

UNIVERSIDAD DE GRANADA



PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN
NUTRICIÓN HUMANA

**“ÍNDICE GLUCÉMICO Y CARGA GLUCÉMICA DE LA
DIETA MEDITERRÁNEA: RELACIÓN CON EL CÁNCER DE
MAMA Y LA MORTALIDAD EN EL ESTUDIO PREDIMED”**

TESIS DOCTORAL

ITANDEHUI CASTRO QUEZADA

2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Itandehui Castro Quezada
ISBN: 978-84-9125-255-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/41157>



ugr | Universidad
de Granada



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Dra. D^a M^a. Dolores Ruiz López. Catedrática de la Universidad de Granada.

Dra. D^a Reyes Artacho Martín-Lagos. Profesora Titular de la Universidad de Granada.

Dra. D^a Almudena Sánchez Villegas. Profesora Titular de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

CERTIFICAN:

Que los trabajos de investigación que se exponen en la Memoria de Tesis Doctoral: “Índice glucémico y carga glucémica de la Dieta Mediterránea: relación con el cáncer de mama y la mortalidad en el estudio PREDIMED” han sido realizados bajo nuestra dirección por la Licenciada Itandehui Castro Quezada y la encontramos conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor Internacional por la Universidad de Granada con el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en el cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendemos el presente en Granada, Septiembre del 2015.



ugr | Universidad
de Granada



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

La doctoranda, Itandehui Castro Quezada y las directoras de la tesis Dra. M^a. Dolores Ruiz López, Dra. Reyes Artacho Martín-Lagos y Dra. Almudena Sánchez Villegas, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de las directoras de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Directoras de la Tesis

Doctoranda

Fdo.: M^a. Dolores Ruiz López

Fdo.: Itandehui Castro Quezada

Fdo.: Reyes Artacho Martín-Lagos

Fdo.: Almudena Sánchez Villegas

Esta Tesis Doctoral se ha realizado con el apoyo de beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), de la Secretaría de Educación Pública y del Gobierno Mexicano.

El estudio PREDIMED ha sido financiado por el organismo de financiación oficial para la Investigación Biomédica del gobierno español, el Instituto de Salud Carlos III, a través de subvenciones otorgadas a las redes de investigación desarrolladas específicamente para el ensayo clínico [RTIC G03/140, a Emilio Ros; RTIC RD 06/0045, a Miguel Ángel Martínez González] y a través del Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn); Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares [CNIC 06/2007]; Fondo de Investigación Sanitaria–Fondo Europeo de Desarrollo Regional [PI04-2239, PI 05/2584, CP06/00100, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI 07/0473, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, PI11/01791, P11/02505 y PI13/01090]; Ministerio de Ciencia e Innovación [AGL-2009-13906-C02 y AGL2010-22319-C03]; Fundación Mapfre 2010; Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información-EU FEDER [PI 2007/050]; Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [PI0105/2007]; Área de Salud Pública del Departamento de Salud Generalitat de Catalunya; Generalitat Valenciana [ACOMP06109, GVACOMP2010-181, GVACOMP2011-151, CS2010-AP-111, y CS2011-AP-042]; Gobierno de Navarra [P27 / 2011]; Gobierno de las Islas Baleares y fondos FEDER [35/2011].

A mis Padres

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis tutoras, Dra. María Dolores Ruiz López, Dra. Reyes Artacho Martín- Lagos y Dra. Almudena Sánchez Villegas por creer en mí, por darme la oportunidad de conocerlas, de aprender y trabajar con ellas, y por asesorarme de principio a fin en cada aspecto de este trabajo.

Al Prof. Dr. Lluís Serra Majem por brindarme la gran oportunidad de formar parte de su equipo, por orientarme y darme su apoyo para realizar este trabajo dentro del estudio PREDIMED.

A todos los participantes y personal del estudio PREDIMED, ya que sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

A la Dra. Teresa Shamah Levy y todo su equipo de trabajo en el Instituto Nacional de Salud Pública, por abrirme las puertas y darme la oportunidad de hacer una estancia de investigación en su centro.

A mis compañeras de trabajo: Cristina Ruano, Mariela Nissensohn, Ana Isabel Rodríguez, Patricia Hernández, Jacqueline Álvarez y Elena Díaz, gracias por su ayuda y por brindarme grandes momentos junto a ustedes.

A mis familiares, hermanos, amigos y en especial, a mi Abuela, gracias por ser siempre un ejemplo de amor y paz en mi vida.

A Eder, por los años recorridos junto a mí, por dejar de lado su vida en muchos momentos para apoyarme a realizar esta Tesis, por impulsarme a conseguir mis sueños y por elegir ser mi compañero en un proyecto extraordinario llamado vida.

A mis Padres, por darme la vida y por haber vivido siempre dedicando su energía y su tiempo a ser mis guías, quiero que sepan que sin su amor incondicional, apoyo, comprensión, motivación y cuidado durante toda mi vida, esta Tesis no hubiera sido posible.

A Dios, por darme la oportunidad de vivir, de seguir aprendiendo y de conocer a gente maravillosa en este camino.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Índice glucémico y carga glucémica.....	3
1.1.1. Metodología para determinar el índice glucémico y carga glucémica de la dieta en estudios epidemiológicos.....	11
1.1.2. Evidencia científica sobre la asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con distintas patologías.....	13
1.2. Dieta Mediterránea.....	33
1.3. Estudio PREDIMED.....	40
2. OBJETIVOS	43
2.1. Objetivo general.....	45
2.2. Objetivos específicos.....	45
3. METODOLOGÍA	47
3.1. Métodos comunes.....	49
3.1.1. Diseño del Estudio PREDIMED.....	49
3.1.2. Población del Estudio PREDIMED.....	52
3.1.3. Variables sociodemográficas.....	54
3.1.4. Medidas antropométricas.....	55
3.1.5. Evaluación de la actividad física.....	55
3.1.6. Evaluación dietética.....	56
3.1.7. Evaluación de la adherencia a la Dieta Mediterránea.....	57
3.2. Métodos específicos.....	59
3.2.1. Sujetos de estudio.....	59
3.2.2. Determinación del índice glucémico de los alimentos.....	64
3.2.3. Determinación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta.....	67
3.2.4. Determinación de las variables desenlace.....	68
3.2.4.1. Cambio del índice glucémico y carga glucémica de la dieta al año de seguimiento.....	68
3.2.4.2. Incidencia de cáncer de mama invasivo.....	68
3.2.4.3. Incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total.....	69
3.2.5. Covariables.....	70

3.2.6. <i>Análisis estadístico</i>	72
3.2.6.1. <i>Análisis estadístico de asociación de la adhesión a Dieta Mediterránea con cambios en el índice glucémico y carga glucémica de la dieta</i>	72
3.2.6.2. <i>Análisis estadístico de asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con la incidencia de cáncer de mama invasivo</i>	73
3.2.6.3. <i>Análisis estadístico de asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total</i>	76
4. RESULTADOS	83
4.1. Resultados del análisis de asociación de la Dieta Mediterránea y el índice glucémico y carga glucémica de la dieta	85
4.2. Resultados del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de cáncer de mama invasivo	92
4.3. Resultados del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad total	100
5. DISCUSIÓN	121
5.1. Discusión del análisis de asociación de la Dieta Mediterránea y el índice glucémico y carga glucémica de la dieta	123
5.2. Discusión del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de cáncer de mama invasivo	128
5.3. Discusión del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total	132
5.4. Limitaciones del estudio.....	143
5.5. Fortalezas del estudio	147
6. CONCLUSIONES	149
7. BIBLIOGRAFÍA	153
8. ANEXOS	185
9. RESUMEN	215

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplo de respuesta glucémica de un individuo utilizada para estimar el índice glucémico (IG).....	5
Figura 2. Perfiles de incremento de área bajo la curva (IAUC) de la glucosa en sangre en respuesta a 50 g de glucosa anhidra, 50 g de hidratos de carbono (HC) digeribles de galletas.....	6
Figura 3. Nueva pirámide de la Dieta Mediterránea (Diet Med).....	37
Figura 4. Protocolo utilizado para asignar el índice glucémico (IG) a los alimentos del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) en el estudio PREDIMED.....	66
Figura 5. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y Dieta Mediterránea (Diet Med).....	60
Figura 6. Diagrama de flujo de las participantes incluidas en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la incidencia de cáncer de mama invasivo.....	61
Figura 7. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.....	62
Figura 8. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la mortalidad total.....	63
Figura 9. Contribución relativa de los grupos de alimentos (%) al total del índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD).....	89

Figura 10. Medias de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) en función de categorías de adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med).....90

Figura 11. Evaluación de la asociación no lineal para la incidencia de cáncer de mama invasivo en relación al del índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) y carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio.97

Figura 12. Valoración de asociación no lineal para la incidencia de enfermedades cardiovasculares mayores con el índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) y carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio.110

Figura 13. Modelos flexibles de regresión de tipo cúbico para la mortalidad total y el índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) o carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio.117

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG) de diferentes alimentos.	7
Tabla 2. Evidencia procedente de estudios de cohortes sobre los efectos del índice glucémico de la dieta (IGD) y/o carga glucémica de la dieta (CGD) sobre enfermedades crónicas, factores de riesgo cardiovascular y mortalidad total.	30
Tabla 3. Beneficios asociados a una mayor adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med).	35
Tabla 4. Cuestionarios y pruebas que se realizaron al inicio y durante el seguimiento del estudio PREDIMED.	51
Tabla 5. Características de los participantes al inicio del estudio PREDIMED, de acuerdo al grupo de intervención.	86
Tabla 6. Coeficientes de regresión (b) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para el cambio de índice glucémico de la dieta (Δ IGD) y carga glucémica de la dieta (Δ CGD) después de un año de seguimiento.	87
Tabla 7. Coeficientes de regresión (b) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para el índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) según las categorías de adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med) al año de seguimiento.	91
Tabla 8. Características de la muestra al inicio del estudio de acuerdo a terciles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) en mujeres posmenopáusicas del estudio PREDIMED.	93
Tabla 9. <i>Hazard Ratios</i> (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la incidencia de cáncer de mama invasivo de acuerdo a terciles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD).	96

Tabla 10. Análisis de sensibilidad. <i>Hazard Ratios</i> (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el riesgo de cáncer de mama invasivo en función de terciles extremos de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD).	99
Tabla 11. Características evaluadas al inicio del estudio PREDIMED en sujetos no diabéticos, de acuerdo a cuartiles extremos de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD).	102
Tabla 12. <i>Hazard Ratios</i> (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la incidencia de eventos cardiovasculares mayores de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD).	105
Tabla 13. <i>Hazard Ratios</i> (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para eventos cardiovasculares no fatales (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral) y mortalidad de origen cardiovascular, de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD).	106
Tabla 14. Análisis de subgrupos para evaluar la relación del índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el estudio PREDIMED.	109
Tabla 15. Características de los participantes no diabéticos del estudio PREDIMED según cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) evaluados al inicio del estudio.	114
Tabla 16. <i>Hazard Ratios</i> (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la mortalidad total en función de cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD) evaluados al inicio del estudio y actualizados anualmente a partir de los datos del estudio PREDIMED.	116

Tabla 17. Análisis de sensibilidad. *Hazard Ratios* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la mortalidad total de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) basales. 119

ABREVIATURAS

AOV	Aceite de oliva virgen
AGMI	Ácidos grasos monoinsaturados
AGPI	Ácidos grasos poliinsaturados
AGS	Ácidos grasos saturados
ANOVA	Análisis de varianza
BMES	The Blue Mountains Eye Study
CFCA	Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
C	Cuartil
CG	Carga glucémica
CGD	Carga glucémica de la dieta
CRP	C reactive protein
DE	Desviación estándar
DIOGENES	The Diet, Obesity, and Genes study
Diet Med	Dieta Mediterránea
E3N	Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ER	Estrogen receptor
FAO	Food and Agriculture Organization
FS	Frutos secos
GLYNDIET	Efecto del índice glucémico de los alimentos y la carga glucémica de la dieta sobre el peso corporal, la inflamación y la función endotelial
HbA1c	Haemoglobin A1c
HC	Hidratos de Carbono
HDL-c	High density lipoprotein cholesterol
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
HOMA-BCF	Homeostasis Model Assessment of β Cell Function
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
IAUC	Incremental area under the curve
IC	Intervalo de confianza

Abreviaturas

ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
ICT	Índice cintura-talla
IG	Índice Glucémico
IGD	Índice Glucémico de la Dieta
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de masa corporal
LDL-c	Low density lipoprotein cholesterol
MDS	Mediterranean Diet score
METs	Equivalentes metabólicos
n	Número de sujetos
ORDET	Hormones and Diet in the Etiology of Breast Cancer
PR	Progesterone receptor
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
SUN	Seguimiento de la Universidad de Navarra
T	Tercil
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL-c	Very low-density lipoprotein cholesterol
Δ CGD	Cambio en carga glucémica de la dieta
Δ IGD	Cambio en índice glucémico de la dieta

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Índice glucémico y carga glucémica

Los hidratos de carbono (HC) son la principal fuente de energía en la dieta de la mayoría de las poblaciones y tienen un papel esencial en el metabolismo y la homeostasis corporal (Mann *et al.*, 2007). En el esquema general de los macronutrientes, los HC proporcionan la mayor parte de la glucosa para el metabolismo. Los principales HC de los alimentos se pueden clasificar en cuatro tipos generales: monosacáridos y disacáridos (azúcares), oligosacáridos (cadenas de tres a diez polímeros de glucosa o fructosa), y polisacáridos (almidón y fibra dietética como componentes principales) (Wheeler y Pi-Sunyer, 2008).

En términos de absorción y metabolismo se consideran dos tipos de HC. Los HC digeribles son aquellos que pueden ser asimilados en el intestino delgado y proporcionan sustratos metabólicos. Los HC no digeribles, son los que resisten la digestión en el intestino delgado, o se absorben y/o metabolizan de manera inadecuada (Englyst *et al.*, 2007).

Los HC digeribles de los alimentos tienen un comportamiento distinto sobre el aumento de los niveles de glucosa postprandial (Aston, 2006). Para poder medir este incremento, Jenkins *et al.* (1981) desarrollaron el concepto de índice glucémico (IG) hace más de tres décadas y, en un principio se utilizó como una herramienta dietética para el manejo de pacientes con resistencia a la insulina.

El IG aporta una medida única y útil de la calidad biológica de los HC digeribles de los alimentos (Wolever, 2006a). El IG se define como el incremento del área bajo la curva (*incremental area under the curve*, IAUC) de respuesta de la glucosa en sangre obtenida con una ración de 50 g de HC digeribles en un alimento, expresada como porcentaje de la respuesta, en el mismo sujeto, ante la ingesta de 50 g de glucosa anhidra (Jenkins *et al.*, 1981).

El protocolo propuesto para la determinación del IG de los alimentos sugiere la inclusión de hombres o mujeres (no embarazadas ni en período de lactancia) con edades comprendidas entre 18 y 75 años (Wolever, 2006a). Se evalúan al menos 10 sujetos sanos (Brouns *et al.*, 2005), con tolerancia normal a la glucosa, pero también se pueden incluir sujetos con intolerancia a la glucosa o diabetes (Wolever, 2006a). El método fisiológico aceptado actualmente para determinar el valor de IG de un alimento, es estudiar a los sujetos por la mañana, después de 10 a 14 horas de ayuno durante la noche. En cada uno de los ensayos, se pesa a los sujetos y se obtiene una muestra de sangre en ayunas. A partir de ese momento los sujetos empiezan a consumir el alimento objeto de estudio. Se toman muestras adicionales de sangre (capilar o mediante punción venosa) a los 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, contados a partir del inicio de la ingesta del alimento. Durante las dos horas de prueba, los sujetos permanecen tranquilamente sentados. La glucosa en sangre total o en plasma se mide mediante un método de referencia reconocido.

Para la determinación del IG, se evalúan porciones de alimentos que contienen 50 g de HC digeribles. Si esto da lugar a una proporción de un tamaño demasiado grande para ser consumido por los sujetos, la cantidad de HC se puede reducir. Debido a esto, también se han publicado valores de IG basados en tamaños de raciones de 25 g de HC digeribles. Para cada sujeto, se realizan al menos dos pruebas del alimento objeto de estudio y al menos tres pruebas del patrón de referencia (normalmente se utiliza glucosa anhidra o pan blanco). Los valores de IG obtenidos cuando se utiliza el pan blanco como patrón de referencia, son aproximadamente 1,4 mayores que los basados en glucosa anhidra. Es válido utilizar el pan blanco como patrón de referencia, pero los resultados deberán ajustarse a la escala de la glucosa anhidra.

Posteriormente, se obtienen las curvas de respuesta de la glucosa en sangre. El IAUC se refiere al área comprendida entre la glucemia basal y los valores de incremento de glucosa en sangre cuando se conectan por líneas rectas. Existen diversos métodos para estimar el porcentaje de respuesta glucémica postprandial de los alimentos, no obstante, el IAUC parece ser el mejor método para calcular los valores de IG. El IAUC de la glucosa se calcula utilizando la regla trapezoidal y únicamente se utilizan las áreas por encima de la línea de glucosa basal (**Figura 1**). Los valores individuales de IAUC para cada alimento se expresan como porcentaje del valor medio de IAUC proveniente del patrón de referencia, evaluado en el mismo sujeto. Finalmente, se estima la media de los porcentajes resultantes de la comparación de cada prueba del alimento con el patrón de referencia, obteniendo el valor del IG del alimento (Wolever, 2006a).

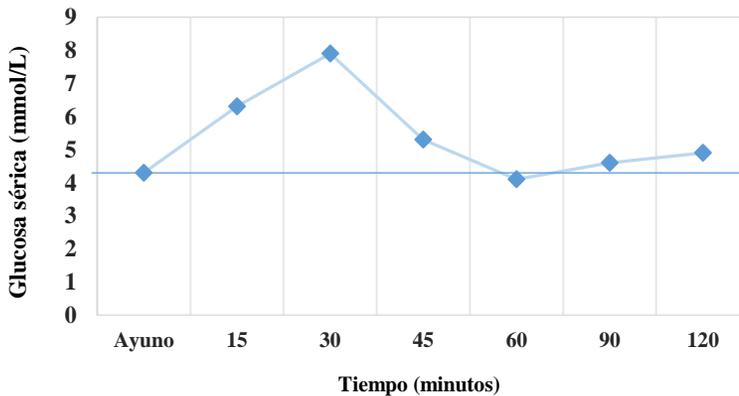


Figura 1. Ejemplo de respuesta glucémica de un individuo utilizada para estimar el índice glucémico (IG). Fuente: FAO, 1998.

Diferentes alimentos que contienen la misma cantidad de HC pueden producir un amplio intervalo de respuestas glucémicas en comparación con la respuesta promedio de glucosa sérica del patrón de referencia.

Se considera un IG con valor de 100 para la glucosa y para los alimentos se ha propuesto una clasificación de 3 categorías: bajo ($IG < 55$), medio (IG de 55 a 69) y alto ($IG \geq 70$) (Brand-Miller *et al.*, 2009; Augustin *et al.*, 2015).

Los alimentos con un bajo IG se digieren y absorben más lentamente que los alimentos con un IG alto (FAO, 1998). En la **Figura 2** se muestran varios perfiles de IAUC de glucosa sérica, en respuesta al consumo de 50 g de glucosa anhidra *versus* 50 g de HC digeribles de galletas dulces.

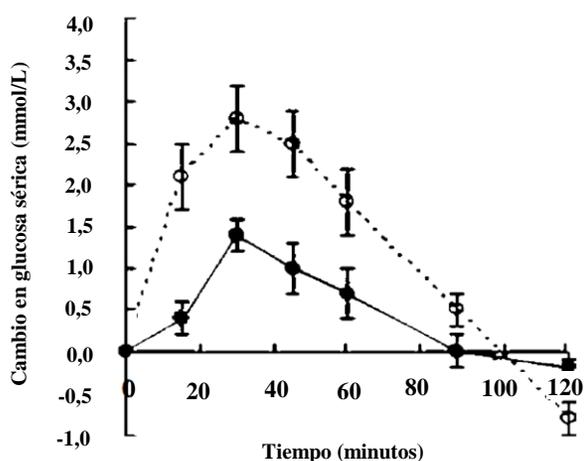


Figura 2. Perfiles de incremento de área bajo la curva (IAUC) de la glucosa en sangre en respuesta a 50 g de glucosa anhidra (○), 50 g de hidratos de carbono (HC) digeribles de galletas (●). Fuente: Henry *et al.*, 2008.

El efecto de los HC en la glucosa sérica y en las concentraciones de insulina es determinado principalmente por la cantidad de HC consumida y la tasa de absorción (calidad) (Aziz, 2009). Para incluir estos dos determinantes de la respuesta glucémica, se ha creado el término de carga glucémica (CG), que se define como el producto del IG por la cantidad de HC digeribles en una cierta cantidad de alimento (Salmerón *et al.*, 1997a; Salmerón *et al.*, 1997b).

Desde la creación de estos índices, toda la información de IG y CG proveniente de la literatura científica, se ha recopilado en tablas con datos

confiables que son fundamentales para mejorar la calidad de la investigación orientada a examinar la relación entre el IG, la CG, y la salud (Foster-Powell y Miller, 1995; Foster-Powell *et al.*, 2002; Atkinson *et al.*, 2008).

En la **Tabla 1** se muestran los valores de IG y CG para algunos alimentos consumidos habitualmente en la dieta.

Tabla 1. Índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG) de diferentes alimentos.

<i>Alimento</i>	<i>IG</i> §	<i>CG (Ración, g)</i> §
<i>Arroz blanco*</i>	72	29 (150)
<i>Espagueti*</i>	49	24 (180)
<i>Leche entera*</i>	31	4 (250)
<i>Lentejas*</i>	32	6 (150)
<i>Manzana</i>	39	6 (120)
<i>Naranja</i>	40	4 (120)
<i>Pan blanco*</i>	75	11 (30)
<i>Pan integral*</i>	70	14 (30)
<i>Patatas cocidas*</i>	82	21 (150)
<i>Plátano*</i>	60	14 (120)

§ *Datos de IG provenientes de estudios realizados en sujetos sanos tomando como valor de referencia la glucosa. * Valores obtenidos a partir de la media de varios estudios. Fuente: Atkinson et al., 2008.*

Con los valores de IG y CG de los alimentos, se puede estimar la media individual diaria o IG de la dieta (IGD), que es un indicador de la calidad de los HC consumidos en términos de respuesta glucémica, y la carga glucémica de la dieta (CGD), que integra tanto la cantidad como la calidad de los HC consumidos diariamente por un individuo (Wolever, 2006a).

Existe controversia respecto a la utilidad clínica de la clasificación de los alimentos de acuerdo al IG. La respuesta glucémica y la subsecuente determinación de valores de IG son influenciadas por otros factores además

del tipo de HC, como el contenido de lípidos, proteínas, fibra y composición nutricional del alimento. Además, el grado de maduración de un alimento, la preparación, los métodos de cocción y procesamiento también contribuyen a variaciones en la respuesta glucémica (Pi-Sunyer, 2002). En general, los alimentos con bajo grado de gelatinización del almidón o con alto contenido de fibra soluble, tienen menores tasas de digestión y por lo tanto, valores de IG menores (Aziz, 2009).

Además, el IG ha sido criticado por ser una propiedad individual de los alimentos, que podría no reflejar los efectos glucémicos de los alimentos cuando éstos se consumen formando parte de una comida (Wolever, 2006a). Sin embargo, sólo una minoría de los estudios no apoya la utilidad del IG de los alimentos formando parte de una comida y prácticamente todos esos estudios, contienen defectos metodológicos (Wolever, 2006b). Diversos estudios han encontrado que las respuestas glucémicas observadas en las comidas están estrechamente relacionadas con las predicciones basadas en el IG y el contenido de HC de los alimentos individuales que contienen (Wolever y Jenkins, 1986; Brand-Miller *et al.*, 2003b; Wolever *et al.*, 2006; Wolever, 2006b).

Otra crítica común del IG, es el efecto de la variación inter-individual o intra-individual sobre las respuestas glucémicas. Es cierto que los IAUC, provocados por una prueba para un alimento varían diariamente en un mismo individuo y también entre sujetos. Esta variación se debe principalmente a un error aleatorio intra-individual, por fluctuaciones diarias de las respuestas glucémicas que afectan no sólo al IG, sino también a la medición de glucemia en ayunas y a las concentraciones o respuestas de cualquier compuesto en sangre, tales como la insulina, colesterol total o triglicéridos (Wolever, 2006b). De hecho, los resultados experimentales sugieren que el IG no difiere significativamente en individuos de diferentes etnias (Wolever *et al.*, 2015), y

su valor es similar en sujetos sanos, individuos con hiperinsulinemia y en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (Lan-Pidhainy y Wolever, 2011). Además, se ha demostrado que al expresar los resultados de varias pruebas de respuestas glucémicas como un valor medio de IG, se reduce enormemente la variación entre sujetos provocadas por el mismo alimento (Wolever, 2006b). A pesar de que las características de los sujetos no parecen tener un efecto significativo en los valores de IG, la variación puede ser mayor en ciertos grupos, por ejemplo, en individuos que sufren de diabetes tipo 1. Por tanto, para las pruebas de rutina se recomienda el análisis de voluntarios sanos (Brouns *et al.*, 2005).

Parte de esta controversia también se debe a la metodología para la determinación del IG. Las recomendaciones para analizar la respuesta glucémica y el IG sugieren utilizar una muestra de 10 sujetos, que permite un grado razonable de poder y precisión para la mayoría de las mediciones de IG, aunque se reconoce que más personas serían necesarias si se requiere una mayor precisión (Brouns *et al.*, 2005). Sin embargo, hay fuertes indicios de que el análisis de 10 personas es insuficiente para obtener estimaciones fiables de IG, sobre todo si los valores de IG son altos, debido a que la variación aumenta con la media. Por ende, es necesario estudiar un mayor número de sujetos en condiciones estándar, para obtener estimaciones más precisas del IG y CG de los alimentos (Venn y Green, 2007). Asimismo, las recomendaciones actuales sugieren tomar muestras de sangre capilar para determinar el IG, pero es aceptable el uso de muestreo de plasma venoso. No obstante, el uso de plasma venoso se ha relacionado con una mayor variación de respuestas glucémicas y de valores de IG, resultando en una distribución anormal de los valores de IG en un mismo sujeto (Wolever *et al.*, 2003).

En 1998, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (*Food and Agriculture Organization*, FAO) incluyó en su

informe sobre los HC, la recomendación de utilizar el IG como un indicador del impacto de los alimentos en la respuesta glucémica. En este informe se recomendaba que el IG fuera utilizado para comparar los alimentos de composición similar dentro de los grupos de alimentos, siempre tomando en cuenta la composición nutricional del alimento (FAO, 1998). No obstante, en el año 2007, en la actualización del informe sobre los HC en la nutrición humana, se proyecta la controversia sobre la aplicación del IGD y CGD en las recomendaciones dietéticas debido a que los hallazgos en estudios epidemiológicos son inconsistentes (Mann *et al.*, 2007; Venn y Green, 2007). Las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Diabetes incluyen un apartado donde se menciona que la sustitución de alimentos con una CG alta por alimentos con baja CG, podría mejorar modestamente el control glucémico. Sin embargo, se especifica que la evidencia de esta recomendación no es suficiente ni consistente (ADA, 2015). Por otra parte, la Asociación Canadiense de Diabetes, ha incorporado recientemente en sus recomendaciones para el tratamiento de la diabetes, la elección de alimentos con un bajo IG para ayudar a optimizar el control glucémico (Dworatzek *et al.*, 2013). Asimismo, en los objetivos nutricionales para la población española se ha incluido la elección de alimentos con bajo IG (Serra-Majem y Aranceta, 2011).

Recientemente, la Cumbre Científica Internacional del Consorcio Internacional de Calidad de los HC (*International Carbohydrate Quality Consortium*) ha reconocido que las dietas bajas en IG y CG son herramientas útiles para la prevención y el tratamiento de la diabetes, la enfermedad coronaria, y probablemente, la obesidad. El panel de expertos confirmó que debido a las altas tasas de incidencia estas patologías, es necesario y urgente comunicar información sobre el IG y CG al público en general y a los profesionales de la salud, a través de recomendaciones dietéticas nacionales,

tablas de composición de alimentos y etiquetado de alimentos (Augustin *et al.*, 2015).

1.1.1. Metodología para determinar el índice glucémico y carga glucémica de la dieta en estudios epidemiológicos

Para poder relacionar el IGD y la CGD con el riesgo de enfermedades en estudios epidemiológicos se debe elegir un método práctico que permita obtener datos fiables de estos índices, ya que actualmente no existe una metodología consistente para asignar valores de IG a los alimentos de estudio (Overby *et al.*, 2013).

Olendzki *et al.* (2006), describieron una metodología sistemática para asignar valores de IG a los alimentos obtenidos de recordatorios de 24 horas. No obstante, el método es complejo y el nivel de detalles requeridos para determinar el IG de los alimentos incluye información como acidez, tamaño de la partícula y tasa de amilasa/amilopectina que difícilmente se encuentran en las bases de datos de los alimentos (Louie *et al.*, 2011).

También se han desarrollado otras metodologías para asignar valores de IG a cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), como en el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC). El EPIC es un estudio de cohortes multicéntrico diseñado para investigar la relación entre la dieta, las características nutricionales y metabólicas, varios factores de estilo de vida y el riesgo de cáncer. El estudio se lleva a cabo en 22 centros colaboradores en nueve países europeos e incluye poblaciones caracterizadas por grandes variaciones en los hábitos dietéticos y el riesgo de cáncer (Riboli y Kaaks, 1997). La metodología del EPIC para asignar el IG es sencilla ya que cuenta con diez pasos, y fue aplicada en CFCA y recordatorios de 24 horas. En total se asignó el IG del 79% de los alimentos de los cuestionarios de frecuencia y 75% de todos los alimentos del

recordatorio de 24 horas, abarcando más del 99% de la ingesta total de HC. Sin embargo, al realizar la comparación de los dos cuestionarios, los valores de IG y CG fueron subestimados por el CFCA (van Bakel *et al.*, 2009b).

Louie *et al.* (2011), desarrollaron en Australia una nueva metodología para asignar valores de IG a recordatorios de 24 horas mediante un protocolo de 5 pasos. Se toma en cuenta que las bases de datos carecen de información sobre algunos alimentos, y es posible asignar valores de IG con alta calidad, basados en las fuentes de información disponibles más actuales de IG, a la mayoría de los alimentos de la encuesta, especialmente a aquellos alimentos que contribuyen en mayor medida a los HC de la dieta. Otro elemento que proporciona fortaleza a este método es que algunos alimentos pueden ser excluidos del proceso de asignación de valores de IG de una manera sistemática, sin tener un impacto significativo en la estimación del IGD y CGD, y por lo tanto, existe un ahorro en el tiempo de asignación de valores (Louie *et al.*, 2011).

La metodología de Louie *et al.* (2011) ha sido aplicada en una investigación realizada previamente en España, al asignar el IG a alimentos de una población de adultos mayores de una zona rural (Castro-Quezada *et al.*, 2015a). No obstante, el CFCA utilizado en ese estudio no fue diseñado ni validado para medir IGD o CGD. Sin embargo, algunos nutrientes relacionados con el IG, tales como los HC y la fibra tuvieron una correlación alta con el IGD y la CGD. Por lo tanto, las estimaciones de IGD y CGD a través de este método, pueden ser útiles en población Mediterránea.

1.1.2. Evidencia científica sobre la asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con distintas patologías

En la actualidad, la investigación se ha extendido al papel del IGD y CGD en el estudio de distintos problemas de salud:

- Diabetes y resistencia a la insulina.
- Degeneración macular asociada a la edad y cataratas.
- Sobrepeso y obesidad.
- Síndrome metabólico.
- Cáncer.
- Factores de riesgo cardiovascular.
- Enfermedad cardiovascular.
- Mortalidad total.

Diabetes y resistencia a la insulina

Existe evidencia de estudios epidemiológicos prospectivos de que las dietas con bajo IG y CG podrían reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (Augustin *et al.*, 2015). Esta asociación ha sido evaluada en el *Nurses' Health Study*, un estudio longitudinal llevado a cabo con el objetivo de valorar los factores dietéticos y de estilos de vida, en relación con enfermedades crónicas en 121.700 enfermeras estadounidenses de 30 a 55 años de edad al inicio del estudio en el año 1976. En un sub-análisis de esta cohorte, realizado en 65.173 mujeres de 40 a 65 años, se observó una asociación directa entre la CGD y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (Salmerón *et al.*, 1997b).

El *Health Professionals Follow-Up Study* fue un estudio longitudinal de los factores dietéticos y estilos de vida en relación con las enfermedades crónicas realizado en 51.529 varones estadounidenses de 40 a 75 años de edad y con distintas profesiones (dentistas, veterinarios, farmacéuticos,

optometristas, osteópatas, y podólogos). Este estudio demostró que valores altos de CGD se asociaban con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, además, los sujetos que presentaron una CGD alta y baja ingesta de fibra, tuvieron el doble de riesgo de desarrollar esta patología (Salmerón *et al.*, 1997a).

Sin embargo, en el *Nurses' Health Study II* se ha encontrado una asociación entre la incidencia de diabetes para IGD pero no para CGD (Schulze *et al.*, 2004). Los resultados anteriores contrastan con una cohorte de hombres finlandeses, de 50 a 69 años de edad (Similä *et al.*, 2011) y una cohorte de mujeres de edad avanzada (55 a 69 años) (Meyer *et al.*, 2000), donde no se encontró asociación de ninguno de estos índices de la calidad de HC con la incidencia de diabetes.

No obstante, los hallazgos de varios estudios de revisión y meta-análisis han demostrado que tanto el IGD como CGD se asociaron con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (Barclay *et al.*, 2008; Greenwood *et al.*, 2013; Livesey *et al.*, 2013; Oba *et al.*, 2013; Bhupathiraju *et al.*, 2014).

En sujetos con diabetes, un bajo IGD ayuda a mantener un mejor control glucémico (Jenkins *et al.*, 2008). El análisis de diversos ensayos clínicos ha demostrado una disminución moderada significativa en los niveles de hemoglobina glicosilada (*haemoglobin A1c*, HbA1c) con una dieta de bajo IG en comparación con dietas de IG alto (Brand-Miller *et al.*, 2003a; Thomas y Elliott, 2010).

Además, se ha demostrado que dietas con bajo IG podrían aumentar la producción de insulina de las células β en sujetos con resistencia a la insulina (Wolever y Mehling, 2002). En España, se ha llevado a cabo el estudio “*Efecto del índice glucémico de los alimentos y la carga glucémica de la dieta sobre el peso corporal, la inflamación y la función endotelial*” (GLYNDIET), un

ensayo clínico controlado y aleatorizado, diseñado para evaluar el papel del IG sobre la pérdida de peso corporal, la saciedad, la inflamación y los marcadores de riesgo metabólico. Se trata de un estudio de 6 meses de duración, realizado en hombres y mujeres de 30 a 60 años de edad, con un índice de masa corporal (IMC) de entre 27 y 35 kg/m². En dicho estudio, los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de las 3 intervenciones: 1) dieta con bajo IG, 2) dieta con alto IG o, 3) una dieta baja en grasa (Juanola-Falgarona *et al.*, 2013). En dicha investigación, se observó que después de 6 meses de una intervención dietética con bajo IG, los niveles de insulina en ayunas mejoraron significativamente. Este efecto beneficioso también se observó en los índices de modelo de evaluación de la homeostasis de resistencia a la insulina (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, HOMA-IR) y en el modelo de evaluación de la homeostasis de la función de las células β (*Homeostasis Model Assessment of β Cell Function*, HOMA-BCF) (Juanola-Falgarona *et al.*, 2014). Por el contrario, una dieta baja en proteínas y alta en IG, se asoció con un incremento en el HOMA-IR en comparación con el grupo control (Goyenechea *et al.*, 2011).

Degeneración macular asociada a la edad y cataratas

Los hallazgos sobre la asociación entre el IGD y la degeneración macular asociada a la edad, sugieren que una reducción en el IGD, un factor de riesgo modificable, puede ser una opción para disminuir el riesgo de esta patología (Chiu *et al.*, 2007a).

El *Age-Related Eye Disease Study* fue un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y enfocado a evaluar la incidencia, pronóstico, factores de riesgo y estrategias de prevención de la degeneración macular asociada a la edad y de cataratas. Después de evaluar a 3.977 sujetos con riesgo de degeneración macular, se observó que el riesgo de progresión de esta

enfermedad fue significativamente mayor en el grupo con un alto IGD que en el grupo de bajo IGD (Chiu *et al.*, 2007b).

Otro estudio de cohortes, *The Blue Mountains Eye Study* (BMES) cuyo objetivo fue evaluar enfermedades oculares comunes y otros problemas de salud, evaluó esta asociación en adultos mayores de 49 años, residentes de Sidney, Australia. Los resultados mostraron que un IGD alto se asociaba con un riesgo significativamente mayor (77%) de degeneración macular precoz, cuando se comparaba con el IGD más bajo (Kaushik *et al.*, 2008). En este mismo estudio australiano, se observó que los sujetos en el cuartil más alto de IGD, comparados con los del cuartil más bajo, tuvieron un mayor riesgo de cataratas corticales. No se observaron asociaciones entre la CGD o la cantidad de HC con los diferentes tipos de cataratas evaluados en el estudio (Tan *et al.*, 2007). Además, se ha demostrado que una CGD alta se asocia con una mayor probabilidad de extracción de cataratas (Turati *et al.*, 2015b).

Estos resultados sugieren que un IGD o CGD altos podrían estar asociados con enfermedades oculares relacionadas con la edad. Sin embargo, para poder incorporar el IGD o la CGD en las recomendaciones para reducir la incidencia de estas patologías, se requiere más evidencia de estudios longitudinales en otras poblaciones.

Sobrepeso y Obesidad

Existen diversos estudios que han evaluado la relación entre el sobrepeso y la obesidad con el IGD y CGD. El *Diet, Obesity, and Genes study* (DIOGENES), un estudio Europeo multicéntrico, aleatorizado, de intervención dietética, diseñado para evaluar el efecto de dietas moderadas en grasa con distintas variantes en el contenido proteico y variaciones en el IG, se ha enfocado en la prevención de la ganancia de peso y factores de riesgo asociados a la obesidad, después de una intervención con una dieta hipocalórica (Larsen *et al.*, 2010). El estudio DIOGENES incluyó a 1.209

sujetos de 18 a 65 años, con un IMC de entre 27 y 45 kg/m², de los cuales 773 completaron la fase de reducción de peso ($\geq 8\%$ de pérdida de peso) durante 8 semanas. Una vez terminada la primera fase, los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de las cinco dietas de mantenimiento (*ad libitum*): 1) dieta baja en proteínas y con bajo IG, 2) dieta baja en proteínas y con alto IG, 3) dieta alta en proteínas y con bajo IG, 4) dieta alta en proteínas y con alto IG, y 5) dieta control. Después de 26 semanas de intervención con las dietas de mantenimiento, se observó que la ganancia de peso fue menor en los grupos asignados a una dieta de bajo IG que en los grupos con alto IG (Larsen *et al.*, 2010). Después de un año, al evaluar a 256 sujetos de este mismo estudio, no se encontró ninguna diferencia en el efecto de las dietas de mantenimiento con bajo o alto IG sobre el peso o la composición corporal (Aller *et al.*, 2014).

En España, el proyecto “Seguimiento de la Universidad de Navarra” (SUN), es una cohorte dinámica de graduados universitarios diseñada para establecer la asociación entre factores dietéticos y la incidencia de enfermedades y patologías crónicas (Martínez-González, 2006). En dicho estudio, no se encontraron asociaciones significativas entre el IGD o la CGD y el sobrepeso u obesidad (de la Fuente-Arrillaga *et al.*, 2014). Por el contrario, en el estudio GLYNDIET, después de 6 meses de intervención, se observaron mayores reducciones en el IMC para el grupo que siguió una dieta con bajo IG comparado con el grupo que consumió una dieta baja en grasa (Juanola-Falgarona *et al.*, 2014).

Un IGD alto también se ha relacionado con un incremento en el peso corporal y la circunferencia de cintura. Una investigación prospectiva realizada en 5 países europeos (Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos y el Reino Unido), analizó esta asociación en 89.432 adultos, con una media de seguimiento de 6,5 años. Se identificó una asociación directa; por cada

incremento en 10 unidades de IGD, el peso aumentó 34 g por año y la circunferencia de cintura aumentó 0,19 cm por año (Du *et al.*, 2009).

Recientemente, el análisis de tres estudios prospectivos en Estados Unidos que incluyó 120.784 hombres y mujeres, evaluó el efecto de los cambios en el consumo de proteínas, CGD, y su interacción con el cambio de peso después de 4 años. Los resultados mostraron que por cada incremento de 5 unidades de IGD y 50 unidades en la CGD, se observaba una mayor ganancia de peso de 0,35 y 0,42 kg respectivamente (Smith *et al.*, 2015).

En una revisión sistemática realizada en 2007, se puso en evidencia que las personas con sobrepeso u obesidad con dietas con bajo IG perdían más peso que aquellos con dietas de alto IG o dietas hipocalóricas (Thomas *et al.*, 2007). Por lo tanto, la reducción del IGD y CGD parece ser un método eficaz de perder peso, en particular para los sujetos obesos.

Síndrome Metabólico

Actualmente, la evidencia de la asociación entre el IGD y CGD y el riesgo de síndrome metabólico es limitada. El estudio prospectivo *The Framingham Offspring Study* fue un estudio epidemiológico de adultos jóvenes, descendientes de los participantes del estudio original *Framingham Heart Study Cohort*, en el cual, se llevó a cabo un análisis transversal en el que se evaluó a 2.834 sujetos para observar la asociación entre el IGD y CGD con la prevalencia de síndrome metabólico. Se observó que los individuos con un alto IGD tenían una mayor probabilidad (41%) de presentar este síndrome, comparados con los individuos que presentaron un IGD bajo. No se observaron asociaciones significativas entre la CGD y el síndrome metabólico (McKeown *et al.*, 2004).

Otro estudio transversal examinó la relación entre HC, IGD, CGD y el síndrome metabólico en 910 adultos coreanos. No se encontraron asociaciones

significativas en los hombres. No obstante, se observó una mayor probabilidad de presentar este síndrome en los quintiles más altos de IGD y CGD en mujeres con un IMC ≥ 25 kg/m², pero no para las mujeres con un IMC normal (Kim *et al.*, 2008).

Un estudio más reciente realizado en Estados Unidos valoró la asociación del IGD y la CGD con la prevalencia de síndrome metabólico mediante modelos de regresión logística ajustados por la capacidad cardiorrespiratoria, una medida objetiva de la actividad física. Se evaluó a 9.137 hombres y 1.775 mujeres de 20 a 79 años de edad. Los resultados del modelo multivariante mostraron que un IGD alto se asociaba directamente con una mayor prevalencia de síndrome metabólico únicamente en los hombres (Finley *et al.*, 2010).

Por tanto, son necesarios más estudios prospectivos que valoren la relación del IGD y CGD con el síndrome metabólico en diferentes grupos poblacionales.

Cáncer

La investigación del IGD y CGD en relación al cáncer se ha llevado a cabo en diversos estudios observacionales, en los que se ha encontrado una asociación débil a moderada entre el riesgo de distintos tipos de cáncer y el IGD y CGD altos (Choi *et al.*, 2012; Turati *et al.*, 2015c). Los hallazgos de diferentes revisiones y meta-análisis han mostrado un incremento en el riesgo de cáncer de colon y recto (Gnagnarella *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2012; Turati *et al.*, 2015c), cáncer de endometrio (Gnagnarella *et al.*, 2008; Mulholland *et al.*, 2008; Galeone *et al.*, 2013; Nagle *et al.*, 2013) y cáncer de mama (Barclay *et al.*, 2008; Dong y Qin, 2011; Choi *et al.*, 2012; Mullie *et al.*, 2015).

Turati *et al.* (2015c) han demostrado en un meta-análisis actualizado, que un elevado IGD se asoció con un aumento del 16% en el riesgo de cáncer

de colon y recto. En dicha revisión también se evaluó la relación entre un IGD o CGD alto con diferentes tipos de cáncer (mama, endometrio, ovario, cáncer de próstata, esófago, estómago, hígado y páncreas), identificando un mayor riesgo para estos tipos de cáncer; sin embargo, los resultados de estas asociaciones no llegaron a ser estadísticamente significativos. Los autores mencionan que a pesar de no presentar significación estadística, algunos efectos podrían ser relevantes a nivel poblacional debido a la alta incidencia de algunas de estas neoplasias, como el cáncer de colon y recto o el cáncer de mama.

En una investigación prospectiva realizada en Italia se evaluó la relación del IGD y CGD con el cáncer de colon y recto con los datos de 47.749 adultos. Se encontró que para los individuos con un IGD alto, el riesgo de este tipo de cáncer aumentaba alrededor de un 35% en comparación con los sujetos con un IGD bajo. Del mismo modo, los sujetos situados en el cuartil más alto de CGD, presentaron el doble de riesgo de cáncer de colon proximal, comparados con los del cuartil más bajo. En los análisis estratificados, se observó que la incidencia de cáncer de colon y recto se asociaba significativamente con el IGD en aquellos sujetos con un mayor índice de cintura-cadera (Sieri *et al.*, 2015).

La asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de cáncer de mama se ha evaluado en el estudio EPIC, con datos de 334.849 mujeres de 34 a 66 años de edad, en 23 centros de diferentes países europeos (Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Noruega, España, Suecia, Países Bajos e Inglaterra). Durante una mediana de seguimiento de 11,5 años, 11.576 casos de cáncer de mama invasivo fueron detectados. En dicho estudio, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el IGD y CGD y la incidencia de cáncer de mama en la muestra total. Sin embargo, al analizar la muestra estratificando los tumores por tipo de hormona receptora, es decir,

receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER) o receptor de progesterona (*progesterone receptor*, PR), se observó una asociación directa entre la CGD y el cáncer de mama específicamente para tumores ER⁻ y ER⁻/PR⁻ en mujeres posmenopáusicas (Romieu *et al.*, 2012).

Se han observado resultados similares en un estudio de cohortes realizado en Suecia. Los resultados del estudio *The Swedish Mammography Cohort* evidenciaron una asociación débil entre la CGD y el riesgo total de cáncer de mama. En los análisis por tipo de hormona receptora, se identificó un aumento en el riesgo de cáncer de mama de tipo ER⁺/PR⁻, en un 44% para las mujeres con un IGD alto, y un incremento en el riesgo de un 81% para el grupo con una CGD alta (Larsson *et al.*, 2009).

En el componente Italiano del estudio EPIC se analizó esta asociación en población femenina de 5 regiones de Italia. Se observó un aumento del 45% en el riesgo de cáncer de mama para las mujeres con una CGD alta, pero no se encontraron asociaciones con los HC o con el IGD. La asociación encontrada con la CGD no fue modificada por el estado menopáusico o el IMC (Sieri *et al.*, 2013b).

Asimismo, el estudio prospectivo *Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale* (E3N) que constituye el componente francés del estudio EPIC, ha relacionado la ingesta de HC, IGD y CGD con el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Lajous *et al.*, 2008). El análisis prospectivo de la dieta se llevó a cabo entre 62.739 mujeres de 42 a 72 años de edad. Durante un período de 9 años, 1.812 casos de cáncer de mama fueron confirmados. Se encontró un aumento de un 35% en el riesgo de cáncer de mama para aquellas mujeres que tenían un IGD alto y que presentaban sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²). Además, se encontró un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con mayor circunferencia de cintura y con IGD y CGD altos (Lajous *et al.*, 2008).

Por el contrario, el estudio *Hormones and Diet in the Etiology of Breast Cancer* (ORDET) encontró una mayor incidencia de cáncer de mama para las participantes con IGD y CGD altos. No obstante, la asociación de esta neoplasia con la CGD se observó únicamente en mujeres pre-menopáusicas y en mujeres con un IMC < 25 kg/m² (Sieri *et al.*, 2007).

De acuerdo a un meta-análisis enfocado en la asociación entre el IGD y la CGD con la incidencia de cáncer de mama, las mujeres con un elevado IGD y CGD podrían presentar un incremento en el riesgo de cáncer de mama del 5% y 6% respectivamente (Mullie *et al.*, 2015). Revisiones anteriores habían encontrado un mayor riesgo de cáncer de mama (8%) para las mujeres con un IGD alto, cuando se comparaba con las mujeres con un IGD bajo (Barclay *et al.*, 2008; Dong y Quin, 2011).

Las diferencias en los resultados de estas investigaciones incitan a obtener más evidencia sobre la asociación del IGD y CGD en relación a los diferentes tipos de cáncer, especialmente con el cáncer de mama, ya que su incidencia ha alcanzado, en el año 2013, el primer lugar a nivel mundial de entre todos los tipos de cáncer en la población femenina (Fitzmaurice *et al.*, 2015).

Factores de riesgo cardiovascular

Distintos estudios han evaluado el efecto de IGD y CGD sobre diversos factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein cholesterol*, LDL-c), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high density lipoprotein cholesterol*, HDL-c), triglicéridos o proteína C reactiva (*C Reactive Protein*, CRP), mostrando resultados contradictorios.

Se ha demostrado que valores altos de IGD y CGD se han asociado con elevaciones de la presión arterial sistólica en adolescentes, especialmente en

mujeres (Gopinath *et al.*, 2012). En adultos con sobrepeso u obesidad que siguieron una dieta hipocalórica y baja CG, también se ha observado una reducción en la presión arterial (Pereira *et al.*, 2004). En sujetos diabéticos, se demostró que una intervención con asesoría nutricional orientada al consumo de frutas con bajo IG, se asociaba con una reducción en la presión arterial sistólica (Jenkins *et al.*, 2011). Sin embargo, estos hallazgos contrastan con los resultados de un estudio realizado en 878 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad donde no se encontraron asociaciones entre el IGD y CGD y la presión arterial (Shikany *et al.*, 2010).

Respecto a los niveles de colesterol total, existe evidencia de asociaciones directas con el IGD (Oxlund y Heitmann, 2006) y la CGD (Ma *et al.*, 2006). Además, una revisión sistemática y meta-análisis de 27 ensayos clínicos, demostró que intervenciones con bajo IGD, se asociaban con una reducción significativa de los niveles de colesterol total en sangre (Goff *et al.*, 2013).

En cuanto a los niveles de LDL-c, un estudio transversal que evaluó a 5.830 individuos de 20 a 70 años de edad, demostró que el IGD y la CGD se asociaban significativamente con las concentraciones de LDL-c (Denova-Gutiérrez *et al.*, 2010). De igual forma, otro estudio transversal que analizó el IGD y CGD de 18.137 mujeres sanas mayores de 45 años de edad, reveló una asociación directa entre un IGD alto y los niveles de LDL-c, con una diferencia de 2,2 mg/dL, cuando se comparó con un IGD bajo (Levitan *et al.*, 2008). Asimismo, una revisión y meta-análisis de 23 ensayos clínicos, mostró que un bajo IGD se asociaba significativamente con una disminución en los niveles de LDL-c (Goff *et al.*, 2013).

Diversos estudios han encontrado una asociación directa del IGD y CGD con los niveles de triglicéridos y una asociación inversa con las concentraciones de HDL-c (Ma *et al.*, 2006, Levitan *et al.*, 2008, Mosdøl *et*

al., 2007, Denova-Gutiérrez *et al.*, 2010). Dos estudios transversales realizados en Estados Unidos, con datos del *Nurses' Health Study* (Liu *et al.*, 2001) y del *Women's Health Initiative Observational Study* (Shikany *et al.*, 2010) encontraron que una CGD alta, se relacionaba con mayores niveles de triglicéridos y menores concentraciones de HDL-c en mujeres posmenopáusicas. No obstante, en un análisis prospectivo realizado en 866 adultos mayores, no se observaron asociaciones longitudinales entre el IGD y los niveles de triglicéridos o el HDL-c (Goletzke *et al.*, 2013). Además, la evidencia de ensayos clínicos tampoco ha confirmado estas asociaciones (Goff *et al.*, 2013).

Por otra parte, se han encontrado elevados niveles de CRP en relación a un IGD alto (Du *et al.*, 2008) y CGD alta (Liu *et al.*, 2002, Levitan *et al.*, 2008). Un ensayo clínico realizado en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, encontró que los sujetos que consumieron un IGD bajo, presentaron niveles 30% más bajos de CRP que los individuos que siguieron una dieta con un IGD alto (Wolever *et al.*, 2008). En el estudio DIOGENES se observó que, después de una dieta hipocalórica, los participantes con sobrepeso asignados a una dieta de mantenimiento con bajo IG, tenían mayores reducciones en las concentraciones de CRP que aquellos asignados a una dieta con un IG alto (Gögebakan *et al.*, 2011).

Sin embargo, existen diversas publicaciones que no han encontrado asociaciones entre el IGD y CGD con factores de riesgo cardiovascular (van Dam *et al.*, 2000, Du *et al.*, 2008, Sacks *et al.*, 2014). Por ejemplo, en una población de adultos mayores de 60 años, residentes de una zona rural del Mediterráneo, no se encontraron asociaciones entre IGD o CGD altos y los niveles glucosa, colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos, apolipoproteína A1, IMC o presión arterial (Castro-Quezada *et al.*, 2015a).

En el año 2013, Schwingshackl y Hoffmann (2013) llevaron a cabo un meta-análisis de 14 ensayos clínicos que se realizaron con sujetos con un IMC ≥ 25 kg/m², para evaluar el efecto del IGD y CGD sobre los factores de riesgo asociados a la obesidad. Los resultados de los análisis no mostraron cambios significativos de las dietas bajas en IG y CG sobre el colesterol total, LDL-c, HDL-c, triglicéridos, medidas antropométricas, hemoglobina glicosilada (*haemoglobin A1c*, HbA1c) y glucosa en ayunas. No obstante, se encontró que las dietas bajas en IG y CG se asociaban con una disminución en los niveles de ciertos factores de riesgo como la CRP y los niveles de insulina (Schwingshackl y Hoffmann, 2013).

Recientemente, se ha llevado a cabo una revisión que incluyó 10 publicaciones de 5 ensayos clínicos. Los criterios de inclusión fueron que los ensayos tuvieran al menos 4 semanas de intervención con una dieta de IG bajo y que proporcionaran datos sobre los hábitos dietéticos y de hidratación de los participantes. En esta revisión se encontraron efectos inconsistentes del IGD y CGD sobre los factores de riesgo cardiovascular (glucosa, insulina en ayunas, LDL-c, HDL-c y marcadores de inflamación). Por tanto, es necesario aumentar el nivel de evidencia que ayude a determinar el papel del IGD y CGD sobre los factores de riesgo de enfermedades crónico-degenerativas (Kristo *et al.*, 2013).

Enfermedad cardiovascular

El IGD y la CGD se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente en mujeres y en sujetos con sobrepeso u obesidad (Dong *et al.*, 2012; Fan *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2012; Mirrahimi *et al.*, 2012). Existen diversos estudios que han analizado esta asociación, pero los resultados difieren significativamente. Un meta-análisis valoró el efecto del IGD y CGD sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares con los resultados de 14 estudios (229.231 sujetos). En dicho análisis se observó que

una dieta con IG y CG altos, se asociaba con un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en un 23% y un 13% respectivamente. El meta-análisis de dosis-respuesta mostró que el riesgo de presentar eventos cardiovasculares aumentaba en un 18% por cada incremento de 50 unidades de CGD (Ma *et al.*, 2012).

Recientemente, Fan *et al.* (2012) identificaron una asociación débil del IGD con el riesgo de enfermedad coronaria, pero no encontraron asociaciones con el accidente vascular cerebral o muerte relacionada con esta patología. En cambio, para la CGD sí se observó una asociación significativa con el riesgo accidente vascular cerebral y además, se observó una relación lineal entre la CGD y el riesgo de enfermedad coronaria.

La asociación entre el IGD y CGD y la enfermedad coronaria se evaluó en el componente italiano del estudio EPIC (5 centros distribuidos en varias zonas de Italia), donde se analizaron datos de 44.132 sujetos con un rango de edad de 35 a 74 años, que fueron seguidos durante una mediana de seguimiento de 7,9 años. En ese estudio se documentaron 463 casos de enfermedad coronaria (158 en mujeres y 305 en hombres). Las mujeres en el cuartil más alto de CGD presentaron el doble de riesgo de enfermedad coronaria (definida como infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo o revascularización coronaria) que aquellas en el cuartil más bajo de CGD, sin observar asociaciones significativas en los hombres (Sieri *et al.*, 2010).

En población del Mediterráneo, un estudio reciente analizó una muestra de 20.275 sujetos griegos de 20 a 86 años de edad, sin diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, cáncer o diabetes. Tras una mediana de seguimiento de 10,4 años, 417 participantes desarrollaron enfermedad coronaria y se registraron 162 muertes por esta enfermedad. Los resultados mostraron una asociación directa entre CGD y la incidencia de enfermedad

coronaria, siendo esta asociación más pronunciada en sujetos con un elevado IMC. No obstante, no se encontró asociación entre la CGD con los eventos fatales causados por este tipo de patología (Turati *et al.*, 2015a).

También se ha encontrado una asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de infarto de miocardio en Finlandia. El análisis prospectivo de 1.981 hombres de entre 42 y 60 años mostró que valores de IGD y CGD altos, se asociaban con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio en sujetos con un $IMC \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$ (Mursu *et al.*, 2011).

En el estudio de cohortes BMES, se observó un mayor riesgo de mortalidad por accidente vascular cerebral para los sujetos con un IGD alto. Además, si los sujetos presentaban un IGD alto y un bajo consumo de fibra, el riesgo de presentar muerte por accidente vascular cerebral era 5 veces mayor, comparado con los sujetos con bajo IGD y alto consumo de fibra. No obstante, no se encontró evidencia de una asociación entre el IGD con eventos fatales por enfermedad coronaria (Kaushik *et al.*, 2009). Resultados similares se observaron en un estudio prospectivo llevado a cabo en Italia, donde se encontró que el IGD y CGD altos, se asociaban con un mayor riesgo de accidente vascular cerebral, tanto de tipo isquémico como hemorrágico (Sieri *et al.*, 2013a).

Una investigación realizada en Suecia (*The Cohort of Swedish Men*) valoró la ingesta dietética de 36.246 hombres de 45 a 79 años de edad sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes. Los resultados de este estudio mostraron un aumento del 44% en el riesgo de accidente vascular cerebral de tipo hemorrágico para los sujetos en el cuartil más alto de CGD comparados con el cuartil más bajo (Levitan *et al.*, 2007). No obstante, otra investigación realizada en hombres que tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, no encontró una asociación significativa entre el IGD y CGD con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Levitan *et al.*, 2009).

En general, la evidencia publicada insta a realizar más investigaciones para dilucidar el papel de los HC en la posible prevención de este tipo de eventos.

Mortalidad total

Existe escasa evidencia sobre la relación entre el IGD y la CGD con el riesgo de mortalidad total. El *Nurses' Health Study*, valoró un conjunto de factores dietéticos sobre el riesgo de mortalidad en 50.112 mujeres de 30 a 55 años. Entre los años 1986 a 2004, ocurrieron 4.893 decesos. En dicho estudio se encontró que un incremento de 41 unidades de CGD, conllevaba un aumento del 22% en el riesgo de mortalidad total (Baer *et al.*, 2011).

En el estudio EPIC, se evaluó el efecto de la CGD sobre la mortalidad total en una sub-cohorte de 15 centros en 6 países europeos (Dinamarca, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Suecia). Se incluyeron participantes de 35 a 70 años de edad con un diagnóstico confirmado de diabetes. Durante una mediana de seguimiento de 9,2 años, 791 muertes fueron registradas. Los resultados mostraron que una CGD alta, aumentaba en un 42% el riesgo de mortalidad total, pero únicamente en sujetos con peso normal ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$) (Burger *et al.*, 2012).

Además, un análisis de la cohorte del BMES, encontró un incremento de un 48% en el riesgo de mortalidad total en personas con IGD alto y que al mismo tiempo presentaban una baja ingesta de fibra procedente de cereales (Kaushik *et al.*, 2009).

Recientemente, otro estudio prospectivo realizado en 28.356 adultos residentes de la ciudad de Takayama, Japón, con un seguimiento de 19 años, halló que un IGD y CGD altos, se asociaban con un menor riesgo de mortalidad total en varones (Nagata *et al.*, 2014).

No obstante, estos resultados contrastan con dos análisis del estudio *Cohort of Swedish Men*, donde no se encontraron asociaciones significativas entre el IGD y CGD y la mortalidad total (Levitan *et al.*, 2007; Levitan *et al.*, 2009).

Habitualmente la evidencia científica ha hecho referencia a eventos fatales por causas específicas como la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Oba *et al.*, 2010) o cáncer (Nimptsch *et al.*, 2011; Meyerhardt *et al.*, 2012) pero es limitada la bibliografía que valide la relación entre IGD y CGD con la mortalidad total, por lo que son necesarios más estudios que evalúen el efecto de la calidad de los HC sobre este desenlace.

En la **Tabla 2** se muestran los principales estudios observacionales que han evaluado la relación del IGD y la CGD con enfermedades crónicas, factores de riesgo cardiovascular o mortalidad total.

Tabla 2. Evidencia procedente de estudios de cohortes sobre los efectos del índice glucémico de la dieta (IGD) y/o carga glucémica de la dieta (CGD) sobre enfermedades crónicas, factores de riesgo cardiovascular y mortalidad total.

<i>Desenlace</i>	<i>Estudio</i>	<i>Resultados</i>		<i>Referencia</i>
		<i>IGD</i>	<i>CGD</i>	
<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	Estudio EPIC	NA	NA	Sluijs <i>et al.</i> , 2013
	<i>Health Professionals Follow-Up Study</i>	ND	Mayor riesgo	Salmerón <i>et al.</i> , 1997a
	<i>Nurses' Health Study</i>	ND	Mayor riesgo	Salmerón <i>et al.</i> , 1997b
	<i>Nurses' Health Study II</i>	Mayor riesgo	NA	Schulze <i>et al.</i> , 2004
<i>Degeneración macular asociada a la edad</i>	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>	Mayor riesgo	ND	Chiu <i>et al.</i> , 2007b
	<i>The Blue Mountains Eye Study</i>	Mayor riesgo	ND	Kaushik <i>et al.</i> , 2008
<i>Cataratas</i>	<i>The Blue Mountains Eye Study</i>	Mayor riesgo	NA	Tan <i>et al.</i> , 2007
<i>Ganancia de peso</i>	Estudio EPIC y DIOGENES	Mayor riesgo	NA	Du <i>et al.</i> , 2009
	Proyecto SUN	NA	NA	de la Fuente-Arrillaga <i>et al.</i> , 2014
	<i>Nurses' Health Study, Nurses' Health Study II, and Health Professionals Follow-Up Study</i>	Mayor riesgo	Mayor riesgo	Smith <i>et al.</i> , 2015
<i>Síndrome Metabólico</i>	<i>The Framingham Offspring Study</i>	Mayor riesgo	NA	McKeown <i>et al.</i> , 2004
<i>Cáncer de colon y recto</i>	Estudio EPIC - Italia	Mayor riesgo (en sujetos con mayor índice de cintura-cadera)	Mayor riesgo (cáncer de colon proximal)	Sieri <i>et al.</i> , 2015
	<i>Women's Health Initiative Study</i>	NA	NA	Kabat <i>et al.</i> , 2008
<i>Cáncer de mama</i>	Estudio EPIC	NA	Mayor riesgo de tumores ER ⁻ y ER ⁻ /PR ⁻	Romieu <i>et al.</i> , 2012
	Estudio EPIC - Francia	Mayor riesgo (Mujeres con IMC \geq 25 kg/m ²)	Mayor riesgo (Mujeres con mayor circunferencia de cintura)	Lajous <i>et al.</i> , 2008
	Estudio EPIC - Italia	NA	Mayor riesgo	Sieri <i>et al.</i> , 2013b

<i>Desenlace</i>	<i>Estudio</i>	<i>Resultados</i>		<i>Referencia</i>
		<i>IGD</i>	<i>CGD</i>	
<i>Cáncer de mama</i>	Estudio ORDET	Mayor riesgo (Mujeres premenopáusicas; mujeres con IMC < 25 kg/m ²)	Mayor riesgo (Mujeres premenopáusicas; mujeres con IMC < 25 kg/m ²)	Sieri <i>et al.</i> , 2007
	<i>The Swedish Mammography Cohort</i>	Mayor riesgo de tumores ER ⁺ /PR ⁻	Mayor riesgo de tumores ER ⁺ /PR ⁻	Larsson <i>et al.</i> , 2009
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	<i>Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease - Holanda</i>	Aumento en niveles de colesterol total (hombres), aumento en niveles de LDL-c y triglicéridos (mujeres)	Aumento en niveles de LDL-c (hombres)	Oxlund y Heitmann, 2006
	<i>The Blue Mountains Eye Study</i>	NA	NA	Goletzke <i>et al.</i> , 2013
	<i>The Sydney Childhood Eye Study</i>	Incremento en la presión arterial	Incremento en la presión arterial	Gopinath <i>et al.</i> , 2012
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	Estudio EPIC - Grecia (Enfermedad coronaria)	ND	Mayor riesgo	Turati <i>et al.</i> , 2015a
	Estudio EPIC - Holanda (Enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral)	Mayor riesgo de accidente vascular cerebral (Solamente en hombres)	Mayor riesgo de enfermedad coronaria (Solamente en hombres)	Burguer <i>et al.</i> , 2011
	Estudio EPIC - Italia (Enfermedad coronaria)	NA	Mayor riesgo (Solamente en mujeres)	Sieri <i>et al.</i> , 2010
	Estudio EPIC - Italia (Accidente vascular cerebral)	NA	Mayor riesgo	Sieri <i>et al.</i> , 2013a
	<i>Nurses' Health Study</i> (Accidente vascular cerebral)	NA	Mayor riesgo (Solamente en mujeres con IMC ≥ 25 kg/m ²)	Oh <i>et al.</i> , 2005
	<i>Nurses' Health Study</i> (Enfermedad coronaria)	Mayor riesgo	Mayor riesgo	Liu <i>et al.</i> , 2000
	<i>Nurses' Health Study</i> (Enfermedad coronaria)	ND	Mayor riesgo	Halton <i>et al.</i> , 2006
	<i>The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study</i>	Mayor riesgo (en sujetos con un IMC ≥ 27,5 kg/m ²)	Mayor riesgo (en sujetos con un IMC ≥ 27,5 kg/m ²)	Mursu <i>et al.</i> , 2011
	<i>The Swedish Mammography Cohort</i> (Infarto de miocardio)	NA	NA	Levitan <i>et al.</i> , 2010
<i>The Takayama study</i> (Mortalidad por accidente vascular cerebral)	Mayor riesgo (Solamente en mujeres)	NA	Oba <i>et al.</i> , 2010	

<i>Desenlace</i>	<i>Estudio</i>	<i>Resultados</i>		<i>Referencia</i>
		<i>IGD</i>	<i>CGD</i>	
<i>Enfermedad cardiovascular</i>	<i>The Zutphen Elderly Study</i> (Enfermedad coronaria fatal, infarto de miocardio no fatal)	NA	NA	van Dam <i>et al.</i> , 2000
	<i>Cohort of Swedish Men</i>	NA	NA	Levitan <i>et al.</i> , 2007; Levitan <i>et al.</i> , 2009
<i>Mortalidad total</i>	Estudio EPIC	NA	Mayor riesgo (en sujetos con un IMC \leq 25 kg/m ²)	Burger <i>et al.</i> , 2012
	<i>Nurses' Health Study</i>	ND	Mayor riesgo	Baer <i>et al.</i> , 2011
	The Takayama study	Menor riesgo	Menor riesgo	Nagata <i>et al.</i> , 2014

Abreviaturas: IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta; NA, no se encontró asociación; ND, información no disponible, IMC, índice de masa corporal; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol.

1.2. Dieta Mediterránea

La Dieta Mediterránea (Diet Med) es una herencia cultural, histórica, social, territorial y medioambiental transmitida de generación en generación desde hace muchos siglos y está íntimamente vinculada al estilo de vida de los pueblos mediterráneos a lo largo de su historia (Serra-Majem *et al.*, 2012).

La Diet Med ha sido reconocida por la UNESCO como Patrimonio Cultural Intangible de la Humanidad, y se ha definido de la siguiente manera: *“La Dieta Mediterránea comprende un conjunto de conocimientos, competencias prácticas, rituales, tradiciones y símbolos relacionados con los cultivos y cosechas agrícolas, la pesca y la cría de animales, y también con la forma de conservar, transformar, cocinar, compartir y consumir los alimentos. El acto de comer juntos es uno de los fundamentos de la identidad y continuidad culturales de las comunidades de la cuenca del Mediterráneo. Es un momento de intercambio social y comunicación, y también de afirmación y renovación de los lazos que configuran la identidad de la familia, el grupo o la comunidad. Este elemento del patrimonio cultural inmaterial pone de relieve los valores de hospitalidad, buena vecindad, diálogo intercultural y creatividad, así como un modo de vida que se guía por el respeto de la diversidad...”* (UNESCO, 2010).

La investigación de la Diet Med comenzó en la década de 1950 con un estudio internacional multicéntrico realizado por Ancel Keys que involucró a 12.763 hombres de 40 a 59 años de edad (Keys *et al.*, 1980). El llamado “Estudio de los Siete Países” incluyó 16 sub-cohortes: dos en Grecia, tres en Italia, cinco en lo que entonces era Yugoslavia, dos en Japón, dos en Finlandia, una en Países Bajos, y una en Estados Unidos. Durante un período de 30 años, Keys y varios colaboradores refirieron los hallazgos de seguimiento que se centraron principalmente en el papel de la dieta en la enfermedad coronaria. Los resultados mostraron que las poblaciones del mediterráneo, no solamente

tuvieron una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, sino también de otras causas importantes de morbilidad y mortalidad (Trichopoulou y Lagiou, 1997; Keys *et al.*, 1980).

Desde entonces se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos que han aumentado de forma exponencial el nivel y la calidad de la evidencia en torno a la Diet Med como un patrón de alimentación saludable (Serra-Majem *et al.*, 2012).

Por ejemplo, un meta-análisis reciente ha demostrado que un incremento de 2 puntos en la adherencia a la Diet Med reduce en un 9% la mortalidad total, disminuye en un 10% el riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular y reduce en un 5% la incidencia y mortalidad por cáncer (Sofi *et al.*, 2014).

En la **Tabla 3** se muestran algunos de los estudios publicados recientemente sobre los múltiples beneficios sobre la salud que confiere tener una mayor adherencia al patrón de Diet Med.

Tabla 3. Beneficios asociados a una mayor adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med).

<i>Beneficios de una elevada adherencia al patrón de Dieta Mediterránea</i>	<i>Evidencia científica</i>
<i>Mejor calidad de vida</i>	Ruano <i>et al.</i> , 2013
	Bonaccio <i>et al.</i> , 2013
<i>Mejor cumplimiento de las recomendaciones dietéticas</i>	Serra-Majem <i>et al.</i> , 2003
	Serra-Majem <i>et al.</i> , 2009
	Castro-Quezada <i>et al.</i> , 2014
<i>Menor riesgo de depresión</i>	Sánchez-Villegas <i>et al.</i> , 2009
	Sánchez-Villegas <i>et al.</i> , 2013
	Sánchez-Villegas <i>et al.</i> , 2015
	Psaltopoulou <i>et al.</i> , 2013
<i>Menor riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer</i>	Rienks <i>et al.</i> , 2013
	Scarmeas <i>et al.</i> , 2006
	Scarmeas <i>et al.</i> , 2007
	Singh <i>et al.</i> , 2014
	Valls-Pedret <i>et al.</i> , 2015
<i>Menor incidencia de diabetes</i>	Martínez-González <i>et al.</i> , 2008
	Romaguera <i>et al.</i> , 2011
	Salas-Salvadó <i>et al.</i> , 2011
	Salas-Salvadó <i>et al.</i> , 2014
	Koloverou <i>et al.</i> , 2015
<i>Menor incidencia de síndrome metabólico</i>	Schwingshackl <i>et al.</i> , 2015
	Salas-Salvadó <i>et al.</i> , 2008
	Kesse-Guyot <i>et al.</i> , 2013
	Steffen <i>et al.</i> , 2014
<i>Menor incidencia de cáncer</i>	Babio <i>et al.</i> , 2014
	Agnoli <i>et al.</i> , 2013
	Buckland <i>et al.</i> , 2013
	Schwingshackl y Hoffmann, 2014
<i>Efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares</i>	Sofi <i>et al.</i> , 2014
	Martínez-González <i>et al.</i> , 2011
	Estruch <i>et al.</i> , 2013
	Panagiotakos <i>et al.</i> , 2015
<i>Menor riesgo de mortalidad</i>	Knoops <i>et al.</i> , 2004
	Trichopoulou <i>et al.</i> , 2009
	Sofi <i>et al.</i> , 2014
	Zazpe <i>et al.</i> , 2014

A pesar de la evidencia publicada sobre los numerosos beneficios de la Diet Med, en las últimas décadas se ha producido un abandono progresivo de este patrón dietético por parte de los habitantes de la cuenca del Mediterráneo (da Silva *et al.*, 2009; Bach-Faig *et al.*, 2011b), sobre todo por las nuevas generaciones (Serra-Majem *et al.*, 2004, Kontogianni *et al.*, 2008). Es por esto que surge una iniciativa de la Fundación Dieta Mediterránea, junto con el Foro de las Culturas de Alimentos del Mediterráneo y con la colaboración de numerosas entidades internacionales, una amplia gama de expertos en nutrición, antropología, sociología y agricultura, para crear una nueva herramienta de educación mediante la pirámide de la Diet Med, que muestra las principales características de este patrón de dieta (Serra-Majem *et al.*, 2012).

En la nueva pirámide, la Diet Med se caracteriza por un consumo elevado y frecuente de verduras, frutas, cereales (granos integrales), legumbres y frutos secos (FS) (**Figura 3**). También incluye el consumo moderado de pescado y mariscos, carnes blancas, huevo y productos lácteos. Por el contrario, las carnes rojas, carnes procesadas, alimentos ricos en azúcares y en grasas se consumen en pequeñas cantidades y con menor frecuencia. La principal fuente de lípidos de la Diet Med es el aceite de oliva. Además, la ingesta diaria adecuada de agua debe ser garantizada, y se recomienda el consumo moderado de vino. La estacionalidad, la biodiversidad, el consumo de alimentos tradicionales y locales también son elementos importantes en este patrón. Además, la Diet Med también incluye elementos cualitativos culturales y de estilo de vida, tales como la convivencia, actividades culinarias, la actividad física y el descanso adecuado (Bach-Faig *et al.*, 2011a).

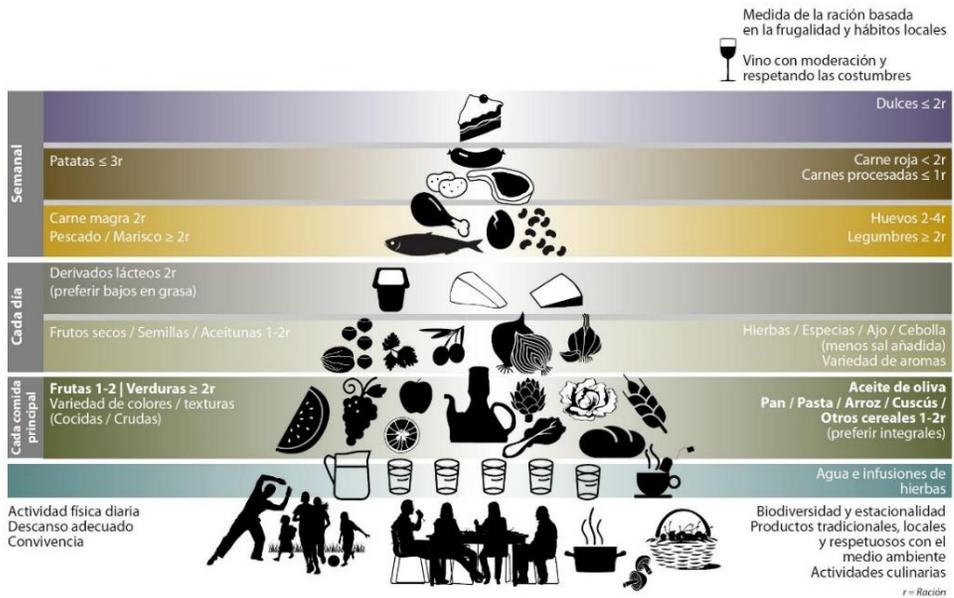


Figura 3. Nueva pirámide de la Dieta Mediterránea (Diet Med). Fuente: Bach-Faigh *et al.*, 2011a.

Una gran proporción de alimentos que conforman la base de la Diet Med tienen un bajo IG, como las frutas, verduras, legumbres y los FS. No obstante, son escasos los estudios que han evaluado la respuesta de la glucosa en sangre a los alimentos ricos en HC que normalmente se consumen en la zona del Mediterráneo (Riccardi *et al.*, 2003, Gonzalez-Anton *et al.*, 2015a, Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b) o que han evaluado los efectos del IGD y CGD de esta dieta sobre factores de riesgo o enfermedades crónicas (Jones *et al.*, 2011a; Jones *et al.*, 2011b; Barona *et al.*, 2012; Jones *et al.*, 2012; Rossi *et al.*, 2013).

Una serie de ensayos clínicos realizados en mujeres han evaluado el efecto de un patrón dietético similar a la Diet Med combinado con una baja CGD, sobre la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico y otros factores de riesgo. El primer estudio, mostró que un patrón similar a la

Diet Med con baja CGD, se asoció con una reducción significativa de los componentes de síndrome metabólico, mostrando beneficios en la circunferencia de la cintura, en los niveles de triglicéridos plasmáticos, en el LDL-c y en la presión arterial (Jones *et al.*, 2011a). Los resultados del segundo estudio, un ensayo clínico similar, mostraron reducciones significativas en los niveles de insulina plasmática, HOMA-IR, niveles de TNF- α y de la expresión del gen 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA*). Este último hallazgo indica que una Diet Med baja en CGD, se relaciona con una disminución de la biosíntesis de LDL-c, aunque el mecanismo de acción aún no está claro (Jones *et al.*, 2011b). En el tercer estudio, después de 12 semanas con un patrón similar a la Diet Med con baja CGD, se encontró un aumento significativo de la luteína en plasma y de los niveles de β -caroteno. Además de la reducción del LDL-c, se observaron disminuciones en algunas subfracciones aterogénicas con diferentes diámetros de partícula. En dicho estudio, las participantes presentaron reducciones en lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-c*) de tamaño grande de partícula (VLDL-c > 60 nm), VLDL-c de partículas de tamaño pequeño (18,0 a 19,8 nm), y HDL-c de tamaño medio de partícula (8,2 a 8,8 nm) (Barona *et al.*, 2012). En añadidura, otro estudio demostró que este patrón dietético similar a la Diet Med con baja CGD, provocó una reducción de apolipoproteína B y redujo la oxidación de LDL-c en mujeres (Jones *et al.*, 2012).

La asociación entre la Diet Med y la CGD también ha sido evaluada en el componente griego del estudio EPIC. Se encontró una correlación débil positiva entre la CGD y las categorías de adherencia a la Diet Med (*Mediterranean diet score, MDS*). Al evaluar el efecto combinado de una alta adherencia a la Diet Med y una baja CGD, el riesgo de diabetes en sujetos sanos se redujo en un 20% (Rossi *et al.*, 2013). Además, en otro estudio con población griega demostró que los sujetos que contaban con una mayor

adherencia a la Diet Med y una baja o moderada CGD, presentaron una reducción del 40% en el riesgo de enfermedad coronaria (Turati *et al.*, 2015a).

Por ende, el estudio del IGD y CGD en población del Mediterráneo es factible y de especial interés, por lo que se debe identificar si estos indicadores de la calidad y cantidad de los HC tienen un papel relacionado con los numerosos beneficios de este patrón de dieta milenario.

Algunos ensayos clínicos como el estudio “PREvención con Dieta MEDiterránea” (PREDIMED) (Estruch *et al.*, 2013), han sido cruciales para demostrar los beneficios del patrón de Diet Med en una población de adultos mayores con riesgo cardiovascular.

En el apartado 1.3. se describe con más detalles el estudio PREDIMED, en el cual se enmarca este trabajo de Tesis Doctoral.

1.3. Estudio PREDIMED

El estudio PREDIMED fue un ensayo clínico aleatorizado de intervención dietética, cuyo objetivo fue comparar los efectos de dos patrones de alimentación, la Diet Med y una dieta control baja en grasa, sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (Estruch *et al.*, 2013).

El PREDIMED ha sido uno de los estudios de mayor envergadura que se ha realizado sobre nutrición en España. Se reclutaron participantes en nodos (localidad de estudio) de diferentes Comunidades Autónomas de España (Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Madrid, Navarra y País Vasco).

La muestra del estudio PREDIMED incluyó 7.447 participantes con factores de riesgo cardiovascular. El ensayo clínico se inició en octubre del 2003, cuando se asignó a cada participante a un grupo de intervención, de acuerdo con una tabla de aleatorización estratificada y confeccionada según el orden de inclusión en el estudio en cada nodo. Los cuatro estratos de aleatorización fueron diseñados según la edad (punto de corte > 70 años) y el género. Los grupos de intervención fueron los siguientes:

- 1) Diet Med suplementada con aceite de oliva virgen (Diet Med + AOV)
- 2) Diet Med suplementada con frutos secos (Diet Med + FS)
- 3) Dieta baja en grasa (dieta control).

Una vez que los participantes fueron aleatorizados a los grupos de intervención, el personal capacitado del PREDIMED brindó orientación individual y grupal, para seguir una Diet Med tradicional o una dieta baja en grasa. Además, de acuerdo al grupo de intervención, recibieron AOV o FS y

los sujetos de la dieta control recibieron incentivos no alimentarios. En el apartado 3.1. de este trabajo, se proporciona una descripción más detallada de la intervención dietética en el estudio PREDIMED.

Al inicio del estudio, los participantes de los tres grupos refirieron niveles similares de adherencia a la Diet Med e ingestas similares de alimentos y nutrientes (Estruch *et al.*, 2013). Durante el seguimiento, se observó que la intervención fue exitosa, ya que la adherencia a la Diet Med aumentó significativamente en los participantes asignados a los grupos de este patrón de dieta (Zazpe *et al.*, 2008; Estruch *et al.*, 2013).

El estudio PREDIMED mostró beneficios en los análisis preliminares realizados después de 3 meses de intervención. Por ejemplo, se observó una disminución de los niveles de CRP con Diet Med suplementada con AOV. Además, otros marcadores de inflamación tales como la interleucina 6 (IL-6), molécula de adhesión intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) y molécula de adhesión celular vascular-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) se redujeron después de la intervención con Diet Med suplementada con AOV o FS (Estruch *et al.*, 2006). Asimismo, después de un año, se observó una reducción del 13,7% en la prevalencia de síndrome metabólico en el grupo Diet Med + FS, en comparación con el grupo control (Salas-Salvadó *et al.*, 2008).

Una vez finalizado el ensayo clínico PREDIMED, los resultados revelaron que las dos intervenciones con Diet Med reducían el riesgo de incidencia de eventos cardiovasculares en un 30%, en comparación con la dieta control (Estruch *et al.*, 2013). Adicionalmente, el estudio PREDIMED ha aportado numerosas evidencias sobre el efecto beneficioso de la Diet Med en la prevención de enfermedades crónicas como puede ser la diabetes (Salas-Salvadó *et al.*, 2011; Salas-Salvadó *et al.*, 2014), la hipertensión (Toledo *et al.*, 2013) o la depresión (Sánchez-Villegas *et al.*, 2013).

En el estudio PREDIMED se ha evaluado la relación del IGD y CGD con distintos marcadores de inflamación, encontrando que los sujetos en los cuartiles superiores de IGD presentaban niveles plasmáticos más elevados de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) e IL-6 que aquellos en los cuartiles más bajos de IGD (Bulló *et al.*, 2013).

Sin embargo, de acuerdo a nuestro conocimiento, no existe evidencia del efecto de una intervención con Diet Med sobre el IGD y CGD y la relación de éstos índices con otros eventos como el cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares o la mortalidad total en población del Mediterráneo con factores de riesgo cardiovascular. El estudio PREDIMED supone por ello un marco incomparable para analizar si la calidad de los HC tiene un papel significativo en la reducción del riesgo de incidencia de enfermedades o en la mortalidad en este grupo de población vulnerable.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Determinar el papel del índice glucémico y carga glucémica de la Dieta Mediterránea sobre la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad en adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular de la cohorte del estudio PREDIMED.

2.2. Objetivos específicos

1. Identificar el efecto de la intervención con Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos frente a una dieta control sobre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED.
2. Evaluar prospectivamente la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y la incidencia de cáncer de mama en una cohorte de mujeres posmenopáusicas con presencia de factores de riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED.
3. Valorar prospectivamente la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total en una cohorte de sujetos con factores de riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED.

3. METODOLOGÍA

3.1. Métodos comunes

Esta investigación se llevó a cabo a partir de los datos del estudio PREDIMED, que originalmente fue un ensayo clínico y una vez que terminó formalmente, ofreció la oportunidad de dar seguimiento a largo plazo a una cohorte observacional de sujetos con alto riesgo cardiovascular en un contexto Mediterráneo (Martínez-González *et al.*, 2012a). A continuación se describirá brevemente el diseño y la metodología para la obtención de datos del estudio PREDIMED en el cual se enmarca este trabajo de tesis doctoral.

3.1.1. Diseño del Estudio PREDIMED

El estudio PREDIMED fue un un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, a simple ciego y de intervención dietética. El objetivo principal del PREDIMED fue evaluar el efecto de la Diet Med suplementada con AOV o suplementada con FS sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular), comparado con una dieta control baja en grasa (Estruch *et al.*, 2013).

Los participantes de los dos grupos de Diet Med recibieron de manera gratuita ya sea AOV (aproximadamente 1 litro por semana) o 30 g de FS al día (15 g de nueces, 7,5 g de avellanas, y 7,5 g de almendras). Los individuos del grupo de control recibieron incentivos no alimentarios. Los alimentos suplementarios fueron donados: AOV (Hojiblanca S.A. y Patrimonio Comunal Olivarero, España), nueces (California Walnut Commission, Sacramento, California, EEUU), almendras (Borges S.A., Reus, España) y avellanas (*Morella Nuts*, Reus, España). No obstante, ninguno de los patrocinadores intervino en el diseño, análisis de datos o comunicación de los resultados del estudio.

Además de los suplementos, los participantes asignados a los grupos de Diet Med recibieron capacitación individual y grupal para seguir una Diet Med tradicional, tanto al inicio del estudio como trimestralmente durante la intervención. Las sesiones individuales fueron realizadas mediante entrevistas personales con una dietista certificada y registrada del estudio PREDIMED. En dicha entrevista se administró un cuestionario de 14 puntos para evaluar la adherencia a la Diet Med (Martínez-González *et al.*, 2012b) y se proporcionaron recomendaciones personalizadas sobre los cambios dietéticos necesarios para alcanzar las metas propuestas de acuerdo al grupo de intervención, patologías, preferencias y creencias de cada participante.

Dependiendo del grupo asignado, se entregó un folleto e información escrita sobre los principales componentes y método de cocinado de los alimentos de la Diet Med y de la dieta baja en grasa, junto con recomendaciones sobre la frecuencia de ingesta de cada uno de los alimentos. Los participantes asignados al grupo de Diet Med + AOV recibieron información adicional sobre los beneficios, utilización y conservación del AOV, mientras que los incluidos en el grupo de Diet Med + FS recibieron información similar sobre los beneficios y propiedades de estos alimentos.

El grupo control recibió asesoramiento dietético personalizado y un folleto con las recomendaciones del “Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para adultos” estadounidense (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*). Cabe destacar que los consejos dietéticos no incluyeron restricción calórica ni promoción de la actividad física en ninguno de los grupos de intervención.

Las sesiones grupales se organizaron separadamente por cada grupo de intervención y fueron realizadas por dietistas certificadas con un máximo de 20 participantes por sesión. En cada sesión se impartieron charlas informativas y material escrito con descripciones de alimentos característicos de cada dieta,

listas de compra adaptadas a la temporada, planes semanales de comidas y recetas de cocina.

Una vez al año, se llevaron a cabo un CFCA, un electrocardiograma y se recogieron muestras de sangre y orina. La **Tabla 4** muestra las principales pruebas y determinaciones realizadas en cada visita (Martínez-González *et al.*, 2012a).

Tabla 4. Cuestionarios y pruebas que se realizaron al inicio y durante el seguimiento del estudio PREDIMED.

	<i>Basal</i>	<i>Año 1</i>	<i>Año 2</i>	<i>Año 3</i>	<i>Año 4</i>	<i>Año 5</i>
<i>1. Cuestionario de inclusión</i>	*					
<i>2. Cuestionario general</i>	*					
<i>3. Cuestionario de adherencia a la Diet Med^a</i>	*	*	*	*	*	*
<i>4. CFCA</i>	*	*	*	*	*	*
<i>5. Cuestionario de actividad física</i>	*	*	*	*	*	*
<i>6. Cuestionario de seguimiento^b</i>		*	*	*	*	*
<i>7. Cuestionario de tolerancia</i>		*	*	*	*	*
<i>8. Cuestionario de abandono^c</i>		*	*	*	*	*
<i>9. Electrocardiograma</i>	*	*	*	*	*	*
<i>10. Análisis de sangre</i>	*	*		*		*
<i>11. Análisis de orina</i>	*	*		*		*
<i>12. Recogida de uñas</i>	*					

^a Se aplicó trimestralmente durante la intervención. ^b Incluyó medidas directas de peso, talla, circunferencia de cintura y presión arterial. ^c Sólo si era necesario. Fuente: Martínez-González *et al.*, 2012a.

Como ya se mencionó anteriormente, cuando el ensayo clínico terminó, se dio seguimiento a los participantes del ensayo PREDIMED para establecer una cohorte de sujetos con alto riesgo cardiovascular. El objetivo de la cohorte observacional es explorar otras hipótesis (es decir, el papel de diferentes tipos de alimentos o nutrientes en el cáncer o la prevención de las enfermedades

cardiovasculares) y el desarrollo de análisis de casos y controles anidados para el estudio de biomarcadores y las interacciones entre genes y nutrientes (Martínez-González *et al.*, 2012a).

En esta cohorte, se ha dado continuidad a la ocurrencia de eventos clínicos, además de otras mediciones como electrocardiogramas, peso y presión arterial. Se determina anualmente el estado de salud de los participantes a través de entrevistas personales por parte del personal PREDIMED, mediante contacto con los médicos de familia y a través de revisiones de los registros médicos. Además, se revisa anualmente el Índice Nacional de Defunciones de España.

El protocolo del estudio PREDIMED fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Clinic (Barcelona, España) acreditado por el Departamento de Salud y Servicios Sociales (DHHS) de los Estados Unidos y regulado por el Departamento Federal para la Protección de Sujetos Humanos de Instituciones Internacionales no estadounidenses (*Federalwide Assurance for the Protection of Human Subjects for International Non-US Institutions*) # 00000738. El ensayo clínico fue registrado en el “*Current Controlled Trials*” de Londres con el número ISRCTN 35739639. Todos los sujetos otorgaron su consentimiento voluntario para participar en el estudio, tras ser informados del objetivo y de los procedimientos a seguir en el estudio (Estruch *et al.*, 2013).

3.1.2. Población del Estudio PREDIMED

El estudio PREDIMED originalmente incluyó 7.447 participantes. Se eligieron hombres (55 a 80 años de edad) y mujeres (60 a 80 años de edad), sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, pero que contaran con una de las 2 condiciones siguientes (a, b) (Estruch *et al.*, 2013):

a) Diagnóstico de diabetes en base a uno de los siguientes criterios:

- Tratamiento con insulina o hipoglicemiantes orales.
- Glucosa en ayunas > 126 mg/dL en dos determinaciones.
- Glucemia casual > 200 mg/dL con poliuria, polidipsia o pérdida no explicada de peso.
- Glucemia > 200 mg/dL a las 2 horas en la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

b) Tres o más de los siguientes factores de riesgo:

- Tabaquismo (> 1 cigarro por día en el último mes).
- Hipertensión (Presión arterial sistólica \geq 140 mm Hg o diastólica \geq 90 mm Hg, repetidamente durante el último mes, o uso de medicamentos antihipertensivos).
- LDL-c \geq 160 mg/dL.
- HDL-c \leq 40 mg/dL en varones o \leq 50 mg/dL en mujeres, o seguir tratamiento hipolipemiente.
- IMC \geq 25 kg/m².
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz (infarto de miocardio documentado o muerte súbita antes de los 55 años en familiares varones de primer grado o antes de los 65 años en familiares mujeres de primer grado).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Antecedentes patológicos personales de enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad médica grave que impida al paciente participar en un estudio de intervención nutricional.
- Cualquier condición médica que limite la supervivencia del paciente a menos de 1 año.
- Inmunodeficiencia o infección por VIH.

- Abuso de tóxicos, alcoholismo crónico o ingesta diaria de alcohol > 50 g/día.
- IMC > 40 kg/m².
- Dificultad o no voluntad para cambiar los hábitos dietéticos.
- Imposibilidad para seguir una Diet Med por motivos religiosos o por trastornos en la masticación o deglución.
- Baja probabilidad de cambio de hábitos dietéticos de acuerdo a estudios de disposición al cambio según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg *et al.*, 1999).
- Alergia alimentaria con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del AOV o FS.
- Participación en ensayos clínicos farmacológicos o toma de cualquier fármaco en investigación en el último año.
- Pacientes ingresados en instituciones por alguna enfermedad crónica, sin autonomía, incapaces de andar, sin una dirección postal estable o con imposibilidad de acudir a las reuniones trimestrales.

3.1.3. Variables sociodemográficas

En el cuestionario basal utilizado en el ensayo PREDIMED (**Anexo I**) se recogieron datos sociodemográficos sobre fecha de nacimiento, estado civil, nivel de escolarización, hábito tabáquico, antecedentes patológicos familiares, antecedentes patológicos personales y uso de medicamentos.

El cuestionario de seguimiento del estudio (**Anexo II**), se recogieron datos de los cambios sobre los siguientes puntos: variables sociodemográficas (cambios respecto al inicial), cambios en el hábito tabáquico, nuevos diagnósticos de enfermedades, otros problemas médicos y uso de medicación.

3.1.4. Medidas antropométricas

En este estudio se han utilizado los datos de variables antropométricas recogidos a lo largo del estudio PREDIMED. Las medidas antropométricas fueron evaluadas por personal capacitado durante la visita basal y anualmente durante el seguimiento. El peso corporal se midió en una báscula previamente calibrada, con el sujeto descalzo y vestido con ropa ligera. La altura se midió con un estadiómetro calibrado. La circunferencia de la cintura se midió utilizando una cinta métrica, y colocándola en un plano horizontal situado en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. El IMC se calculó como el peso (kg) dividido por la altura al cuadrado (m^2). El índice cintura-talla (ICT) se estimó como el perímetro de cintura (cm) dividido entre la talla (cm).

3.1.5. Evaluación de la actividad física

En el estudio PREDIMED, la cantidad y tipo de actividad física realizada durante el tiempo libre fueron recolectadas mediante el “Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota” utilizando una versión previamente validada en población española (Elosua *et al.*, 1994; Elosua *et al.*, 2000) (**Anexo III**).

El cuestionario utilizado en PREDIMED permitió valorar 67 actividades físicas divididas en 9 grupos: 1) Andar/Bailar/Subir escaleras; 2) Ejercicios de mantenimiento general; 3) Actividades acuáticas; 4) Deportes de invierno; 5) Otras actividades; 6) Actividades en el jardín; 7) Trabajos y actividades caseras; 8) Caza y pesca y 9) Otras actividades que no hayan sido mencionadas previamente. Se solicitó al participante que especificara el número de días de práctica y los minutos destinados a esas actividades que realizó durante la última semana, durante el último mes, el último trimestre y el último año. Para estimar la actividad física por semana, se asignaron

equivalentes metabólicos (*Metabolic Equivalent of Task*, METs) a cada actividad, después, el número de horas semanales dedicadas a esa actividad se multiplicó por los METs asignados y posteriormente se sumaron los METs de todas las actividades que realizó cada participante (METs-h/semana) (Martínez-González *et al.*, 2012a).

3.1.6. Evaluación dietética

Los datos de la ingesta dietética en el estudio PREDIMED fueron obtenidos por dietistas certificados mediante entrevistas personales utilizando un CFCA, tanto al inicio del estudio como anualmente durante el seguimiento. El CFCA está compuesto por 137 alimentos, más algunas preguntas sobre suplementos minerales y vitamínicos, y consumo de alcohol (**Anexo IV**). En dicho cuestionario, la frecuencia de consumo de cada alimento fue valorada en nueve categorías (nunca o casi nunca, 1 a 3 veces por mes, 1 vez por semana, 2 a 4 veces por semana, 5 a 6 veces por semana, 1 vez al día, 2 a 3 veces por día, 4 a 6 veces por día y más de 6 veces por día).

El CFCA fue validado en una muestra de sujetos españoles con características similares a los participantes del estudio PREDIMED (Fernández-Ballart *et al.*, 2010). La ingesta total energía (kcal/día), ingesta de nutrientes y consumo de alcohol (g/día) se estimaron multiplicando la frecuencia de consumo por la composición de nutrientes contenida en el tamaño de la porción especificada. Además, la base de datos de nutrientes se actualizó con la información más reciente, incluida en las tablas de composición de alimentos de España (Estruch *et al.*, 2013). Los valores de consumo de cada alimento fueron expresados en gramos por día (g/día).

3.1.7. Evaluación de la adherencia a la Dieta Mediterránea

Para evaluar la adherencia al patrón de Diet Med, se utilizó un cuestionario validado de 14 ítems (Schröder *et al.*, 2011). Esta herramienta se aplicó en el estudio PREDIMED para evaluar el cumplimiento de la Diet Med y permitió la orientación dietética personalizada a los sujetos asignados a los grupos de Diet Med, adaptando las recomendaciones a la situación clínica del participante, preferencias y creencias religiosas o culturales (Zazpe *et al.*, 2008). Este cuestionario está compuesto de 14 preguntas dicotómicas sobre la frecuencia de consumo de alimentos, de las cuales 12 preguntas establecen puntos de corte de raciones consumidas por día o por semana e indican el tamaño de ración habitual para cada alimento (**Anexo V**). Se asignó un punto por cumplir las condiciones siguientes, en caso contrario, se asignó una puntuación de 0:

- 1) Uso de AOV como principal fuente de grasa para la cocción de alimentos.
- 2) Preferir la carne blanca sobre la carne roja.
- 3) Consumo de 4 cucharadas o más de AOV por día (incluyendo el uso en la fritura, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.).
- 4) 2 o más raciones de verduras al día.
- 5) 3 o más piezas de fruta al día.
- 6) Menos de 1 porción de carnes rojas o embutidos por día.
- 7) Menos de 1 porción de mantequilla, crema o margarina por día.
- 8) Menos de 1 taza de bebidas azucaradas por día.
- 9) 7 o más porciones de vino tinto por semana.
- 10) 3 o más porciones de legumbres por semana.
- 11) 3 o más porciones de pescado por semana.
- 12) Menos de 2 piezas de bollería industrial por semana.

- 13) 3 o más raciones de FS por semana.
- 14) 2 o más raciones por semana de "sofrito" (salsa mediterránea elaborada con cebolla, ajo, tomate y especias, salteado en aceite de oliva).

Por lo tanto, la puntuación final de este cuestionario de adherencia a la Diet Med tuvo una valoración de 0 a 14 puntos (Schröder *et al.*, 2011).

3.2. Métodos específicos

3.2.1. Sujetos de estudio

En este trabajo se han incluido sujetos que al menos tuvieran un contacto de seguimiento en el estudio PREDIMED. En los análisis se excluyeron los participantes con valores anómalos de energía, definidos por una ingesta energética total por encima o por debajo de los límites preestablecidos (ingesta energética total diaria < 500 ó > 3500 kcal/día en mujeres y < 800 ó > 4000 kcal/día en varones) (Willett, 1998). Además se excluyeron aquellos sujetos que, al inicio del estudio, no contaban con valores de IG o con datos faltantes de las covariables utilizadas para el ajuste de los modelos estadísticos.

Para el análisis de la asociación entre IGD y CGD y la Diet Med se excluyeron sujetos con diagnóstico de diabetes al inicio del estudio y los casos de incidencia de diabetes durante el primer año de seguimiento. También se excluyeron los sujetos con datos incompletos al inicio del estudio y al año de seguimiento. Por último, se excluyeron los sujetos con valores anómalos de ingesta total de energía al inicio del estudio y al año de seguimiento.

En el análisis de asociación del IGD y CGD con el cáncer de mama se excluyeron aquellas mujeres que contaban con un diagnóstico de cáncer de mama en la visita basal. Para el análisis de asociación entre IGD y CGD con eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total, se excluyeron sujetos con diagnóstico de diabetes o con tratamiento de medicamentos hipoglucemiantes al inicio del estudio. La razón por la que se excluyeron las personas con un diagnóstico basal de diabetes mellitus (incluyendo diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o el uso de medicamentos hipoglucemiantes) fue la potencial modificación del efecto y los posibles cambios en la dieta, como

resultado del diagnóstico y el tratamiento de la diabetes. Los diagramas de flujo (*flow chart*) para cada análisis, se presentan en las **Figuras 5 a 8**.

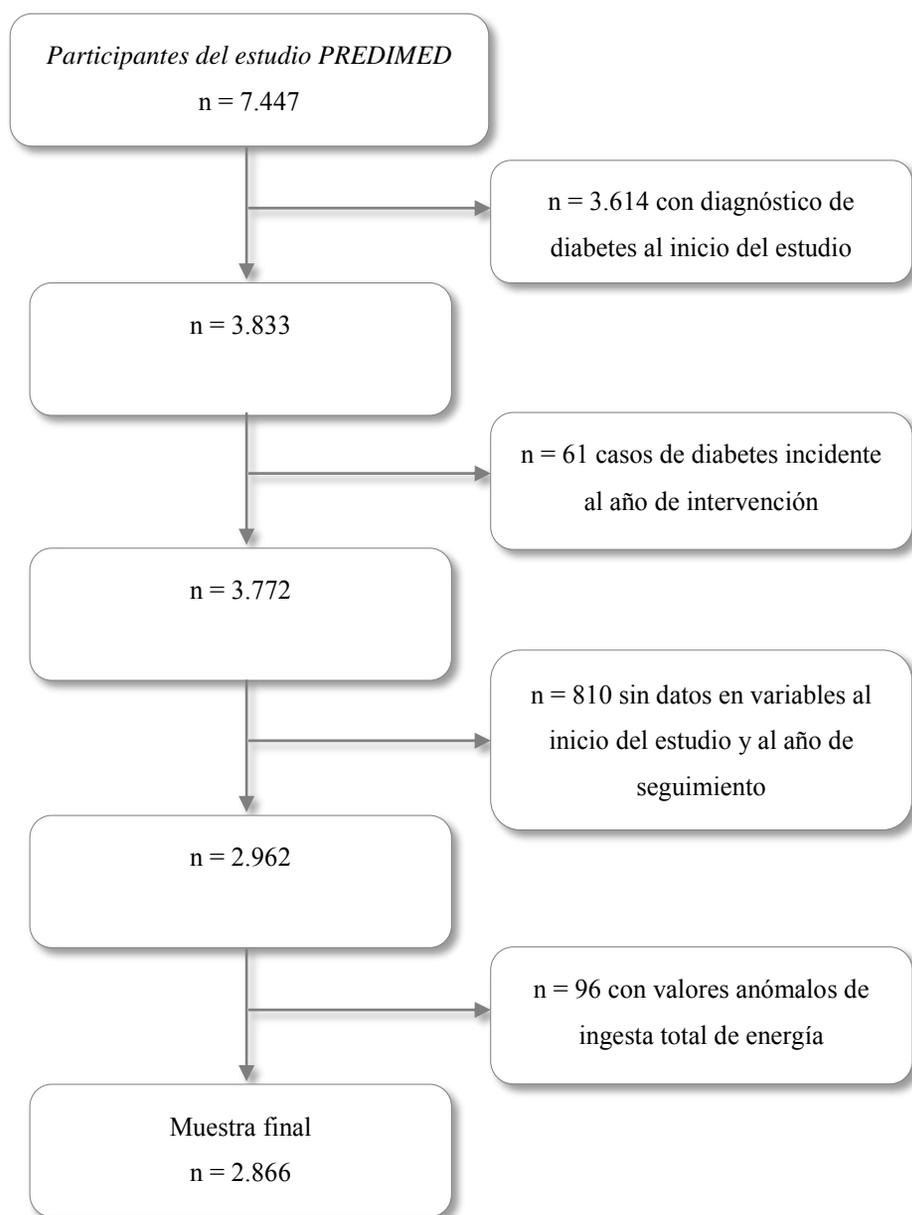


Figura 4. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y Dieta Mediterránea (Diet Med).

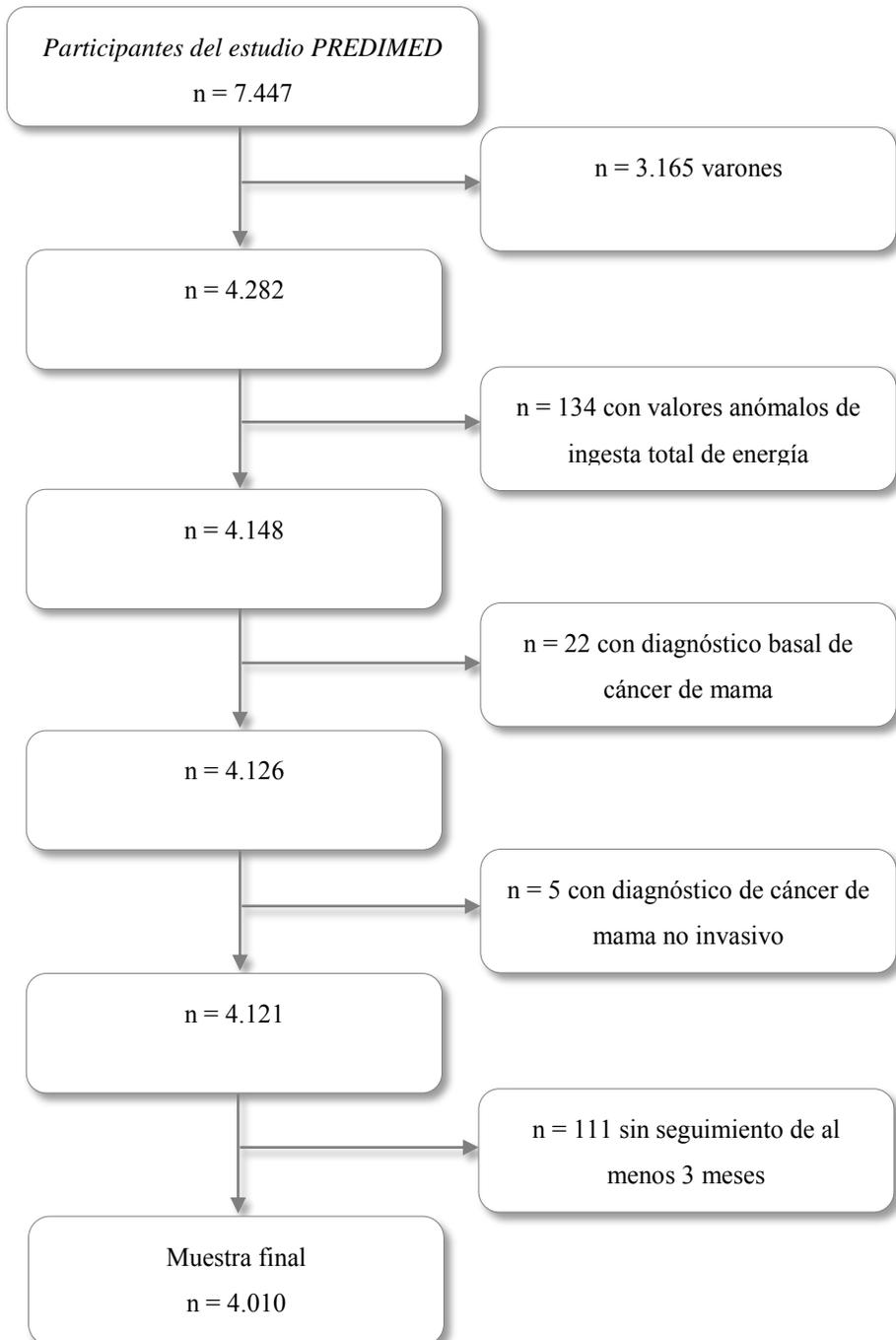


Figura 5. Diagrama de flujo de las participantes incluidas en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la incidencia de cáncer de mama invasivo.

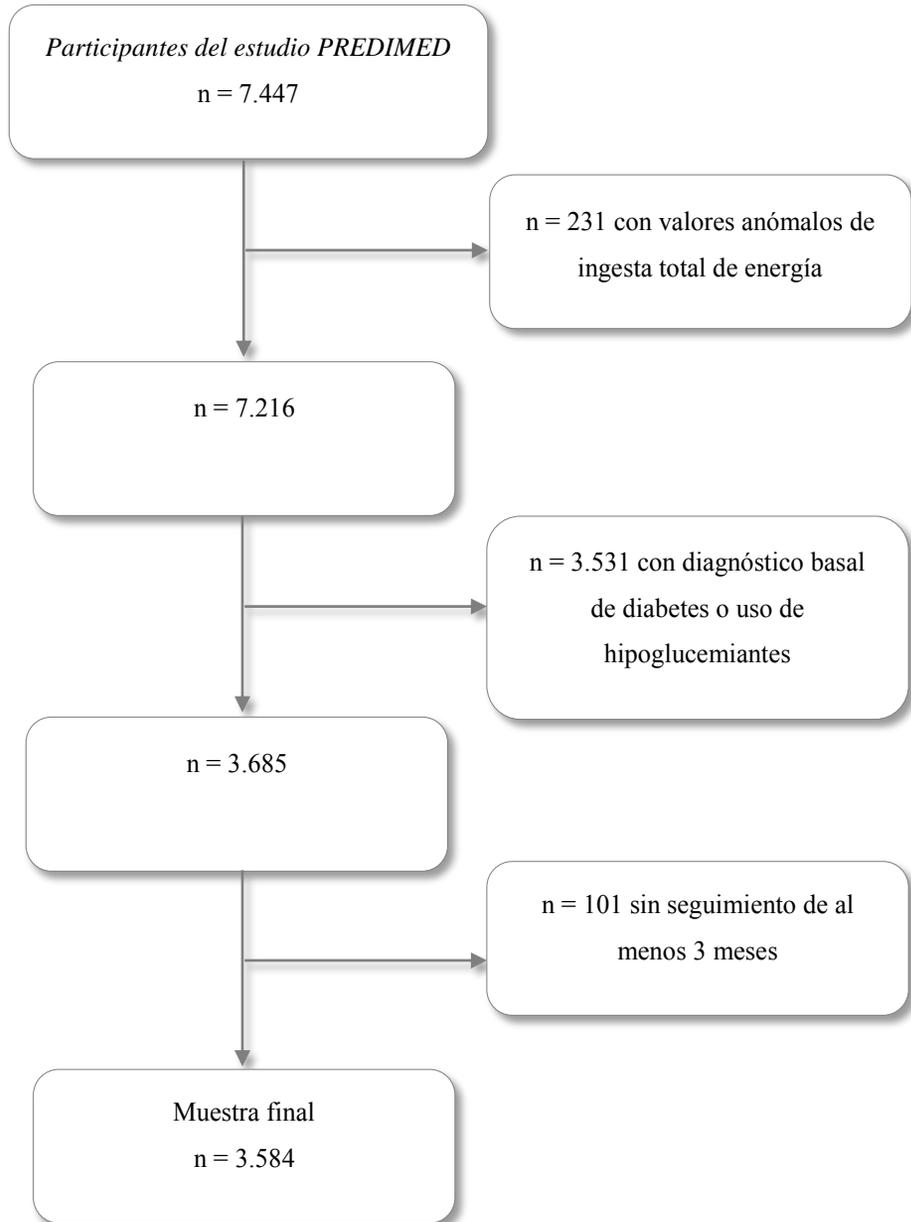


Figura 6. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

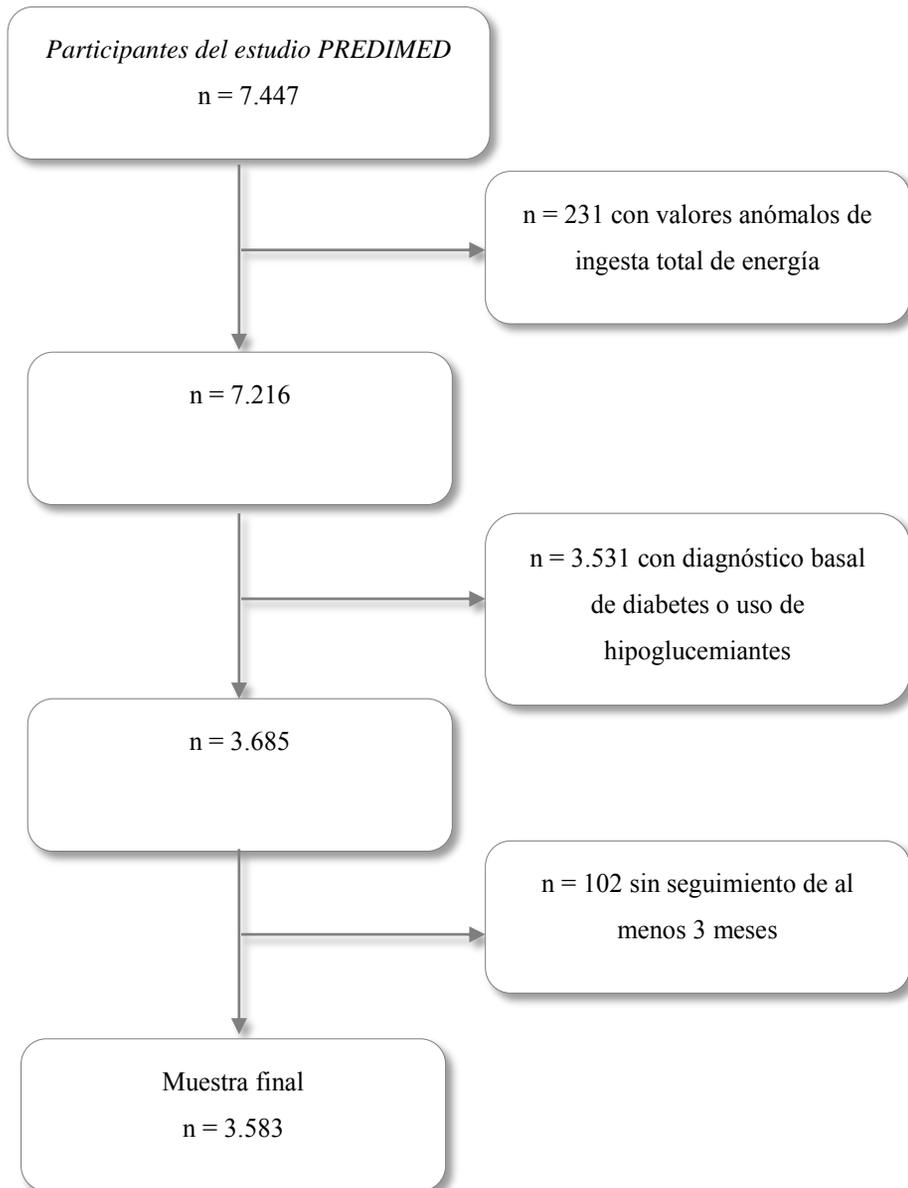


Figura 7. Diagrama de flujo de los participantes incluidos en el análisis de asociación entre el índice glucémico de la dieta (IGD), carga glucémica de la dieta (CGD) y la mortalidad total.

3.2.2. Determinación del índice glucémico de los alimentos

Para realizar este trabajo de investigación se asignaron los valores de IG a cada alimento del CFCA utilizando las tablas internacionales de IG y CG (Atkinson *et al.*, 2008) y el servicio de investigación de IG de la Universidad de Sidney (*The University of Sydney*, 2014).

Para asignar los valores de IG a los alimentos se ha seguido la metodología desarrollada por Louie *et al.* (2011) que consta de 5 pasos (**Figura 4**):

Paso 1. Se determinó si existía un vínculo directo del alimento en la base de datos de IG con valores obtenidos de estudios in vivo con protocolo estándar, evaluando al menos 6 sujetos sanos. Se utilizaron valores de IG derivados de pruebas de 2 horas con 50 o 25 g de glucosa como patrón de referencia. Cuando se encontró algún alimento con múltiples estudios, se obtuvo el promedio de IG de los diferentes valores presentados. Posteriormente, se asignó un valor de IG al alimento en nuestra base de datos. Si no se encontró una referencia directa del alimento, se continuó al paso 2.

Paso 2. Se determinó si el alimento tenía menos de 5 g de HC digeribles por 100 g de alimento. Si la respuesta fue sí, se asignó un valor de IG de 0, si la respuesta fue no, entonces se derivó al paso 3.

Paso 3. Se examinó si existía algún alimento estrechamente relacionado dentro de las listas usadas para aquellos alimentos que no tuvieran un vínculo directo a la base de datos de IG. Para valorar la semejanza del alimento, se tomó en cuenta el grupo de alimentos, el contenido en HC, fibra, proteína y otros nutrientes.

Paso 4. Para aquellos *ítems* que no fueron clasificados en los últimos 3 pasos, se obtuvo el valor de IG determinando la mediana del grupo de alimentos al que pertenecían dentro de la encuesta dietética.

Paso 5. Si algún alimento, después de este proceso, no había sido asignado con un valor de IG, se sometió a un proceso para determinar su contribución de HC en la dieta de la población; los productos considerados como principales contribuyentes de HC de la muestra, fueron asignados con un valor de 0,50 o el IG del alimento con más semejanza posible. Si no era contribuyente principal se le asignó un valor de 0.

Una vez realizado este proceso se eliminaron de la lista, aquellos alimentos que aportaran una cantidad de HC menor a 5 g por cada 100 g de alimento y cuyo IG fuera igual a 0.

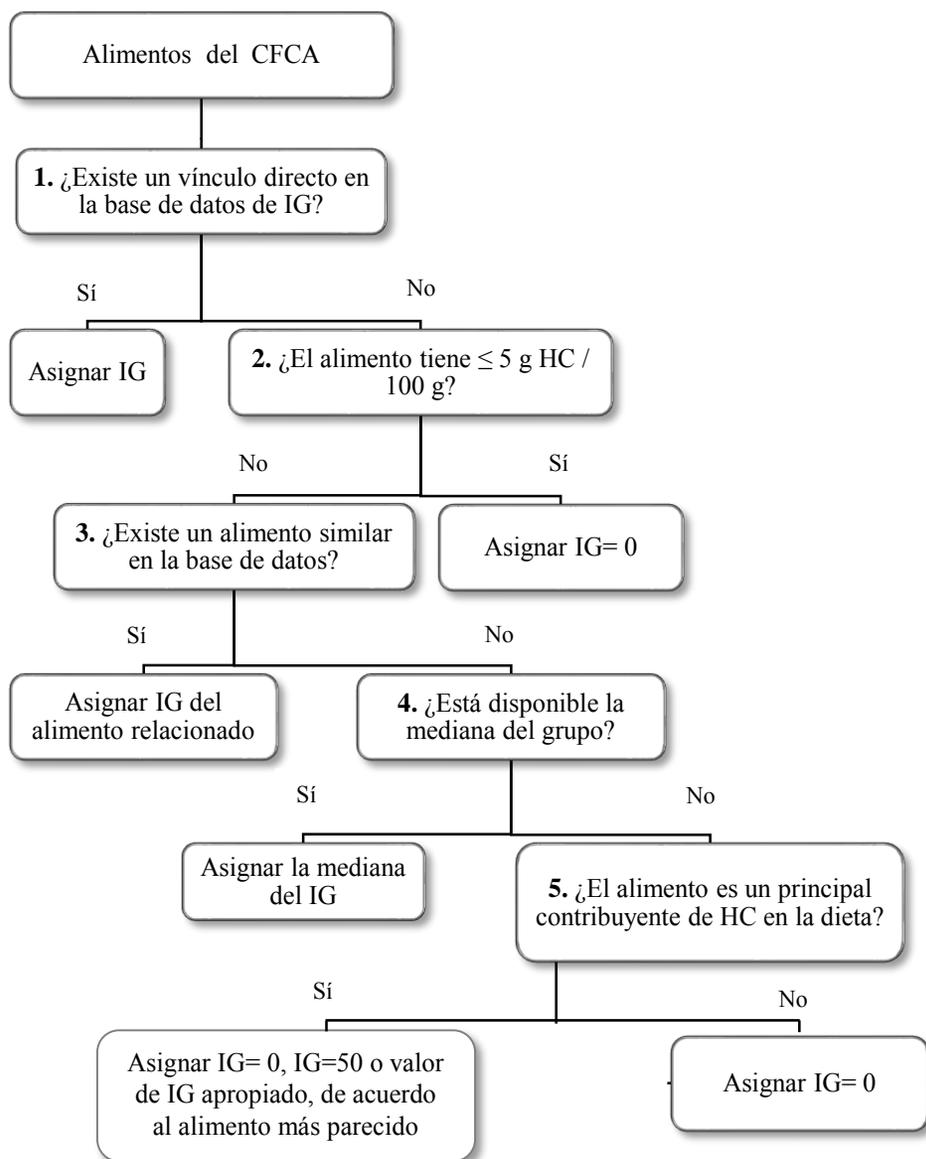


Figura 8. Protocolo utilizado para asignar el índice glucémico (IG) a los alimentos del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) en el estudio PREDIMED. Fuente: Louie *et al.*, 2011.

3.2.3. Determinación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta

El IGD y CGD de cada individuo fue estimado según las siguientes fórmulas (Wolever, 2006a):

$$IGD = \frac{\sum_{i=1}^n [IGi \times CHOi]}{\sum_{i=1}^n CHOi}$$

$$CGD = \frac{\sum_{i=1}^n [IGi \times CHOi]}{100}$$

Donde IGi es el valor de IG del alimento “ i ” de la base de datos de IG, $CHOi$ es la cantidad de HC digeribles del alimento “ i ” (g/g de alimento) multiplicados por la ingesta de dicho alimento (g/día), n es el número de alimentos consumidos por día (Wolever, 2006a; Du *et al.*, 2008).

3.2.4. Determinación de las variables desenlace

3.2.4.1. Cambio del índice glucémico y carga glucémica de la dieta al año de seguimiento

El IGD y la CGD se estimaron a partir del CFCA tal y como se ha descrito anteriormente en los apartados 3.2.2. y 3.2.3. El cambio en estos dos índices durante un año de seguimiento se calculó a partir de las siguientes fórmulas:

$$\Delta \text{IGD} = \text{IGD del primer año de seguimiento} - \text{IGD basal}$$

$$\Delta \text{CGD} = \text{CGD del primer año de seguimiento} - \text{CGD basal}$$

Hemos explorado el efecto de esta intervención al año de seguimiento, porque en el ensayo clínico de PREDIMED se demostró que, durante ese período de tiempo, se lograba una alta adherencia a la Diet Med con el trabajo de dietistas certificados. Los participantes asignados a los dos grupos de Diet Med incrementaron la ingesta de alimentos con un IG bajo: AOV, FS, verduras, legumbres y frutas. Por el contrario, los participantes en los tres grupos disminuyeron la ingesta de carne, bollería, pasteles y dulces (Zazpe *et al.*, 2008).

3.2.4.2. Incidencia de cáncer de mama invasivo

En el análisis de incidencia de cáncer de mama invasivo, el evento se definió como la primera aparición de cáncer de mama invasivo (Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología códigos C50-1 a C50-9). Los casos incidentes fueron identificados a partir de dos fuentes: 1) la revisión anual de las historias clínicas de todas las participantes por médicos que no tenían información sobre el grupo de intervención al que pertenecían las mujeres; 2) la consulta anual del Índice Nacional de Defunciones (CIE-9

código 174 o CIE-10 código C50). Solo se incluyeron los casos que fueron confirmados por pruebas de citología o evaluación histológica y que fueron revisados y certificados por el Subcomité de Eventos del estudio PREDIMED; el panel no tenía conocimiento respecto al grupo de intervención de los participantes. Los análisis incluyeron casos confirmados entre el 1 de octubre de 2003 y el 1 de diciembre del 2010.

3.2.4.3. Incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total

En este análisis se incluyeron los casos que fueron confirmados, revisados y certificados por el Subcomité de Eventos del estudio PREDIMED. Este panel no tenía información respecto al grupo de intervención de los participantes. Los análisis incluyeron casos confirmados entre el 1 de octubre de 2003 y el 1 de diciembre del 2010.

Los eventos cardiovasculares mayores fueron definidos como: infarto agudo de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular. Por otra parte, la mortalidad total incluyó todos los casos de eventos fatales. La información sobre estos desenlaces se actualizó anualmente por el contacto continuo con los participantes y sus familias, contacto con los médicos de familia, la revisión anual completa de todos los registros médicos y por la consulta anual del Índice Nacional de Defunciones.

3.2.5. Covariables

En los diferentes modelos estadísticos se incluyeron como variables de ajuste una serie de variables dietéticas y no dietéticas evaluadas en el estudio PREDIMED.

Las variables no dietéticas se consideraron de la siguiente manera:

- Sexo: variable dicotómica (hombre, mujer).
- Edad: variable continua (años).
- Nodo de reclutamiento: variable categórica (1 categoría por cada Nodo).
- Grupo de intervención: variable categórica (Diet Med + AOV, Diet Med + FS, dieta control).
- Nivel educativo: variable categórica (educación básica, educación secundaria, estudios superiores, sin datos disponibles).
- Hábito tabáquico: variable categórica (fumador, exfumador, no fumador).
- Estado civil: variable dicotómica (soltero, casado).
- IMC: variable continua (años).
- ICT: variable continua (unidades)
- Actividad física: variable continua (METs-h/semana).
- Antecedentes familiares de cáncer: variable dicotómica (sí, no).
- Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular: variable dicotómica (sí, no).
- Antecedentes personales de hipercolesterolemia: variable dicotómica (sí, no).
- Antecedentes personales de hipertensión arterial: variable dicotómica (sí, no).

- Edad de la menopausia: variable continua (años).
- Uso de terapia hormonal sustitutiva: variable categórica (sí, no, sin datos disponibles).
- Uso de estatinas: variable dicotómica (sí, no).
- Consumo de alcohol: variable continua (g/día).

La ingesta de lípidos totales, ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), ácidos grasos saturados (AGS), fibra dietética, ácido fólico, el IGD y la CGD fueron ajustados por la ingesta total de energía utilizando el método de las residuales propuesto por Willett *et al.* (1997). Por tanto, las variables dietéticas se consideraron de la siguiente forma:

- Ingesta total de energía: variable continua (kcal/día).
- Ingesta de AGMI: variable continua, ajustada por la ingesta total de energía (g/día).
- Ingesta de AGPI: variable continua, ajustada por la ingesta total de energía (g/día).
- Ingesta de AGS: variable continua, ajustada por la ingesta total de energía (g/día).
- Ingesta de fibra dietética: variable continua, ajustada por la ingesta total de energía (g/día).
- Ingesta de ácido fólico: variable continua, ajustada por la ingesta total de energía ($\mu\text{g/día}$).

Cabe aclarar que para cada tipo de desenlace se utilizaron distintas covariables. Los análisis estadísticos específicos de acuerdo a los distintos desenlaces se detallan a continuación.

3.2.6. Análisis estadístico

3.2.6.1. Análisis estadístico de asociación de la Dieta Mediterránea con cambios en el índice glucémico y carga glucémica de la dieta

El análisis descriptivo de las características de la población se realizó de acuerdo al grupo de intervención. La comparación de la distribución de las variables cualitativas y cuantitativas de acuerdo a los grupos de intervención se llevó a cabo mediante pruebas de Chi-cuadrado y Análisis de Varianza (ANOVA), respectivamente.

Se ajustaron modelos lineales generalizados (regresión lineal) para evaluar la asociación entre los grupos de intervención (Diet Med + AOV, Diet Med + FS y grupo control) y los cambios de IGD (Δ IGD) y CGD (Δ CGD) al año de seguimiento. Se calcularon coeficientes de regresión (b) así como sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el grupo control como referencia. Se realizó un modelo crudo, el segundo modelo se ajustó por edad y sexo, y el tercer modelo se ajustó adicionalmente por la ingesta total de energía y el consumo de fibra dietética.

Como ya se mencionó anteriormente, la intervención dietética en el estudio PREDIMED durante un año, resultó en un incremento en la adherencia a este patrón de dieta por parte de los participantes asignados a ambos grupos de Diet Med, y además, los participantes del grupo control mejoraron sus hábitos dietéticos (Zazpe *et al.*, 2008). Debido a esto, se decidió realizar un análisis transversal al año de seguimiento en el total de la muestra, para observar la contribución del IGD y CGD de los grupos de alimentos al total estos índices.

Asimismo, se realizó un análisis transversal para observar la relación entre distintas categorías de adhesión al patrón de Diet Med y el IGD y CGD

después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED. Para este análisis, la puntuación de adherencia a la Diet Med obtenido por los participantes al año de seguimiento se categorizó en quintiles. Después se realizó la comparación de las medias de IGD y CGD a lo largo de las categorías de adherencia mediante ANOVA y el valor de *p de tendencia* se estimó aplicando el test de ANOVA-trend. Además, se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre la adherencia a Diet Med del primer año de seguimiento (categorizada en terciles) y el IGD y la CGD, considerando como referencia la categoría de adherencia más baja. Se crearon tres modelos de regresión: 1) modelo crudo; 2) modelo ajustado por edad y sexo; y 3) modelo adicionalmente ajustado por posibles factores de confusión como el hábito tabáquico, el IMC, la actividad física y la ingesta total de energía.

Estos análisis se realizaron con el programa SPSS *software* (versión 18, 2009, SPSS Inc.) y un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3.2.6.2. Análisis estadístico de asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con la incidencia de cáncer de mama invasivo

El IGD y CGD ajustados por energía fueron categorizados en terciles para este análisis. La distribución de las principales características basales de los participantes del estudio se estimó de acuerdo a las categorías de IGD y CGD. Se calcularon porcentajes en el caso de las variables cualitativas y medias con su respectiva desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Las diferencias de las variables entre categorías de IGD y CGD se analizaron mediante la prueba ANOVA para las variables continuas, y la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas.

Se realizó un cálculo de personas-tiempo de seguimiento, como la suma total de la cantidad de años que cada individuo de nuestra población estuvo bajo observación. El tiempo de seguimiento se comenzó en la fecha de inicio del estudio y finalizó en la fecha de diagnóstico del evento, la fecha de fallecimiento, final del seguimiento (la fecha de la última visita o el último evento clínico registrado de los participantes), o 1 de diciembre de 2010, lo que ocurriera primero.

Las asociaciones entre el IGD y CGD al inicio del estudio (basales) y la incidencia de cáncer de mama invasivo se analizaron mediante modelos de regresión de Cox. Estas asociaciones se evaluaron utilizando las variables de IGD y CGD como variables continuas y como variables categóricas (terciles de consumo). Se calcularon los *Hazard Ratios* (HR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para la incidencia de cáncer de mama invasivo en función de las categorías de IGD y CGD al inicio del estudio (valoración basal), tomando como valor de referencia la categoría más baja de estos índices.

El modelo inicial se ajustó por edad, nodo de reclutamiento y grupo de intervención. Los modelos multivariantes adicionalmente fueron ajustados por otros posibles factores de confusión y de riesgo, como el nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes familiares de cáncer, edad de inicio de la menopausia, uso de terapia hormonal sustitutiva, uso de estatinas, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de fibra dietética e ingesta de ácido fólico. Todos los modelos fueron estratificados por nodo de reclutamiento.

Con el fin de actualizar el IGD y la CGD con todos los datos disponibles a lo largo del seguimiento (valoraciones anuales), se utilizaron modelos de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo. Se crearon tres modelos de regresión de Cox, ajustando por las mismas covariables usadas en

los modelos basales. Para las variables dietéticas, se utilizó el promedio acumulado de la ingesta de alimentos a partir de la medición basal hasta los eventos de censura. Otras covariables como el IMC y la actividad física también se actualizaron anualmente.

Adicionalmente, se realizaron análisis de tendencia lineal a través de las categorías de IGD y CGD, asignando las medianas de cada categoría a cada sujeto y tratando estas variables como continuas en los modelos multivariantes.

Para examinar la posible modificación del efecto por la edad (< 75 años o ≥ 75 años), grupo de intervención (Diet Med + AOV, Diet Med + FS, dieta control), hábito tabáquico (sí, no), diabetes o uso de medicación hipoglucemiante al inicio del estudio (sí, no), $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y el $ICT \geq 0,6$ unidades se introdujeron los términos de producto en los modelos multivariantes. Los valores de p obtenidos en la prueba de razón de verosimilitud fueron sancionados mediante corrección pruebas múltiples utilizando el procedimiento de Bonferroni.

Además, se efectuaron análisis de sensibilidad, estimando categorías específicas de IGD y CGD para diferentes grupos de población:

- 1) Desenlace 1: incluyendo como “casos confirmados”, a las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama incidente no invasivo.
- 2) Desenlace 2: incluyendo los casos de cáncer de mama no invasivo como “no casos”.
- 3) Excluyendo a las mujeres mayores de 75 años de edad.
- 4) Excluyendo a las mujeres con diagnóstico de diabetes o el uso de medicamentos hipoglucemiantes al inicio del estudio.
- 5) Excluyendo los casos de cáncer de mama que ocurrían durante los 2 primeros años de seguimiento.

- 6) Excluyendo a las mujeres con diagnóstico de otros tipos de cáncer al inicio del estudio.
- 7) Excluyendo a las participantes con más de 6 años de seguimiento.
- 8) Incluyendo únicamente a las participantes con obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m^2).
- 9) Considerando como límites válidos de ingesta energética los valores comprendidos entre los percentiles 1 y 99.
- 10) Considerando como límites válidos de ingesta energética los valores comprendidos entre los percentiles 5 y 95.

Finalmente, se realizó el análisis de asociación no lineal entre IGD y CGD basales y el riesgo de cáncer de mama invasivo utilizando modelos flexibles de regresión de tipo cúbico (*restricted cubic splines*) (Greenland, 1995), con 3 puntos de inflexión de IGD en valores de 50, 55, 62 unidades, y para CGD en 79, 104 y 132 unidades. Se obtuvieron las representaciones gráficas de los modelos flexibles de regresión.

Este análisis estadístico se efectuó utilizando el software Stata, versión 12.0 (*StataCorp, College Station, TX, EE.UU.*) y se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3.2.6.3. Análisis estadístico de asociación del índice glucémico y carga glucémica de la dieta con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total

Para este análisis, el IGD y CGD previamente ajustados por energía fueron categorizados en cuartiles. La distribución de las principales características basales de los participantes del estudio se estimó según los niveles de exposición a IGD y CGD. Para las variables cualitativas se calcularon porcentajes y para las variables cuantitativas se estimaron las medias y DE. Las diferencias entre los cuartiles de IGD y CGD se analizaron

mediante ANOVA para variables cuantitativas, y la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas.

El cálculo de personas-tiempo de seguimiento se obtuvo desde la fecha de inicio del estudio hasta la fecha de diagnóstico del evento, la fecha de fallecimiento, final del seguimiento (la fecha de la última visita o el último evento clínico registrado de los participantes), o 1 de diciembre de 2010, lo que ocurriera primero.

Se efectuaron análisis multivariantes de regresión de Cox para evaluar la asociación entre las categorías de IGD y CGD al inicio del estudio (valoración basal) y las variables desenlace. Se estimaron los HR (IC 95%) de cada variable desenlace de acuerdo a cuartiles de IGD y CGD, utilizando el cuartil más bajo como valor de referencia.

Para evaluar la asociación entre la IGD y la CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, se ajustaron modelos de regresión de Cox considerando el IGD o CGD basales como variables continuas (por unidades y por incrementos de 10 unidades de IGD y de 50 unidades para CGD). También se construyeron tres modelos de regresión de Cox para evaluar la asociación entre los eventos cardiovasculares mayores y los cuartiles de IGD y CGD basales, considerando siempre el primer cuartil como referencia. El primer modelo se ajustó por sexo, edad y grupo de intervención. El segundo modelo se ajustó adicionalmente por otros factores de confusión como el nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes personales de cáncer y antecedentes personales de hipertensión arterial. El tercer modelo se ajustó además, por el consumo de alcohol, la ingesta total de energía, la ingesta de fibra dietética, la ingesta de AGMI, AGPI y AGS.

Asimismo, se usaron modelos de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo para valorar las asociaciones con todos los datos

disponibles de IGD y CGD a lo largo del seguimiento (valoraciones anuales). Se crearon tres modelos de regresión de Cox, ajustando por las mismas covariables utilizadas para los modelos de análisis basales. Para las medidas dietéticas, se utilizó el promedio acumulado de la ingesta desde la medición basal hasta los eventos de censura. Otras covariables como el IMC y la actividad física se actualizados a partir de las valoraciones realizadas en el seguimiento anual. En estos modelos, se detuvo la actualización de las variables dietéticas en el intervalo de tiempo durante el cual las personas desarrollaron diabetes, debido a que un nuevo diagnóstico de esa patología puede provocar cambios en la dieta, y por consiguiente, podría confundir la asociación entre la exposición y el evento estudiado (Shekelle *et al.*, 1982).

El análisis de tendencia lineal de los niveles de exposición a IGD y CGD, se realizó asignando las medianas de cada categoría a cada sujeto y utilizando estas variables como continuas en los modelos multivariantes.

Además, se efectuó un análisis de subgrupos para evaluar el efecto del sexo, edad ≥ 75 años, tabaquismo (sí, no), el IMC ≥ 30 kg/m², y el ICT $\geq 0,6$ unidades en la asociación entre IGD y CGD basales y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. El ICT fue categorizado con el valor de 0,6 como punto de corte, considerando los resultados de un meta-análisis reciente, donde el ICT fue un buen discriminador para la detección de factores de riesgo cardiovascular. La capacidad del ICT para discriminar eventos osciló correctamente desde 67% a 73% para los varones y del 68% al 76% para las mujeres (Lee *et al.*, 2008). Para evaluar una posible interacción entre IGD y CGD de la dieta con los subgrupos mencionados anteriormente, se introdujeron los términos de interacción en los diferentes modelos multivariantes, y los valores *p* obtenidos en el test de razón de verosimilitud fueron penalizados mediante corrección de pruebas múltiples con el procedimiento de Bonferroni.

Asimismo, para valorar una posible relación no lineal entre el IGD y la CGD basales con los eventos cardiovasculares mayores, se utilizaron modelos flexibles de regresión de tipo cúbico (*restricted cubic splines*) (Greenland, 1995), empleando tres puntos de inflexión de IGD en 52, 57, y 64 unidades/día. De igual modo, se manejaron tres puntos de inflexión para la CGD en 91, 117, y 149 unidades/día. Finalmente, se obtuvieron las representaciones gráficas de los modelos flexibles de regresión.

Para el análisis de asociación entre el IGD y CGD y el riesgo de mortalidad total, se ajustaron modelos de regresión de Cox considerando el IGD o CGD basales como variables continuas (por unidades y por incrementos de 10 unidades de IGD y de 50 unidades para CGD) y como variables categóricas (cuartiles). Se realizaron tres modelos de regresión de Cox, para evaluar la asociación entre el IGD y CGD basales y la mortalidad total. El primer modelo se ajustó por sexo, edad y grupo de intervención. Un segundo modelo se ajustó añadiendo otros factores de confusión potenciales, incluyendo: nivel educativo, hábito tabáquico, estado civil, IMC, actividad física, antecedentes personales de cáncer, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, antecedentes personales de hipercolesterolemia, antecedentes personales de hipertensión arterial, consumo de alcohol, ingesta total de energía, y la ingesta de fibra dietética. Finalmente, el tercer modelo se ajustó agregando al modelo multivariante, la ingesta de AGMI y AGS. Todos los modelos de regresión de Cox fueron estratificados por nodo de reclutamiento.

En el análisis de asociación entre el IGD y CGD y el riesgo de mortalidad total, también se construyeron modelos de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo. Se crearon tres modelos de regresión de Cox, ajustando por las mismas covariables utilizadas para los modelos de análisis basales, pero utilizando el promedio acumulado de la ingesta dietética

desde la medición basal hasta los eventos de censura y actualizando anualmente el IMC y la actividad física.

Para el análisis de tendencia lineal de los niveles de exposición a IGD y CGD y la mortalidad total, se asignaron las medianas de cada categoría a cada sujeto y se introdujeron estas variables como continuas en los modelos multivariantes.

Se utilizaron modelos flexibles de regresión de tipo cúbico (*restricted cubic splines*) (Greenland, 1995), empleando tres puntos de inflexión de IGD en 52, 57, y 64 unidades/día. De igual modo, se manejaron tres puntos de inflexión para la CGD en 91, 117, y 148 unidades/día. Para este análisis, también se obtuvieron las representaciones gráficas de los modelos flexibles de regresión.

Para evaluar una posible interacción entre cuartiles de IGD y CGD basal con el sexo y el grupo de intervención, se introdujeron los términos de producto en los diferentes modelos multivariantes, y se ha considerado un valor de $p < 0,05$ en el test de razón de verosimilitud como estadísticamente significativo.

Además, se realizaron análisis de sensibilidad utilizando cuartiles basales de IGD y CGD ajustados por energía, creados específicamente para diferentes grupos de la población:

- 1) Excluyendo sujetos mayores de 75 años de edad.
- 2) Excluyendo sujetos con más de 6 años de seguimiento.
- 3) Incluyendo sujetos con diabetes mellitus tipo 2.
- 4) Incluyendo solamente los sujetos con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- 5) Incluyendo solamente sujetos con un $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$.

- 6) Considerando como límites válidos de ingesta energética los valores comprendidos entre los percentiles 1 y 99.
- 7) Considerando como límites válidos de ingesta energética los valores comprendidos entre los percentiles 5 y 95.

Estos análisis se han efectuado utilizando el software Stata, versión 12.0 (*StataCorp, College Station, TX, EE.UU.*) y el nivel de significación estadística se fijó en un valor de $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados del análisis de asociación de la Dieta Mediterránea y el índice glucémico y carga glucémica de la dieta

El objetivo de este análisis fue identificar el efecto de la intervención con Diet Med suplementada con AOV o FS frente a una dieta control sobre el IGD y CGD después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED.

En este análisis de 2.866 sujetos no diabéticos con factores de riesgo cardiovascular, se encontró que la media (DE) del IGD basal fue de 57,5 (4,7) unidades/día y para la CGD basal fue de 118,0 (24,2) unidades/día. En la **Tabla 5** se presentan las características principales de los participantes al inicio del estudio, para lo que se han estimado los porcentajes y las medias (DE) de distintas variables de acuerdo al grupo de intervención (Diet Med + AOV, Diet Med + FS y dieta control).

Se observó que la edad media de los sujetos asignados a los grupos Diet Med (Diet Med + AOV y Diet Med + FS), fue menor que la de los sujetos en el grupo control. También se identificó que los sujetos en los grupos de Diet Med eran más activos físicamente que aquellos en el grupo control, además, presentaron una adherencia ligeramente mayor a la Diet Med y valores más altos de ingesta total de energía que los participantes asignados al grupo control. Los sujetos del grupo de Diet Med + FS presentaron un mayor consumo de alcohol en comparación con el grupo de dieta control. El consumo de HC fue mayor en el grupo de dieta control que en ambos grupos de Diet Med. Los sujetos asignados a Diet Med presentaron un mayor consumo de AGPI que los del grupo control. Se encontró que la media de IGD basal fue similar en los tres grupos de intervención. En cambio, la media de CGD basal fue menor en el grupo Diet Med + FS en comparación a la media del grupo control.

Resultados

Tabla 5. Características de los participantes al inicio del estudio PREDIMED, de acuerdo al grupo de intervención.

Características	Dieta control	Dieta Mediterránea + AOV	Dieta Mediterránea + FS	p ^a
	n = 822	n = 1.051	n = 993	
Sexo (% mujeres)	64,1	62,4	60,2	0,229
Edad (años, media, DE)	67,2 (6,1)	66,5 (6,0)	66,5 (5,9)	0,020
Hábito tabáquico (%)				0,930
Nunca	61,6	62,5	63,5	
Exfumador	23,2	22,5	21,6	
Fumador	15,2	15,0	14,9	
IMC (kg/m ² , media, DE)	30,1 (3,7)	30,0 (3,6)	29,7 (3,6)	0,090
Actividad física (METs-h/semana, media, DE)	209,5 (218,8)	233,4 (216,4)	243,7 (231,6)	0,004
Puntuación de adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (media, DE)	8,5 (1,9)	8,9 (1,9)	8,9 (1,9)	< 0,001
Consumo de alcohol (g/día, media, DE)	8,0 (13,5)	9,0 (14,5)	10,3 (16,0)	0,004
Ingesta dietética				
Ingesta total de energía (kcal/día, media, DE)	2.201 (527)	2.317 (532)	2.312 (514)	< 0,001
HC (g/día, media, DE) ^b	247,4 (40,1)	245,5 (41,1)	241,0 (39,5)	0,002
Proteínas (g/día, media, DE) ^b	90,3 (12,7)	91,5 (13,9)	91,3 (13,4)	0,160
Grasas (g/día, media, DE) ^b	96,6 (16,7)	97,1 (17,1)	98,1 (15,9)	0,160
AGMI (g/día, media, DE) ^b	48,0 (11,3)	48,7 (10,9)	48,8 (10,3)	0,220
AGPI (g/día, media, DE) ^b	15,5 (4,8)	15,2 (4,8)	16,0 (5,2)	0,002
AGS (g/día, media, DE) ^b	24,5 (5,8)	24,4 (5,9)	24,7 (5,5)	0,530
Fibra dietética (g/día, media, DE) ^b	25,4 (7,8)	25,8 (8,2)	25,7 (7,5)	0,620
IGD (unidades, media, DE) ^b	57,7 (4,8)	57,6 (4,8)	57,3 (4,5)	0,160
CGD (unidades, media, DE) ^b	119,6 (23,8)	118,9 (25,1)	115,8 (23,3)	0,001

^a Prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas y ANOVA para variables cuantitativas.

^b Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

Abreviaturas: AOV, aceite de oliva virgen; FS, frutos secos; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; METs, equivalentes metabólicos; HC, hidratos de carbono; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta.

Posteriormente, se calcularon los coeficientes de regresión (b) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los cambios de IGD y CGD después de un año de seguimiento de acuerdo a los grupos de intervención con Diet Med en comparación con el grupo de dieta control, según se muestra en la **Tabla 6**.

Como resultado de la intervención después de un año en el estudio PREDIMED, se produjo una disminución del IGD y de la CGD significativa para ambos grupos de Diet Med. Además, hubo diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Se identificó un efecto ligeramente más pronunciado en el grupo con Diet Med + FS, para el Δ IGD [b = -1,06 (IC 95%: -1,51 a -0,62)], y para el Δ CGD [b = -10,34 (IC 95%: -12,69 a -8,00)] en comparación con el grupo de dieta control.

Tabla 6. Coeficientes de regresión (b) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para el cambio de índice glucémico de la dieta (Δ IGD) y carga glucémica de la dieta (Δ CGD) después de un año de seguimiento.

		<i>Dieta control</i>	<i>Dieta Mediterránea + AOV</i>	<i>Dieta Mediterránea + FS</i>
Δ IGD ^a	Modelo 1	0 (Ref.)	-0,86 (-1,30 a -0,42)	-1,00 (-1,45 a -0,56)
	Modelo 2 ^b	0 (Ref.)	-0,85 (-1,30 a -0,41)	-0,99 (-1,44 a -0,54)
	Modelo 3 ^c	0 (Ref.)	-0,93 (-1,38 a -0,49)	-1,06 (-1,51 a -0,62)
Δ CGD ^a	Modelo 1	0 (Ref.)	-8,62 (-11,00 a -6,28)	-10,36 (-12,73 a -7,99)
	Modelo 2 ^b	0 (Ref.)	-8,66 (-11,00 a -6,32)	-10,44 (-12,82 a -8,07)
	Modelo 3 ^c	0 (Ref.)	-8,52 (-10,83 a -6,20)	-10,34 (-12,69 a -8,00)

^a Los cambios se estimaron desde el inicio del estudio hasta un año de seguimiento.

^b Ajustado por sexo y edad.

^c Ajustado por sexo, edad, ingesta total de energía y consumo de fibra dietética.

Abreviaturas: Δ IGD, cambio en índice glucémico de la dieta; Δ CGD, cambio en carga glucémica de la dieta; AOV, aceite de oliva virgen; FS, frutos secos; Ref., grupo de referencia.

Además, se ha realizado un análisis transversal al año de seguimiento en el total de la muestra, para observar la contribución del IGD y CGD de los grupos de alimentos al total estos índices. Asimismo, se analizó en el total de la muestra, la relación del IGD y CGD con distintas categorías de adhesión al patrón de Diet Med después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED.

La contribución del IGD y CGD de distintos grupos de alimentos al IGD y CGD total, al año de seguimiento en el estudio PREDIMED se muestran en la **Figura 9**. El grupo de cereales y productos derivados de cereales fue el principal contribuyente, proporcionando el 44,3% al IGD total y 45,0% a la CGD total. Dentro del grupo de cereales, el pan blanco suministró un 26,9% del IGD total, seguido de pan integral con un 7,2%. La contribución del pan blanco y pan integral a la CGD total fue de un 28,0% y un 6,9%, respectivamente. El grupo de las frutas aportó alrededor de 18,0% del IGD y CGD total. Los tubérculos aportaron el 9,0% y el 8,6% al total de IGD y CGD, respectivamente. En esta población, el consumo de azúcares simples contribuyó en un 7,9% y un 8,3% al IGD y CGD totales. La contribución del grupo de leguminosas fue menor, ya que suministraron solamente el 1,3% del IGD total y el 1,2% de la CGD total.

Posteriormente, se compararon las medias de IGD y CGD a través de cinco categorías de adherencia a la Diet Med (**Figura 10**). La media (DE) de IGD en la categoría más alta de adherencia a la Diet Med fue significativamente menor comparada con la media de la categoría de adherencia más baja [56,0 (4,4) *versus* 58,1 (5,0) unidades/día respectivamente; *p de tendencia* < 0,001]. Del mismo modo la media (DE) de CGD en los sujetos con la adherencia más alta, fue significativamente menor que en el resto de categorías [106,1 (20,5) unidades/día; *p de tendencia* < 0,001].

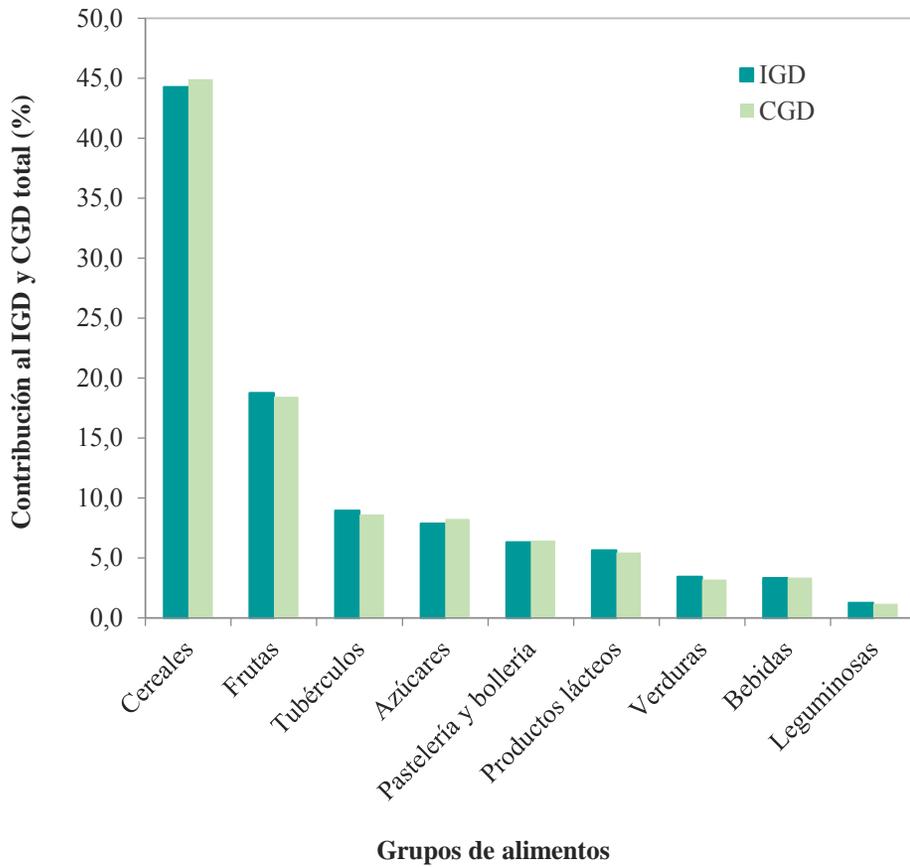


Figura 9. Contribución relativa de los grupos de alimentos (%) al total del índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD).

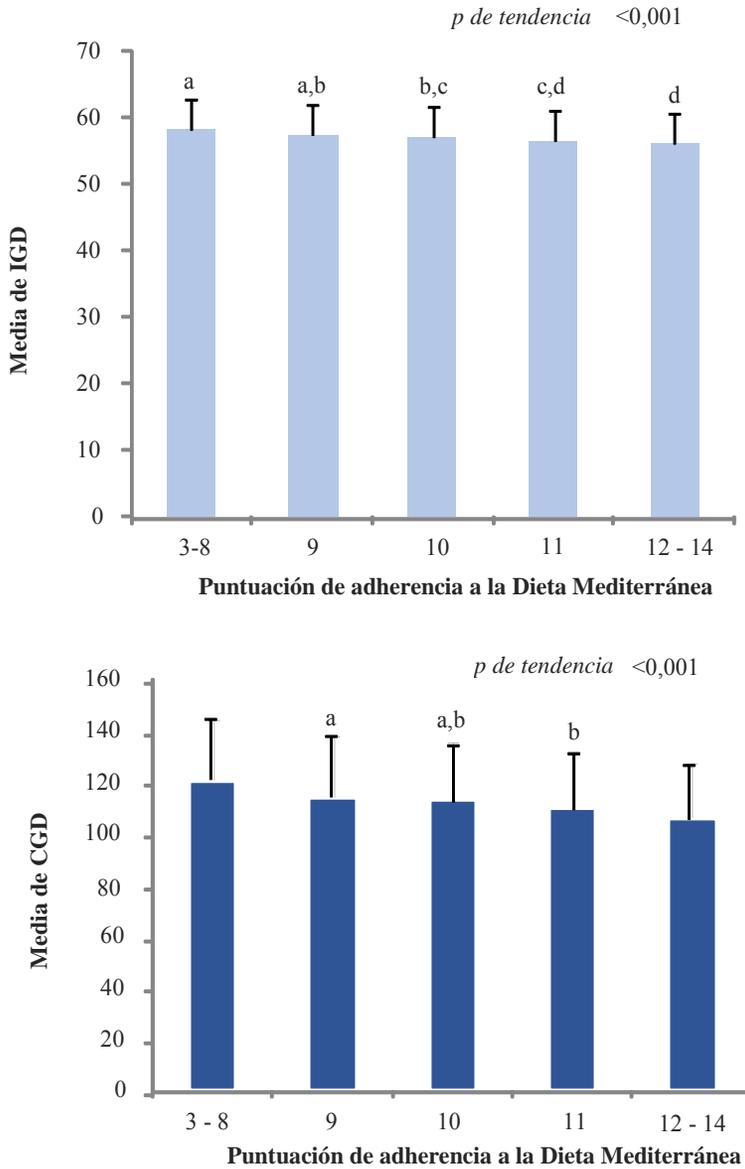


Figura 10. Medias de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) en función de categorías de adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med). Las medias con una letra en común son similares ($p > 0,05$).

Finalmente, se calcularon los coeficientes de regresión (b) y sus IC 95% para el IGD y la CGD evaluados al año de seguimiento, en función de terciles de adherencia a la Diet Med, según se muestra en la **Tabla 7**. Se encontraron asociaciones inversas entre el IGD y la CGD y las categorías superiores de adherencia a la Diet Med en comparación con la categoría de baja adherencia. Además, en todos los modelos se observaron tendencias significativas (*p de tendencia* < 0,001), es decir, que tanto los valores de IGD como de CGD, disminuían conforme aumentaba la adherencia al patrón de Diet Med.

Tabla 7. Coeficientes de regresión (b) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para el índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) según las categorías de adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Diet Med) al año de seguimiento.

		<i>Adherencia al patrón de Dieta Mediterránea</i>			<i>p de tendencia</i>
		<i>Baja (3 - 9 puntos)</i>	<i>Moderada (10 - 11 puntos)</i>	<i>Alta (12 - 14 puntos)</i>	
IGD ^a	Modelo 1	0 (Ref.)	-0,97 (-1,37 a -0,57)	-1,80 (-2,24 a -1,36)	< 0,001
	Modelo 2 ^b	0 (Ref.)	-1,05 (-1,44 a -0,66)	-2,00 (-2,43 a -1,56)	< 0,001
	Modelo 3 ^c	0 (Ref.)	-0,93 (-1,33 a -0,54)	-1,87 (-2,32 a -1,43)	< 0,001
CGD ^a	Modelo 1	0 (Ref.)	-6,25 (-8,16 a -4,35)	-11,75 (-13,85 a -9,65)	< 0,001
	Modelo 2 ^b	0 (Ref.)	-6,33 (-8,23 a -4,43)	-11,84 (-13,94 a -9,75)	< 0,001
	Modelo 3 ^c	0 (Ref.)	-6,82 (-8,75 a -4,88)	-13,00 (-15,18 a -10,83)	< 0,001

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales.

^b Ajustado por sexo y edad.

^c Ajustado por sexo, edad, hábito tabáquico, IMC, actividad física e ingesta total de energía.

Abreviaturas: IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta; Ref., categoría de referencia; IMC, índice de masa corporal.

4.2. Resultados del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de cáncer de mama invasivo

El segundo objetivo de este trabajo de investigación fue evaluar prospectivamente la asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de cáncer de mama en el estudio PREDIMED.

En este análisis de los datos de 4.010 mujeres postmenopáusicas, la media (DE) de IGD basal fue de 55,7 (4,6) unidades/día y la media de CGD basal fue 105,0 (22,0) unidades/día. En la **Tabla 8** se presentan las características generales de la muestra al inicio del estudio, de acuerdo a terciles de IGD y CGD. Las mujeres que exhibieron el IGD más alto, presentaron menores niveles de actividad física durante el tiempo libre, una mayor prevalencia de hipertensión arterial y un mayor consumo de alcohol que aquellas mujeres con bajo IGD. Asimismo, las mujeres en la categoría más alta de IGD, consumieron una mayor cantidad de HC y presentaron un menor consumo de proteínas, grasas, fibra dietética y ácido fólico, en comparación con las mujeres en la categoría más baja de IGD.

Las mujeres con una CGD alta, presentaron una media de edad mayor a la de las mujeres con una baja CGD. También se identificó que en la categoría más alta de CGD, había una mayor proporción de mujeres que contaban con educación básica, tenían menores niveles de actividad física durante el tiempo libre, presentaron una mayor prevalencia de hipertensión arterial y menor consumo de alcohol que las mujeres en la categoría más baja de CGD. En cuanto a la ingesta dietética, el grupo con una CGD alta, presentó un mayor consumo de energía, HC, fibra dietética y ácido fólico, y una menor ingesta de proteínas y grasas, en comparación con el grupo de baja CGD.

Tabla 8. Características de la muestra al inicio del estudio de acuerdo a terciles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) en mujeres posmenopáusicas del estudio PREDIMED.

<i>Características</i>	<i>Índice glucémico de la dieta basal^a</i>				<i>Carga glucémica de la dieta basal^a</i>			
	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>p^b</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>p^b</i>
	<i>n = 1.337</i>	<i>n = 1.337</i>	<i>n = 1.336</i>		<i>n = 1.337</i>	<i>n = 1.337</i>	<i>n = 1.336</i>	
Edad (años, media, DE)	67,7 (5,7)	67,9 (5,9)	67,8 (5,8)	0,513	67,2 (5,7)	68,1 (5,7)	68,1 (5,8)	< 0,001
Nivel educativo (%)				0,553				0,018
Educación básica	83,6	83,9	83,1		82,5	82,1	86,0	
Educación secundaria	10,0	10,9	11,3		11,5	11,1	9,5	
Estudios superiores	4,6	3,3	3,6		4,6	4,3	2,7	
Sin datos disponibles	1,7	1,9	2,0		1,4	2,5	1,8	
Hábito tabáquico (%)				0,240				0,189
Nunca	87,0	88,5	86,5		86,2	86,8	89,0	
Exfumador	7,4	7,1	7,1		8,1	7,2	6,4	
Fumador	5,6	4,4	6,4		5,8	6,1	4,6	
IMC (kg/m ² , media, DE)	30,4 (4,0)	30,5 (4,1)	30,4 (4,1)	0,932	30,5 (4,1)	30,4 (4,1)	30,3 (4,0)	0,447
ICT (unidades, media, DE)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,900	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,157
Actividad física (METs-hora/semana, media, DE)	192,4 (183,3)	167,2 (154,9)	160,1 (160,0)	< 0,001	185,0 (176,3)	162,8 (152,9)	171,8 (170,4)	0,003
<i>Antecedentes patológicos personales</i>								
Cáncer (%)	2,5	1,8	2,7	0,258	2,4	1,7	2,9	0,121
Hipertensión arterial (%)	83,6	85,8	89,5	< 0,001	83,2	87,3	88,4	< 0,001
<i>Antecedentes familiares de cáncer (%)</i>								
Diagnóstico antes de los 55 años	17,7	18,0	16,8	0,095	16,7	18,4	17,5	0,794
Diagnóstico después de los 55 años	37,6	34,7	35,4		36,8	35,0	35,8	

Continuación de **Tabla 8**

Características	Índice glucémico de la dieta basal ^a				Carga glucémica de la dieta basal ^a			
	T1 n = 1.337	T2 n = 1.337	T3 n = 1.336	p ^b	T1 n = 1.337	T2 n = 1.337	T3 n = 1.336	p ^b
Otras características								
Edad de la menopausia (años, media, DE)	48,7 (5,5)	48,9 (5,1)	48,6 (5,3)	0,173	48,7 (5,5)	48,9 (5,2)	48,6 (5,2)	0,545
Uso de terapia hormonal sustitutiva (%)				0,891				0,467
Sí	2,5	2,9	2,9		2,5	2,5	3,2	
No	92,0	91,8	92,1		92,2	92,8	90,9	
Sin datos disponibles	5,5	5,3	4,9		5,3	4,6	5,8	
Uso de estatinas (%)	44,7	41,7	43,6	0,271	41,7	43,2	45,1	0,207
Consumo de alcohol (g/día, media, DE)	2,7 (5,7)	3,1 (5,8)	3,6 (6,8)	0,001	4,3 (7,4)	2,7 (5,6)	2,4 (4,9)	< 0,001
Ingesta dietética								
Ingesta total de energía (kcal/día, media, DE)	2.098 (504)	2.121 (497)	2.109 (477)	0,476	2.177 (471)	2.007 (481)	2.144 (509)	< 0,001
HC (g/día, media, DE) ^a	213,6 (35,8)	223,0 (35,4)	236,6 (35,2)	< 0,001	189,3 (23,5)	223,8 (17,2)	260,1 (26,1)	< 0,001
Proteínas (g/día, media, DE) ^a	92,6 (13,9)	88,8 (12,5)	85,4 (12,2)	< 0,001	92,0 (13,9)	88,7 (12,8)	86,2 (12,1)	< 0,001
Grasas (g/día, media, DE) ^a	96,1 (15,8)	93,4 (15,9)	88,4 (15,4)	< 0,001	106,1 (12,1)	93,2 (10,0)	78,7 (12,2)	< 0,001
AGMI (g/día, media, DE) ^a	47,2 (10,8)	46,4 (10,9)	44,3 (10,4)	< 0,001	53,6 (9,2)	46,2 (8,2)	38,1 (8,6)	< 0,001
AGPI (g/día, media, DE) ^a	15,3 (5,4)	14,7 (4,6)	14,1 (4,6)	< 0,001	16,7 (5,2)	14,7 (4,3)	12,7 (4,3)	< 0,001
AGS (g/día, media, DE) ^a	24,7 (5,6)	23,8 (5,2)	22,2 (5,1)	< 0,001	26,7 (5,1)	23,7 (4,2)	20,2 (4,8)	< 0,001
Fibra dietética (g/día, media, DE) ^a	26,0 (7,4)	25,2 (7,1)	23,7 (7,3)	< 0,001	22,9 (6,0)	25,0 (6,6)	26,9 (8,6)	< 0,001
Ácido fólico (µg/día, media, DE) ^a	422,6 (118,1)	397,3 (107,9)	371,1 (91,8)	< 0,001	387,0 (100,2)	397,5 (105,8)	406,5 (118,0)	< 0,001
IGD (unidades/día, media, DE) ^a	50,8 (2,3)	55,5 (1,1)	60,8 (2,6)	< 0,001				
CGD (unidades/día, media, DE) ^a					82,2 (11,2)	103,9 (5,2)	129,0 (14,2)	< 0,001

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas y ANOVA para variables cuantitativas.

Abreviaturas: T, tercil; n, número de sujetos; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; METs, equivalentes metabólicos; HC, hidratos de carbono; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta.

Durante una mediana de 4,8 años de seguimiento, se documentaron 32 casos de cáncer de mama invasivo (17.757 personas-tiempo de seguimiento). En primer lugar, se realizó el análisis de asociación entre el IGD y la CGD basales y la incidencia de este tipo de cáncer. Se utilizaron modelos de regresión de Cox, introduciendo como variables de exposición el IGD y CGD basales como variables continuas. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas para estos índices en los modelos multivariantes ($p > 0,05$).

Posteriormente se estimaron los HR (IC 95%) para la incidencia de cáncer de mama invasivo en función de categorías de consumo (terciles) de IGD y CGD al inicio del estudio. Los resultados de este análisis se muestran en la **Tabla 9**. No se encontró evidencia de un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo en relación a las diferentes categorías de IGD o CGD.

En el análisis multivariante, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la categoría más alta de IGD y la incidencia de cáncer de mama [HR = 1,02 (IC 95%: 0,42 a 2,46); *p de tendencia* = 0,927] tomando como referencia la categoría más baja de IGD. Tampoco se observó una asociación entre el cáncer de mama invasivo y la categoría de CGD más alta [HR = 1,00 (IC 95%: 0,44 a 2,30); *p de tendencia* = 0,893] cuando se comparó con la categoría más baja de CGD.

Del mismo modo, en los análisis de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo, donde se utilizaron datos de IGD y CGD actualizados anualmente, no se observaron asociaciones significativas entre estos índices con la incidencia de cáncer de mama invasivo (**Tabla 9**).

Tabla 9. Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la incidencia de cáncer de mama invasivo de acuerdo a terciles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD). Se muestran modelos con variables de exposición evaluadas al inicio del estudio (basal) y modelos con exposiciones dependientes del tiempo (actualizadas anualmente).

	<i>Índice glucémico de la dieta basal^a</i>				<i>Carga glucémica de la dieta basal^a</i>			
	<i>T1</i> <i>n = 1.337</i>	<i>T2</i> <i>n = 1.337</i>	<i>T3</i> <i>n = 1.336</i>	<i>p de</i> <i>tendencia</i>	<i>T1</i> <i>n = 1.337</i>	<i>T2</i> <i>n = 1.337</i>	<i>T3</i> <i>n = 1.336</i>	<i>p de</i> <i>tendencia</i>
Mediana	51,3	55,5	60,2		85,2	103,7	125,3	
Casos	11	9	12		12	8	12	
Personas-tiempo de seguimiento	5.932	5.869	5.955		6.127	5.974	5.657	
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	0,84 (0,35 a 2,01)	1,14 (0,50 a 2,58)	0,842	1 (Ref.)	0,63 (0,26 a 1,54)	1,00 (0,43 a 2,34)	0,859
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	0,82 (0,32 a 2,08)	1,02 (0,42 a 2,46)	0,927	1 (Ref.)	0,64 (0,28 a 1,49)	1,00 (0,44 a 2,30)	0,893
	<i>Índice glucémico de la dieta actualizado anualmente^a</i>				<i>Carga glucémica de la dieta actualizada anualmente^a</i>			
HR^d (IC 95%)	1 (Ref.)	0,58 (0,23 a 1,45)	1,08 (0,50 a 2,31)	0,793	1 (Ref.)	0,65 (0,27 a 1,53)	0,72 (0,30 a 1,73)	0,772
HR^e (IC 95%)	1 (Ref.)	0,59 (0,22 a 1,55)	1,06 (0,48 a 2,33)	0,791	1 (Ref.)	0,68 (0,28 a 1,67)	0,81 (0,34 a 1,93)	0,978

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Modelo ajustado por edad, nodo de reclutamiento y grupo de intervención.

^c Modelo b, ajustado además por: nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes familiares de cáncer, edad de la menopausia, uso de terapia hormonal sustitutiva, uso de estatinas, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de fibra dietética e ingesta de ácido fólico.

^d Modelo b, con variables de exposición actualizadas anualmente.

^e Modelo c, con variables de exposición actualizadas anualmente y actualización anual de las siguientes covariables: IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de fibra dietética, ingesta de ácido fólico.

Abreviaturas: T, tercil; n, número de sujetos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla.

Los modelos flexibles de regresión de tipo cúbico (*restricted cubic splines*), no revelaron asociaciones significativas de tipo no lineal entre el IGD ($p = 0,916$) o la CGD ($p = 0,870$) y el riesgo de incidencia de cáncer de mama invasivo (**Figura 11 A y B**).

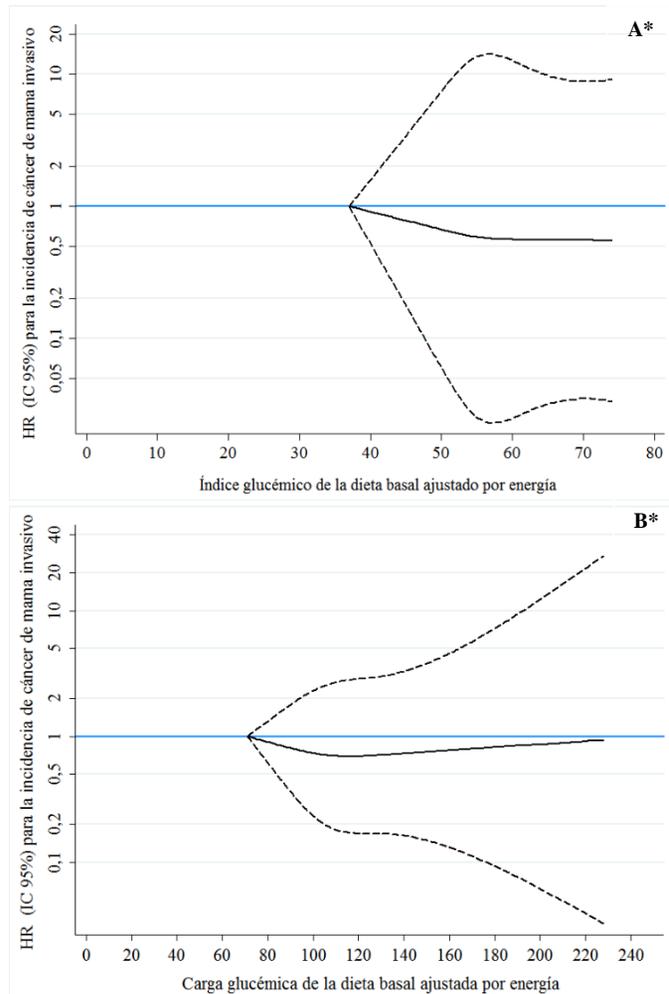


Figura 11. Evaluación de la asociación no lineal para la incidencia de cáncer de mama invasivo en relación al del índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) y carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio. *Modelo multivariante. Los valores de la estimación puntual de *Hazard Ratio* (HR) se representan con líneas continuas y, con líneas discontinuas, los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En este estudio, no se identificaron interacciones significativas por edad mayor a 75 años (*p de interacción* = 0,140), grupo de intervención (*p de interacción* = 0,738), hábito tabáquico (*p de interacción* = 0,302), diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 o uso de medicación hipoglucemiante (*p de interacción* = 0,077), IMC \geq 30 kg/m² (*p de interacción* = 0,083), ni por ICT \geq 0,6 unidades (*p de interacción* = 0,991).

La **Tabla 10** ilustra los resultados de los análisis de sensibilidad, donde se han estimado categorías específicas de IGD y CGD basales para diferentes subgrupos de población, con el fin de valorar la asociación de estos índices y el cáncer de mama invasivo en cada grupo y observar si estas asociaciones diferían de la estimación general.

Se observó que la exclusión de mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, resultó en una mayor magnitud del efecto en comparación con el análisis principal. En mujeres no diabéticas, la HR para la incidencia de cáncer de mama invasivo en la categoría más alta de IGD fue de 3,18 (IC 95%: 0,61 a 16,61), y para la categoría más alta de CGD fue de 2,07 (IC 95%: 0,59 a 7,30) en comparación con las categorías más bajas de estos índices. Asimismo, se identificó una mayor magnitud del efecto en mujeres que presentaban obesidad al inicio del estudio, para IGD [HR = 2,15 (IC 95%: 0,61 a 7,59)] y CGD [HR = 2,05 (IC 95%: 0,71 a 5,92)]. No obstante, debido a la limitada cantidad de casos documentados en este estudio, no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas, por lo que no se puede concluir que existan asociaciones en estos grupos específicos de la muestra.

Tabla 10. Análisis de sensibilidad. *Hazard Ratios* (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el riesgo de cáncer de mama invasivo en función de terciles extremos de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD).

	Casos / n	Personas- tiempo de seguimiento	Índice glucémico de la dieta basal ^a		Carga glucémica de la dieta basal ^a	
			T3 vs. T1 ^b	p de tendencia	T3 vs. T1 ^b	p de tendencia
			HR ^c (IC 95%)		HR ^c (IC 95%)	
<i>Desenlace 1^d</i>	37 / 4.015	17.773	0,98 (0,44 a 2,18)	0,978	0,93 (0,42 a 2,04)	0,860
<i>Desenlace 2^e</i>	32 / 4.015	17.779	1,02 (0,42 a 2,46)	0,949	1,00 (0,44 a 2,30)	0,947
<i>Excluyendo a mujeres con edad ≥ 75 años</i>	26 / 3.400	15.102	1,78 (0,64 a 4,93)	0,264	1,40 (0,58 a 3,36)	0,456
<i>Excluyendo a mujeres con diabetes mellitus tipo 2</i>	16 / 2.221	9.632	3,18 (0,61 a 16,61)	0,211	2,07 (0,59 a 7,30)	0,229
<i>Excluyendo casos incidentes durante los primeros 2 años de seguimiento</i>	22 / 4.000	17.744	0,70 (0,24 a 2,04)	0,530	0,75 (0,28 a 1,98)	0,590
<i>Excluyendo mujeres con otros tipos de cáncer al inicio del estudio</i>	31 / 3.916	17.369	0,90 (0,37 a 2,18)	0,826	0,86 (0,38 a 1,96)	0,771
<i>Excluyendo mujeres con seguimiento > 6 años</i>	30 / 3.273	12.920	1,06 (0,43 a 2,59)	0,871	1,04 (0,44 a 2,44)	0,920
<i>Incluyendo únicamente a mujeres con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)</i>	18 / 2.084	9.239	2,15 (0,61 a 7,59)	0,201	2,05 (0,71 a 5,92)	0,189
<i>Modificación de límites de energía: percentiles 1 y 99</i>	32 / 4.014	17.775	1,03 (0,43 a 2,46)	0,937	1,02 (0,45 a 2,33)	0,907
<i>Modificación de límites de energía: percentiles 5 y 95</i>	30 / 3.691	16.294	1,22 (0,46 a 3,23)	0,669	1,00 (0,42 a 2,36)	0,948

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Las categorías de las variables de exposición fueron estimadas específicamente para cada grupo de población.

^c Modelo ajustado por edad, nodo de reclutamiento, grupo de intervención, nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes familiares de cáncer, edad de la menopausia, uso de terapia hormonal sustitutiva, uso de estatinas, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de fibra dietética e ingesta de ácido fólico.

^d Incluyendo como “casos confirmados”, a las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama incidente no invasivo.

^e Incluyendo la incidencia de cáncer de mama no invasivo como “no casos”.

Abreviaturas: T, tercil; n, número de sujetos; IMC, índice de masa corporal.

4.3. Resultados del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad total

El tercer objetivo de este trabajo de investigación fue valorar prospectivamente la asociación entre el IGD, CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total. Es decir, se realizaron análisis longitudinales valorando dos variables de desenlace: a) eventos cardiovasculares mayores, y b) mortalidad total.

a) Eventos cardiovasculares mayores

En este análisis de 3.584 participantes no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED, la media (DE) de IGD y CGD al inicio del estudio fue de 57,6 (4,7) y 117,6 (24,1) unidades/día, respectivamente. Las características generales de la muestra según cuartiles extremos de IGD y CGD basales se exhiben en la **Tabla 11**.

Se observó que entre los participantes con un IGD alto, había una mayor proporción de hombres y eran un poco más jóvenes, comparados con los sujetos con un bajo IGD. Además, se observó que los sujetos con mayor IGD eran más propensos a fumar, a estar casados, presentaron un IMC menor, mayor circunferencia de cintura y mayor ingesta de alcohol que los sujetos con bajo IGD. En cuanto a la ingesta de nutrientes, los sujetos en el cuartil superior de IGD tenían una mayor ingesta de HC y un menor consumo de proteínas, grasas totales, AGMI, AGPI, AGS y fibra, que los sujetos en el cuartil más bajo.

Las características según la CGD fueron diferentes a las del IGD, ya que los sujetos en el cuartil más alto CGD, con más frecuencia eran mujeres, tenían una edad promedio mayor, eran físicamente menos activos, tenían una

menor ingesta de alcohol, mayor ingesta total de energía y mayor consumo de fibra dietética, en comparación con los sujetos en el cuartil más bajo.

La proporción de enfermedades prevalentes como el cáncer o la hipertensión arterial fue similar en las diferentes categorías de IGD y CGD; únicamente se observó una diferencia significativa en los sujetos situados en el cuartil más alto de IGD, los cuales tuvieron una menor prevalencia de dislipemia que aquellos sujetos en el cuartil más bajo de IGD.

En este análisis, se documentaron 90 casos de eventos cardiovasculares mayores (62 casos no fatales y 28 casos fatales) durante una mediana de seguimiento de 4,7 años. La relación del IGD o CGD basales (variables continuas) con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores se evaluó mediante análisis de regresión de Cox. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre estos índices y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Por cada incremento de una unidad de IGD, la HR fue de 1,02 (IC 95%: 0,97 a 1,07) y de 1,18 (IC 95%: 0,73 a 1,92) para un incremento de 10 unidades. En cuanto al análisis de la CGD basal como variable continua, la HR fue de 1,00 (IC 95%: 1,00 a 1,02) por cada incremento de una unidad y 1,71 (IC 95%: 0,81 a 3,62) para un incremento de 50 unidades.

Tabla 11. Características evaluadas al inicio del estudio PREDIMED en sujetos no diabéticos, de acuerdo a cuartiles extremos de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD).

<i>Características</i>	<i>Índice glucémico de la dieta basal ^a</i>			<i>Carga glucémica de la dieta basal ^a</i>		
	<i>CI</i>	<i>C4</i>	<i>p^b</i>	<i>CI</i>	<i>C4</i>	<i>p^b</i>
	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>		<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	
Sexo (% mujeres)	75,8	49,0	< 0,001	56,1	60,9	< 0,001
Edad (años, media, DE)	66,8 (5,9)	66,0 (6,1)	0,007	65,8 (6,0)	67,0 (6,4)	< 0,001
Nivel educativo (%)			0,553			< 0,001
Educación básica	73,9	73,6		67,5	79,4	
Educación secundaria	15,6	16,4		20,9	11,7	
Estudios superiores	8,4	9,0		9,8	7,5	
Sin datos disponibles	2,1	1,0		1,8	1,5	
Hábito tabáquico (%)			< 0,001			< 0,001
Nunca	69,1	50,9		55,7	63,5	
Exfumador	18,2	27,1		24,8	20,5	
Fumador	12,7	22,0		19,5	16,0	
Estado civil (% casados)	72,2	78,0	0,011	82,4	72,0	< 0,001
IMC (kg/m ² , media, DE)	30,3 (3,7)	29,7 (3,5)	0,014	30,3 (3,7)	29,8 (3,5)	0,032
Circunferencia de cintura (cm, media, DE)	98,7 (10,9)	100,3 (10,2)	0,003	100,7 (10,8)	99,6 (9,6)	0,011
ICT (unidades, media, DE)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,601	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,629
Actividad física (METs-hora/semana, media, DE)	233,3 (229,4)	215,3 (208,9)	0,312	250,6 (236,9)	218,7 (224,3)	< 0,001

Continuación de **Tabla 11**

<i>Características</i>	<i>Índice glucémico de la dieta basal^a</i>			<i>Carga glucémica de la dieta basal^a</i>		
	<i>CI</i>	<i>C4</i>	<i>p^b</i>	<i>CI</i>	<i>C4</i>	<i>p^b</i>
	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>		<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	
<i>Antecedentes patológicos personales</i>						
Cáncer (%)	3,6	3,5	0,713	3,8	3,9	0,263
Hipertensión arterial (%)	91,6	91	0,853	91,1	92,4	0,713
Dislipemia (%)	25,8	24,6	0,011	24,6	25,5	0,202
<i>Otras características</i>						
Consumo de alcohol (g/día, media, DE)	6,0 (11,2)	12,0 (16,9)	< 0,001	15,0 (20,5)	6,1 (10,8)	< 0,001
<i>Ingesta dietética</i>						
Ingesta total de energía (kcal/día, media, DE)	2.263 (535)	2.284 (531)	0,284	2.394 (507)	2.346 (555)	0,284
HC (g/día, media, DE) ^a	235,4 (39,1)	251,9 (40,0)	< 0,001	199,2 (27,2)	288,9 (27,8)	< 0,001
Proteínas (g/día, media, DE) ^a	95,6 (14,0)	86,1 (12,1)	< 0,001	93,9 (15,5)	87,6 (12,2)	< 0,001
Grasas (g/día, media, DE) ^a	100,8 (16,2)	93,1 (16,6)	< 0,001	111,6 (14,6)	81,1 (12,7)	< 0,001
AGMI (g/día, media, DE) ^a	49,3 (10,7)	47,5 (10,6)	0,006	56,3 (10,2)	39,8 (8,7)	< 0,001
AGPI (g/día, media, DE) ^a	16,0 (5,3)	14,7 (4,6)	< 0,001	17,8 (5,4)	12,9 (4,2)	< 0,001
AGS (g/día, media, DE) ^a	25,9 (5,9)	23,2 (5,5)	< 0,001	28,0 (5,9)	20,7 (5,0)	< 0,001
Fibra dietética (g/día, media, DE) ^a	27,6 (8,2)	22,7 (6,9)	< 0,001	23,1 (6,9)	27,8 (9,1)	< 0,001
IGD (unidades/día, media, DE) ^a	51,7 (2,2)	63,6 (2,4)	< 0,001			
CGD (unidades/día, media, DE) ^a				88,5 (12,2)	148,6 (15,0)	< 0,001

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas y ANOVA para variables cuantitativas.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; METs, equivalentes metabólicos; HC, hidratos de carbono; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta.

Los resultados del análisis de asociación entre las categorías de IGD y CGD (estimaciones basales y actualizadas anualmente) y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores se presentan en la **Tabla 12**. El cuartil más alto de IGD basal no se asoció con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tomando como referencia el cuartil más bajo [HR = 1,37 (IC 95%: 0,72 a 2,59); *p de tendencia* = 0,349]. En cuanto a la CGD basal, no se encontró una asociación entre el cuartil más alto de este índice y la incidencia de eventos cardiovasculares [HR = 1,73 (IC 95%: 0,99 a 3,00)]; no obstante, se observó una tendencia significativa a lo largo de los cuartiles de CGD (*p de tendencia* = 0,035). Sin embargo, después de ajustar por factores de confusión, esta asociación no alcanzó la significación estadística.

En los análisis de medidas repetidas, no se observaron asociaciones entre el IGD o CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Además, el análisis de IGD y CGD con los distintos eventos cardiovasculares evaluados de forma aislada (infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular), no mostró asociaciones significativas, tal como se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 12. Hazard Ratios (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la incidencia de eventos cardiovasculares mayores de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD). Se muestran modelos con variables de exposición evaluadas al inicio del estudio (basal) y modelos con exposiciones dependientes del tiempo (actualizadas anualmente).

	Índice glucémico de la dieta basal ^a					Carga glucémica de la dieta basal ^a				
	CI n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 896	p de tendencia	CI n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 896	p de tendencia
Mediana	52,1	55,9	59,0	63,1		91,9	109,6	123,8	144,4	
Casos	16	21	25	28		21	17	21	31	
Personas- tiempo de seguimiento	3.793	3.825	3.923	4.014		4.004	3.944	3.860	3.748	
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	1,22 (0,63 a 2,34)	1,27 (0,66 a 2,44)	1,37 (0,72 a 2,59)	0,349	1 (Ref.)	0,87 (0,46 a 1,65)	1,13 (0,63 a 2,04)	1,73 (0,99 a 3,00)	0,035
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	1,21 (0,63 a 2,35)	1,24 (0,64 a 2,41)	1,23 (0,64 a 2,41)	0,584	1 (Ref.)	0,87 (0,46 a 1,65)	1,20 (0,67 a 2,17)	1,66 (0,95 a 2,89)	0,043
HR^d (IC 95%)	1 (Ref.)	1,22 (0,63 a 2,34)	1,24 (0,63 a 2,45)	1,14 (0,58 a 2,26)	0,758	1 (Ref.)	0,87 (0,42 a 1,78)	1,22 (0,56 a 2,70)	1,73 (0,70 a 4,27)	0,160
	Índice glucémico de la dieta actualizado anualmente ^e					Carga glucémica de la dieta actualizada anualmente ^e				
HR^e (IC 95%)	1 (Ref.)	1,04 (0,54 a 2,02)	1,14 (0,60 a 2,19)	1,53 (0,81 a 2,89)	0,151	1 (Ref.)	1,55 (0,82 a 2,95)	1,68 (0,90 a 3,14)	1,36 (0,70 a 2,64)	0,260
HR^f (IC 95%)	1 (Ref.)	1,00 (0,51 a 1,95)	1,06 (0,55 a 2,05)	1,33 (0,68 a 2,60)	0,347	1 (Ref.)	1,60 (0,85 a 3,03)	1,72 (0,91 a 3,23)	1,31 (0,68 a 2,53)	0,361
HR^g (IC 95%)	1 (Ref.)	1,01 (0,51 a 1,97)	1,07 (0,55 a 2,09)	1,34 (0,67 a 2,69)	0,376	1 (Ref.)	1,67 (0,83 a 3,34)	1,77 (0,81 a 3,85)	1,31 (0,49 a 3,53)	0,514

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Modelo ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento y grupo de intervención.

^c Ajustado también por: nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes personales de cáncer y antecedentes personales de hipertensión arterial.

^d Modelo c, ajustado además por: consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de AGMI, ingesta de AGPI, ingesta de AGS e ingesta de fibra dietética.

^e Modelo b, con variables de exposición actualizadas anualmente.

^f Modelo c, con variables de exposición actualizadas anualmente y actualización anual de las siguientes covariables: IMC y actividad física.

^g Modelo f, añadiendo actualización anual de las siguientes covariables: ingesta total de energía, consumo de alcohol, ingesta de AGMI, ingesta de AGPI, ingesta de AGS e ingesta de fibra dietética.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

Tabla 13. Hazard Ratios (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para eventos cardiovasculares no fatales (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral) y mortalidad de origen cardiovascular, de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD). Se muestran modelos con variables de exposición evaluadas al inicio del estudio (basal) y modelos con exposiciones dependientes del tiempo (actualizadas anualmente).

	<i>Índice glucémico de la dieta^a</i>				<i>p de tendencia</i>	<i>Carga glucémica de la dieta^a</i>				<i>p de tendencia</i>
	<i>C1</i> <i>n = 896</i>	<i>C2</i> <i>n = 896</i>	<i>C3</i> <i>n = 896</i>	<i>C4</i> <i>n = 896</i>		<i>C1</i> <i>n = 896</i>	<i>C2</i> <i>n = 896</i>	<i>C3</i> <i>n = 896</i>	<i>C4</i> <i>n = 896</i>	
Mediana	52,1	55,9	59,0	63,1		91,9	109,6	123,8	144,4	
Infarto de miocardio (no fatal)										
Casos	6	5	7	11		7	6	5	11	
Personas-tiempo de seguimiento	3.793	3.826	3.923	4.014		4.004	3.944	3.861	3.748	
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	0,69 (0,20 a 2,42)	0,90 (0,25 a 3,27)	0,99 (0,29 a 3,35)	0,875	1 (Ref.)	0,73 (0,22 a 2,40)	0,65 (0,15 a 2,81)	1,31 (0,31 a 5,47)	0,613
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	0,97 (0,29 a 3,20)	0,85 (0,26 a 2,78)	1,42 (0,44 a 4,60)	0,489	1 (Ref.)	0,95 (0,28 a 3,18)	2,08 (0,57 a 7,55)	1,81 (0,46 a 7,12)	0,274
Accidente vascular cerebral (no fatal)										
Casos	6	10	11	6		5	4	12	12	
Personas-tiempo de seguimiento	3.793	3.826	3.923	4.014		4.004	3.944	3.861	3.748	
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	1,70 (0,62 a 4,65)	1,54 (0,53 a 4,46)	0,78 (0,25 a 2,46)	0,592	1 (Ref.)	0,88 (0,19 a 4,09)	2,73 (0,68 a 10,89)	1,98 (0,35 a 11,22)	0,289
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	1,02 (0,36 a 2,88)	1,16 (0,40 a 3,37)	1,00 (0,33 a 3,02)	0,935	1 (Ref.)	1,80 (0,39 a 8,28)	2,33 (0,49 a 11,07)	1,75 (0,25 a 12,14)	0,569

Continuación de **Tabla 13**

	Índice glucémico de la dieta ^a					Carga glucémica de la dieta ^a				
	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>p de tendencia</i>	<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>p de tendencia</i>
	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>		<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	<i>n = 896</i>	
Mediana	52,1	55,9	59,0	63,1		91,9	109,6	123,8	144,4	
Mortalidad de origen cardiovascular										
Casos	4	6	7	11		9	7	4	8	
Personas- tiempo de seguimiento	3.797	3.828	3.924	4.007		4.005	3.949	3.861	3.740	
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	1,49 (0,41 a 5,46)	1,32 (0,34 a 5,20)	1,70 (0,44 a 6,50)	0,487	1 (Ref.)	1,12 (0,34 a 3,77)	0,82 (0,18 a 3,67)	2,22 (0,39 a 12,58)	0,451
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	0,87 (0,21 a 3,60)	1,46 (0,38 a 5,56)	1,76 (0,43 a 7,22)	0,466	1 (Ref.)	3,22 (1,08 a 9,55)	1,91 (0,56 a 6,45)	0,75 (0,11 a 5,12)	0,915

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento, grupo de intervención, nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes personales de cáncer, antecedentes personales de hipertensión arterial, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de AGMI, ingesta de AGPI, ingesta de AGS e ingesta de fibra dietética.

^c Similar al modelo b, actualización anual de las siguientes covariables: IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de AGMI, ingesta de AGPI, ingesta de AGS e ingesta de fibra dietética.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar el efecto del sexo, edad ≥ 75 años, hábito tabáquico (sí, no), $IMC \geq 30$ kg/m², $ICT \geq 0,6$ unidades y grupo de intervención en la asociación entre IGD y CGD basales y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Los resultados se muestran en la **Tabla 14**. Para el IGD, se observó una mayor magnitud del efecto en sujetos fumadores. Para la CGD, se observó una mayor magnitud del efecto en mujeres, sujetos menores de 75 años, en el grupo con $IMC < 30$ kg/m², $ICT < 0,6$ unidades, y en el grupo de intervención con Med Diet + FS cuando se comparó el cuartil más alto de CGD contra el más bajo. No obstante, ninguna de las asociaciones fue estadísticamente significativa en los subgrupos evaluados. Después de aplicar la penalización de Bonferroni, tampoco se encontraron interacciones estadísticamente significativas.

Tabla 14. Análisis de subgrupos para evaluar la relación del índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el estudio PREDIMED.

Subgrupos	Casos / n	Índice glucémico de la dieta basal ^a		Carga glucémica de la dieta basal ^a		
		C4 vs. C1 HR ^b (IC 95%)	p de interacción	C4 vs. C1 HR ^b (IC 95%)	p de interacción	
Sexo	Hombre	50 / 1.351	1,32 (0,49 a 3,58)	0,361	1,68 (0,51 a 5,54)	0,863
	Mujer	40 / 2.233	1,01 (0,35 a 2,92)		2,24 (0,54 a 9,31)	
Edad	< 75 años	63 / 3.159	1,42 (0,62 a 3,27)	0,484	2,26 (0,78 a 6,57)	0,900
	≥ 75 años	27 / 425	0,82 (0,18 a 3,62)		1,14 (0,20 a 6,54)	
Hábito tabáquico	No ^c	70 / 3.022	1,06 (0,49 a 2,34)	0,985	2,03 (0,70 a 5,91)	0,421
	Sí	20 / 562	2,20 (0,54 a 8,98)		1,75 (0,34 a 9,02)	
IMC	< 30 kg/m ²	48 / 1.888	1,00 (0,37 a 2,71)	0,545	3,12 (0,81 a 12,03)	0,614
	≥ 30 kg/m ²	42 / 1.696	1,36 (0,53 a 3,50)		1,04 (0,30 a 3,58)	
ICT	< 0,6	27 / 1.242	1,86 (0,34 a 10,19)	0,776	3,06 (0,46 a 20,44)	0,722
	≥ 0,6	63 / 2.342	0,97 (0,45 a 2,08)		1,46 (0,51 a 4,20)	
Grupo de intervención	Diet Med + AOV	28 / 1.204	0,95 (0,25 a 3,55)	0,895	0,98 (0,20 a 4,77)	0,027 ^d
	Diet Med + FS	27 / 1.218	1,15 (0,28 a 4,74)		3,08 (0,56 a 16,93)	
	Dieta control	35 / 1.162	1,42 (0,49 a 4,12)		2,11 (0,33 a 13,65)	

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Modelo ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento, grupo de intervención, nivel educativo, hábito tabáquico, IMC, ICT, actividad física, antecedentes personales de cáncer, antecedentes personales de hipertensión arterial, consumo de alcohol, ingesta total de energía, ingesta de AGMI, ingesta de AGPI, ingesta de AGS e ingesta de fibra dietética.

^c Se ha incluido la categoría de exfumadores.

^d Interacción no significativa después de aplicar la penalización por el método de Bonferroni.

Abreviaturas: n, número de sujetos; C, cuartil; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; Diet Med, Dieta Mediterránea; AOV, aceite de oliva virgen; FS, frutos secos.

En los modelos flexibles de regresión de tipo cúbico (*restricted cubic splines*), no se observó desviación significativa de la linealidad para la relación entre el IGD ($p = 0,696$) o la CGD ($p = 0,229$) con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (**Figura 12**).

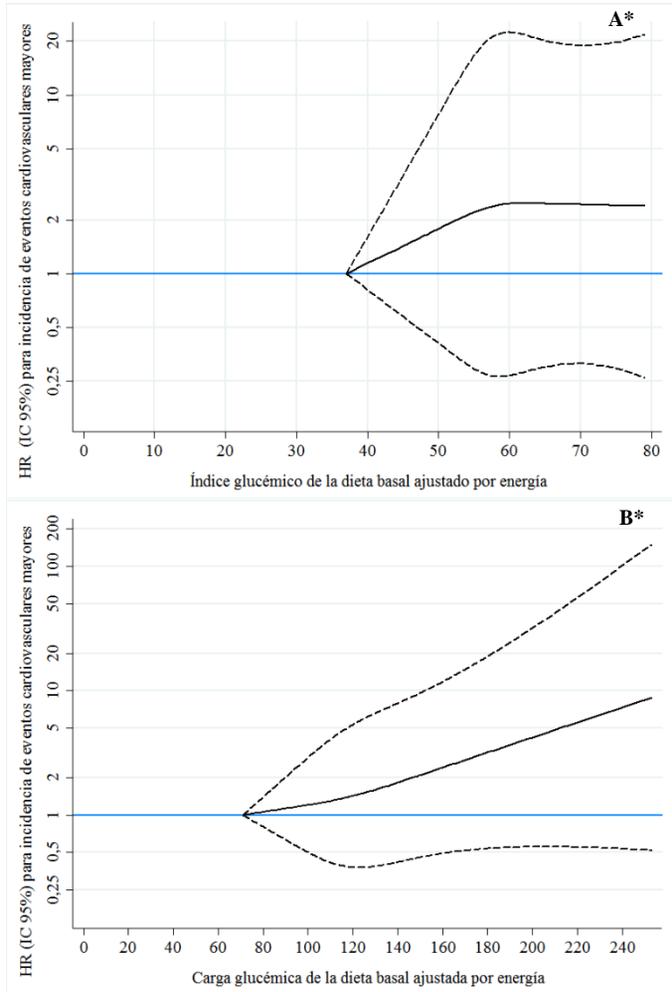


Figura 12. Valoración de asociación no lineal para la incidencia de enfermedades cardiovasculares mayores con el índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) y carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio.*Modelo multivariante. Los valores de la estimación puntual de *Hazard Ratio* (HR) se representan con líneas continuas y, con líneas discontinuas, los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

b) Mortalidad total

En este análisis de 3.583 sujetos no diabéticos con factores de riesgo cardiovascular, se encontró una media (DE) de IGD al inicio del estudio de 57,6 (4,7) unidades/día y para la CGD fue de 117,6 (24,1) unidades/día.

En la **Tabla 15** se muestran las principales características de la muestra de acuerdo al IGD y CGD basales categorizados en cuartiles. Los sujetos en el cuartil más alto de IGD diferían de los individuos en el cuartil más bajo de IGD, en que eran más jóvenes y con más frecuencia varones, había un mayor porcentaje de fumadores y con más frecuencia estaban casados. Los participantes en el cuartil más alto de IGD presentaron un IMC ligeramente inferior (-0,6 kg/m²), un mayor consumo de alcohol y de HC, pero un menor consumo de proteínas, grasas y fibra dietética que los sujetos en el cuartil inferior de IGD.

Al analizar las características de los participantes en la categoría más alta de CGD, se encontró un porcentaje superior de mujeres, la edad media era mayor, había un porcentaje menor de fumadores, una mayor proporción de sujetos con educación básica, tenían menos probabilidad de estar casados y presentaron una menor actividad física que los individuos en la categoría más baja de CGD. Además, los participantes con CGD alta, mostraron un menor consumo de alcohol, menor ingesta total de energía y una mayor ingesta de fibra dietética, en comparación con los participantes con baja CGD.

La prevalencia de enfermedades como el cáncer o hipertensión arterial fue similar a través de los cuartiles de IGD y CGD. De acuerdo al grupo de intervención, las medias de IGD y CGD fueron similares entre los grupos, y dentro de cada grupo, las medias de IGD y CGD, fueron diferentes al comparar el cuartil más alto contra el más bajo.

En esta población, se registraron 123 defunciones durante una mediana de seguimiento de 4,7 años (15.556 personas-tiempo de seguimiento). Se realizaron análisis de regresión de Cox para evaluar la asociación entre IGD y CGD basales (como variables continuas) y la mortalidad total. Los modelos multivariantes mostraron un aumento en el riesgo de mortalidad total asociado a cada incremento de una unidad de IGD [HR = 1,05 (IC 95%: 1,01 a 1,10)] y por cada incremento de 10 unidades de IGD [HR = 1,66 (IC 95%: 1,06 a 2,60)]. Respecto a la CGD basal, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los modelos multivariantes, el HR fue de 1,00 (IC 95%: 0,99 a 1,02) por cada incremento de una unidad y 1,49 (IC 95%: 0,75 a 2,94) para un incremento de 50 unidades.

En la **Tabla 16** se presentan los HR y sus IC 95% para la mortalidad total de acuerdo a los cuartiles de IGD y CGD evaluados al inicio del estudio en sujetos no diabéticos. Se encontró una asociación directa y estadísticamente significativa entre el cuartil más alto de IGD basal y la mortalidad total. En el modelo crudo, se observó que los sujetos con IGD alto presentaron un riesgo 2,2 veces superior de mortalidad total, en comparación con aquellos que tenían un bajo IGD [HR = 2,22 (IC 95%: 1,26 a 3,94); *p de tendencia* = 0,002]. Se observó una magnitud del efecto similar después de ajustar el modelo por posibles variables de confusión [HR = 2,15 (IC 95%: 1,15 a 4,04); *p de tendencia* = 0,012]. Se encontró un mayor riesgo de mortalidad total en el cuartil más alto de CGD basal, pero esta asociación no alcanzó la significación estadística; la HR en el modelo multivariante fue de 1,95 [(IC 95%: 0,97 a 3,90); *p de tendencia* = 0,072].

Además se realizaron análisis de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo (**Tabla 16**), donde se utilizaron los datos de IGD y CGD actualizados anualmente. Los resultados de este análisis mostraron una asociación directa y estadísticamente significativa entre la mortalidad total y

el cuartil más alto de IGD en comparación con el cuartil más bajo. En el modelo ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento y grupo de intervención, la HR fue de 2,69 [(IC 95%: 1,50 a 4,84); *p de tendencia* = 0,001]. Esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa en el modelo multivariante [HR = 2,25 (IC 95%: 1,16 a 4,36); *p de tendencia* = 0,014]. En cuanto al análisis de datos actualizados de CGD, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la mortalidad total.

En este análisis, no se observaron interacciones significativas por sexo o grupo de intervención (*p de interacción* > 0,05) que afectaran a la asociación entre el IGD, CGD y la mortalidad total.

Tabla 15. Características de los participantes no diabéticos del estudio PREDIMED según cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) evaluados al inicio del estudio.

Características	Índice glucémico de la dieta basal ^a					Carga glucémica de la dieta basal ^a				
	C1 n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 895	p ^b	C1 n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 895	p ^b
Sexo (% mujeres)	75,8	67,1	57,5	48,9	< 0,001	56,1	66,6	65,5	61,0	< 0,001
Edad (años, media, DE)	66,8 (5,9)	67,0 (6,2)	66,9 (6,1)	66,0 (6,1)	0,007	65,8 (6,0)	67,1 (5,8)	66,7 (6,1)	67,0 (6,4)	< 0,001
Nivel educativo (%)					0,547					< 0,001
Educación básica	73,9	73,8	73,6	73,5		67,5	73,9	74,0	79,3	
Educación secundaria	15,6	17,0	16,3	16,4		20,9	16,0	16,7	11,7	
Estudios superiores	8,4	7,4	7,7	9,1		9,8	8,5	6,7	7,5	
Sin datos disponibles	2,1	1,9	2,5	1,0		1,8	1,7	2,6	1,5	
Hábito tabáquico (%)					< 0,001					< 0,001
Nunca	69,1	68,5	60,7	50,8		55,7	64,4	65,5	63,6	
Exfumador	18,2	20,1	22,8	27,2		24,9	21,2	21,7	20,5	
Fumador	12,7	11,4	16,5	22,0		19,4	14,4	12,8	16	
Estado civil (% casados)	72,2	78,0	75,2	78,1	0,010	82,4	76,7	72,5	72	< 0,001
IMC (kg/m ² , media, DE)	30,3 (3,7)	30,1 (3,6)	30,1 (3,6)	29,7 (3,5)	0,013	30,3 (3,7)	30,1 (3,8)	29,9 (3,6)	29,8 (3,5)	0,032
Actividad física (METs-hora/semana, media, DE)	233,3 (229,4)	227,2 (237,1)	218,5 (217,1)	215,3 (209,0)	0,300	251,1 (236,9)	201,1 (204,6)	223,6 (224,3)	218,4 (224,2)	< 0,001
Antecedentes patológicos personales										
Cáncer (%)	3,6	2,7	3,4	3,5	0,712	3,8	2,6	2,8	3,9	0,703
Hipertensión arterial (%)	91,6	92,0	92,0	91,0	0,849	91	91,3	91,9	92,4	0,262
Otras características										
Consumo de alcohol (g/día, media, DE)	6,0 (11,2)	7,5 (12,7)	10,3 (16,3)	12,1 (16,9)	< 0,001	15,0 (20,5)	7,6 (11,8)	7,1 (11,7)	6,1 (10,8)	< 0,001

Continuación de **Tabla 15**

Características	Índice glucémico de la dieta basal ^a					Carga glucémica de la dieta basal ^a				
	CI n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 895	p ^b	CI n = 896	C2 n = 896	C3 n = 896	C4 n = 895	p ^b
Ingesta dietética										
Ingesta total de energía (kcal/día, media, DE)	2.263 (536)	2.251 (525)	2.297 (516)	2.284 (531)	0,257	2.394 (507)	2.177 (485)	2.177 (524)	2.346 (555)	< 0,001
HC (g/día, media, DE) ^a	235,3 (39,1)	241,8 (39,1)	245,0 (39,6)	251,9 (40,0)	< 0,001	199,1 (27,2)	232,5 (16,9)	253,5 (17,9)	288,9 (27,8)	< 0,001
Proteínas (g/día, media, DE) ^a	95,6 (14,0)	91,4 (12,9)	89,3 (13,0)	86,1 (12,1)	< 0,001	93,9 (15,3)	90,7 (12,6)	90,3 (12,7)	87,6 (12,2)	< 0,001
Grasas (g/día, media, DE) ^a	100,8 (16,2)	98,6 (16,8)	96,2 (15,8)	93,1 (16,6)	< 0,001	111,6 (14,5)	102,4 (10,6)	93,6 (10,7)	81,1 (12,7)	< 0,001
AGMI (g/día, media, DE) ^a	49,3 (10,7)	48,9 (11,4)	48,2 (10,6)	47,4 (10,6)	0,005	56,3 (10,1)	51,5 (8,4)	46,2 (8,4)	39,7 (8,7)	< 0,001
AGPI (g/día, media, DE) ^a	16,0 (5,3)	15,8 (4,8)	15,5 (4,7)	14,7 (4,6)	< 0,001	17,8 (5,4)	16,2 (4,3)	15,1 (4,4)	12,9 (4,2)	< 0,001
AGS (g/día, media, DE) ^a	25,9 (5,9)	25,0 (5,6)	24,2 (5,4)	23,2 (5,5)	< 0,001	28,0 (5,9)	25,8 (4,7)	23,8 (4,3)	20,7 (5,0)	< 0,001
Fibra dietética (g/día, media, DE) ^a	27,6 (8,2)	26,5 (7,6)	24,9 (7,4)	22,7 (6,9)	< 0,001	23,1 (6,9)	24,6 (6,4)	26,3 (7,6)	27,8 (9,1)	< 0,001
IGD (unidades/día, media, DE) ^a	51,7 (2,2)	55,9 (0,9)	59,0 (0,9)	63,6 (2,4)	< 0,001					
CGD (unidades/día, media, DE) ^a						88,5 (12,2)	109,4 (4,2)	124,0 (4,5)	148,6 (15,0)	< 0,001
	Índice glucémico de la dieta de acuerdo al grupo de intervención^a					Carga glucémica de la dieta de acuerdo al grupo de intervención^a				
Diet Med + AOV	51,4 (2,3)	55,9 (1,0)	59,1 (0,9)	63,6 (2,6)	< 0,001	88,5 (11,4)	109,3 (4,2)	124,2 (4,5)	148,9 (16,2)	< 0,001
Diet Med + FS	51,8 (2,2)	55,9 (0,9)	59,0 (1,0)	63,5 (2,1)	< 0,001	88,1 (13,3)	109,3 (4,4)	123,9 (4,5)	148,3 (14,2)	< 0,001
Dieta control	51,8 (2,0)	56,0 (0,9)	59,0 (1,0)	63,8 (2,6)	< 0,001	89,0 (11,5)	109,7 (3,9)	124,0 (4,6)	148,6 (14,3)	< 0,001

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas y ANOVA para variables cuantitativas.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; METs, equivalentes metabólicos; HC, hidratos de carbono; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; IGD, índice glucémico de la dieta; CGD, carga glucémica de la dieta; Diet Med, Dieta Mediterránea; AOV, aceite de oliva virgen; FS, frutos secos.

Tabla 16. Hazard Ratios (HR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la mortalidad total en función de cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y la carga glucémica de la dieta (CGD) evaluados al inicio del estudio y actualizados anualmente a partir de los datos del estudio PREDIMED.

	Índice glucémico de la dieta basal ^a					<i>p</i> de tendencia	Carga glucémica de la dieta basal ^a				
	<i>CI</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>CI</i>		<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>C4</i>	<i>p</i> de tendencia	
	<i>n</i> = 896	<i>n</i> = 896	<i>n</i> = 896	<i>n</i> = 895	<i>n</i> = 896		<i>n</i> = 896	<i>n</i> = 896	<i>n</i> = 895		
Mediana	52,1	55,9	59,1	63,1		91,9	109,6	123,9	144,4		
Casos	17	23	32	51		33	28	22	40		
Personas-tiempo de seguimiento	3.797	3.830	3.925	4.003		4.010	3.948	3.862	3.735		
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	1,17 (0,62 a 2,19)	1,47 (0,81 a 2,67)	2,22 (1,26 a 3,94)	0,002	1 (Ref.)	0,97 (0,59 a 1,58)	0,80 (0,47 a 1,36)	1,43 (0,88 a 2,32)	0,210	
HR^c (IC 95%)	1 (Ref.)	1,30 (0,68 a 2,49)	1,40 (0,75 a 2,61)	2,00 (1,08 a 3,70)	0,019	1 (Ref.)	1,04 (0,61 a 1,77)	0,90 (0,49 a 1,65)	1,75 (1,00 a 3,06)	0,070	
HR^d (IC 95%)	1 (Ref.)	1,36 (0,72 a 2,58)	1,46 (0,79 a 2,70)	2,15 (1,15 a 4,04)	0,012	1 (Ref.)	1,09 (0,63 a 1,88)	0,96 (0,51 a 1,82)	1,95 (0,97 a 3,90)	0,072	
	Índice glucémico de la dieta actualizado anualmente ^a						Carga glucémica de la dieta actualizada anualmente ^a				
HR^b (IC 95%)	1 (Ref.)	1,32 (0,70 a 2,48)	1,63 (0,88 a 3,02)	2,69 (1,50 a 4,84)	0,001	1 (Ref.)	1,49 (0,91 a 2,44)	0,91 (0,53 a 1,59)	1,41 (0,86 a 2,30)	0,381	
HR^e (IC 95%)	1 (Ref.)	1,26 (0,66 a 2,41)	1,52 (0,80 a 2,91)	2,18 (1,13 a 4,20)	0,015	1 (Ref.)	1,67 (1,01 a 2,77)	1,09 (0,61 a 1,95)	1,73 (0,98 a 3,05)	0,212	
HR^f (IC 95%)	1 (Ref.)	1,27 (0,67 a 2,43)	1,55 (0,81 a 2,96)	2,25 (1,16 a 4,36)	0,014	1 (Ref.)	1,69 (0,98 a 2,91)	1,10 (0,59 a 2,08)	1,76 (0,88 a 3,54)	0,326	

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Modelo ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento y grupo de intervención.

^c Modelo ajustado también por: nivel educativo, hábito tabáquico, estado civil, IMC, actividad física, antecedentes personales de cáncer, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, antecedentes personales de hipercolesterolemia, antecedentes personales de hipertensión arterial, consumo de alcohol, ingesta total de energía e ingesta de fibra dietética.

^d Similar al modelo c, ajustando además por ingesta de AGMI e ingesta de AGS.

^e Similar al modelo c, con variables de exposición actualizadas anualmente y actualización anual de las siguientes covariables: IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta total de energía e ingesta de fibra dietética.

^f Modelo e, ajustando además con datos actualizados de ingesta de AGMI e ingesta de AGS.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; Ref., categoría de referencia; IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

En los modelos flexibles de regresión de tipo cúbico, no se observó desviación significativa de la linealidad para la relación entre el IGD ($p = 0,578$) o la CGD ($p = 0,157$) y la mortalidad total (**Figura 13**).

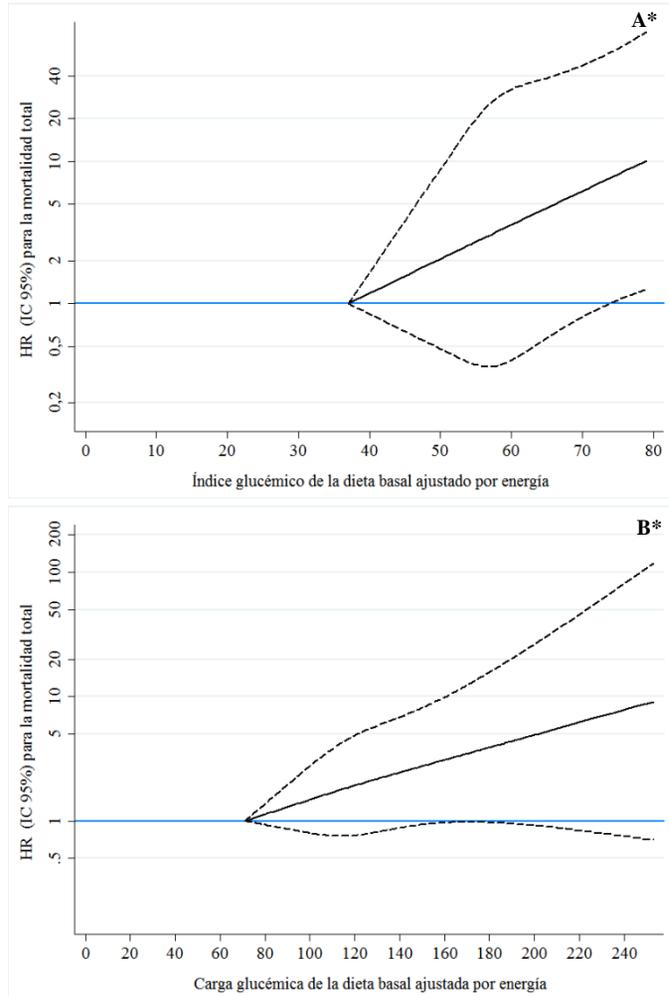


Figura 13. Modelos flexibles de regresión de tipo cúbico para la mortalidad total y el índice glucémico de la dieta (IGD) (Fig. A) o carga glucémica de la dieta (CGD) (Fig. B) al inicio del estudio. *Modelo multivariante. Los valores de la estimación puntual de *Hazard Ratio* (HR) se representan con líneas continuas y, con líneas discontinuas, los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Por último, en la **Tabla 17** se muestran los HR y sus IC 95% de una serie de análisis de sensibilidad que se han efectuado para evaluar la existencia de posibles sesgos en la estimación de la asociación entre el IGD o la CGD basales y la mortalidad. Para este análisis, se crearon cuartiles específicos de IGD y CGD basales para diferentes grupos de la población. Los resultados revelaron la existencia de una asociación directa significativa entre el cuartil más alto de IGD y la mortalidad total, cuando se incluyeron únicamente sujetos menores de 75 años y al modificar los límites válidos de la ingesta total de energía (percentiles 1 y 99, percentiles 5 y 95). Estas asociaciones presentaron una magnitud similar a la encontrada en el análisis principal. Al incluir en el análisis únicamente a sujetos con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), se encontró una mayor magnitud de asociación entre un IGD alto y la mortalidad total. Aunque dicha asociación no fue estadísticamente significativa, sí se observó una tendencia significativa a lo largo de los cuartiles (*p de tendencia* = 0,044).

Los análisis de sensibilidad también mostraron una asociación directa significativa entre el cuartil más alto de CGD y la mortalidad total, cuando se restringió el análisis a sujetos menores de 75 años [HR = 3,16 (IC 95%: 1,32 a 7,54); *p de tendencia* = 0,019] y cuando se excluyeron participantes con ingesta total de energía menor al percentil 1 o superior al percentil 99 [HR = 2,10 (IC 95%: 1,3 a 4,27); *p de tendencia* = 0,042].

Tabla 17. Análisis de sensibilidad. *Hazard Ratios* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para la mortalidad total de acuerdo a cuartiles de índice glucémico de la dieta (IGD) y carga glucémica de la dieta (CGD) basales.

	Casos / n	Personas-tiempo de seguimiento	Índice glucémico de la dieta basal ^a		Carga glucémica de la dieta basal ^a	
			C4 vs. C1 ^b	p de tendencia	C4 vs. C1 ^b	p de tendencia
			HR ^c (IC 95%)		HR ^c (IC 95%)	
<i>Excluyendo a sujetos con edad ≥ 75 años</i>	86 / 3.158	13.746	2,35 (1,04 a 5,33)	0,026	3,16 (1,32 a 7,54)	0,019
<i>Excluyendo sujetos con seguimiento > 6 años</i>	117 / 2.935	11.325	1,66 (0,89 a 3,09)	0,052	1,75 (0,88 a 3,45)	0,160
<i>Incluyendo sujetos con diabetes mellitus tipo 2</i>	319 / 7.013	31.075	1,21 (0,86 a 1,71)	0,272	1,16 (0,76 a 1,78)	0,657
<i>Incluyendo únicamente a sujetos con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²)</i>	49 / 1.695	7.414	3,24 (0,96 a 10,86)	0,044	2,10 (0,69 a 6,38)	0,183
<i>Incluyendo únicamente sujetos sin obesidad (IMC < 30 kg/m²)</i>	74 / 1.888	8.141	1,79 (0,83 a 3,86)	0,221	1,94 (0,76 a 4,97)	0,214
<i>Modificación de límites de energía: percentiles 1 y 99</i>	124 / 3.606	15.659	2,08 (1,12 a 3,87)	0,015	2,10 (1,03 a 4,27)	0,042
<i>Modificación de límites de energía: percentiles 5 y 95</i>	111 / 3.333	14.435	2,39 (1,23 a 4,63)	0,010	1,96 (0,94 a 4,06)	0,109

^a Valores ajustados por ingesta total de energía según el método de las residuales (Willett et al., 1997).

^b Los cuartiles de las variables de exposición fueron estimados específicamente para cada grupo de población.

^c Modelo ajustado por sexo, edad, nodo de reclutamiento, grupo de intervención, nivel educativo, hábito tabáquico, estado civil, IMC, actividad física, antecedentes personales de cáncer, antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, antecedentes personales de hipercolesterolemia, antecedentes personales de hipertensión arterial, consumo de alcohol, ingesta total de energía e ingesta de fibra dietética.

Abreviaturas: C, cuartil; n, número de sujetos; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados.

5. DISCUSIÓN

5.1. Discusión del análisis de asociación de la adhesión a Dieta Mediterránea y el índice glucémico y carga glucémica de la dieta

Este trabajo de investigación está enmarcado en el estudio PREDIMED, un ensayo clínico de intervención dietética realizado en adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular.

El primer objetivo fue identificar el efecto de la intervención con dos tipos de Diet Med (suplementada con AOV o FS) sobre el IGD y CGD frente al grupo con una dieta control baja en grasa después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED.

Los resultados revelaron reducciones en los valores de IGD y CGD, después de un año de intervención con Diet Med suplementada con AOV o FS, en comparación con una dieta control baja en grasa. Estos cambios fueron ligeramente más pronunciados en el grupo de Diet Med + FS. Aunque varios estudios han descrito el IGD y CGD en diferentes países y grupos de población (Salmerón *et al.*, 1997b; Du *et al.*, 2009; van Bakel *et al.*, 2009a), según nuestro conocimiento, esta asociación no se había evaluado anteriormente.

Estos hallazgos podrían explicarse debido a que durante la intervención del estudio PREDIMED, ambos grupos de Diet Med recibieron asesoramiento dietético para aumentar el consumo de verduras, frutas, legumbres, pescado, AOV (en el grupo de Diet Med + AOV) y FS (en el grupo de Diet Med + FS) (Estruch *et al.*, 2013), y la mayoría de estos alimentos, frecuentemente consumidos en un patrón de Diet Med, tienen un bajo IG. Por otra parte, se dieron recomendaciones a los participantes para reducir la ingesta de bebidas azucaradas y/o bebidas carbonatadas, y una reducción en el consumo de bollería industrial y azúcares (Zazpe *et al.*, 2008); por lo tanto, se redujo el consumo de algunos alimentos con IG alto. Además, existen estudios que han demostrado que alimentos comunes del Mediterráneo, tales como el espagueti

tienen un IG bajo, a pesar de su bajo contenido en fibra (Riccardi *et al.*, 2003). Asimismo, se ha demostrado que los FS como las almendras y nueces, tienen un mínimo efecto en los incrementos de glucemia postprandial, y en añadidura, si se consumen junto a un alimento de alto IG, como el pan blanco, se reducen los valores de glucemia postprandial en sujetos sanos (Josse *et al.*, 2007; Kendall *et al.*, 2011).

Tal y como se ha mencionado previamente en la metodología (apartado 3.2.6.1) y resultados (apartado 4.1.), con el fin de comparar nuestros valores de IGD y CGD con otros estudios observacionales, se ha realizado un análisis descriptivo en el total de la muestra y se estimó la contribución del IGD y CGD de los grupos de alimentos al IGD y CGD totales. Además se evaluó la asociación entre el IGD y CGD y las categorías de adherencia a la Diet Med en el total de la muestra al año de seguimiento.

La media de IGD estimada al inicio del estudio fue de 58 unidades/día, y la media de CGD fue de 118 unidades/día. Estos valores difieren de los referidos en otros estudios. Una investigación llevada a cabo con datos de dos encuestas realizadas en Girona, España, donde se evaluaron 7.670 sujetos, encontró medias de IGD y CGD menores a las encontradas en este análisis; esta diferencia probablemente pueda ser debida a que en ese estudio, evaluaron un rango de edad más amplio (25 a 74 años) (Mendez *et al.*, 2009).

Nuestros valores de IGD y CGD fueron similares a los observados en varias ciudades de España (Granada, Murcia, Navarra, San Sebastián, Asturias) evaluadas en el estudio EPIC. Además, se identificó que los valores de IGD y CGD en España, fueron similares a los valores encontrados en Grecia, y menores a los valores observados en otros lugares como los Países Bajos o Italia (van Bakel *et al.*, 2009a).

En este estudio, el pan blanco y el pan integral suministraron una proporción considerable al total del IGD y CGD (alrededor del 35%). Este resultado fue similar a la contribución del pan al IGD y CGD en el estudio EPIC (van Bakel *et al.*, 2009a). Estudios recientes han demostrado que el consumo de pan, como parte de un patrón de Diet Med, especialmente el pan integral, tiene un efecto beneficioso sobre la adiposidad (Bautista-Castaño y Serra-Majem, 2012), mientras que el aumento del consumo de pan blanco podría tener el efecto contrario (Bautista-Castaño *et al.*, 2013; Serra-Majem y Bautista-Castaño, 2015). En el proyecto SUN realizado en España se encontró que el consumo de pan blanco (≥ 2 raciones/día) se asociaba con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad; no obstante, en ese mismo estudio, no se encontró una relación entre el consumo de pan integral, el IGD o la CGD con el riesgo de sobrepeso u obesidad (de la Fuente-Arrillaga *et al.*, 2014). Sin embargo, el consumo regular de cereales integrales se ha asociado con una reducción en el riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon y recto (Gil *et al.*, 2011).

Los resultados de este análisis transversal realizado al año de seguimiento en el estudio PREDIMED, mostraron que, conforme aumentaba la adherencia al patrón de Diet Med, los valores de IGD y CGD disminuían significativamente. Estos resultados difieren a los encontrados por Rossi *et al.* (2013) en el componente griego del estudio EPIC, donde la adherencia a la Diet Med se evaluó a través de una herramienta de puntuación (*Mediterranean Diet score, MDS*) (Trichopoulou *et al.*, 2003), basándose en nueve componentes de la dieta que capturan la esencia de la Diet Med tradicional. En el estudio EPIC, se encontró una correlación positiva pero débil entre la CGD y el MDS (coeficiente de correlación de Spearman = 0,28) (Rossi *et al.*, 2013). Se observó que las medianas de CGD iban incrementando desde 102,1 unidades/día para la categoría más baja de MDS (puntuación ≤ 3), hasta 129,4 unidades/día para la categoría más alta de MDS (puntuación ≥ 6). El contraste

entre nuestros resultados podría deberse a diferencias en el tipo de alimentos y en las cantidades consumidas; en el estudio EPIC, los alimentos que contribuyeron a la CGD total fueron: el pan (40% en hombres y 31% en mujeres), frutas (12 en hombres y 14% en mujeres), pasta, arroz y otros cereales (9 en hombres y 8% en mujeres), azúcares (7 en hombres y 9% en mujeres), bollería (5 en hombres y 9% en mujeres) y verduras (5% para ambos sexos). De manera similar al estudio EPIC, en este análisis de nuestro trabajo de investigación, el grupo de cereales contribuyó alrededor del 45% de la CGD. Además, la contribución de productos de bollería (6,4%) y azúcares (8,3%) también fue similar. No obstante, en nuestro estudio la contribución a la CGD del grupo de frutas (alrededor del 18%) y productos lácteos (alrededor del 5%) fue mayor. Además se debe tomar en cuenta que en el estudio PREDIMED, en el cual se encuentra enmarcado este trabajo de investigación, se proporcionaron recomendaciones dietéticas para seguir una Diet Med tradicional, y esto podría explicar las diferencias encontradas.

El patrón de Diet Med está basado en alimentos de origen vegetal. Estos alimentos son la principal fuente de nutrientes como HC de liberación lenta, fibra, proteínas vegetales, minerales, vitaminas antioxidantes y polifenoles que contribuyen a lograr una dieta equilibrada y un estado nutricional óptimo. En la Diet Med, el grupo de cereales se encuentra incluido en las comidas principales, preferentemente como granos enteros, aportando un alto contenido de fibra a la dieta (Trichopoulou y Lagiou, 1997; Bach-Faig *et al.*, 2011a; Gil *et al.*, 2011). Por tanto, una mayor ingesta de fibra dietética en los grupos de Diet Med podría estar relacionada con la reducción del IGD y CGD. Un meta-análisis reciente recogió que numerosas intervenciones dirigidas a reducir el IGD, también dieron lugar a un incremento de la ingesta de fibra dietética, causando una disminución de la CGD. No obstante, parece ser que el efecto beneficioso de la CGD sobre los niveles de glucemia en ayunas actúa de forma independiente al consumo de fibra dietética (Livesey *et al.*, 2008).

En este análisis se encontró que una intervención con Diet Med suplementada con AOV o FS, disminuye el IGD y CGD en comparación con una dieta baja en grasa. Además, se identificó una relación inversa entre el IGD y la CGD con la adherencia a la Diet Med, no obstante, la información disponible para contrastar estos resultados es escasa, por tanto, se considera necesario incrementar el nivel de evidencia para confirmar esta asociación.

5.2. Discusión del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y el riesgo de cáncer de mama invasivo

El segundo objetivo de este trabajo fue evaluar prospectivamente la asociación entre el IGD y CGD con la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular, analizando los datos de la cohorte del estudio PREDIMED.

En este análisis prospectivo no se encontró evidencia de una asociación entre un IGD o CGD altos y el riesgo de cáncer de mama invasivo (Castro-Quezada *et al.*, 2015b). Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios de cohortes realizados en mujeres posmenopáusicas donde no se encontraron asociaciones entre el IGD o CGD y el riesgo de cáncer de mama invasivo (Jonas *et al.*, 2003; Giles *et al.*, 2006; Shikany *et al.*, 2011; Hu *et al.*, 2013).

Nuestros resultados también son afines a un estudio llevado a cabo en Dinamarca que analizó los datos de 3.870 mujeres posmenopáusicas, donde se documentaron 634 casos durante un periodo de seguimiento de 6,6 años (Nielsen *et al.*, 2005). Del mismo modo, el *Women's Health Study*, que incluyó 39.876 mujeres mayores de 45 años, no evidenció una asociación en la cohorte general, pero sí se observó una asociación en mujeres premenopáusicas que refirieron niveles bajos de actividad física (Higginbotham *et al.*, 2004).

El estudio ORDET realizado en Italia demostró que las mujeres con IGD y CGD altos presentaban un mayor riesgo de cáncer de mama que aquellas con bajo IGD y CGD. Sin embargo, al encontrar una interacción significativa entre CGD y el estado menopáusico, se demostró que la asociación solo era significativa para mujeres premenopáusicas situadas en el quintil más alto de CGD. Además, los autores identificaron un mayor riesgo

de cáncer de mama en mujeres con un IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ (Sieri *et al.*, 2007). En este análisis, no fue posible evaluar la interacción con un IMC inferior a 25, debido al limitado número de muestra, ya que únicamente un 7,2% de nuestra población presentaba un IMC normal.

En este trabajo de investigación, no se observó una interacción significativa por obesidad (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Este resultado es similar al encontrado en otro análisis del *Nurses' Health Study* realizado con 88.678 mujeres con un rango de edad de 34 a 59 años, donde 4.092 casos incidentes ocurrieron durante un seguimiento de 18 años (Holmes *et al.*, 2004). No obstante, nuestros hallazgos difieren del componente francés del estudio EPIC, el E3N, donde se observó un incremento en el riesgo de cáncer de mama para aquellas mujeres posmenopáusicas con sobrepeso (IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) y que presentaban un IGD alto (Lajous *et al.*, 2008). La diferencia entre los resultados podría explicarse a que en el E3N, se evaluaron 62.739 mujeres durante un periodo más largo de seguimiento (9 años), con 1.812 casos documentados, por lo que nuestro estudio con un menor número de casos incidentes y menor tiempo de seguimiento, pudo no tener la suficiente potencia estadística para identificar un efecto modesto del IGD sobre el cáncer de mama.

Los resultados del presente estudio contrastan con la evidencia encontrada por diversos meta-análisis (Barclay *et al.*, 2008; Dong y Qin, 2011; Choi *et al.*, 2012; Mullie *et al.*, 2015). No obstante, el meta-análisis más reciente, que incluyó estudios de casos y controles y estudios prospectivos, no encontró relación entre el IGD o CGD y el cáncer de mama (Turati *et al.*, 2015c).

Nuestros resultados también difieren con los hallazgos del componente italiano del estudio EPIC donde se encontró una asociación entre una CGD alta y el riesgo de cáncer de mama. La asociación no fue modificada por el

estado menopáusico o el IMC. Las diferencias entre nuestros estudios pueden deberse a que el estudio Italiano tuvo un mayor seguimiento (11 años) y un mayor número de casos ($n = 879$; 797 casos de cáncer de mama invasivo y 82 *in situ*) con un tamaño de muestra de 26.066 mujeres. Por tanto, nuestro estudio pudo tener una menor variabilidad de los valores de IGD y CGD, y especialmente, una muestra más reducida y el limitado número de casos registrados, pudo haber socavado la potencia estadística de nuestro estudio para detectar una asociación entre la CGD y el cáncer de mama invasivo (Sieri *et al.*, 2013b).

Como ya se mencionó anteriormente en el apartado 1.1.2., en el estudio EPIC se encontró un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con una CGD alta, específicamente para ciertos tipos de tumores clasificados por tipo de hormona receptora (ER^- y ER^-/PR^-), cuando se comparó el quintil más alto de CGD contra el quintil más bajo (Romieu *et al.*, 2012). Otro estudio realizado en 61.433 mujeres suecas, los análisis estratificados según el tipo de receptores hormonales, mostraron asociaciones entre el IGD y la CGD y el riesgo de cáncer de mama de tipo ER^+/PR^- (Larsson *et al.*, 2009). En el estudio PREDIMED, no había información disponible sobre el diagnóstico de cáncer de mama según el tipo de receptores hormonales; por tanto, no hemos podido valorar tal asociación.

Las dietas con alto IG y CG producen un incremento en los niveles de glucosa sérica postprandial y en las concentraciones de insulina en sangre (Jenkins *et al.*, 2002). Estas respuestas podrían afectar el riesgo de cáncer de mama mediante la estimulación de los receptores de insulina en el tejido mamario o mediante un incremento en la actividad biológica del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor 1*), que estimula la proliferación celular (Rose y Vona-Davis, 2012). Además, la hiperinsulinemia e hiperglucemia se han asociado con resultados adversos en

el tratamiento de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama (Champ *et al.*, 2012).

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular (es decir, con mujeres diabéticas o con al menos 3 factores de riesgo, entre ellos: presencia de hipertensión, LDL-c elevado, bajos niveles de HDL-c, sobrepeso u obesidad, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura). Algunos de estos factores como la diabetes (Larsson *et al.*, 2007; Liao *et al.*, 2011), la obesidad abdominal (Harvie *et al.*, 2003), la hipertensión (Soler *et al.*, 1999; Rosato *et al.*, 2011) o bajos niveles de HDL-c (Furberg *et al.*, 2005) también se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Por lo tanto, sería de esperar que tales factores de riesgo favorecieran una asociación más robusta entre el IGD o la CGD y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, debido al reducido número de casos y por tanto, un limitado poder estadístico, no hemos podido comprobar esta hipótesis.

Debido a todo lo anterior, no podemos concluir que exista evidencia de asociación entre el IGD o CGD y la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo cardiovascular (Castro-Quezada *et al.*, 2015b). Exhortamos a que se explore esta asociación en estudios prospectivos, con un mayor tamaño de muestra y tiempo de seguimiento, para comprobar si estos índices tienen alguna relación con el cáncer de mama en población femenina con factores de riesgo cardiovascular y especialmente en residentes de la zona del Mediterráneo.

5.3. Discusión del análisis de la asociación entre el índice glucémico y carga glucémica de la dieta y la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad total

El tercer objetivo de este trabajo fue evaluar prospectivamente la asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad total en el estudio PREDIMED.

a) *Eventos cardiovasculares mayores*

En este análisis de sujetos no diabéticos con elevado riesgo cardiovascular, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el IGD, la CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (una combinación de infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular). Al analizar los eventos cardiovasculares de forma aislada, tampoco se encontraron asociaciones significativas. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de otros estudios realizados tanto en varones (van Dam *et al.*, 2000; Levitan *et al.*, 2007; Levitan *et al.*, 2009) como en mujeres (Levitan *et al.*, 2010a; Levitan *et al.*, 2010b). Además, un estudio reciente llevado a cabo en una población mediterránea de adultos mayores que aplicó la misma metodología para la asignación del IG que se utilizó en este estudio, no encontró ninguna asociación entre el IGD y CGD y diferentes factores de riesgo cardiovascular (Castro-Quezada *et al.*, 2015a).

A diferencia de nuestros resultados, dos análisis del *Nurses' Health Study* mostraron una asociación entre una CGD alta y el riesgo de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio no fatal o eventos fatales) en mujeres no diabéticas (Liu *et al.*, 2000; Halton *et al.*, 2006). Las diferencias entre nuestros resultados y los de la cohorte de Estados Unidos podrían explicarse porque en ese estudio se evaluó un rango de edad más amplio, únicamente se incluyeron

mujeres con un nivel educativo alto y con diferente estilo de vida. Nuestra población incluyó sujetos de edad avanzada, la mayoría de ellos con un perfil de educación bajo y un valor promedio de IMC de 30 kg/m² (frente a 25 kg/m² en el *Nurses' Health Study*). Además, la falta de asociación en nuestro análisis también puede atribuirse a una limitada variación de la CGD en nuestra muestra. La media de CGD en el *Nurses' Health Study* en la categoría más alta (206 unidades/día) era de casi el doble que la categoría más baja (117 unidades/día) (Liu *et al.*, 2000), mientras que en nuestra población, la media de CGD en el cuartil más alto fue de 148,6 unidades/día y en el cuartil más bajo fue de 88,5 unidades/día. Al observar estas diferencias, surge otra posible explicación a nuestros resultados, ya que podría ser que la CGD en nuestra muestra no haya alcanzado los niveles máximos relacionados con un efecto directo sobre la enfermedad cardiovascular.

Diferentes meta-análisis han encontrado un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en relación a un IGD alto (Barclay *et al.*, 2008; Ma *et al.*, 2012) y CGD (Fan *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2012). Por ejemplo, un meta-análisis reciente, que valoró los resultados de 14 estudios (229.231 sujetos), reveló que al comparar las categorías más bajas de IGD y CGD contra las categorías más altas, el riesgo de enfermedades cardiovasculares se incrementaba en un 13% y 23% respectivamente. En el meta-análisis de dosis-respuesta se encontró que el riesgo de eventos cardiovasculares aumentaba en un 18% por cada incremento de 50 unidades de CGD (Ma *et al.*, 2012). Otro meta-análisis llegó a conclusiones similares, encontrando una relación lineal más modesta para la incidencia de enfermedad coronaria, por cada incremento de 50 unidades de CGD, el riesgo de esta patología se incrementaba en un 5%. No obstante, Fan *et al.* (2012) no identificaron asociaciones entre el IGD (como variable continua) y el riesgo de enfermedad cardiovascular o incidencia de accidente vascular cerebral.

Algunos estudios epidemiológicos y revisiones han encontrado asociaciones significativas entre el IGD y CGD y el riesgo de enfermedad cardiovascular exclusivamente en mujeres (Oh *et al.*, 2005; Sieri *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2012; Mirrahimi *et al.*, 2012), mientras que otros estudios han encontrado esta asociación en varones (van Dam *et al.*, 2000; Burger *et al.*, 2011) o en sujetos con sobrepeso y obesidad (Mursu *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2012). En nuestro trabajo de investigación no se encontró una interacción significativa con el sexo. Asimismo, el análisis de subgrupos tampoco mostró asociaciones estadísticamente significativas al evaluar hombres y mujeres por separado. No obstante, en dicho análisis de subgrupos se observó una mayor magnitud del efecto en las mujeres con una CGD alta que presentaron el doble de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el grupo de mujeres con una CGD baja. Esta magnitud del efecto es similar a los hallazgos del componente italiano del estudio EPIC, donde se observó que el riesgo de enfermedad coronaria se duplicaba en mujeres con una CGD alta (Sieri *et al.*, 2010).

Cuando se analizó la asociación entre el IGD o la CGD y la incidencia de infarto de miocardio en esta población, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Estos resultados son consistentes con el estudio *The Swedish Mammography Cohort*, donde no se encontró relación entre el IGD o CGD con la incidencia de infarto agudo de miocardio (fatal o no fatal) en 36.234 mujeres (Levitan *et al.*, 2010a). Sin embargo, nuestros resultados difieren de los hallazgos de un estudio realizado en Finlandia, en hombres de 42 a 60 años, donde el IGD y CGD altos se relacionaron con mayor riesgo de incidencia de infarto de miocardio, únicamente en sujetos con un $IMC \geq 27,5 \text{ kg/m}^2$ (Mursu *et al.*, 2011). Los análisis de nuestro estudio no mostraron evidencia de interacción por un IMC elevado (punto de corte de 30 kg/m^2), al igual que Levitan *et al.* (2007) en una cohorte de hombres suecos, donde no se encontró interacción por diferentes categorías de IMC.

Además, en este análisis de nuestro trabajo de investigación, no se observó relación entre el IGD o la CGD y la incidencia de accidente vascular cerebral. La evidencia de estudios previos respecto a este desenlace es inconsistente. El estudio EPIC en Holanda ha demostrado una asociación entre el accidente vascular cerebral únicamente con el IGD en varones pero no en mujeres (Burger *et al.*, 2011). Por el contrario, el *Nurses' Health Study* mostró una asociación entre la incidencia de accidente vascular cerebral y una CGD alta, especialmente en mujeres con un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Oh *et al.*, 2005). Además, algunos resultados difieren en la asociación por tipo de evento, por ejemplo, se ha encontrado relación entre la CGD y la incidencia de accidente vascular cerebral pero únicamente de tipo hemorrágico (Levitan *et al.*, 2007); sin embargo, los hallazgos del componente italiano del estudio EPIC mostraron que, para ambos sexos, mayor CGD se asociaba con un mayor riesgo de accidente vascular cerebral de los dos tipos: isquémico y hemorrágico (Sieri *et al.*, 2013).

Los resultados de este trabajo de investigación no mostraron asociaciones entre el IGD y CGD y la mortalidad de origen cardiovascular. Por el contrario, se ha encontrado que un IGD alto, se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad por accidente vascular cerebral en mujeres japonesas (Oba *et al.*, 2010) y en población australiana de ambos sexos (Kaushik *et al.*, 2009). En el estudio japonés se encontró una tendencia significativa entre la CGD y la mortalidad por accidente vascular cerebral hemorrágico (Oba *et al.*, 2010). Además, un análisis de los datos de 2.897 adultos mayores de 49 años, mostró una asociación entre el IGD y la mortalidad por accidente vascular cerebral, mientras que en esa misma muestra, no se encontró relación entre el IGD y la mortalidad por eventos cardiovasculares, sugiriendo que tal vez exista especificidad en la asociación del IGD con la mortalidad solo para ciertos tipos de eventos cardiovasculares (Kaushik *et al.*, 2009). En nuestro estudio se consideraron diferentes causas de mortalidad cardiovascular y no

solamente el accidente vascular cerebral y esto podría aclarar, al menos en parte, la ausencia de asociación en nuestros resultados.

Similar a nuestros resultados, en el componente griego del estudio EPIC, Turati *et al.* (2015a) no encontraron evidencia de una relación entre la CGD y la mortalidad de origen cardiovascular. No obstante, en esa investigación se observó una asociación significativa entre la enfermedad coronaria y la CGD. Además, se observó un menor riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad de origen cardiovascular, cuando los sujetos presentaban una alta adherencia a la Diet Med y una baja o moderada CGD. En el estudio griego se evaluaron 20.275 participantes con un rango de edad más amplio que nuestro estudio (20 a 86 años) y esto podría explicar las discrepancias con nuestros resultados. Asimismo, en el estudio EPIC se observaron 417 casos de enfermedad coronaria durante un seguimiento mayor a nuestro estudio (10,4 años). El limitado poder estadístico de nuestro análisis, debido al número de eventos y otras diferencias, como la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestra muestra (por ejemplo, alrededor del 91% de nuestra población presentaba hipertensión arterial) deben ser tomados en cuenta. Aunque los análisis realizados en esta investigación se ajustaron por enfermedades crónicas prevalentes, algún efecto marginal de estas patologías podría haber influido nuestros resultados.

Al interpretar los resultados de este trabajo de investigación, es necesario considerar que nuestro estudio se realizó con los datos de una cohorte, que inicialmente fue un ensayo clínico de intervención nutricional, centrada en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Todos los grupos recibieron asesoramiento dietético para seguir una dieta cardio-protectora, que tuvo un efecto reductor en el IGD y CGD durante el primer año de seguimiento (Rodríguez-Rejón *et al.*, 2014). Esta intervención demostró ser efectiva en la reducción del riesgo de incidencia de eventos

cardiovasculares mayores (Estruch *et al.*, 2013). Por tanto, un IGD y CGD bajos podrían ejercer un papel favorable dentro del efecto global que ejerce la Diet Med en la disminución de las tasas de incidencia de este tipo de eventos. Sin embargo, de acuerdo a los resultados de este estudio, no se puede concluir que exista una asociación entre el IGD o la CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (como el infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular) en un contexto Mediterráneo.

b) Mortalidad total

En este trabajo de investigación se observó que un mayor IGD se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad total en 3.583 sujetos con factores de riesgo cardiovascular. Además, se observó una asociación similar en los análisis de medidas repetidas. En cuanto a la CGD, se observó un mayor riesgo de mortalidad total únicamente en sujetos menores de 75 años.

Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de la cohorte BMES, donde se encontró un incremento en el riesgo de mortalidad total en personas con un IGD alto y un bajo consumo en fibra (Kaushik *et al.*, 2009). Por el contrario, una investigación realizada en hombres japoneses, encontró que un IGD y CGD altos se asociaban con un menor riesgo de mortalidad total. No obstante, de acuerdo a los autores, una posible explicación a estos resultados sería que ciertos compuestos o nutrientes presentes en el arroz blanco pudieran tener efectos favorables asociados a la reducción de la mortalidad total en hombres. Esta conclusión, surge en base a que, al analizar por separado la CGD derivada del arroz blanco en dicho estudio, se encontraron asociaciones inversas con la mortalidad total similares a las encontradas para la CGD del total de alimentos (Nagata *et al.*, 2014).

Los resultados de nuestro estudio también difieren de los hallazgos de una cohorte realizada en Suecia en 36.246 varones de 45 a 79 años, donde no se encontró asociación entre el IGD o CGD con la mortalidad total (Levitan *et al.*, 2007). Además, otro estudio realizado en sujetos con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, encontró resultados similares (Levitan *et al.*, 2009). No obstante en ambos estudios se utilizaron datos de CFCA auto-completados por los participantes y no se analizaron medidas repetidas durante el seguimiento. De esta forma, tal y como mencionan los autores, la clasificación errónea de la exposición al IGD y CGD debido a errores en la recolección de datos o los cambios en los hábitos de dieta podrían haber alterado sus resultados.

En este análisis, no se encontró una relación entre la CGD y la mortalidad total para el total de la muestra; sin embargo, en el análisis de sensibilidad se encontró una asociación estadísticamente significativa para los sujetos menores de 75 años. Este resultado es similar al hallado en el *Nurses' Health Study*, donde se identificó la CGD como un factor de riesgo de mortalidad total entre 50.112 mujeres de 30 a 55 años (Baer *et al.*, 2011). Es interesante observar que en ese estudio, al evaluar la mortalidad por diferentes causas, se encontró una asociación significativa con "otras causas", pero no se encontró asociación con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, tal y como lo hemos visto anteriormente en los resultados de este trabajo de investigación.

Además, al realizar el análisis de sensibilidad excluyendo a los sujetos mayores de 75 años, se observó una mayor magnitud del efecto tanto para el IGD como para CGD y una tendencia significativa a lo largo de los cuartiles de estos índices. Sin embargo, cuando se analizaron los individuos mayores de 75 años, no se encontraron asociaciones entre el IGD y la CGD con la mortalidad total. Este hecho refleja que los sujetos mayores de 75 años podrían

atenuar los resultados debido a ciertas alteraciones metabólicas ligadas a la edad, como el deterioro en el metabolismo de la glucosa. Existen cambios asociados con la edad avanzada que son mecanismos críticos de la endocrinología del envejecimiento, afectando al páncreas y a los receptores de insulina. Además de la disminución (relativa) de secreción de insulina por las células beta (β) del páncreas, otros factores contribuyen a las alteraciones del metabolismo de la glucosa, por ejemplo, la resistencia a la insulina periférica relacionada con la mala alimentación, la inactividad física, la obesidad abdominal y la disminución de la masa magra (Lamberts *et al.*, 1997). La modificación del efecto ocasionado por la edad avanzada, también se ha observado en una revisión y meta-análisis donde se evaluó la asociación entre la obesidad y la mortalidad. Dicha asociación se vio atenuada en sujetos mayores a 65 años (Flegal *et al.*, 2013). No obstante, la modificación del efecto en nuestros resultados, también podría reflejar un sesgo ocasionado por variaciones de la propia cohorte en el riesgo de mortalidad, reflejar sesgos introducidos por la selección de participantes sanos en la encuesta, o podría deberse a la duración de exposición al factor de riesgo (Masters *et al.*, 2013). Por lo tanto, no se puede concluir si la CGD está asociada con un mayor riesgo de mortalidad en adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular, por lo que se consideran necesarios más estudios epidemiológicos con una muestra de mayor tamaño y con mayor seguimiento para confirmar dicha asociación.

En contraparte, nuestros resultados podrían indicar que en esta población de alto riesgo cardiovascular, la calidad de los HC (representado por el IGD) pudiera ser más relevante que la cantidad (parcialmente representada por la CGD) en la predicción de mortalidad total (Oba *et al.*, 2010).

En el análisis de sensibilidad se ha identificado una mayor magnitud del efecto (no significativa) y una tendencia significativa para el IGD y el riesgo de mortalidad total en sujetos obesos. En contraste, el análisis de los datos del estudio EPIC mostró una relación de la CGD con el riesgo de mortalidad total, pero únicamente en sujetos con peso normal ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$) (Burger *et al.*, 2012). No obstante, en ese estudio se consideraron únicamente sujetos diabéticos, lo que podría explicar las diferencias entre nuestros resultados. Existe evidencia de que la respuesta individual a una determinada cantidad de HC está influenciada por el grado de resistencia a la insulina, que es, en primer lugar determinada por el grado de adiposidad, y también por la actividad física, la genética, y otros aspectos de la dieta. Por tanto, se podría esperar que los efectos metabólicos negativos después de consumir alimentos con un IG alto, se exacerbaran en personas sedentarias, genéticamente susceptibles o con sobrepeso (Willett *et al.*, 2002) tal y como lo hemos visto en nuestros resultados.

Un mayor IGD o CGD podría aumentar el riesgo de mortalidad total a través de un incremento en el riesgo de enfermedades crónicas. En este trabajo de investigación no se encontró una asociación con el riesgo de cáncer de mama en mujeres o con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores; no obstante, en recientes meta-análisis se ha demostrado una relación entre IGD y CGD con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (Barclay *et al.*, 2008; Dong *et al.*, 2011; Livesey *et al.*, 2013), o un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de colon y recto (Turati *et al.*, 2015c) o cáncer de endometrio (Gnagnarella *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2012; Galeone *et al.*, 2013; Nagle *et al.*, 2013). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la evidencia no es consistente y algunos estudios muestran resultados contradictorios respecto a la asociación de IGD y CGD con la diabetes (Sluijs *et al.*, 2013) o el cáncer de colon y recto (Mulholland *et al.*, 2009).

Los mecanismos de acción por los cuales el IGD podría afectar el riesgo de mortalidad total podrían estar relacionados a las respuestas postprandiales de glucosa. Después de una comida de alto IG, la concentración de glucosa sérica aumenta por lo menos el doble de lo que se incrementaría después de una comida de bajo IG con los mismos nutrientes y energía. Esta hiperglucemia estimula la liberación de insulina e inhibe la liberación del glucagón. Una mayor proporción de insulina respecto al glucagón, afecta las respuestas metabólicas normales, tales como la absorción de nutrientes por los tejidos sensibles a la insulina, la glucogénesis y la lipogénesis, e inhibe la gluconeogénesis y la lipólisis. Después de una comida alta en IG (2 a 4 horas), la absorción en el tracto gastrointestinal disminuye, pero permanecen los efectos de la hiperinsulinemia y de los niveles bajos de glucagón. En comparación con una comida de bajo IG, una comida de alto IG genera que la glucosa sérica baje a un rango hipoglucémico mayor y que se reprima en mayor grado la liberación de ácidos grasos libres. En el período postprandial tardío, la baja concentración de glucosa circulante activa la respuesta hormonal que restaura la euglicemia y eleva la cantidad de ácidos grasos libres a niveles superiores a los observados después de las comidas de bajo IG (Ludwig, 2002). Eventualmente estas respuestas postprandiales pueden contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad (Huffman *et al.*, 2010). En un meta-análisis, Livesey *et al.* (2008) encontraron que una reducción en la CGD se asociaba con una disminución en el peso corporal y viceversa. Al analizar los alimentos con un IGD alto, como el pan blanco, Bautista-Castaño *et al.* (2013) encontraron una relación dosis-respuesta entre el aumento de consumo de pan blanco y el aumento de peso o circunferencia de la cintura. Sin embargo, estos resultados son inconsistentes. Una revisión sistemática de 14 ensayos clínicos aleatorizados, no encontró diferencias en el efecto del IGD o CGD bajos, sobre los datos antropométricos cuando se comparaba con un IGD o CGD altos. No obstante, si se observó una

disminución de los niveles de CRP e insulina en ayunas en los grupos de bajo IGD y CGD (Schwingshackl y Hoffmann, 2013).

Por tanto, nuestro resultado de asociación del IGD con la mortalidad total, también podría explicarse por el efecto de un IGD alto sobre ciertas citoquinas relacionadas con la inflamación. Un IGD alto se ha asociado con un ligero incremento en los niveles de CRP (Levitan *et al.*, 2008), que a su vez, se ha relacionado con la mortalidad total (Mendall *et al.*, 2000). Un estudio europeo realizado en sujetos con sobrepeso demostró que una dieta de bajo IG, después de una intervención dietética enfocada en la pérdida de peso, disminuía en mayor medida los niveles en sangre de CRP, en comparación con sujetos que consumieron un IGD alto (Gögebakan *et al.*, 2011). Además, en el estudio PREDIMED, en una población muy similar a la nuestra, se ha encontrado que los sujetos en los cuartiles superiores de IGD presentaron mayores niveles plasmáticos de TNF- α e IL-6 que aquellos en los cuartiles más bajos de IGD (Bulló *et al.*, 2013). Se ha demostrado que ligeros incrementos tanto en IL-6 (Lee *et al.*, 2012) como el TNF- α (Bruunsgaard *et al.*, 2003) se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en adultos mayores (Bruunsgaard, 2002).

Nuestros resultados sugieren que un IGD alto podría estar asociado con un mayor riesgo de mortalidad total en sujetos con alto riesgo cardiovascular. No obstante, parece importante realizar más estudios que esclarezcan los mecanismos de acción del IGD y CGD sobre los factores de riesgo, enfermedades crónicas y mortalidad en diferentes grupos de la población en un contexto Mediterráneo y así, lograr la inclusión de estos índices en las recomendaciones dietéticas.

5.4. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio son principalmente metodológicas. Debido a la escasez de publicaciones sobre valores de IG de alimentos españoles, se utilizaron como referencia valores de IG de alimentos de otros países (principalmente Estados Unidos y Australia). Este hecho podría ser una fuente de error, porque los valores de IG pueden diferir ampliamente por factores geográficos y las respuestas glucémicas a un alimento pueden fluctuar dependiendo de la variedad, contenido de almidón, métodos de cocción y procesamiento (Björck *et al.*, 1994; Wolever, 2006b). Además, como ya se mencionó previamente, existe controversia respecto a la metodología utilizada para obtener los valores de IG de los alimentos, por lo que existe una clara necesidad de estudiar un mayor número de sujetos en condiciones estándar para obtener estimaciones más precisas del IG de alimentos individuales (Venn y Green, 2007; Aziz, 2009). Por otra parte, el CFCA no fue diseñado para evaluar IGD y CGD y el uso de esta herramienta pudo generar un sesgo en la estimación del IGD, debido al número limitado de alimentos, las restricciones relacionadas con la cuantificación de las porciones individuales y las combinaciones de distintos alimentos en el consumo diario. Sin embargo, el CFCA ha sido validado en una población de adultos mayores en España, donde se ha demostrado que este cuestionario es suficientemente válido para evaluar la ingesta de HC y fibra, encontrando alta reproducibilidad y validez en relación a cuatro mediciones de registros o diarios dietéticos de tres días. Para los HC, los coeficientes de correlación para la reproducibilidad y validez intra-clase fueron de 0,80 y 0,71 respectivamente, y para la fibra, el coeficiente de correlación para la reproducibilidad intra-clase fue de 0,88 y el coeficiente de correlación para la validez intra-clase fue de 0,75 (Fernández-Ballart *et al.*, 2010).

La existencia de este sesgo de información no diferencial asociado a la medición de la exposición habría conducido las estimaciones realizadas hacia el nulo y explicaría, al menos en parte, la ausencia de asociación hallada para algunos de los objetivos planteados.

Reconocemos que una limitación importante de nuestro estudio sobre la asociación entre el IGD y la CGD y la incidencia de cáncer de mama fue la limitada potencia estadística, debido al escaso número de eventos registrados durante el seguimiento de esta muestra de mujeres posmenopáusicas. La muestra se ha dividido en terciles en función del tamaño muestral y número de casos, ya que al categorizar el IGD y CGD en cuartiles (como en el resto de los análisis de este trabajo de investigación) se limitaba en mayor medida el número de casos por cada categoría. Además el período de seguimiento (mediana de 4,8 años) puede no haber permitido que se produjera un efecto relevante de la dieta. En cualquier caso, no era inesperado que en una población mediterránea, el número de casos observados fuera bajo, debido a que la evidencia disponible sugiere que la Diet Med puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Trichopoulou *et al.*, 2010; Buckland *et al.*, 2012; Buckland *et al.*, 2013; Castelló *et al.*, 2014; Mourouti *et al.*, 2014). En este contexto, un estudio realizado en un país mediterráneo como España, representa un entorno de especial interés para evaluar la asociación entre el IGD y CGD con el cáncer de mama, ya que los alimentos contribuyentes al IGD y a la CGD totales en las zonas del Mediterráneo son diferentes en comparación con otras regiones occidentales. Recientemente se ha demostrado en el estudio PREDIMED, que una Diet Med suplementada con AOV se asoció con una reducción en el riesgo de incidencia de cáncer de mama (Toledo *et al.*, 2015). Por otra parte, una alta proporción de mujeres de la muestra tenía diabetes al inicio del estudio (44,4%), aunque la interacción por diagnóstico de diabetes no fue estadísticamente significativa, este grupo podría presentar diferente comportamiento debido a la modificación de la

dieta provocada por el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Asimismo, otra de las limitaciones de este estudio, específicamente en el análisis de asociación entre el IGD y CGD con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, fue la baja variabilidad del IGD y CGD en esta muestra y el restringido número de eventos que se presentó en nuestra población, lo que posiblemente limitó el poder estadístico en los análisis.

Otra limitación es que este estudio se realizó en una población específica de adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular, por tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones.

Finalmente, es importante reconocer que este trabajo de investigación se llevó a cabo usando los datos de una cohorte que estuvo bajo una intervención nutricional que tuvo un efecto sobre el IGD y CGD a lo largo del estudio (Rodríguez-Rejón *et al.*, 2014). Un estudio europeo realizado en adultos mayores sanos evidenció que un patrón de dieta determinado *a posteriori*, basado en alimentos de origen vegetal, se relacionaba con un menor riesgo de mortalidad total. Al mismo tiempo, este patrón caracterizado por un elevado consumo de verduras, aceites vegetales, frutas, legumbres, pasta, arroz y otros granos, y un bajo consumo de patatas, margarina y bebidas no alcohólicas, se correlacionaba con el patrón de Diet Med (Bamia *et al.*, 2007).

Además, como ya se ha mencionado anteriormente en el apartado 1.2., la evidencia de diversos estudios ha demostrado que una mayor adherencia a la Diet Med se relaciona con una reducción en la mortalidad (Trichopoulou *et al.*, 2003; Knoops *et al.*, 2004; Trichopoulou *et al.*, 2005; Mitrou *et al.*, 2007; Sofi *et al.*, 2010; Sofi *et al.*, 2014), obesidad (Bulló *et al.*, 2011; Martínez-González *et al.*, 2012b; García-Calzón *et al.*, 2014), diabetes mellitus tipo 2

(Salas-Salvadó *et al.*, 2011; Rossi *et al.*, 2013; Salas-Salvadó *et al.*, 2014), eventos cardiovasculares mayores (Serra-Majem *et al.*, 2006; Estruch *et al.*, 2013) y tiene efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovascular (Estruch *et al.*, 2006). Sin embargo, con el fin de abordar esta cuestión y minimizar el efecto de la intervención, hemos ajustado los análisis por grupo de intervención. Además tampoco se encontró evidencia de interacción por grupo de intervención en los estudios de asociación del IGD y CGD con el cáncer de mama, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad total.

5.5. Fortalezas del estudio

Las fortalezas de este estudio incluyen: el diseño prospectivo de los estudios que permitió evaluar las asociaciones, evitando la posibilidad de encontrar un efecto por causalidad inversa; el tamaño de muestra, que permitió ajustar por factores de confusión potenciales en los análisis multivariados; el uso de cuestionarios validados para población española (tanto el cuestionario de adherencia a la Diet Med como el CFCA) y la asignación de valores de IG a través de un protocolo estandarizado.

Otra fortaleza de nuestro estudio fue el análisis de los datos actualizados de la dieta durante el seguimiento, por medio de los cuales, se tomaron en cuenta los cambios en los hábitos alimentarios a lo largo del tiempo. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó el IGD y la CGD con medidas repetidas de la dieta recolectadas anualmente. El análisis de medidas repetidas, no solamente captura los cambios en la exposición, sino también contribuye a superar, al menos parcialmente, los potenciales problemas ocasionados por errores de medición en la epidemiología nutricional.

6. CONCLUSIONES

PRIMERA

La intervención dietética con Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos en el estudio PREDIMED, tuvo un efecto reductor en los valores de índice glucémico de la dieta y carga glucémica de la dieta después de un año de seguimiento, en una muestra de adultos mayores, no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular. El análisis transversal al año de seguimiento, mostró una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre las categorías de adhesión a la Dieta Mediterránea y el índice glucémico de la dieta y la carga glucémica de la dieta en el estudio PREDIMED.

SEGUNDA

No se encontró asociación entre el índice glucémico de la dieta o carga glucémica de la dieta y la incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular en un contexto Mediterráneo.

TERCERA

No se encontró evidencia de asociación entre el índice glucémico de la dieta o carga glucémica de la dieta y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en una población de sujetos no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular.

CUARTA

Un índice glucémico de la dieta alto se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad total en una población de adultos mayores, no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ADA. (2015) Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*, 38(Suppl 1): S1-S94.
- Agnoli C., Grioni S., Sieri S., Palli D., Masala G., Sacerdote C., Vineis P., Tumino R., Giurdanella M. C., Pala V., Berrino F., Mattiello A., Panico S. & Krogh V. (2013) Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer*, 132(6): 1404-1411.
- Aller E. E., Larsen T. M., Claus H., Lindroos A. K., Kafatos A., Pfeiffer A., Martinez J. A., Handjieva-Darlenska T., Kunesova M., Stender S., Saris W. H., Astrup A. & van Baak M. A. (2014) Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond)*, 38(12): 1511-1517.
- Aparicio A., Robles F., Lopez-Sobaler A. M. & Ortega R. M. (2013) Dietary glycaemic load and odds of depression in a group of institutionalized elderly people without antidepressant treatment. *Eur J Nutr*, 52(3): 1059-1066.
- Aston L. M. (2006) Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc*, 65(1): 125-134.
- Atkinson F. S., Foster-Powell K. & Brand-Miller J. C. (2008) International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*, 31(12): 2281-2283.
- Augustin L. S., Kendall C. W., Jenkins D. J., Willett W. C., Astrup A., Barclay A. W., Bjorck I., Brand-Miller J. C., Brighenti F., Buyken A. E., Ceriello A., La Vecchia C., Livesey G., Liu S., Riccardi G., Rizkalla S. W., Sievenpiper J. L., Trichopoulou A., Wolever T. M., Baer-Sinnott S. & Poli A. (2015) Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015. pii: S0939-4753(15)00127-1.
- Aziz A. (2009) The glycemic index: methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J AOAC Int*, 92(3): 879-887.
- Babio N., Toledo E., Estruch R., Ros E., Martínez-González M. A., Castañer O., Bulló M., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventós R. M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Sorlí J. V., Salas-Salvadó J. & PREDIMED Study Investigators. (2014) Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*, 186(17): E649-657.

- Bach-Faig A., Berry E. M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F. X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., Serra-Majem L. & Group M. D. F. E. (2011a) Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14(12A): 2274-2284.
- Bach-Faig A., Fuentes-Bol C., Ramos D., Carrasco J. L., Roman B., Bertomeu I. F., Cristià E., Geleva D. & Serra-Majem L. (2011b) The Mediterranean diet in Spain: adherence trends during the past two decades using the Mediterranean Adequacy Index. *Public Health Nutr*, 14(4): 622-628.
- Baer H. J., Glynn R. J., Hu F. B., Hankinson S. E., Willett W. C., Colditz G. A., Stampfer M. & Rosner B. (2011) Risk factors for mortality in the nurses' health study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol*, 173(3): 319-329.
- Bamia C., Trichopoulos D., Ferrari P., Overvad K., Bjerregaard L., Tjønneland A., Halkjaer J., Clavel-Chapelon F., Kesse E., Boutron-Ruault M. C., Boffetta P., Nagel G., Linseisen J., Boeing H., Hoffmann K., Kasapa C., Orfanou A., Travezea C., Slimani N., Norat T., Palli D., Pala V., Panico S., Tumino R., Sacerdote C., Bueno-de-Mesquita H. B., Waijers P. M., Peeters P. H., van der Schouw Y. T., Berenguer A., Martinez-Garcia C., Navarro C., Barricarte A., Dorronsoro M., Berglund G., Wirfält E., Johansson I., Johansson G., Bingham S., Khaw K. T., Spencer E. A., Key T., Riboli E. & Trichopoulou A. (2007) Dietary patterns and survival of older Europeans: the EPIC-Elderly Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Public Health Nutr*, 10(6): 590-598.
- Barclay A. W., Petocz P., McMillan-Price J., Flood V. M., Prvan T., Mitchell P. & Brand-Miller J. C. (2008) Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*, 87(3): 627-637.
- Barona J., Jones J. J., Kopec R. E., Comperatore M., Andersen C., Schwartz S. J., Lerman R. H. & Fernandez M. L. (2012) A Mediterranean-style low-glycemic-load diet increases plasma carotenoids and decreases LDL oxidation in women with metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*, 23(6): 609-615.
- Bautista-Castaño I. & Serra-Majem L. (2012) Relationship between bread consumption, body weight, and abdominal fat distribution: evidence from epidemiological studies. *Nutr Rev*, 70(4): 218-233.
- Bautista-Castaño I., Sánchez-Villegas A., Estruch R., Martínez-González M. A., Corella D., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Schroder H., Alvarez-Pérez J., Quilez J., Lamuela-Raventós R. M., Ros E., Arós F., Fiol M., Lapetra J.,

- Muñoz M. A., Gómez-Gracia E., Tur J., Pintó X., Ruiz-Gutierrez V., Portillo-Baquedano M. P., Serra-Majem L. & PREDIMED Study Investigators. (2013) Changes in bread consumption and 4-year changes in adiposity in Spanish subjects at high cardiovascular risk. *Br J Nutr*, 110(2): 337-346.
- Beunza J. J., Toledo E., Hu F. B., Bes-Rastrollo M., Serrano-Martínez M., Sánchez-Villegas A., Martínez J. A. & Martínez-González M. A. (2010) Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*, 92(6): 1484-1493.
- Bhupathiraju S. N., Tobias D. K., Malik V. S., Pan A., Hruby A., Manson J. E., Willett W. C. & Hu F. B. (2014) Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 100(1): 218-232.
- Björck I., Granfeldt Y., Liljeberg H., Tovar J. & Asp N. G. (1994) Food properties affecting the digestion and absorption of carbohydrates. *Am J Clin Nutr*, 59 (3 Suppl): 699S-705S.
- Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Bonanni A., Costanzo S., De Lucia F., Pounis G., Zito F., Donati M. B., de Gaetano G., Iacoviello L. & Investigators* M.-s. p. (2013) Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open*, 3(8).
- Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P. & Colagiuri S. (2003a) Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 26(8): 2261-2267.
- Brand-Miller J. C., Stockmann K., Atkinson F., Petocz P. & Denyer G. (2009) Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr*, 89(1): 97-105.
- Brand-Miller J. C., Thomas M., Swan V., Ahmad Z. I., Petocz P. & Colagiuri S. (2003b) Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young adults. *J Nutr*, 133(9): 2728-2732.
- Brouns F., Björck I., Frayn K. N., Gibbs A. L., Lang V., Slama G. & Wolever T. M. (2005) Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev*, 18(1): 145-171.

- Brunnsgaard H. (2002) Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw*, 13(4): 389-391.
- Brunnsgaard H., Andersen-Ranberg K., Hjelmberg J., Pedersen B. K. & Jeune B. (2003) Elevated levels of tumor necrosis factor alpha and mortality in centenarians. *Am J Med*, 115(4): 278-283.
- Buckland G., Travier N., Agudo A., Fonseca-Nunes A., Navarro C., Lagiou P., Demetriou C., Amiano P., Dorronsoro M., Chirlaque M. D., Huerta J. M., Molina E., Pérez M. J., Ardanaz E., Moreno-Iribas C., Quirós J. R., Naska A., Trichopoulos D., Giurdanella M. C., Tumino R., Agnoli C., Grioni S., Panico S., Mattiello A., Masala G., Sacerdote C., Polidoro S., Palli D., Trichopoulou A. & González C. A. (2012) Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*, 131(10): 2465-2469.
- Buckland G., Travier N., Cottet V., González C. A., Luján-Barroso L., Agudo A., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Peeters P. H., May A., Bueno-de-Mesquita H. B., Bvan Duijnhoven F. J., Key T. J., Allen N., Khaw K. T., Wareham N., Romieu I., McCormack V., Boutron-Ruault M., Clavel-Chapelon F., Panico S., Agnoli C., Palli D., Tumino R., Vineis P., Amiano P., Barricarte A., Rodríguez L., Sanchez M. J., Chirlaque M. D., Kaaks R., Teucher B., Boeing H., Bergmann M. M., Overvad K., Dahm C. C., Tjønneland A., Olsen A., Manjer J., Wirfält E., Hallmans G., Johansson I., Lund E., Hjartåker A., Skeie G., Vergnaud A. C., Norat T., Romaguera D. & Riboli E. (2013) Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*, 132(12): 2918-2927.
- Bulló M., Casas R., Portillo M. P., Basora J., Estruch R., García-Arellano A., Lasa A., Juanola-Falgarona M., Arós F. & Salas-Salvadó J. (2013) Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(5): 443-450.
- Bulló M., Garcia-Aloy M., Martínez-González M. A., Corella D., Fernández-Ballart J. D., Fiol M., Gómez-Gracia E., Estruch R., Ortega-Calvo M., Francisco S., Flores-Mateo G., Serra-Majem L., Pintó X., Covas M. I., Ros E., Lamuela-Raventós R. & Salas-Salvadó J. (2011) Association between a healthy lifestyle and general obesity and abdominal obesity in an elderly population at high cardiovascular risk. *Prev Med*, 53(3): 155-161.

- Burger K. N., Beulens J. W., Boer J. M., Spijkerman A. M. & van der A D. L. (2011) Dietary glycaemic load and glycaemic index and risk of coronary heart disease and stroke in Dutch men and women: the EPIC-MORGEN study. *PLoS One*, 6(10): e25955.
- Burger K. N., Beulens J. W., van der Schouw Y. T., Sluijs I., Spijkerman A. M., Sluik D., Boeing H., Kaaks R., Teucher B., Dethlefsen C., Overvad K., Tjønneland A., Kyrø C., Barricarte A., Bendinelli B., Krogh V., Tumino R., Sacerdote C., Mattiello A., Nilsson P. M., Orho-Melander M., Rolandsson O., Huerta J. M., Crowe F., Allen N. & Nöthlings U. (2012) Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One*, 7(8): e43127.
- Castelló A., Pollán M., Buijsse B., Ruiz A., Casas A. M., Baena-Cañada J. M., Lope V., Antolín S., Ramos M., Muñoz M., Lluch A., de Juan-Ferré A., Jara C., Jimeno M. A., Rosado P., Díaz E., Guillem V., Carrasco E., Pérez-Gómez B., Vioque J., Boeing H., Martín M. & researchers G. (2014) Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*, 111(7): 1454-1462.
- Castro-Quezada I., Artacho R., Molina-Montes E., Serrano F. A. & Ruiz-López M. D. (2015a) Dietary glycaemic index and glycaemic load in a rural elderly population (60-74 years of age) and their relationship with cardiovascular risk factors. *Eur J Nutr*, 54(4): 523-534.
- Castro-Quezada I., Román-Viñas B. & Serra-Majem L. (2014) The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients*, 6(1): 231-248.
- Castro-Quezada I., Sánchez-Villegas A., Martínez-González M., Salas-Salvadó J., Corella D., Estruch R., Schröder H., Álvarez-Pérez J., Ruiz-López M., Artacho R., Ros E., Bulló M., Sorli J., Fitó M., Ruiz-Gutiérrez V., Toledo E., Buil-Cosiales P., García Rodríguez A., Lapetra J., Pintó X., Salaverría I., Tur-Marí J., Romaguera D., Tresserra-Rimbau A., Serra-Majem L. & PREDIMED Study Investigators (2015b) Glycaemic index, glycaemic load and invasive breast cancer incidence in postmenopausal women: The PREDIMED study. *EJCP*. En prensa.
- Champ C. E., Volek J. S., Siglin J., Jin L. & Simone N. L. (2012) Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: are dietary recommendations supported by the data? *Int J Breast Cancer*, 2012: 506868.
- Chiu C. J., Milton R. C., Gensler G. & Taylor A. (2007a) Association between dietary glycaemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 86(1): 180-188.

- Chiu C. J., Milton R. C., Klein R., Gensler G. & Taylor A. (2007b) Dietary carbohydrate and the progression of age-related macular degeneration: a prospective study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr*, 86(4): 1210-1218.
- Choi Y., Giovannucci E. & Lee J. E. (2012) Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. *Br J Nutr*, 108(11): 1934-1947.
- da Silva R., Bach-Faig A., Raidó Quintana B., Buckland G., Vaz de Almeida M. D. & Serra-Majem L. (2009) Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr*, 12(9A): 1676-1684.
- de la Fuente-Arrillaga C., Martínez-González M. A., Zazpe I., Vázquez-Ruiz Z., Benito-Corchon S. & Bes-Rastrollo M. (2014) Glycemic load, glycemic index, bread and incidence of overweight/obesity in a Mediterranean cohort: the SUN project. *BMC Public Health*, 14: 1091.
- Denova-Gutiérrez E., Huitrón-Bravo G., Talavera J. O., Castañón S., Gallegos-Carrillo K., Flores Y. & Salmerón J. (2010) Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and coronary heart disease. *J Nutr Metab*, 2010.
- Dong J. Y. & Qin L. Q. (2011) Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat*, 126(2): 287-294.
- Dong J. Y., Zhang L., Zhang Y. H. & Qin L. Q. (2011) Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*, 106(11): 1649-1654.
- Dong J. Y., Zhang Y. H., Wang P. & Qin L. Q. (2012) Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 109(11): 1608-1613.
- Du H., van der A. D., van Bakel M. M., van der Kallen C. J., Blaak E. E., van Greevenbroek M. M., Jansen E. H., Nijpels G., Stehouwer C. D., Dekker J. M. & Feskens E. J. (2008) Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population. *Am J Clin Nutr*, 87(3): 655-661.
- Du H., van der A. D. L., van Bakel M. M., Slimani N., Forouhi N. G., Wareham N. J., Halkjaer J., Tjønneland A., Jakobsen M. U., Overvad K., Schulze M. B., Buijsse B., Boeing H., Palli D., Masala G., Sørensen T. I., Saris W. H. & Feskens E. J. (2009) Dietary glycaemic index, glycaemic load and

- subsequent changes of weight and waist circumference in European men and women. *Int J Obes (Lond)*, 33(11): 1280-1288.
- Dworatzek P. D., Arcudi K., Gougeon R., Husein N., Sievenpiper J. L. & Williams S. L. (2013) Nutrition therapy. *Can J Diabetes*, 37 Suppl 1: S45-55.
- Elosua R., Garcia M., Aguilar A., Molina L., Covas M. I. & Marrugat J. (2000) Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*, 32(8): 1431-1437.
- Elosua R., Marrugat J., Molina L., Pons S. & Pujol E. (1994) Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol*, 139(12): 1197-1209.
- Englyst K. N., Liu S. & Englyst H. N. (2007) Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. *Eur J Clin Nutr*, 61 Suppl 1: S19-39.
- Estruch R., Martínez-González M. A., Corella D., Salas-Salvadó J., Ruiz-Gutiérrez V., Covas M. I., Fiol M., Gómez-Gracia E., López-Sabater M. C., Vinyoles E., Arós F., Conde M., Lahoz C., Lapetra J., Sáez G., Ros E. & Investigators P. S. (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 145(1): 1-11.
- Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventos R. M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M. A., Sorlí J. V., Martínez J. A., Martínez-González M. A. & PREDIMED Study Investigators. (2013) Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368(14): 1279-1290.
- Fan J., Song Y., Wang Y., Hui R. & Zhang W. (2012) Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 7(12): e52182.
- Flegal K. M., Kit B. K., Orpana H. & Graubard B. I. (2013) Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(1): 71-82.
- FAO. (1998) Carbohydrates in human nutrition. Rome: FAO/WHO Expert Consultation.

- Fernández-Ballart J. D., Piñol J. L., Zazpe I., Corella D., Carrasco P., Toledo E., Perez-Bauer M., Martínez-González M. A., Salas-Salvadó J. & Martín-Moreno J. M. (2010) Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*, 103(12): 1808-1816.
- Finley C. E., Barlow C. E., Halton T. L. & Haskell W. L. (2010) Glycemic index, glycemic load, and prevalence of the metabolic syndrome in the cooper center longitudinal study. *J Am Diet Assoc*, 110(12): 1820-1829.
- Fitzmaurice C., Dicker D., Pain A., Hamavid H., Moradi-Lakeh M., MacIntyre M. F., Allen C., Hansen G., Woodbrook R., Wolfe C., Hamadeh R. R., Moore A., Werdecker A., Gessner B. D., Te Ao B., McMahon B., Karimkhani C., Yu C., Cooke G. S., Schwebel D. C., Carpenter D. O., Pereira D. M., Nash D., Kazi D. S., De Leo D., Plass D., Ukwaja K. N., Thurston G. D., Yun Jin K., Simard E. P., Mills E., Park E. K., Catalá-López F., deVeber G., Gotay C., Khan G., Hosgood H. D., Santos I. S., Leasher J. L., Singh J., Leigh J., Jonas J., Sanabria J., Beardsley J., Jacobsen K. H., Takahashi K., Franklin R. C., Ronfani L., Montico M., Naldi L., Tonelli M., Geleijnse J., Petzold M., Shrimo M. G., Younis M., Yonemoto N., Breitborde N., Yip P., Pourmalek F., Lotufo P. A., Esteghamati A., Hankey G. J., Ali R., Lunevicius R., Malekzadeh R., Dellavalle R., Weintraub R., Lucas R., Hay R., Rojas-Rueda D., Westerman R., Sepanlou S. G., Nolte S., Patten S., Weichenthal S., Abera S. F., Fereshtehnejad S. M., Shiue I., Driscoll T., Vasankari T., Alsharif U., Rahimi-Movaghar V., Vlassov V. V., Marcenes W. S., Mekonnen W., Melaku Y. A., Yano Y., Artaman A., Campos I., MacLachlan J., Mueller U., Kim D., Trillini M., Eshrati B., Williams H. C., Shibuya K., Dandona R., Murthy K., Cowie B., Amare A. T., *et al.* (2015) The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*, 1(4): 505-527.
- Foster-Powell K., Holt S. H. & Brand-Miller J. C. (2002) International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 5-56.
- Foster-Powell K. & Miller J. B. (1995) International tables of glycemic index. *Am J Clin Nutr*, 62(4): 871S-890S.
- Furberg A. S., Jasienska G., Bjurstam N., Torjesen P. A., Emaus A., Lipson S. F., Ellison P. T. & Thune I. (2005) Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(1): 33-40.
- Galeone C., Augustin L. S., Filomeno M., Malerba S., Zucchetto A., Pelucchi C., Montella M., Talamini R., Franceschi S. & La Vecchia C. (2013) Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of endometrial cancer: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*, 22(1): 38-45.

- Gangwisch J. E., Hale L., Garcia L., Malaspina D., Opler M. G., Payne M. E., Rossom R. C. & Lane D. (2015) High glycemic index diet as a risk factor for depression: analyses from the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*, 102(2): 454-63.
- García-Calzón S., Gea A., Razquin C., Corella D., Lamuela-Raventós R. M., Martínez J. A., Martínez-González M. A., Zalba G. & Martí A. (2014) Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. *Int J Obes (Lond)*, 38(2): 177-182.
- Gil A., Ortega R. M. & Maldonado J. (2011) Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr*, 14(12A): 2316-2322.
- Giles G. G., Simpson J. A., English D. R., Hodge A. M., Gertig D. M., Macinnis R. J. & Hopper J. L. (2006) Dietary carbohydrate, fibre, glycaemic index, glycaemic load and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*, 118(7): 1843-1847.
- Gnagnarella P., Gandini S., La Vecchia C. & Maisonneuve P. (2008) Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 87(6): 1793-1801.
- Goff L. M., Cowland D. E., Hooper L. & Frost G. S. (2013) Low glycaemic index diets and blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(1): 1-10.
- Gögebakan O., Kohl A., Osterhoff M. A., van Baak M. A., Jebb S. A., Papadaki A., Martínez J. A., Handjieva-Darlenska T., Hlavaty P., Weickert M. O., Holst C., Saris W. H., Astrup A., Pfeiffer A. F. & DiOGenes (2011) Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation*, 124(25): 2829-2838.
- Goletzke J., Buyken A. E., Gopinath B., Rohtchina E., Barclay A. W., Cheng G., Brand-Miller J. C. & Mitchell P. (2013) Carbohydrate quality is not associated with liver enzyme activity and plasma TAG and HDL concentrations over 5 years in an older population. *Br J Nutr*, 110(5): 918-925.
- Gonzalez-Anton C., Lopez-Millan B., Rico M. C., Sanchez-Rodriguez E., Ruiz-Lopez M. D., Gil A. & Mesa M. D. (2015a) An enriched, cereal-based bread affects appetite ratings and glycemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone

- responses in healthy adults in a randomized, controlled trial. *J Nutr*, 145(2): 231-238.
- Gonzalez-Anton C., Rico M. C., Sanchez-Rodriguez E., Ruiz-Lopez M. D., Gil A. & Mesa M. D. (2015b) Glycemic responses, appetite ratings and gastrointestinal hormone responses of most common breads consumed in Spain. A randomized control trial in healthy humans. *Nutrients*, 7(6): 4033-4053.
- Gopinath B., Flood V. M., Rochtchina E., Baur L. A., Smith W. & Mitchell P. (2012) Influence of high glycemic index and glycemic load diets on blood pressure during adolescence. *Hypertension*, 59(6): 1272-1277.
- Goyenechea E., Holst C., van Baak M. A., Saris W. H., Jebb S., Kafatos A., Pfeiffer A., Handjiev S., Hlavaty P., Stender S., Larsen T. M., Astrup A., Martinez J. A. & DIOGenes (2011) Effects of different protein content and glycaemic index of ad libitum diets on diabetes risk factors in overweight adults: the DIOGenes multicentre, randomized, dietary intervention trial. *Diabetes Metab Res Rev*, 27(7): 705-716.
- Greenland S. (1995) Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology*, 6(4): 356-365.
- Greenwood D. C., Threapleton D. E., Evans C. E., Cleghorn C. L., Nykjaer C., Woodhead C. & Burley V. J. (2013) Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 36(12): 4166-4171.
- Halton T. L., Willett W. C., Liu S., Manson J. E., Albert C. M., Rexrode K. & Hu F. B. (2006) Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 355(19): 1991-2002.
- Harvie M., Hooper L. & Howell A. H. (2003) Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev*, 4(3): 157-173.
- Henry C. J., Lightowler H. J., Newens K., Sudha V., Radhika G., Sathya R. M. & Mohan V. (2008) Glycaemic index of common foods tested in the UK and India. *Br J Nutr*, 99(4): 840-845.
- Higginbotham S., Zhang Z. F., Lee I. M., Cook N. R., Buring J. E. & Liu S. (2004) Dietary glycemic load and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13(1): 65-70.
- Holmes M. D., Liu S., Hankinson S. E., Colditz G. A., Hunter D. J. & Willett W. C. (2004) Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 159(8): 732-739.

- Hu J., La Vecchia C., Augustin L. S., Negri E., de Groh M., Morrison H., Mery L. & Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (2013) Glycemic index, glycemic load and cancer risk. *Ann Oncol*, 24(1): 245-251.
- Huffman F. G., Zarini G. G. & Cooper V. (2010) Dietary glycemic index and load in relation to cardiovascular disease risk factors in Cuban American population. *Int J Food Sci Nutr*, 61(7): 690-701.
- Jenkins D. J., Kendall C. W., Augustin L. S., Franceschi S., Hamidi M., Marchie A., Jenkins A. L. & Axelsen M. (2002) Glycemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 266S-273S.
- Jenkins D. J., Kendall C. W., McKeown-Eyssen G., Josse R. G., Silverberg J., Booth G. L., Vidgen E., Josse A. R., Nguyen T. H., Corrigan S., Banach M. S., Ares S., Mitchell S., Emam A., Augustin L. S., Parker T. L. & Leiter L. A. (2008) Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*, 300(23): 2742-2753.
- Jenkins D. J., Srichaikul K., Kendall C. W., Sievenpiper J. L., Abdulnour S., Mirrahimi A., Meneses C., Nishi S., He X., Lee S., So Y. T., Esfahani A., Mitchell S., Parker T. L., Vidgen E., Josse R. G. & Leiter L. A. (2011) The relation of low glycaemic index fruit consumption to glycaemic control and risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 54(2): 271-279.
- Jenkins D. J., Wolever T. M., Taylor R. H., Barker H., Fielden H., Baldwin J. M., Bowling A. C., Newman H. C., Jenkins A. L. & Goff D. V. (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*, 34(3): 362-366.
- Jonas C. R., McCullough M. L., Teras L. R., Walker-Thurmond K. A., Thun M. J. & Calle E. E. (2003) Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of incident breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12(6): 573-577.
- Jones J. L., Comperatore M., Barona J., Calle M. C., Andersen C., McIntosh M., Najm W., Lerman R. H. & Fernandez M. L. (2012) A Mediterranean-style, low-glycemic-load diet decreases atherogenic lipoproteins and reduces lipoprotein (a) and oxidized low-density lipoprotein in women with metabolic syndrome. *Metabolism*, 61(3): 366-372.
- Jones J. L., Fernandez M. L., McIntosh M. S., Najm W., Calle M. C., Kalynych C., Vukich C., Barona J., Ackermann D., Kim J. E., Kumar V., Lott M., Volek J. S. & Lerman R. H. (2011a) A Mediterranean-style low-glycemic-load diet improves variables of metabolic syndrome in women, and addition of a

- phytochemical-rich medical food enhances benefits on lipoprotein metabolism. *J Clin Lipidol*, 5(3): 188-196.
- Jones J. L., Park Y., Lee J., Lerman R. H. & Fernandez M. L. (2011b) A Mediterranean-style, low-glycemic-load diet reduces the expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in mononuclear cells and plasma insulin in women with metabolic syndrome. *Nutr Res*, 31(9): 659-664.
- Josse A. R., Kendall C. W., Augustin L. S., Ellis P. R. & Jenkins D. J. (2007) Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metabolism*, 56(3): 400-404.
- Juanola-Falgarona M., Ibarrola-Jurado N., Salas-Salvadó J., Rabassa-Soler A. & Bulló M. (2013) Design and methods of the GLYNDIET study; assessing the role of glycemic index on weight loss and metabolic risk markers. *Nutr Hosp*, 28(2): 382-390.
- Juanola-Falgarona M., Salas-Salvadó J., Ibarrola-Jurado N., Rabassa-Soler A., Díaz-López A., Guasch-Ferré M., Hernández-Alonso P., Balanza R. & Bulló M. (2014) Effect of the glycemic index of the diet on weight loss, modulation of satiety, inflammation, and other metabolic risk factors: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 100(1): 27-35.
- Kabat G. C., Shikany J. M., Beresford S. A., Caan B., Neuhauser M. L., Tinker L. F. & Rohan T. E. (2008) Dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load in relation to colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*, 19(10): 1291-1298.
- Kaushik S., Wang J. J., Flood V., Tan J. S., Barclay A. W., Wong T. Y., Brand-Miller J. & Mitchell P. (2008) Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 88(4): 1104-1110.
- Kaushik S., Wang J. J., Wong T. Y., Flood V., Barclay A., Brand-Miller J. & Mitchell P. (2009) Glycemic index, retinal vascular caliber, and stroke mortality. *Stroke*, 40(1): 206-212.
- Kendall C. W., Esfahani A., Josse A. R., Augustin L. S., Vidgen E. & Jenkins D. J. (2011) The glycemic effect of nut-enriched meals in healthy and diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21 Suppl 1: S34-39.
- Kesse-Guyot E., Ahluwalia N., Lassale C., Herberg S., Fezeu L. & Lairon D. (2013) Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(7): 677-683.

- Kim K., Yun S. H., Choi B. Y. & Kim M. K. (2008) Cross-sectional relationship between dietary carbohydrate, glycaemic index, glycaemic load and risk of the metabolic syndrome in a Korean population. *Br J Nutr*, 100(3): 576-584.
- Knoops K. T., de Groot L. C., Kromhout D., Perrin A. E., Moreiras-Varela O., Menotti A. & van Staveren W. A. (2004) Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*, 292(12): 1433-1439.
- Koloverou E., Panagiotakos D. B., Pitsavos C., Chrysohoou C., Georgousopoulou E. N., Grekas A., Christou A., Chatzigeorgiou M., Skoumas I., Tousoulis D., Stefanadis C. & group A. S. (2015) Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. doi: 10.1002/dmrr.2672.
- Kontogianni M. D., Vidra N., Farmaki A. E., Koinaki S., Belogianni K., Sofrona S., Magkanari F. & Yannakoulia M. (2008) Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr*, 138(10): 1951-1956.
- Kristo A. S., Matthan N. R. & Lichtenstein A. H. (2013) Effect of diets differing in glycemic index and glycemic load on cardiovascular risk factors: review of randomized controlled-feeding trials. *Nutrients*, 5(4): 1071-1080.
- Lajous M., Boutron-Ruault M. C., Fabre A., Clavel-Chapelon F. & Romieu I. (2008) Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr*, 87(5): 1384-1391.
- Lamberts S. W., van den Beld A. W. & van der Lely A. J. (1997) The endocrinology of aging. *Science*, 278(5337): 419-424.
- Lan-Pidhainy X. & Wolever T. M. (2011) Are the glycemic and insulinemic index values of carbohydrate foods similar in healthy control, hyperinsulinemic and type 2 diabetic patients? *Eur J Clin Nutr*, 65(6): 727-734.
- Larsen T. M., Dalskov S. M., van Baak M., Jebb S. A., Papadaki A., Pfeiffer A. F., Martinez J. A., Handjieva-Darlenska T., Kunesova M., Pihlsgard M., Stender S., Holst C., Saris W. H. & Astrup A. (2010) Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*, 363(22): 2102-2113.

- Larsson S. C., Bergkvist L. & Wolk A. (2009) Glycemic load, glycemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women. *Int J Cancer*, 125(1): 153-157.
- Larsson S. C., Mantzoros C. S. & Wolk A. (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 121(4): 856-862.
- Lee C. M., Huxley R. R., Wildman R. P. & Woodward M. (2008) Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*, 61(7): 646-653.
- Lee J. K., Bettencourt R., Brenner D., Le T. A., Barrett-Connor E. & Loomba R. (2012) Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. *PLoS One*, 7(4): e34218.
- Levitan E. B., Cook N. R., Stampfer M. J., Ridker P. M., Rexrode K. M., Buring J. E., Manson J. E. & Liu S. (2008) Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. *Metabolism*, 57(3): 437-443.
- Levitan E. B., Mittleman M. A., Håkansson N. & Wolk A. (2007) Dietary glycemic index, dietary glycemic load, and cardiovascular disease in middle-aged and older Swedish men. *Am J Clin Nutr*, 85(6): 1521-1526.
- Levitan E. B., Mittleman M. A. & Wolk A. (2009) Dietary glycemic index, dietary glycemic load and mortality among men with established cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*, 63(4): 552-557.
- Levitan E. B., Mittleman M. A. & Wolk A. (2010a) Dietary glycaemic index, dietary glycaemic load and incidence of myocardial infarction in women. *Br J Nutr*, 103(7): 1049-1055.
- Levitan E. B., Mittleman M. A. & Wolk A. (2010b) Dietary glycemic index, dietary glycemic load, and incidence of heart failure events: a prospective study of middle-aged and elderly women. *J Am Coll Nutr*, 29(1): 65-71.
- Liao S., Li J., Wei W., Wang L., Zhang Y., Wang C. & Sun S. (2011) Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(4): 1061-1065.
- Liu S., Manson J. E., Buring J. E., Stampfer M. J., Willett W. C. & Ridker P. M. (2002) Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*, 75(3): 492-498.
- Liu S., Manson J. E., Stampfer M. J., Holmes M. D., Hu F. B., Hankinson S. E. & Willett W. C. (2001) Dietary glycemic load assessed by food-frequency

- questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 73(3): 560-566.
- Liu S., Willett W. C., Stampfer M. J., Hu F. B., Franz M., Sampson L., Hennekens C. H. & Manson J. E. (2000) A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*, 71(6): 1455-1461.
- Livesey G., Taylor R., Hulshof T. & Howlett J. (2008) Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 87(1): 258S-268S.
- Livesey G., Taylor R., Livesey H. & Liu S. (2013) Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 97(3): 584-596.
- Louie J. C., Flood V., Turner N., Everingham C. & Gwynn J. (2011) Methodology for adding glycemic index values to 24-hour recalls. *Nutrition*, 27(1): 59-64.
- Ludwig D. S. (2002) The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*, 287(18): 2414-2423.
- Ma Y., Li Y., Chiriboga D. E., Olendzki B. C., Hebert J. R., Li W., Leung K., Hafner A. R. & Ockene I. S. (2006) Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr*, 25(2): 155-163.
- Ma X. Y., Liu J. P. & Song Z. Y. (2012) Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis*, 223(2): 491-496.
- Mann J., Cummings J. H., Englyst H. N., Key T., Liu S., Riccardi G., Summerbell C., Uauy R., van Dam R. M., Venn B., Vorster H. H. & Wiseman M. (2007) FAO/WHO scientific update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr*, 61 Suppl 1: S132-137.
- Martínez-González M. A. (2006) The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr*, 9(1A): 127-131.
- Martínez-González M., Corella D., Salas-Salvadó J., Ros E., Covas M. I., Fiol M., Wärnberg J., Arós F., Ruiz-Gutiérrez V., Lamuela-Raventós R. M., Lapetra J., Muñoz M., Martínez J. A., Sáez G., Serra-Majem L., Pintó X., Mitjavila M. T., Tur J. A., Portillo M. P., Estruch R. & PREDIMED Study

- Investigators. (2012a) Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*, 41(2): 377-385.
- Martínez-González M. A., de la Fuente-Arillaga C., Nunez-Cordoba J. M., Basterra-Gortari F. J., Beunza J. J., Vazquez Z., Benito S., Tortosa A. & Bes-Rastrollo M. (2008) Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*, 336(7657): 1348-1351.
- Martínez-González M. A., García-Arellano A., Toledo E., Salas-Salvadó J., Buil-Cosiales P., Corella D., Covas M. I., Schröder H., Arós F., Gómez-Gracia E., Fiol M., Ruiz-Gutiérrez V., Lapetra J., Lamuela-Raventos R. M., Serra-Majem L., Pintó X., Muñoz M. A., Wärnberg J., Ros E., Estruch R. & PREDIMED Study Investigators. (2012b) A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*, 7(8): e43134.
- Martínez-González M. A., García-López M., Bes-Rastrollo M., Toledo E., Martínez-Lapiscina E. H., Delgado-Rodríguez M., Vazquez Z., Benito S. & Beunza J. J. (2011) Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21(4): 237-244.
- Masters R. K., Reither E. N., Powers D. A., Yang Y. C., Burger A. E. & Link B. G. (2013) The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. *Am J Public Health*, 103(10): 1895-1901.
- McKeown N. M., Meigs J. B., Liu S., Saltzman E., Wilson P. W. & Jacques P. F. (2004) Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*, 27(2): 538-546.
- Mendall M. A., Strachan D. P., Butland B. K., Ballam L., Morris J., Sweetnam P. M. & Elwood P. C. (2000) C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J*, 21(19): 1584-1590.
- Mendez M. A., Covas M. I., Marrugat J., Vila J. & Schröder H. (2009) Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults. *Am J Clin Nutr*, 89(1): 316-322.
- Meyer K. A., Kushi L. H., Jacobs D. R., Slavin J., Sellers T. A. & Folsom A. R. (2000) Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr*, 71(4): 921-930.

- Meyerhardt J. A., Sato K., Niedzwiecki D., Ye C., Saltz L. B., Mayer R. J., Mowat R. B., Whittom R., Hantel A., Benson A., Wigler D. S., Venook A. & Fuchs C. S. (2012) Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst*, 104(22): 1702-1711.
- Mirrahimi A., de Souza R. J., Chiavaroli L., Sievenpiper J. L., Beyene J., Hanley A. J., Augustin L. S., Kendall C. W. & Jenkins D. J. (2012) Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc*, 1(5): e000752.
- Mitrou P. N., Kipnis V., Thiébaud A. C., Reedy J., Subar A. F., Wirfält E., Flood A., Mouw T., Hollenbeck A. R., Leitzmann M. F. & Schatzkin A. (2007) Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*, 167(22): 2461-2468.
- Mosdøl A., Witte D. R., Frost G., Marmot M. G. & Brunner E. J. (2007) Dietary glycemic index and glycemic load are associated with high-density-lipoprotein cholesterol at baseline but not with increased risk of diabetes in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr*, 86(4): 988-994.
- Mourouti N., Kontogianni M. D., Papavagelis C., Plytzanopoulou P., Vassilakou T., Malamos N., Linos A. & Panagiotakos D. B. (2014) Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer*, 66(5): 810-817.
- Mulholland H. G., Murray L. J., Cardwell C. R. & Cantwell M. M. (2008) Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 99(3): 434-441.
- Mulholland H. G., Murray L. J., Cardwell C. R. & Cantwell M. M. (2009) Glycemic index, glycemic load, and risk of digestive tract neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 89(2): 568-576.
- Mullie P., Koechlin A., Boniol M., Autier P. & Boyle P. (2015) Relation between Breast Cancer and High Glycemic Index or Glycemic Load: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*: 0.
- Mursu J., Virtanen J. K., Rissanen T. H., Tuomainen T. P., Nykänen I., Laukkanen J. A., Kortelainen R. & Voutilainen S. (2011) Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 21(2): 144-149.

- Nagata C., Wada K., Tsuji M., Kawachi T. & Nakamura K. (2014) Dietary glycaemic index and glycaemic load in relation to all-cause and cause-specific mortality in a Japanese community: the Takayama study. *Br J Nutr*, 112(12): 2010-2017.
- Nagle C. M., Olsen C. M., Ibiebele T. I., Spurdle A. B., Webb P. M., Group A. N. E. C. S. & Group A. O. C. S. (2013) Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*, 52(2): 705-715.
- Nielsen T. G., Olsen A., Christensen J., Overvad K. & Tjønneland A. (2005) Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. *J Nutr*, 135(1): 124-128.
- Nigg C. R., Burbank P. M., Padula C., Dufresne R., Rossi J. S., Velicer W. F., Laforge R. G. & Prochaska J. O. (1999) Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *Gerontologist*, 39(4): 473-482.
- Nimptsch K., Kenfield S., Jensen M. K., Stampfer M. J., Franz M., Sampson L., Brand-Miller J. C., Willett W. C. & Giovannucci E. (2011) Dietary glycaemic index, glycemic load, insulin index, fiber and whole-grain intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 22(1): 51-61.
- Oba S., Nagata C., Nakamura K., Fujii K., Kawachi T., Takatsuka N. & Shimizu H. (2010) Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism*, 59(11): 1574-1582.
- Oba S., Nanri A., & Kurotani K., Goto A., Kato M., Mizoue T., Noda M., Inoue M., Tsugane S., Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2013) Dietary glycemic index, glycemic load and incidence of type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Nutr J*, 12(1): 165.
- Oh K., Hu F. B., Cho E., Rexrode K. M., Stampfer M. J., Manson J. E., Liu S. & Willett W. C. (2005) Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol*, 161(2): 161-169.
- Olendzki B. C., Ma Y., Culver A. L., Ockene I. S., Griffith J. A., Hafner A. R. & Hebert J. R. (2006) Methodology for adding glycemic index and glycemic

- load values to 24-hour dietary recall database. *Nutrition*, 22(11-12): 1087-1095.
- Overby N. C., Sonestedt E., Laaksonen D. E. & Birgisdottir B. E. (2013) Dietary fiber and the glycemic index: a background paper for the Nordic Nutrition Recommendations 2012. *Food Nutr Res*, 57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20709.
- Oxlund A. L. & Heitmann B. L. (2006) Glycaemic index and glycaemic load in relation to blood lipids - 6 years of follow-up in adult Danish men and women. *Public Health Nutr*, 9(6): 737-745.
- Panagiotakos D. B., Georgousopoulou E. N., Pitsavos C., Chrysohoou C., Skoumas I., Pitaraki E., Georgiopoulos G. A., Ntertimani M., Christou A., Stefanadis C. & Group A. S. (2015) Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25(3): 327-335.
- Pereira M. A., Swain J., Goldfine A. B., Rifai N. & Ludwig D. S. (2004) Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*, 292(20): 2482-2490.
- Pi-Sunyer F. X. (2002) Glycemic index and disease. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 290S-298S.
- Psaltopoulou T., Sergentanis T. N., Panagiotakos D. B., Sergentanis I. N., Kosti R. & Scarmeas N. (2013) Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74(4): 580-591.
- Riboli E. & Kaaks R. (1997) The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*, 26 Suppl 1: S6-14.
- Riccardi G., Clemente G. & Giacco R. (2003) Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr Rev*, 61(5 Pt 2): S56-60.
- Rienks J., Dobson A. J. & Mishra G. D. (2013) Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*, 67(1): 75-82.
- Rodríguez-Rejón A. I., Castro-Quezada I., Ruano-Rodríguez C., Ruiz-López M. D., Sánchez-Villegas A., Toledo E., Artacho R., Estruch R., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Corella D., Gómez-Gracia E., Lapetra J., Pintó X., Arós F., Fiol

- M., Lamuela-Raventós R. M., Ruiz-Gutierrez V., Schröder H., Ros E., Martínez-González M. & Serra-Majem L. (2014) Effect of a Mediterranean Diet Intervention on Dietary Glycemic Load and Dietary Glycemic Index: The PREDIMED Study. *J Nutr Metab*, 2014: 985373.
- Romaguera D., Guevara M., Norat T., Langenberg C., Forouhi N. G., Sharp S., Slimani N., Schulze M. B., Buijsse B., Buckland G., Molina-Montes E., Sánchez M. J., Moreno-Iribas M. C., Bendinelli B., Grioni S., van der Schouw Y. T., Arriola L., Beulens J. W., Boeing H., Clavel-Chapelon F., Cottet V., Crowe F. L., de Lauzon-Guillan B., Franks P. W., Gonzalez C., Hallmans G., Kaaks R., Key T. J., Khaw K., Nilsson P., Overvad K., Palla L., Palli D., Panico S., Quirós J. R., Rolandsson O., Romieu I., Sacerdote C., Spijkerman A. M., Teucher B., Tjonneland A., Tormo M. J., Tumino R., van der A. D., Feskens E. J., Riboli E., Wareham N. J. & Consortium I. (2011) Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care*, 34(9): 1913-1918.
- Romaguera D., Norat T., Mouw T., May A. M., Bamia C., Slimani N., Travier N., Besson H., Luan J., Wareham N., Rinaldi S., Couto E., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. C., Cottet V., Palli D., Agnoli C., Panico S., Tumino R., Vineis P., Agudo A., Rodriguez L., Sanchez M. J., Amiano P., Barricarte A., Huerta J. M., Key T. J., Spencer E. A., Bueno-de-Mesquita H. B., Büchner F. L., Orfanos P., Naska A., Trichopoulou A., Rohrmann S., Kaaks R., Bergmann M., Boeing H., Johansson I., Hellstrom V., Manjer J., Wirfält E., Uhre Jacobsen M., Overvad K., Tjonneland A., Halkjaer J., Lund E., Braaten T., Engeset D., Odysseos A., Riboli E. & Peeters P. H. (2009) Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr*, 139(9): 1728-1737.
- Romieu I., Ferrari P., Rinaldi S., Slimani N., Jenab M., Olsen A., Tjonneland A., Overvad K., Boutron-Ruault M. C., Lajous M., Kaaks R., Teucher B., Boeing H., Trichopoulou A., Naska A., Vasilopoulou E., Sacerdote C., Tumino R., Masala G., Sieri S., Panico S., Bueno-de-Mesquita H. B., Van-der A. D., van Gils C. H., Peeters P. H., Lund E., Skeie G., Asli L. A., Rodriguez L., Navarro C., Amiano P., Sanchez M. J., Barricarte A., Buckland G., Sonestedt E., Wirfält E., Hallmans G., Johansson I., Key T. J., Allen N. E., Khaw K. T., Wareham N. J., Norat T., Riboli E. & Clavel-Chapelon F. (2012) Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*, 96(2): 345-355.

- Rosato V., Bosetti C., Talamini R., Levi F., Montella M., Giacosa A., Negri E. & La Vecchia C. (2011) Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*, 22(12): 2687-2692.
- Rose D. P. & Vona-Davis L. (2012) The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*, 19(6): R225-241.
- Rossi M., Turati F., Laggiou P., Trichopoulos D., Augustin L. S., La Vecchia C. & Trichopoulou A. (2013) Mediterranean diet and glycaemic load in relation to incidence of type 2 diabetes: results from the Greek cohort of the population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Diabetologia*, 56(11): 2405-2413.
- Ruano C., Henriquez P., Martínez-González M., Bes-Rastrollo M., Ruiz-Canela M. & Sánchez-Villegas A. (2013) Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the SUN project. *PLoS One*, 8(5): e61490.
- Sacks F. M., Carey V. J., Anderson C. A., Miller E. R., Copeland T., Charleston J., Harshfield B. J., Laranjo N., McCarron P., Swain J., White K., Yee K. & Appel L. J. (2014) Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*, 312(23): 2531-2541.
- Salas-Salvadó J., Bulló M., Babio N., Martínez-González M., Ibarrola-Jurado N., Basora J., Estruch R., Covas M. I., Corella D., Arós F., Ruiz-Gutiérrez V., Ros E. & PREDIMED Study Investigators. (2011) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 34(1): 14-19.
- Salas-Salvadó J., Bulló M., Estruch R., Ros E., Covas M. I., Ibarrola-Jurado N., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruiz-Gutiérrez V., Romaguera D., Lapetra J., Lamuela-Raventós R. M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Muñoz M. A., Sorlí J. V. & Martínez-González M. A. (2014) Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 160(1): 1-10.
- Salas-Salvadó J., Fernández-Ballart J., Ros E., Martínez-González M. A., Fitó M., Estruch R., Corella D., Fiol M., Gómez-Gracia E., Arós F., Flores G., Lapetra J., Lamuela-Raventós R., Ruiz-Gutiérrez V., Bulló M., Basora J., Covas M. I. & PREDIMED Study Investigators. (2008) Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*, 168(22): 2449-2458.

- Salmerón J., Ascherio A., Rimm E. B., Colditz G. A., Spiegelman D., Jenkins D. J., Stampfer M. J., Wing A. L. & Willett W. C. (1997a) Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care*, 20(4): 545-550.
- Salmerón J., Manson J. E., Stampfer M. J., Colditz G. A., Wing A. L. & Willett W. C. (1997b) Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*, 277(6): 472-477.
- Sánchez-Villegas A., Delgado-Rodríguez M., Alonso A., Schlatter J., Lahortiga F., Serra Majem L. & Martínez-González M. A. (2009) Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 66(10): 1090-1098.
- Sánchez-Villegas A., Martínez-González M. A., Estruch R., Salas-Salvadó J., Corella D., Covas M. I., Arós F., Romaguera D., Gómez-Gracia E., Lapetra J., Pintó X., Martínez J. A., Lamuela-Raventós R. M., Ros E., Gea A., Wärnberg J. & Serra-Majem L. (2013) Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*, 11: 208.
- Sánchez-Villegas A., Henríquez-Sánchez P., Ruíz-Canela M., Lahortiga F., Molero P., Toledo E. & Martínez-González M. A. (2015) Diet quality scores beyond the Mediterranean Diet and depression in the SUN Project. *BMC Med*, 13: 197.
- Scarmeas N., Luchsinger J. A., Mayeux R. & Stern Y. (2007) Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*, 69(11): 1084-1093.
- Scarmeas N., Stern Y., Tang M. X., Mayeux R. & Luchsinger J. A. (2006) Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 59(6): 912-921.
- Schröder H., Fitó M., Estruch R., Martínez-González M. A., Corella D., Salas-Salvadó J., Lamuela-Raventós R., Ros E., Salaverria I., Fiol M., Lapetra J., Vinyoles E., Gómez-Gracia E., Lahoz C., Serra-Majem L., Pintó X., Ruiz-Gutierrez V. & Covas M. I. (2011) A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*, 141(6): 1140-1145.
- Schröder H., Marrugat J., Vila J., Covas M. I. & Elosua R. (2004) Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*, 134(12): 3355-3361.
- Schulze M. B., Liu S., Rimm E. B., Manson J. E., Willett W. C. & Hu F. B. (2004) Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of

- type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr*, 80(2): 348-356.
- Schwingshackl L. & Hoffmann G. (2013) Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(8): 699-706.
- Schwingshackl L. & Hoffmann G. (2014) Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*, 135(8): 1884-1897.
- Schwingshackl L., Missbach B., König J. & Hoffmann G. (2015) Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*, 18(7): 1292-1299.
- Serra-Majem L. & Aranceta J. (2011) Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Rev esp nutr comunitaria*, 17(4): 178-199.
- Serra-Majem L., Bach-Faig A. & Raidó-Quintana B. (2012) Nutritional and cultural aspects of the Mediterranean diet. *Int J Vitam Nutr Res*, 82(3): 157-162.
- Serra-Majem L. & Bautista-Castaño I. (2015) Relationship between bread and obesity. *Br J Nutr*, 113 Suppl 2: S29-35.
- Serra-Majem L., Bes-Rastrollo M., Román-Viñas B., Pfrimer K., Sánchez-Villegas A. & Martínez-González M. A. (2009) Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *Br J Nutr*, 101 Suppl 2: S21-28.
- Serra-Majem L., Ribas L., García A., Pérez-Rodrigo C. & Aranceta J. (2003) Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr*, 57 Suppl 1: S35-39.
- Serra-Majem L., Ribas L., Ngo J., Ortega R. M., García A., Pérez-Rodrigo C. & Aranceta J. (2004) Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr*, 7(7): 931-935.
- Serra-Majem L., Roman B. & Estruch R. (2006) Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*, 64(2 Pt 2): S27-47.

- Shekelle R. B., Stamler J., Paul O., Shryock A. M., Liu S. & Lepper M. (1982) Dietary lipids and serum cholesterol level: change in diet confounds the cross-sectional association. *Am J Epidemiol*, 115(4): 506-514.
- Shikany J. M., Redden D. T., Neuhauser M. L., Chlebowski R. T., Rohan T. E., Simon M. S., Liu S., Lane D. S. & Tinker L. (2011) Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrate and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative. *Nutr Cancer*, 63(6): 899-907.
- Shikany J. M., Tinker L. F., Neuhauser M. L., Ma Y., Patterson R. E., Phillips L. S., Liu S. & Redden D. T. (2010) Association of glycemic load with cardiovascular disease risk factors: the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*, 26(6): 641-647.
- Sieri S., Brighenti F., Agnoli C., Grioni S., Masala G., Bendinelli B., Sacerdote C., Ricceri F., Tumino R., Giurdanella M. C., Pala V., Berrino F., Mattiello A., Chiodini P., Panico S. & Krogh V. (2013a) Dietary glycemic load and glycemic index and risk of cerebrovascular disease in the EPICOR cohort. *PLoS One*, 8(5): e62625.
- Sieri S., Krogh V., Agnoli C., Ricceri F., Palli D., Masala G., Panico S., Mattiello A., Tumino R., Giurdanella M. C., Brighenti F., Scazzina F., Vineis P. & Sacerdote C. (2015) Dietary glycemic index and glycemic load and risk of colorectal cancer: results from the EPIC-Italy study. *Int J Cancer*, 136(12): 2923-2931.
- Sieri S., Krogh V., Berrino F., Evangelista A., Agnoli C., Brighenti F., Pellegrini N., Palli D., Masala G., Sacerdote C., Veglia F., Tumino R., Frasca G., Grioni S., Pala V., Mattiello A., Chiodini P. & Panico S. (2010) Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large Italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med*, 170(7): 640-647.
- Sieri S., Pala V., Brighenti F., Agnoli C., Grioni S., Berrino F., Scazzina F., Palli D., Masala G., Vineis P., Sacerdote C., Tumino R., Giurdanella M. C., Mattiello A., Panico S. & Krogh V. (2013b) High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(7): 628-634.
- Sieri S., Pala V., Brighenti F., Pellegrini N., Muti P., Micheli A., Evangelista A., Grioni S., Contiero P., Berrino F. & Krogh V. (2007) Dietary glycemic index, glycemic load, and the risk of breast cancer in an Italian prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 86(4): 1160-1166.

- Simeon V., Chiodini P., Mattiello A., Sieri S., Panico C., Brighenti F., Krogh V. & Panico S. (2015) Dietary glycaemic load and risk of cognitive impairment in women: findings from the EPIC-Naples cohort. *Eur J Epidemiol*, 30(5): 425-433.
- Similä M. E., Valsta L. M., Kontto J. P., Albanes D. & Virtamo J. (2011) Low-, medium- and high-glycaemic index carbohydrates and risk of type 2 diabetes in men. *Br J Nutr*, 105(8): 1258-1264.
- Singh B., Parsaik A. K., Mielke M. M., Erwin P. J., Knopman D. S., Petersen R. C. & Roberts R. O. (2014) Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 39(2): 271-282.
- Sluijs I., Beulens J. W., van der Schouw Y. T., van der A. D., Buckland G., Kuijsten A., Schulze M. B., Amiano P., Ardanaz E., Balkau B., Boeing H., Gavrila D., Grote V. A., Key T. J., Li K., Nilsson P., Overvad K., Palli D., Panico S., Quiros J. R., Rolandsson O., Roswall N., Sacerdote C., Sanchez M. J., Sieri S., Slimani N., Spijkerman A. M., Tjønneland A., Tumino R., Sharp S. J., Langenberg C., Feskens E. J., Forouhi N. G., Riboli E. & Wareham N. J. (2013) Dietary glycaemic index, glycaemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *J Nutr*, 143(1): 93-99.
- Smith J. D., Hou T., Ludwig D. S., Rimm E. B., Willett W., Hu F. B. & Mozaffarian D. (2015) Changes in intake of protein foods, carbohydrate amount and quality, and long-term weight change: results from 3 prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*, 101(6): 1216-1224.
- Sofi F., Abbate R., Gensini G. F. & Casini A. (2010) Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 92(5): 1189-1196.
- Sofi F., Macchi C., Abbate R., Gensini G. F. & Casini A. (2014) Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*, 17(12): 2769-2782.
- Soler M., Chatenoud L., Negri E., Parazzini F., Franceschi S. & la Vecchia C. (1999) Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension*, 34(2): 320-325.
- Steffen L. M., Van Horn L., Davi G. L., Zhou X., Reis J. P., Loria C. M., Jacobs D. R. & Duffey K. J. (2014) A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years

- among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Br J Nutr*, 112(10): 1654-1661.
- Tan J., Wang J. J., Flood V., Kaushik S., Barclay A., Brand-Miller J. & Mitchell P. (2007) Carbohydrate nutrition, glycemic index, and the 10-y incidence of cataract. *Am J Clin Nutr*, 86(5): 1502-1508.
- Tavani A., Bosetti C., Negri E., Augustin L. S., Jenkins D. J. & La Vecchia C. (2003) Carbohydrates, dietary glycaemic load and glycaemic index, and risk of acute myocardial infarction. *Heart*, 89(7): 722-726.
- The University of Sydney (2014) Sydney University Glycemic Index Research Service.
- Thomas D. E. & Elliott E. J. (2010) The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br J Nutr*, 104(6): 797-802.
- Thomas D. E., Elliott E. J. & Baur L. (2007) Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev*, (3): CD005105.
- Toledo E., Hu F. B., Estruch R., Buil-Cosiales P., Corella D., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Arós F., Gómez-Gracia E., Fiol M., Lapetra J., Serra-Majem L., Pinto X., Lamuela-Raventós R. M., Saez G., Bulló M., Ruiz-Gutiérrez V., Ros E., Sorlí J. V. & Martínez-Gonzalez M. A. (2013) Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*, 11: 207.
- Toledo E., Salas-Salvadó J., Donat-Vargas C., Buil-Cosiales P., Estruch R., Ros E., Corella D., Fitó M., Hu F. B., Arós F., Gómez-Gracia E., Romaguera D., Ortega-Calvo M., Serra-Majem L., Pintó X., Schröder H., Basora J., Sorlí J. V., Bulló M., Serra-Mir M. & Martínez-González M. A. (2015) Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*: 1-9.
- Trichopoulou A., Bamia C., Lagiou P. & Trichopoulos D. (2010) Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*, 92(3): 620-625.
- Trichopoulou A., Bamia C. & Trichopoulos D. (2009) Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ*, 338: b2337.

- Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C. & Trichopoulos D. (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348(26): 2599-2608.
- Trichopoulou A. & Lagiou P. (1997) Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev*, 55(11 Pt 1): 383-389.
- Trichopoulou A., Orfanos P., Norat T., Bueno-de-Mesquita B., Ocké M. C., Peeters P. H., van der Schouw Y. T., Boeing H., Hoffmann K., Boffetta P., Nagel G., Masala G., Krogh V., Panico S., Tumino R., Vineis P., Bamia C., Naska A., Benetou V., Ferrari P., Slimani N., Pera G., Martinez-Garcia C., Navarro C., Rodriguez-Barranco M., Dorronsoro M., Spencer E. A., Key T. J., Bingham S., Khaw K. T., Kesse E., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. C., Berglund G., Wirfalt E., Hallmans G., Johansson I., Tjonneland A., Olsen A., Overvad K., Hundborg H. H., Riboli E. & Trichopoulos D. (2005) Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*, 330(7498): 991.
- Turati F., Dilis V., Rossi M., Lagiou P., Benetou V., Katsoulis M., Naska A., Trichopoulos D., La Vecchia C. & Trichopoulou A. (2015a) Glycemic load and coronary heart disease in a Mediterranean population: The EPIC Greek cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25(3): 336-342.
- Turati F., Filomeno M., Galeone C., Serraino D., Bidoli E. & La Vecchia C. (2015) Dietary glycemic index, glycemic load and risk of age-related cataract extraction: a case-control study in Italy. *Eur J Nutr*, 54(3): 475-481.
- Turati F., Galeone C., Gandini S., Augustin L. S., Jenkins D. J., Pelucchi C. & La Vecchia C. (2015c) High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk. *Mol Nutr Food Res*, 59(7): 1384-1394.
- UNESCO. (2010) La dieta mediterránea. Disponible en: Página oficial de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura, <http://www.unesco.org/culture/ich/es/RL/00884>.
- Valls-Pedret C., Sala-Vila A., Serra-Mir M., Corella D., de la Torre R., Martínez-González M., Martínez-Lapiscina E. H., Fitó M., Pérez-Heras A., Salas-Salvadó J., Estruch R. & Ros E. (2015) Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 175(7): 1094-1103.

- van Bakel M. M., Kaaks R., Feskens E. J., Rohrmann S., Welch A. A., Pala V., Avloniti K., van der Schouw Y. T., van der A D. L., Du H., Halkjaer J., Tormo M. J., Cust A. E., Brighenti F., Beulens J. W., Ferrari P., Biessy C., Lentjes M., Spencer E. A., Panico S., Masala G., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P. H., Trichopoulou A., Psaltopoulou T., Clavel-Chapelon F., Touvier M., Skeie G., Rinaldi S., Sonestedt E., Johansson I., Schulze M., Ardanaz E., Buckland G., Tjønneland A., Overvad K., Bingham S., Riboli E. & Slimani N. (2009a) Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 63 Suppl 4: S188-205.
- van Bakel M. M., Slimani N., Feskens E. J., Du H., Beulens J. W., van der Schouw Y. T., Brighenti F., Halkjaer J., Cust A. E., Ferrari P., Brand-Miller J., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P., Ardanaz E., Dorronsoro M., Crowe F. L., Bingham S., Rohrmann S., Boeing H., Johansson I., Manjer J., Tjønneland A., Overvad K., Lund E., Skeie G., Mattiello A., Salvini S., Clavel-Chapelon F. & Kaaks R. (2009b) Methodological challenges in the application of the glycaemic index in epidemiological studies using data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Nutr*, 139(3): 568-575.
- van Dam R. M., Visscher A. W., Feskens E. J., Verhoef P. & Kromhout D. (2000) Dietary glycaemic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr*, 54(9): 726-731.
- Venn B. J. & Green T. J. (2007) Glycaemic index and glycaemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*, 61 Suppl 1: S122-131.
- Wheeler M. L. & Pi-Sunyer F. X. (2008) Carbohydrate issues: type and amount. *J Am Diet Assoc*, 108(4 Suppl 1): S34-39.
- Willett W. C. (1998) *Nutritional Epidemiology*, New York, NY.
- Willett W. C., Howe G. R. & Kushi L. H. (1997) Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 65(4 Suppl): 1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.
- Willett W. C., Manson J. & Liu S. (2002) Glycaemic index, glycaemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 274s-280s.

-
- Wolever T. (2006a) Determinación del IG de los alimentos. Consideraciones metodológicas. In: T. Wolever (ed.), *Índice glucémico, Clasificación fisiológica de los hidratos de carbono en la dieta*. Zaragoza: Ed. Acribia.
- Wolever T. (2006b) Physiological mechanisms and observed health impacts related to the glycaemic index: some observations. *Int J Obes*, 30(S3): S72-S78.
- Wolever T. M., Gibbs A. L., Mehling C., Chiasson J. L., Connelly P. W., Josse R. G., Leiter L. A., Maheux P., Rabasa-Lhoret R., Rodger N. W. & Ryan E. A. (2008) The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr*, 87(1): 114-125.
- Wolever T. M., Giddens J. L. & Sievenpiper J. L. (2015) Effect of ethnicity on glycaemic index: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes*, 5: e170.
- Wolever T. M. & Jenkins D. J. (1986) The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr*, 43(1): 167-172.
- Wolever T. M. & Mehling C. (2002) High-carbohydrate-low-glycaemic index dietary advice improves glucose disposition index in subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr*, 87(5): 477-487.
- Wolever T. M., Vorster H. H., Björck I., Brand-Miller J., Brighenti F., Mann J. I., Ramdath D. D., Granfeldt Y., Holt S., Perry T. L., Venter C. & Xiaomei Wu (2003) Determination of the glycaemic index of foods: interlaboratory study. *Eur J Clin Nutr*, 57(3): 475-482.
- Wolever T. M., Yang M., Zeng X. Y., Atkinson F. & Brand-Miller J. C. (2006) Food glycaemic index, as given in glycaemic index tables, is a significant determinant of glycaemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr*, 83(6): 1306-1312.
- Zazpe I., Sanchez-Tainta A., Estruch R., Lamuela-Raventos R. M., Schröder H., Salas-Salvado J., Corella D., Fiol M., Gomez-Gracia E., Aros F., Ros E., Ruiz-Gutierrez V., Iglesias P., Conde-Herrera M. & Martinez-Gonzalez M. A. (2008) A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *J Am Diet Assoc*, 108(7): 1134-1144; discussion 1145.

Bibliografía

Zazpe I., Sánchez-Tainta A., Toledo E., Sánchez-Villegas A. & Martínez-González M. (2014) Dietary patterns and total mortality in a Mediterranean cohort: the SUN project. *J Acad Nutr Diet*, 114(1): 37-47.

8. ANEXOS

ANEXO I

Cuestionario basal

Identificador del participante:

____ / ____ / ____ / ____ / ____
Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

NIF

CIP

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Teléfono

Teléfono

GRUPO asignado:

- Aceite de oliva virgen
 Frutos secos
 Control

Lugar de nacimiento:

- | | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> Galicia | <input type="radio"/> La Rioja | <input type="radio"/> Murcia | <input type="radio"/> Castilla la Mancha |
| <input type="radio"/> Asturias | <input type="radio"/> Aragón | <input type="radio"/> Madrid | <input type="radio"/> Andalucía |
| <input type="radio"/> Cantabria | <input type="radio"/> Cataluña | <input type="radio"/> Castilla-León | <input type="radio"/> Canarias |
| <input type="radio"/> País Vasco | <input type="radio"/> Comunidad Valenciana | <input type="radio"/> Extremadura | <input type="radio"/> Baleares |
| <input type="radio"/> Navarra | <input type="radio"/> Ceuta-Melilla | | |

País (solo rellenar en caso de extranjeros): _____

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Viudo/a Divorciado/a Separado/a Religioso

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

- Titulado Superior o similares Técnico Escuela Uiversitaria Escuela secundaria o Bachiller Escuela primaria
 No sabe leer ni escribir Datos insuficientes

Número de personas con las que comparte el hogar: _____

¿Se considera una persona tensa y/o agresiva? Puntúase de 0 (más relajado) a 10 (más competitivo) _____

¿Cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando Incapacidad permanente Ama de casa Estudiante Jubilado
 Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses Paro con subsidio Paro sin subsidio Datos insuficientes

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, etc...) ha fallecido por causas cardíacas, o ha tenido algún problema cardíaco?

- sí, antes de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres) sí, después de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres)
 no Datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) ha tenido algún accidente vascular cerebral?

- sí, antes de los 55 años no sí, después de los 55 años datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene el colesterol elevado?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene la tensión arterial alta?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene o ha tenido cáncer?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Se cansa excesivamente o le falta el aire al realizar algún ejercicio (subir escaleras, caminar, etc.)?

- No disnea
 Disnea a grandes esfuerzos (bailar, caminar durante media hora, trabajos de jardinería, etc.)
 Disnea a moderados esfuerzos (ducharse, vestirse, etc.)
 Disnea a mínimos esfuerzos (cualquier actividad, levantarse de la cama)
 Disnea sin especificar grado
 Datos insuficientes

¿Algún médico le ha diagnosticado de una o varias de estas enfermedades?

	Edad del diagnóstico		Edad del diagnóstico
<input type="radio"/> Embolia pulmonar	_____ años	<input type="radio"/> Depresión	_____ años
<input type="radio"/> Aneurisma de aorta	_____ años	<input type="radio"/> Cataratas	_____ años
<input type="radio"/> Insuficiencia cardíaca izquierda	_____ años	<input type="radio"/> Apneas del sueño	_____ años
<input type="radio"/> Trombosis venosa profunda	_____ años	<input type="radio"/> Demencia	_____ años
<input type="radio"/> Fracturas óseas	_____ años	<input type="radio"/> Enfermedad de Parkinson	_____ años
<input type="radio"/> Retinopatía	_____ años	<input type="radio"/> Cáncer o Tumores	_____ años
<input type="radio"/> Cardiopatía - vasculopatía	_____ años	Especificar tipo de cáncer o tumor: _____	
<input type="radio"/> Nefropatía	_____ años		
<input type="radio"/> Bronquitis crónica - Enfisema	_____ años		



Solo mujeres: ¿Que edad tenía cuando inició la menopausia? _____ años

¿Le ha molestado a ud. alguna vez la gente criticándole su forma de beber?

sí no datos insuficientes

¿Ha tenido ud. la impresión de que debería beber menos?

sí no datos insuficientes

¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?

sí no datos insuficientes

¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar los nervios o para librarse de una resaca?

sí no datos insuficientes

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

Aspirina, Adiro o similar sí no no sabe / no contesta

Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre sí no no sabe / no contesta

Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. sí no no sabe / no contesta

Vitaminas o minerales sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el corazón sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la presión arterial sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el colesterol sí no no sabe / no contesta

Insulina sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) sí no no sabe / no contesta

Solo mujeres: Tratamiento hormonal sí no no sabe / no contesta

Otros sí no no sabe / no contesta

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s y dosis

	mañana	mediodía	noche
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1

LOS TRATAMIENTOS ANOTADOS POR EL PACIENTE DEBEN SER CONFIRMADOS POR LA ENFERMERA A PARTIR DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL CENTRO DE SALUD

Última ingesta de aceite de oliva virgen _____ / _____ / 200 _____ desayuno comida cena 8
Día Mes Año

Última ingesta de bebida alcohólica o vino _____ / _____ / 200 _____ desayuno comida cena 8
Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura __, __ m Peso ____, __ kg IMC ____, __ kg/m² Cintura _____ cm

		Presión Arterial Sistólica	Presión Arterial Diastólica	Frecuencia Cardíaca
Extremidad superior izquierda	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
Extremidad superior derecha	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
DOPPLER (paciente decubito supino)				
Extremidad superior derecha	1	_____		
Extremidad inferior izquierda	1	_____		
Extremidad inferior derecha	1	_____		

Anotación de incidencias



ANEXO II

Cuestionario de seguimiento

Identificador del participante:

Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3años

Fecha del examen

____ / ____ / 20____
Día Mes Año

NIF

CIP

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Teléfono

Teléfono

Ha cambiado su estado civil desde la última visita: sí no

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Viudo/a Divorciado/a Separado/a Religioso

Ha cambiado el número de personas con las que comparte el hogar desde la última visita: sí no

Número de personas con las que comparte el hogar: _____

Ha cambiado su situación laboral desde la última visita: sí no

¿Cuál es su situación laboral actual?

Está trabajando Incapacidad permanente Ama de casa Estudiante Jubilado
 Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses Paro con subsidio Paro sin subsidio Datos insuficientes

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia

En pacientes diabéticos, ¿le han diagnosticado en el último año algunas de las siguientes complicaciones?

Afectación renal sí no datos insuficientes

En caso de afectación renal, el empeoramiento de la función renal ha motivado que entrara en un programa de diálisis

sí no datos insuficientes

Afectación de la retina por la diabetes (Retinopatía diabética) que haya motivado un tratamiento con laser

sí no datos insuficientes

¿Le han diagnosticado en el último año de cataratas?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido sometido a algún tipo de intervención quirúrgica este último año? (En caso afirmativo indique cual)

sí no datos insuficientes _____

¿Ha desarrollado en este último año algún tipo de enfermedad que no se le hubiera diagnosticado previamente? (En caso afirmativo indique cual)

sí no datos insuficientes _____

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

Aspirina, Adiro o similar sí no no sabe / no contesta

Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre sí no no sabe / no contesta

Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. sí no no sabe / no contesta

Vitaminas o minerales sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el corazón sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la presión arterial sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el colesterol sí no no sabe / no contesta

Insulina sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) sí no no sabe / no contesta

Solo mujeres: Tratamiento hormonal sí no no sabe / no contesta

Otros sí no no sabe / no contesta

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s y dosis

	mañana	mediodia	noche
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____ , _____ mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1

¿Ha cambiado este tipo de medicación en el último año? sí no datos insuficientes

EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura __, __ m Peso _____, __ kg IMC _____, __ kg/m² Cintura _____, __ cm

		Presión Arterial Sistólica	Presión Arterial Diastólica	Frecuencia Cardíaca
Extremidad superior izquierda	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
Extremidad superior derecha	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
DOPPLER (paciente decubito supino)				
Extremidad superior derecha	1	_____		
Extremidad inferior izquierda	1	_____		
Extremidad inferior derecha	1	_____		

Anotación de incidencias

Tipo de recogida de la información:

Presencial

Teléfono

Historia Clínica

última fecha en historia clínica

____ / ____ / 20____

Otros

Día

Mes

Año

Adhesión a la intervención:

Buena

Regular

Mala

Muestra biológica en este seguimiento:

Si

No



ANEXO III

Cuestionario de actividad física

Identificador del participante:

Nudo C.Salud Médico Paciente Visita

Fecha del examen

____ / ____ / 20____
Día Mes Año

DNI

CIP

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

A continuación encontrará un cuadro con un listado de actividades físicas y unas columnas con periodos de tiempo de realización de las mismas (semana, mes, trimestre y año). Cada columna está dividida en días y minutos.

La forma de rellenar el cuestionario es la siguiente:

1. Se lee atentamente cada actividad una a una y cuando se encuentre una que se haya realizado durante la última semana, con números claros y sin salirse del recuadro, se rellenan las casillas correspondientes a los días y minutos.
2. Seguidamente se repite la misma acción para el último mes, el último trimestre y el último año.

Ha de tener en cuenta que si ha realizado alguna actividad la última semana supone también que la ha realizado el último mes, trimestre y año.

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideramos que:

- cada piso de escaleras = 1/2 min.
- una vuelta en esquí acuático = 5 mn.
- un set de tenis individual = 20 min.
- un set de tenis dobles = 15 min.
- golf 9 hoyos = 90 min.

Ejemplo:

Una persona que:

- durante la última semana ha ido a caminar media hora cada día menos el fin de semana, tiene que anotar un 5 en la columna de días de práctica a la semana y 30 en minutos/día de práctica. Si durante el último año también ha ido a caminar pero durante 2 meses en el verano no ha hecho esta actividad, tendrá que anotar 200 en la columna de días de práctica al año y 30 en minutos / día de práctica .
- durante la última semana ha subido 2 veces al día 2 pisos por la escalera , tiene que anotar un 7 en la columna de días de práctica a la semana y 2 a minutos/ día de práctica. Si esta actividad la repite todo el año, tendrá que anotar 365 en la columna días de práctica al año y 2 en minutos / día de práctica.

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	5	30	200	30
5.Subir escaleras	7	2	365	2

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	___	_____	_____	_____
2.Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo	___	_____	_____	_____
3.Andar (llevando carrito de la compra)	___	_____	_____	_____
4.Andar (llevando bolsas de la compra)	___	_____	_____	_____
5.Subir escaleras	___	_____	_____	_____
6.Andar campo a través	___	_____	_____	_____
7.Excursiones con mochila	___	_____	_____	_____
8.Escalar montañas	___	_____	_____	_____
9.Ir en bicicleta al trabajo	___	_____	_____	_____
10.Bailar	___	_____	_____	_____
11.Aeróbic o ballet	___	_____	_____	_____
12.Jugar con los niños (corriendo, saltando,..)	___	_____	_____	_____
EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL				
13.Hacer ejercicio en casa	___	_____	_____	_____
14.Hacer ejercicio en un gimnasio	___	_____	_____	_____
15.Caminar deprisa	___	_____	_____	_____
16.Trotar ("Jogging")	___	_____	_____	_____
17.Correr 8-11 km/h	___	_____	_____	_____
18.Correr 12-16 km/h	___	_____	_____	_____
19.Levantar pesas	___	_____	_____	_____
ACTIVIDADES ACUÁTICAS				
20.Esquí acuático	___	_____	_____	_____
21.Surf	___	_____	_____	_____
22.Navegar a vela	___	_____	_____	_____
23.Ir en canoa o remar (por distracción)	___	_____	_____	_____
24.Ir en canoa o remar (en competición)	___	_____	_____	_____
25.Hacer un viaje en canoa	___	_____	_____	_____

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
26.Nadar (más de 150 metros en piscina)	___	_____	_____	_____
27.Nadar en el mar	___	_____	_____	_____
28.Bucear	___	_____	_____	_____
DEPORTES DE INVIERNO				
29.Esquiar	___	_____	_____	_____
30.Esquí de fondo	___	_____	_____	_____
31.Patinar (ruedas o hielo)	___	_____	_____	_____
OTRAS ACTIVIDADES				
32.Montar a caballo	___	_____	_____	_____
33.Jugar a los bolos	___	_____	_____	_____
34.Balonvolea	___	_____	_____	_____
35.Tenis de mesa	___	_____	_____	_____
36.Tenis individual	___	_____	_____	_____
37.Tenis dobles	___	_____	_____	_____
38.Badminton	___	_____	_____	_____
39.Baloncesto (sin jugar partido)	___	_____	_____	_____
40.Baloncesto (jugando un partido)	___	_____	_____	_____
41.Baloncesto (actuando de árbitro)	___	_____	_____	_____
42.Squash	___	_____	_____	_____
43.Fútbol	___	_____	_____	_____
44.Golf (llevando el carrito)	___	_____	_____	_____
45.Golf (andando y llevando los palos)	___	_____	_____	_____
46.Balonmano	___	_____	_____	_____
47.Petanca	___	_____	_____	_____
48.Artes marciales	___	_____	_____	_____
49.Motociclismo	___	_____	_____	_____
50.Ciclismo de carretera o montaña	___	_____	_____	_____



ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ACTIVIDADES EN EL JARDÍN				
51.Cortar el césped con máquina	___	_____	_____	_____
52.Cortar el césped manualmente	___	_____	_____	_____
53.Limpiar y arreglar el jardín	___	_____	_____	_____
54.Cavar el huerto	___	_____	_____	_____
55.Quitar nieve con pala	___	_____	_____	_____
TRABAJOS Y ACTIVIDADES CASERAS				
56.Trabajos de carpintería dentro de casa	___	_____	_____	_____
57.Trabajos de carpintería (exterior)	___	_____	_____	_____
58.Pintar dentro de casa	___	_____	_____	_____
59.Pintar fuera de casa	___	_____	_____	_____
60.Limpiar la casa	___	_____	_____	_____
61.Mover muebles	___	_____	_____	_____
CAZA Y PESCA				
62.Tiro con pistola	___	_____	_____	_____
63.Tiro con arco	___	_____	_____	_____
64.Pescar en la orilla del mar	___	_____	_____	_____
65.Pescar con botas altas dentro del río	___	_____	_____	_____
66.Caza menor	___	_____	_____	_____
67.Caza mayor (ciervos, osos...)	___	_____	_____	_____
OTROS (ESPECIFICAR)				
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____



ANEXO IV

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

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

Una pieza o ración		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO											
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA						
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +		
IV. FRUTAS	57. Naranja (una), pomelo (una), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un plato o ración (150 gr.)		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO											
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA						
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +		
V. LEGUMBRES Y CEREALES	73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	83. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

IX. BEBIDAS		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
120.	Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121.	Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122.	Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123.	Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124.	Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
125.	Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
126.	Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127.	Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128.	Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129.	Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130.	Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131.	Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
132.	Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133.	Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134.	Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
135.	Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
136.	Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137.	Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
138.	¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?	139. Otros alimentos de frecuente consumo							
		119.1 (No marque aquí)							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							
		119.2 (No marque aquí)							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							
		119.3 (No marque aquí)							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							
		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9							

Edad (años)

<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

Decena
Unidad

Años

<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

Decena
Unidad

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
140.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

140 (No marque aquí)

<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

140.1 (No marque aquí)

<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

140.2 (No marque aquí)

<input type="checkbox"/>									
<input type="checkbox"/>									

ANEXO V

Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea

Identificador del participante:

Nodo

C.Salud

Médico

Paciente

Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 20____
Día Mes Año

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al día = 1 punto
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) menos de 1 al día = 1 punto
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al día = 1 punto
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al día = 1 punto
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto



9. RESUMEN

Introducción

Los hidratos de carbono (HC) digeribles de los alimentos tienen diferentes efectos en el incremento de los niveles de glucosa postprandial. Para poder medir este incremento, se han desarrollado los conceptos de índice glucémico (IG) y carga glucémica (CG) que evalúan la calidad de los HC digeribles de los alimentos en términos de respuesta glucémica. Con los valores de IG y CG de los alimentos, se puede estimar la media individual diaria o IG de la dieta (IGD), que es un indicador de la calidad de los HC consumidos en términos de respuesta glucémica, y la CG de la dieta (CGD), que integra tanto la cantidad como la calidad de los HC consumidos diariamente por un individuo.

En la actualidad, la investigación se ha extendido al papel del IGD y CGD en la prevención y estudio de distintas enfermedades. No obstante, la evidencia es inconsistente y es necesario realizar más estudios epidemiológicos en distintas poblaciones para lograr la inclusión de estos índices en las recomendaciones dietéticas.

La Dieta Mediterránea (Diet Med) es un patrón de dieta saludable y sostenible que se ha relacionado con un menor riesgo de enfermedades crónico-degenerativas. Una gran proporción de alimentos que conforman la base de la Diet Med tienen un bajo IG, como las frutas, verduras, legumbres y los frutos secos. Algunos ensayos clínicos como el estudio “PREvención con DIeta MEDiterránea” (PREDIMED), han sido cruciales para demostrar los beneficios del patrón de Diet Med en adultos mayores con riesgo cardiovascular. Cuando el ensayo clínico terminó formalmente, ofreció la oportunidad de dar seguimiento a largo plazo a una cohorte observacional de sujetos con alto riesgo cardiovascular en un contexto Mediterráneo. Desde entonces, el estudio PREDIMED ha sido de gran utilidad para el estudio de distintos objetivos secundarios, demostrando los beneficios de la Diet Med en la disminución de riesgo de distintas enfermedades como la diabetes, la hipertensión o la depresión. No obstante, en el estudio PREDIMED, no se había evaluado la relación de la calidad y cantidad de los HC con la Diet Med, ni la asociación del IGD o CGD de la dieta de esta población en riesgo cardiovascular con la incidencia de cáncer de mama,

enfermedades cardiovasculares o mortalidad total, por lo que surgió la hipótesis de evaluar dichas asociaciones a partir de los datos del estudio PREDIMED.

Objetivos

El objetivo de la presente tesis doctoral fue determinar el papel del IGD y CGD de la Diet Med sobre la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad en adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular de la cohorte del estudio PREDIMED.

Con este fin, se establecieron tres objetivos específicos: 1) Identificar el efecto de la intervención con Diet Med suplementada con aceite de oliva virgen (Diet Med + AOV) o frutos secos (Diet Med + FS) frente a una dieta control sobre el IGD y CGD después de un año de seguimiento en el estudio PREDIMED; 2) Evaluar prospectivamente la asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de cáncer de mama en una cohorte de mujeres posmenopáusicas con presencia de factores de riesgo cardiovascular y 3) Valorar prospectivamente la asociación entre el IGD y CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total en una cohorte de sujetos con factores de riesgo cardiovascular.

Metodología

La presente tesis doctoral se enmarca en el estudio “PREvención con Dieta MEDiterránea” (PREDIMED), que fue un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, a simple ciego y de intervención dietética, cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de la Diet Med suplementada AOV o FS sobre la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular). Los participantes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de intervención: Diet Med + AOV, Diet Med + FS ó dieta control. Los sujetos asignados a los grupos de Diet Med, recibieron orientación dietética para seguir una Diet Med tradicional y de acuerdo al grupo de intervención se proporcionó de manera gratuita: 1L/semana de AOV o 30g/día de FS.

En el estudio PREDIMED, la ingesta dietética se evaluó mediante entrevistas personales utilizando un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA)

validado para población española. La adherencia al patrón de Diet Med, se evaluó a través de un cuestionario validado de 14 ítems. Para estimar el IGD y la CGD, en primer lugar se asignaron los valores de IG a cada alimento del CFCA utilizando las tablas internacionales de IG y CG y el servicio de investigación de IG de la Universidad de Sidney, y aplicando una metodología de cinco pasos. En segundo lugar, se estimó el IGD de cada sujeto, multiplicando la cantidad de HC digeribles consumida de cada alimento por su IG y la suma total de este producto se dividió por la ingesta total de HC digeribles. Para la estimación de la CGD, la suma total del IG multiplicado por la cantidad de HC digeribles de cada alimento consumido, se dividió entre 100.

Se utilizaron distintas variables de desenlace en función de los objetivos específicos, que se detallan a continuación. 1) Se calculó el cambio de IGD y CGD, restando la estimación de IGD o CGD al inicio del estudio al IGD o CGD de los participantes al año de seguimiento. 2) La incidencia de cáncer de mama invasivo se definió como la primera aparición de esa patología confirmada por pruebas de citología o evaluación histológica. 3) Los eventos cardiovasculares mayores fueron definidos como: infarto agudo de miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal o mortalidad de origen cardiovascular. La mortalidad total incluyó todos los casos de eventos fatales. La información sobre estos desenlaces se actualizó anualmente por el contacto continuo con los participantes y sus familias, contacto con los médicos de familia, la revisión anual completa de todos los registros médicos y por la consulta anual del Índice Nacional de Defunciones.

Para evaluar la asociación entre los grupos de intervención y los cambios de IGD (Δ IGD) y CGD (Δ CGD) al año de seguimiento, se ajustaron modelos lineales generalizados (regresión lineal), para estimar los coeficientes de regresión (b) así como sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el grupo control como referencia. Además, se realizó un análisis transversal al año de seguimiento en el total de la muestra, para observar la relación entre la adherencia al patrón de Diet Med y el IGD y CGD. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre terciles de adherencia a la Diet Med y el IGD y la CGD, considerando como referencia la categoría de adherencia más baja. Las asociaciones entre el IGD y

CGD al inicio del estudio y la incidencia de cáncer de mama invasivo, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad total se analizaron mediante modelos de regresión de Cox. Además, se ajustaron modelos de regresión de Cox con exposiciones dependientes del tiempo, actualizando el IGD y la CGD con todos los datos disponibles a lo largo del seguimiento. Se efectuaron análisis de sensibilidad y análisis de asociación no lineal entre IGD y CGD basales y el riesgo de estos desenlaces utilizando modelos flexibles de regresión de tipo cúbico.

Resultados

La intervención con Diet Med + AOV en el estudio PREDIMED, se asoció a una disminución significativa del IGD y de la CGD [Δ IGD: $b = -0,93$ (IC 95%: -1,38 a -0,49); Δ CGD: $b = -8,52$ (IC 95%: -10,83 a -6,20)], cuando se comparó con una dieta control. Asimismo, la intervención con Diet Med + FS tuvo un efecto reductor en los valores de estos indicadores [Δ IGD: $b = -1,06$ (IC 95%: -1,51 a -0,62); Δ CGD: $b = -10,34$ (IC 95%: -12,69 a -8,00)] en comparación con el grupo de dieta control.

En el análisis transversal del total de la muestra al año de seguimiento, se encontraron asociaciones inversas entre el IGD y la CGD y las categorías superiores de adherencia a la Diet Med en comparación con la categoría de baja adherencia. Además, se observaron tendencias significativas (p de tendencia $< 0,001$), es decir, que tanto los valores de IGD como de CGD, disminuían conforme aumentaba la adherencia al patrón de Diet Med.

No se observó evidencia de asociación entre el IGD o CGD y la incidencia de cáncer de mama invasivo. Asimismo, no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre el IGD o CGD con el riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

No obstante, se encontró que los sujetos en el cuartil más alto de IGD presentaron un riesgo 2 veces mayor de mortalidad total, en comparación con aquellos situados en el cuartil más bajo de IGD [HR = 2,15 (IC 95%: 1,15 a 4,04); p de tendencia = 0,012]. El análisis de medidas repetidas con los datos actualizados de IGD mostró una asociación similar con el riesgo de mortalidad total [HR = 2,25 (IC 95%:

1,16 a 4,36); p de tendencia = 0,014]. Se identificó un mayor riesgo de mortalidad total para los sujetos en el cuartil más alto de CGD basal, pero esta asociación no alcanzó la significación estadística.

Conclusiones

La intervención dietética con Diet Med suplementada con AOV o FS en el estudio PREDIMED, redujo los valores de IGD y CGD después de un año de seguimiento, en una muestra de adultos mayores, no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular. El análisis transversal al año de seguimiento en el total de la muestra, mostró una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre las categorías de adhesión a la Diet Med y el IGD y la CGD. No se encontró asociación entre el IGD o CGD y la incidencia de cáncer de mama invasivo. Tampoco se encontró evidencia de asociación entre el IGD o CGD y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Un IGD alto se asoció significativamente con un mayor riesgo de mortalidad total en una población de adultos mayores, no diabéticos, con factores de riesgo cardiovascular.