans (not GR, SP) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
25	Calabacín (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	Chirivía, nabos, nabo gallego (uno)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
27	Apio (1 tallo u hoja)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
28	Lechuga, ensalada verde (1 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
29	Pepino (1/2 unidad, o 1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
30	Berro (plato o servicio pequeño)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
31	Maíz (1/2 taza)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
32	Sauerkraut (ET only) (1/2 cup)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
33	Calabaza (rodaja o porción)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
34	Espárragos (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
35	Berenjenas (1/2 unidad o media ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
36	Catalogna (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9

37	Coste (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
38	Rape (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
39	Tinned vegetables (not SP) (1/2 tin)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
40	Judías enlatadas al horno, pasta en conserva (1/2 lata)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
41	Lentejas secas, judías, garbanzos (1/2 plato o ración)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
42	Tofu (not GR, SP), soya meat (not GR, SP, TVP (not GR, SP), vegeburger (not GR, SP)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
43	Dill (ET only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
44	Fennel (IT only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
45	Parsley (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
46	Mint (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
47	Capers (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
48	Alcachofas (una)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
49	Wild greens (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
50	Roca (kind of parsley) (GR only)	1	2	3	4	5	6	7	8	9









