

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE ÍNDICES DE VALORACIÓN DEL POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE LA DIETA Y SU APLICACIÓN EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Programa de Doctorado en Nutrición y Ciencias de los Alimentos

ÁNGELA HERNÁNDEZ RUIZ

Noviembre, 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ángela Hernández Ruiz
ISBN: 978-84-1306-078-1
URI: http://hdl.handle.net/10481/54735

Financiación

Esta tesis doctoral se ha realizado con el apoyo del fondo de investigación en salud, acción estrategia en salud del Ministerio de Economía y Competitividad (AES-FIS) ISCIII (PI12/00002) y cofinanciado por el Fondo Europeo de desarrollo regional (FEDER) y el grupo de investigación de la Junta de Andalucía: AGR-141, control de calidad analítico y toxicológico de los alimentos y bebidas.

Durante la realización de esta tesis se ha cursado el Diploma de Epidemiología y de Investigación Clínica de la Escuela Andaluza de Salud Pública gracias a una beca de la Universidad de Granada.

A mi madre, por todo.

«Vivir no es sólo existir, sino existir y crear, saber gozar y sufrir y no dormir sin soñar. Descansar, es empezar a morir.»

(Gregorío Marañón)

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mis directoras, Dra. García-Villanova y Dra. Molina Montes, por creer en mí.

Gracias, Belén, por darme la oportunidad de comenzar un sueño que hoy es casi una realidad, ¡mi sueño de ser doctora! Muchas gracias por acogerme en el departamento, por regalar a esta tesis tu dilatada experiencia y la tranquilidad que tantas veces nos hizo falta. Gracias por todas las decisiones que supiste tomar con tantísimo acierto a lo largo de esta tesis.

Gracias, Esther, por transmitirme tu amor a la epidemiología, darme la oportunidad de hacer una estancia y abrirme, literalmente, las puertas de tu casa. Creo que jamás conoceré a alguien que trabaje como tú. Este es, sin duda, el mejor regalo que me llevo de esta tesis. Me siento muy afortunada de haber sido tu primera doctoranda.

Gracias a ambas por vuestra eterna paciencia para enseñarme a leer, a escribir, a justificar, a pensar, a ser crítica (con los demás y, en especial, conmigo misma)…, y por poder aprender de vosotras cada día. Me siento muy afortunada de haber tenido dos directoras tan diferentes y a la vez tan complementarias. Sin nuestras peculiaridades tan características, hoy esta tesis no sería lo que es.

Gracias a la Dra. Malats, por brindarme la oportunidad de realizar una estancia de investigación en su departamento y a todo su equipo por haberme hecho pasar mis vacaciones de una forma muy diferente, productiva e inolvidable...

Gracias a la Dra. Ruiz López, por haber confiado en mí para ofrecerme un trabajo que me permitió poder seguir adelante con esta tesis. Sin duda, gracias por ser el «ángel de mi tesis». Gracias, Loli, por darme una familia, nuestra familia FINUT.

Gracias a todo el personal de FINUT, Dr. Gil, Dra. Soto, D. Fernández y Dr. Martínez de Victoria. A todos, gracias por vuestro apoyo incondicional y diario. En especial, gracias, querida María José y Miguel. Después de esta tesis, sois doctores en paciencia infinita. Trabajar con vosotros es un regalo. Gracias por ser el mejor ejemplo de profesionalidad y buenas personas. Dr. Gil fuiste y eres mi referente desde el principio de mi formación, jamás soñé que un día pudiera formar parte de tu equipo. Gracias Ángel, por ser el jefe que toda persona quisiera tener.

Gracias al estudio EPIC Granada-Gipuzkoa, a las investigadoras María José Sánchez, Miren Dorronsoro y Pilar Amiano, por todo el apoyo que han prestado para realizar esta tesis.

Gracias a todo el profesorado del Departamento de Nutrición y Bromatología: a pesar de no haber cursado mis estudios aquí, me acogisteis como a una más.

Al Dr. Guerra-Hernández y a la Dra. Artacho Martin-Lagos, muchísimas gracias por vuestro apoyo. Gracias, Eduardo, por dar un toque diferente y por tus aportaciones desde el principio hasta el final de esta tesis. Gracias, Reyes, por nuestras conversaciones sobre personas mayores, gracias por ser tan especial. Siempre lo supe.

Al Dr. Ruiz-Canela, gracias por estar dispuesto a echarnos una «mano» siempre, por ayudarnos desde aquella *kappa* que apareció en esta tesis y por siempre tener una respuesta amable y rápida a todas las inquietudes que me fueron surgiendo en este camino. Gracias, Miguel, por hacerme creer que el ser humano merece la pena. Eres un claro ejemplo.

A mis geriatras favoritos, la Dra. López Mongil y el Dr. López Trigo, muchas gracias por las experiencias que he vivido con vosotros, gracias por haberme hecho querer el mundo de la geriatría. Gracias, mi Rosa, por ayudarme, desde que fuiste mi tutora de las primeras prácticas en la Universidad de Valladolid, pasando por dejarme «sustituirte» en mi primer congreso (¡con la polifarmacia y la Dieta Mediterránea!), nuestros primeros capítulos, hasta hoy, que compartimos tantas ilusiones que están por llegar. Rosa, José: espero que sigáis contando conmigo (nos está esperando nuestra carpeta).

A mis compañeros doctorandos, por los buenos y no tan buenos momentos, gracias por escucharme (hablar de RR, OR y HR y otras de mis historias…) y siempre, con una sonrisa. Gracias Vito, Arancha, Silvia, Adelaida, Dani, Sergio y Ana, por ser más que compañeros. Muchas gracias Patri, Jaime y Javi por enseñarme que significa en una tesis la palabra amistad. No tengo palabras para describiros…

A mis compañeros masterianos, con los que empecé todo este sueño. Gracias Ximena, Vicente (nuestro "polémico" Vicente), Borja, Jesús y Valentina por tantos buenos momentos…

Al profesorado y al personal del Diploma en Epidemiología de la Escuela Andaluza de Salud Pública y a todos mis compañeros, en especial, a los de la primera fila. Gracias, Carmen, Vicky, Pepe, Gloria y Juan Luis por haberme enseñado tanto en lo profesional (aunque me disteis «miedo» con vuestras presentaciones) y en lo personal. Espero no haber dado mucha guerra en clase (ni en el comedor). Gracias, doctor Sánchez-Cantalejo, te sentí el alma de este experto que tanta felicidad y conocimientos me regaló el año más complicado de esta tesis.

A mi familia, mi madre, mi padre y mi tata. Sois lo mejor y lo más importante que tengo en esta vida. Gracias por enseñarme que lo más importante en este mundo es ser buena persona y ayudar a los demás siempre. Aunque esté lejos, os siento más cerca cada día. No os puedo querer más. A Mari Tere y su familia, que me hicieron sentir en su casa como si fuera la mía durante mi estancia en Madrid. Volveré, seguro.

A Mario, gracias por acompañarme pacientemente en este camino y esperarme. Ya he vuelto.

A la vida, por darme la oportunidad de vivir intensamente, de seguir aprendiendo cada día con más ilusión y de que encuentre en el camino personas maravillosas que me llenan de felicidad cada día.

¡Gracias a todos por querer formar parte de mi tesis y de mi vida!

Índice

Índice de figuras **21**

Índice de tablas **23**

Abreviaturas **29**

1 INTRODUCCIÓN **33**

1.1 CONCEPTO DE PATRÓN DIETÉTICO 33

1.1.1 Definición de patrón de dieta 33

1.1.2 Clasificación de los patrones de dieta 33

1.1.2.1 Patrones de dieta *a priori* 34

1.1.2.2 Patrones de dieta *a posteriori* basados en hipótesis 35

1.2 IMPORTANCIA DE LA EVOLUCIÓN DE LOS ÍNDICES DE CALIDAD DE LA DIETA 36

1.2.1 Tipos de índices de calidad de la dieta a priori 37

1.2.1.1 Índices basados en recomendaciones y guías dietéticas de países 37

1.2.1.2 Índices basados en patrones dietéticos: dieta DASH y Dieta Mediterránea 38

1.2.1.3 Índices basados en basados en la valoración de la capacidad inflamatoria de la dieta y en el balance-estatus oxidativo individual 38

1.2.2 Tipos de componentes incluidos en los índices de calidad de la dieta 39

1.3 DIETA MEDITERRÁNEA 40

1.3.1 Concepto de Dieta Mediterránea 40

1.3.2 Concepto de índice de adhesión a Dieta Mediterránea 40

1.3.3 Papel de la Dieta Mediterránea en la prevención de las enfermedades crónicas 41

1.3.4 La Dieta Mediterránea como patrón de dieta antioxidante 43

1.4 ESTRÉS OXIDATIVO 44

1.4.1 Fuentes de radicales libres 45

1.4.2 Mecanismos de acción antioxidante 47

1.4.3 Sistemas de defensa antioxidante 48

1.4.3.1 Sistemas de defensa antioxidante del organismo 48

1.4.3.2 Antioxidantes de la dieta 49

1.4.4 Capacidad antioxidante de alimentos y muestras biológicas 54

1.4.4.1 Concepto de Capacidad Antioxidante Total (CAT) y limitaciones 54

1.4.4.2 Métodos de valoración de la Capacidad Antioxidante Total (CAT) 56

1.5 POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE LA DIETA 58

1.5.1 Impacto en la salud: estudios epidemiológicos observacionales 58

1.5.1.1 Vitaminas antioxidantes y salud 58

1.5.1.2 Métodos de Capacidad Antioxidante Total y salud 58

1.5.1.3 Flavonoides y salud 59

1.5.1.4 Polyphenol Antioxidant Content Score (PAC score) y salud 60

1.5.2 Relación entre el estrés oxidativo y la inflamación 60
1.5.3 Concepto de Índice de Balance Oxidativo (IBO) 62
1.6 ESTUDIO EPIC 63
1.6.1 EPIC Europa 63
1.6.2 EPIC España 64
2 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN 67
3 OBJETIVOS 71
3.1 OBJETIVO GENERAL 71
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 71
4 METODOLOGÍA 75
4.1 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE ÍNDICES DE CALIDAD DE DIETA A PRIORI (objetivo específico 1) 75
4.1.1 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda 75
4.1.2 Selección de estudios 76
4.1.3 Extracción de datos 76
4.1.4 Síntesis de resultados 76
4.2 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE ÍNDICES *A PRIORI* DE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA (objetivo específico 2) 77
4.2.1 Fuente de datos y estrategia de búsqueda 77
4.2.2 Selección de estudios 77
4.2.3 Extracción de datos 77
4.2.4 Síntesis de resultados 77
4.3 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO EN LA COHORTE EPIC GRANADA Y EPIC-GIPUZKOA (objetivo específico 3) 78
4.3.1 Diseño y población del estudio 78
4.3.2 Variables estudiadas 78
4.3.2.1 Variables de evaluación de la ingesta dietética y perfil antioxidante 79
4.3.2.2 Variables de estimación de los componentes del perfil antioxidante dietético 79
4.3.2.3 Variables de evaluación de la adhesión a índices a priori de la Dieta Mediterránea 81
4.3.3 Análisis estadístico para valorar el perfil antioxidante de la dieta en los 21 índices de Dieta Mediterránea definidos *a priori* 101
4.4 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBS) (objetivo específico 4) 105
4.4.1 Fuente de datos y estrategia de búsqueda 105
4.4.2 Selección de estudios 106
4.4.3 Extracción de datos 106
4.4.4 Síntesis de resultados 107
4.5 DESARROLLO DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO Y SUS VERSIONES ALTERNATIVAS (objetivo específico 5) 107
4.5.1 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE, componentes dietéticos y factores de los estilos de vida) 107
4.5.1.1 Tipos de componentes del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) 107
4.5.1.2 Sistema de puntuación de los Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) 108

4.5.2 Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)..... 109
4.5.2.1 Tipos de componentes de los Índices de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)..... 110
4.5.2.2 Sistema de puntuación del Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)..... 110
4.5.3 Versiones alternativas de los Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original e Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO TRA-DIE e IBO ALIM-FEV)..... 111
4.5.4 Análisis estadístico: estudio descriptivo de los Índices de Balance Oxidativo en la población de estudio..... 111
4.6 ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO (objetivo específico 6)..... 112
4.6.1 Análisis estadístico de la relación entre los Índices de Balance Oxidativo y los índices de adhesión a Dieta Mediterránea (cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa)..... 112
4.6.2 Análisis estadístico de la validación entre los Índices de Balance Oxidativo y biomarcadores (submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa)..... 113
4.6.2.1 Determinación de los biomarcadores..... 113
4.6.2.2 Análisis estadístico entre los Índices de Balance Oxidativo desarrollados y biomarcadores..... 114
5 RESULTADOS..... 119
5.1 REVISIÓN DE ÍNDICES DE CALIDAD DE DIETA *A PRIORI (objetivo específico 1)*..... 119
5.1.1 Índices basados en recomendaciones dietéticas..... 119
5.1.1.1 Diet Quality Indexes (DQI)..... 119
5.1.1.2 Dietary Quality Score (DQS)..... 121
5.1.1.3 Healthy Eating Indexes (HEI)..... 121
5.1.1.4 Recommended Food Scores (RFS)..... 122
5.1.1.5 Healthy Diet Indicators (HDI)..... 123
5.1.1.6 Dietary Diversity Indexes (DDI)..... 123
5.1.2 Índices basados en el patrón dietético de la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)..... 127
5.1.3 Índices basados en guías dietéticas de países..... 128
5.1.3.1 Índices basados en las guías dietéticas americanas..... 128
5.1.3.2 Índices basados en las guías dietéticas europeas..... 129
5.2 REVISIÓN DE LA EVALUACIÓN DE PATRONES DE DIETA MEDITERRÁNEA A PRIORI (objetivo específico 2)..... 132
5.2.1 Componentes y sistemas de puntuación de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)..... 132
5.2.1.1 Descripción detallada de los componentes incluidos en los índices de Dieta Mediterránea..... 133
5.2.1.2 Sistemas de puntuación y puntos de corte de los índices de adhesión a Dieta Mediterránea..... 135
5.2.2 Desarrollo y validación de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)..... 141
5.2.2.1 Países europeos..... 141
5.2.2.2 Otros países..... 142
5.2.2.3 Índices basados en la literatura científica..... 143
5.2.2.4 Índices y su relación con enfermedades crónicas y mortalidad..... 143

5.3 EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO SEGÚN LOS INDICES DE ADHESION AL PATRON DE DIETA MEDITERRÁNEA EN LA COHORTE EPIC GRANADA Y EPIC-GIPUZKOA (objetivo específico 3)..... 144
5.3.1 Análisis estadístico descriptivo..... 146
5.3.2 Análisis estadístico de correlaciones y de clúster..... 148
5.3.3 Análisis estadístico de concordancia entre los 21 índices de Dieta Mediterránea *a priori*..... 152
5.3.4 Análisis estadístico entre la alta adhesión a 21 índices de Dieta Mediterránea, perfil antioxidante dietético y los grupos de alimentos..... 159
5.3.5 Análisis estadístico de regresión lineal multivariante entre la adhesión a 21 índices de Dieta Mediterránea y el perfil antioxidante dietético..... 169
5.4 REVISIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBSs) (objetivo específico 4)..... 172
5.4.1 Principales consideraciones metodológicas en el estudio de los Índices de Balance Oxidativo (IBO): componentes y sistemas de puntuación de los IBO..... 172
5.4.1.1 Componentes seleccionados en el desarrollo de los Índices de Balance Oxidativo (IBO)..... 172
5.4.1.2 Sistemas de puntuación y puntos de corte..... 179
5.4.2 Justificación de la inclusión de los componentes antioxidantes y prooxidantes en los Índices de Balance Oxidativo (IBO)..... 187
5.4.3 Principales asociaciones entre la adhesión a Índices de Balance Oxidativo (IBO), factores de riesgo y enfermedades crónicas..... 188
5.4.3.1 Asociaciones con riesgo de desarrollar adenoma colorrectal..... 188
5.4.3.2 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal..... 191
5.4.3.3 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer de mama..... 192
5.4.3.4 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer de próstata..... 192
5.4.3.5 Asociaciones con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular..... 193
5.4.3.6 Asociaciones con el estrés oxidativo y biomarcadores de la inflamación..... 195
5.5 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO (IBO) Y SUS VERSIONES MODIFICADAS (objetivo específico 5)..... 201
5.5.1 Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y sus versiones modificadas en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa..... 201
5.5.2 Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y su versión modificada en la cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa..... 217
5.5.3 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y sus versiones modificadas en un submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa..... 228
5.5.4 Índice de Balance Oxidativo, Alimentos Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y su versión modificada en un submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa..... 243
5.6 VALIDACIÓN DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO Y SUS VERSIONES MODIFICADAS (objetivo específico 6)..... 258
5.6.1 Asociación entre los IBO desarrollados y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa)..... 258
5.6.1.1 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)..... 258
5.6.1.2 Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE, versión modificada del IBO TRA-DIE)..... 258

5.6.1.3 Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV, versión modificada del IBO TRA-DIE Original) 259
5.6.1.4 Índice de Balance Oxidativo alimentos-factores de los estilos de vida (IBO ALIM-FEV Original) 262
5.6.1.5 Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM, versión modificada del IBO ALIM-FEV Original) 262
5.6.2 Análisis de correlaciones entre el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original y sus componentes y características en la submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa. 264
5.6.3 Asociación entre los Índices de Balance Oxidativo desarrollados con biomarcadores (submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa) 269
5.6.3.1 IBO TRA-DIE 269
5.6.3.2 IBO-DIE (versión modificada del IBO TRA-DIE) 269
5.6.3.3 IBO-FEV (versión modificada del IBO TRA-DIE) 270
5.6.3.4 IBO ALIM-FEV 275
5.6.3.5 IBO-ALIM (versión modificada del IBO ALIM-FEV Original) 275
6 DISCUSIÓN 281
6.1 REVISIÓN DE LOS ÍNDICES A PRIORI DE CALIDAD DE LA DIETA Y DE DIETA MEDITERRÁNEA (objetivo específico 1 y 2) 281
6.2 EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO EN LA COHORTE EPIC GRANADA-GIPUZKOA (objetivo específico 3) 286
6.2.1 Limitaciones 289
6.2.2 Fortalezas 289
6.3 REVISIÓN DEL ESTUDIO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVOS, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBSs) (objetivo específico 4, 5 y 6) 290
6.3.1 Revisión de los Índices de Balance Oxidativo 290
6.3.2 Desarrollo de dos Índices de Balance Oxidativo y sus versiones modificadas 293
6.3.3 Validación de los dos Índices de Balance Oxidativo y sus versiones modificadas (objetivo específico 6) 297
7 CONCLUSIONES 305
8 BIBLIOGRAFÍA 309
9 ANEXOS 329
9.1 ANEXO 1. Sintaxis STATA de aplicación de índices de adhesión a la DM 329
9.2 ANEXO 2. Descripción de los grupos de alimentos que se han considerado en el análisis del perfil antioxidante de la dieta en los 21 índices de DM a priori. Clasificación QGE de la base de datos EPIC 332
9.3 ANEXO 3. Sintaxis R de aplicación en el desarrollo del Índice de Balance Oxidativo 333
9.4 ANEXO 4. Publicaciones, contribuciones a congresos y estancia de investigación 340
10 RESUMEN 345
10.1 INTRODUCCIÓN 345
10.2 OBJETIVOS 346
10.3 METODOLOGÍA 346
10.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN 347
10.5 CONCLUSIONES 349

Índice de figuras

Figura 1. Gráfico *heat map* y dendograma que identifica los principales grupos o clústeres, obtenido a partir de la matriz de correlaciones de Spearman entre los índices de adhesión a DM en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Figura 2. Diagramas de caja de los índices de DM seleccionados (los tres índices DM con un mayor perfil antioxidante: MDP-2002, aMED y PREDIMED y los índices con un menor perfil antioxidante: MDP-2003, MEDLIFE y MDSS

Figura 3. Diagrama de cajas de la distribución del rango de medida de FRAP según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (n=210)

Figura 4. Puntos influyentes para ORAC con proteínas, en el modelo final de regresión multivariante ajustado por edad sexo y centro, según distancias de Cook

Figura 5. Gráfico *heat map* de análisis de correlaciones de Spearman entre el índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE), factores dietéticos, factores de los estilos de vida y biomarcadores nutricionales en el submuestra total de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Índice de tablas

Tabla 1. Contribución de grupos de alimentos y alimentos a los principales componentes del perfil antioxidante dietético de una Dieta Mediterránea (DM) europea

Objetivo específico 1

Tabla 2. Descripción de los Índices de calidad de la dieta basados en recomendaciones dietéticas

Tabla 3. Descripción de los índices basados en la adhesión al patrón dietético DASH (*Dietary Approches to Stop Hypertension*)

Tabla 4. Descripción de los índices de calidad de la dieta basados en guías dietéticas americanas y europeas

Objetivo específico 2

Tabla 5. Descripción de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)

Tabla 6. Componentes dietéticos incluidos en cada índice de adhesión a Dieta Mediterránea (DM)

Tabla 7. Puntos de corte preestablecidos de los componentes dietéticos incluidos en cada índice de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) para la puntuación máxima

Objetivo específico 3

Tabla 8. Análisis descriptivo de la contribución de cada grupo de alimentos a la Capacidad Antioxidante Total (TRAP, FRAP y TEAC) en las cohortes EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (N=15.750)

Tabla 9. Características de la población de estudio de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 10. Tabla 10. Análisis de correlaciones de Spearman entre índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 11. Análisis de correlaciones de Spearman entre índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) y componentes del perfil antioxidante dietético en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 12a. Análisis de concordancia (acuerdo y acuerdo esperado) entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDS-1995, MDS-2003, MDS-2013 y MMD-2005 con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en dos cohortes EPIC- España (N=14.756)

Tabla 12b. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDP-2002, MDP-2003, MDP-2006 y MSDPS con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756).

Tabla 12c. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDQI, ITAMED, aMED y rMED con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 12d. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MD Score-2001, MD Score-2004, MD Score-2005 y MD Score-2007 con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 12e. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre Cardio, PREDIMED, L-based y MEDLIFE con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 12f. Análisis de concordancia entre el índice categorizado en terciles de distribución entre MDSS y otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 13. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los componentes del perfil dietético antioxidante en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa

Tabla 14a. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) del perfil de antioxidantes dietéticos en el tercil de mayor adhesión de los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (hombres)

Tabla 14b. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los antioxidantes dietéticos en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (mujeres)

Tabla 15. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los antioxidantes dietéticos en el tercil de menor adhesión en los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa

Tabla 16. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa

Tabla 17a. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (hombres)

Tabla 17b. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (mujeres)

Tabla 18a. Análisis de regresión lineal (estandarizada) entre la relación de los antioxidantes dietéticos (métodos de CAT) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada- Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 18b. Análisis de regresión lineal (estandarizada) entre la relación de los antioxidantes dietéticos (vitaminas antioxidantes, PT, flavonoides y PAC score) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Objetivo específico 4

Tabla 19. Descripción de los Índices de Balance Oxidativo (IBO): características de los componentes y sistemas de puntuación

Tabla 20a. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*: componentes dietéticos

Tabla 20b. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*: componentes biomarcadores y componentes alimentos

Tabla 20c. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*: componentes factores de los estilos de vida y componentes de medicación

Tabla 21. Principales criterios metodológicos de los Índices de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*

Tabla 22. Principales fundamentos para la inclusión de los componentes incluidos de forma mayoritaria en los Índices de Balance Oxidativo (IBO) *a priori* en relación con la modificación del estatus oxidativo individual

Tabla 23. Características de los Índices de Balance Oxidativos (IBO) *a priori* y resultados en salud en relación con factores de riesgo, enfermedades crónicas y mortalidad

Objetivo específico 5

Tabla 24. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (N=14.756)

Tabla 25. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (N=14.756)

Tabla 26. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-DIE (N=14.756)

Tabla 27. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-FEV (N=14.756)

Tabla 28. Análisis descriptivo de las puntuaciones total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en la cohorte Granada-Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO TRA-DIE, IBO-DIE, IBO-FEV) (N=14.756)

Tabla 29. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida (IBO ALIM-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (N=14.756)

Tabla 30. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida (IBO ALIM-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV (N=14.756)

Tabla 31. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-ALIM (N=14.756)

Tabla 32. Análisis descriptivo de las puntuaciones total y de la distribución en terciles de los IBO basados en alimentos desarrollados en la cohorte Granada-Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO ALIM-FEV e IBO ALIM) (N=14.756)

Tabla 33. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en un submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (n=210)

Tabla 34. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (n=210)

Tabla 35. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-DIE (n=210)

Tabla 36. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-FEV (n=210)

Tabla 37. Análisis descriptivo de la puntuación total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en una submuestra de la cohorte Granada Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO TRA-DIE, IBO-DIE, IBO-FEV) (n=210)

Tabla 38. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (n=210)

Tabla 39. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) en una submuestra la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según los terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV (n=210)

Tabla 40. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según los terciles de adhesión al IBO-ALIM (n=210)

Tabla 41. Análisis descriptivo de la puntuación total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en una submuestra de la cohorte Granada-Gipuzkoa, según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO ALIM-FEV e IBO ALIM) (n=210)

Objetivo específico 6

Tabla 42. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 43. Análisis descriptivo de las puntuaciones totales de cada tercil del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) según los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 44. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 45. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 46. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 47. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)

Tabla 48. Estudio de la normalidad y los puntos influyentes de los biomarcadores medidos en plasma en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n= 210)

Tabla 49. Análisis de correlaciones de Spearman entre el índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y factores dietéticos, factores de los estilos de vida, biomarcadores nutricionales, de inflamación y de estrés oxidativo y de Capacidad antioxidante total en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Tabla 50. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y biomarcadores en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Tabla 51. Análisis de sensibilidad: regresión lineal multivariante entre la adhesión del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y biomarcadores en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (sin puntos influyentes) (n=210)

Tabla 52. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) y biomarcadores nutricionales, de inflamación y de estrés oxidativo en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Tabla 53. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) y biomarcadores en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Tabla 54. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y biomarcadores en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Tabla 55. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) y biomarcadores en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico
AGM: ácidos grasos monoinsaturados
AGP: ácidos grasos polinsaturados
AGS: ácidos grasos saturados
AHEI: Alternate Healthy Eating Index
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
aMED: Alternate Mediterranean Diet Index
BCHD study: Breast Cancer Health Disparities study
Cardioprotective MD scale/Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score
CAT: Capacidad Antioxidante Total
CAT: catalasas
CFC/CFCA: cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos
CPRU study: Cancer Prevention Research Unit study
CPSNC: Cancer Prevention Study Nutrition Cohort
CSDLH: Canadian Study of Diet, Lifestyle and Health cohort
DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*
DDI: Dietary Diversity Index:
DE: desviación estándar
DGI: Dietary Guidelines Index
DII: Dietary Inflammatory Index
DM: Dieta Mediterránea
DQI: Diet Quality Index
DQI-I: Diet Quality Index-International
DQI-R: Diet Quality Index-Revised
DQS: Diet Quality Score
ECV: enfermedad cardiovascular
ERC: enfermedad renal crónica
Estudio EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer
Estudio PREDIMED: estudio Prevención con Dieta Mediterránea
FEV: factores de los estilos de vida
FIP: isoprostanos F2
FOP: productos de la oxidación fluorescentes
FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power
GAE: equivalentes de ácido gálico
GGT: glutamiltransferasa
GP: glutation peroxidasas
GSH: tripéptido glutatión
HDI: Healthy Diet Indicator
HEI: Healthy Eating Index
HR: Hazard ratio
IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida
IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético
IBO: Índice de Balance Oxidativo
IBO-ALIM: Índice de Balance Oxidativo-Alimentos
IBO-DIE: Índice de Balance Oxidativo-Dietético
IBO-FEV: Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida
IC: intervalo de confianza
IMC: Índice de Masa Corporal
ITAMED/ITALIAN-MED: Italian Mediterranean Index
KARE study: Korea Association Resource study
KNHANES-V: Korea National Health and Nutrition Examination survey study
L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet
LDL: lipoproteína de baja densidad
MAI: Mediterranean Adequacy Index
MAP study: Markers of Adenomatous Polyps study
MD Score: Mediterranean Diet Score

MDP/MD Pattern: Mediterranean Dietary Pattern
MDQI: Mediterranean Diet Quality Index
MDS/ MD Scale: Mediterranean Diet Scale
MDSS: Mediterranean Diet Serving Score
MEDLIFE: Mediterranean Lifestyle Index
MeSH: Medical Subject Headings
MMD: Modified Mediterranean Diet
mMDS: Modified Mediterranean Diet Score
MPC study: Markers of Prostate Cancer study
MSDPS: Mediterranean-Style Dietary Pattern Score
NLCS: Netherlands cohort study
NOS: óxido nítrico sintasa
OBS: Oxidative Balance Score
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: odds ratio
ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity
OSS: Oxidative Stress Score
PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score
PCR: proteína C reactiva
PNNS-GS: French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score
PREDIMED/MEDAS: Mediterranean Diet Adherence Screener/ Mediterranean food
PT: polifenoles totales
R24h: recordatorio 24 horas
RFS: Recommended Food Score
RL: radicales libres
rMED: Relative Mediterranean Diet Score
RNS: especies de nitrógeno reactivo
ROS: especies de oxígeno reactivo
RR: riesgo relativo
SM: síndrome metabólico
SOD: superóxido dismutasas
SRSH: Study of Rance, Stress and Hypertension
SUN: Seguimiento Universidad de Navarra
TE: trolox equivalentes
TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO DE PATRÓN DIETÉTICO

La epidemiología nutricional tiene como objetivo conocer el impacto que la dieta y los factores asociados (estilos de vida, factores ambientales, etc.) tienen sobre la salud de la población. Sin embargo, esta visión es demasiado simple y reduccionista. La dieta juega un papel importante en todo su conjunto, considerando las posibles interacciones, tanto positivas (sinergismo) como negativas (antagonismo), entre los diversos componentes de la dieta y los factores de los estilos de vida[1]. Estas interacciones son la mayoría de las veces muy complicadas de interpretar, y sobre todo, de relacionar con el riesgo de desarrollar enfermedades o con los determinantes de salud[2].

1.1.1 Definición de patrón de dieta

Los diferentes enfoques que se han aplicado en epidemiología nutricional para evaluar las asociaciones entre los factores dietéticos y el riesgo de desarrollar enfermedades han ido evolucionando con el tiempo. La primera aproximación fue el estudio de los nutrientes, pasando por los grupos de alimentos y alimentos, hasta el enfoque actual más centrado en la valoración de forma global de un patrón dietético. Esta evolución se debe, principalmente, a que muchos estudios constataron que las asociaciones con el riesgo de desarrollar enfermedades eran más significativas si se valoraba el patrón dietético de forma completa que si se centraba en el estudio de los componentes del patrón de forma aislada, ya que en el estudio del patrón dietético completo se consideran las interacciones entre los diferentes componentes de un patrón de dieta[3].

En este contexto, una alternativa adecuada es la construcción de una escala o un índice para medir la adhesión al patrón de dieta a través de una medida general unidimensional. Este índice de la dieta puede representar el efecto acumulado de diferentes exposiciones en la dieta y, por lo tanto, interacciones entre los diferentes componentes de un patrón de dieta.

1.1.2 Clasificación de los patrones de dieta

Para el estudio de los patrones de dieta en las poblaciones existen en la actualidad tres métodos[4], cuyo objetivo es identificar diferentes subgrupos de la población con hábitos dietéticos diferenciales que se pueden asociar con distintos parámetros de salud o con el desarrollo de enfermedades.

En general, los patrones dietéticos se pueden clasificar en tres grandes grupos: patrones definidos *a priori* o de hipótesis orientadas (índices o scores), patrones *a posteriori* o de enfoques exploratorios (análisis de clúster o análisis factoriales) y los derivados de forma empírica, metodología que combina las dos anteriores, con enfoques basados en hipótesis (*hypothesis driven approach, reduced rank regression).* A continuación, se describen brevemente las principales características de estos métodos.

1.1.2.1 Patrones de dieta *a priori*

Desde hace más de cuatro décadas numerosos autores han ido desarrollando distintos instrumentos para evaluar la calidad de la dieta. El desarrollo y la aplicación de estos instrumentos es sumamente amplia debido a las diferentes modificaciones y actualizaciones que se han llevado a cabo para adaptar la definición de los índices a objetivos concretos del estudio o a los nuevos conocimientos de la literatura científica.

Entre los métodos de estudio de cuantificación de la exposición a la dieta, las hipótesis orientadas o los enfoques *a priori* son la metodología más aplicada en la actualidad. Se trata del estudio de los patrones de dieta mediante el desarrollo de índices o *scores* para valorar la calidad de la dieta de forma completa seleccionando previamente los componentes a incluir. Normalmente, los índices de calidad diseñados *a priori* se basan en recomendaciones o guías dietéticas, patrones de dietas saludables u otras características de la dieta, que se han asociado de manera significativa con efectos beneficiosos para la salud.

Con respecto a la aplicación y la interpretación de este tipo de patrones hay que tener en cuenta varias consideraciones. Estos índices pueden basarse en las características de la población de estudio en la que se desarrolle el índice (por ejemplo, la distribución por cuantiles, siendo uno de los más utilizados las medianas especificas por sexo) o bien pueden establecerse cantidades fijadas de consumo de los grupos de alimentos y alimentos, lo que permite obtener resultados fácilmente comparables, especialmente si se realiza de la segunda forma.

La aplicación de mayor relevancia de estos patrones de dieta es la cuantificación de la exposición a la dieta global de una población y las posibles asociaciones entre la alta adhesión a los criterios establecidos por estos índices y el desarrollo de enfermedades. En la mayor parte de los estudios se ha observado como altas puntuaciones en estos índices se asocian de manera inversa con el riesgo de mortalidad por todas las causas, o bien presentan un efecto protector frente al desarrollo de numerosas enfermedades, en especial, frente a las enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, una de las principales ventajas de este tipo de patrones de dieta desarrollados *a priori* es la reproducibilidad. Por lo tanto, los índices de calidad *a priori* que se desarrollan basándose en los criterios anteriormente mencionados, son herramientas apropiadas para medir la adhesión a recomendaciones y guías dietéticas. Otra utilidad de este tipo de patrones es la planificación y evaluación de intervenciones dietéticas y políticas de salud pública.

Concepto de índice de calidad de la dieta

Los índices de calidad de la dieta son herramientas que permiten evaluar patrones dietéticos basados en el conocimiento *a priori* sobre la relación entre la dieta y los determinantes de salud. El objetivo principal de estos instrumentos es la valoración de la dieta de una forma global, mediante la categorización de los individuos de una población según su adhesión al patrón de dieta.

Estos índices miden y cuantifican la ingesta de grupos de alimentos, alimentos, nutrientes, factores relacionados con el estilo de vida y/o biomarcadores, en relación con determinadas recomendaciones o características de las dietas consideradas saludables o perjudiciales para la salud. Todos los índices se definen mediante componentes (ítems), donde cada uno expresa una dimensión dentro del índice con un peso específico dentro del índice global (puntuación). La mayoría contribuyen de manera equitativa a la puntuación total, aunque también pueden contribuir de manera diferente según su importancia en la definición del índice. El cómputo global de todos los componentes permite valorar los hábitos dietéticos de la población en términos de adhesión a un patrón de dieta saludable. Por lo tanto, estos índices permiten valorar la dieta en su conjunto, teniendo en cuenta que los componentes pueden interactuar de manera positiva o negativa entre ellos.

La mayor y principal utilidad de los índices de calidad en la investigación actual es poder asociar la dieta en su conjunto o incluso determinadas combinaciones de grupos de alimentos, alimentos, nutrientes, ratios entre nutrientes, factores de los estilos de vida y/o biomarcadores, con el riesgo de padecer enfermedades crónicas o incluso con la mortalidad por todas las causas o por causas específicas. Por otro lado, existen numerosas diferencias entre los índices, relativas a los componentes y al sistema de puntuación. Varias revisiones han recogido los índices más ampliamente utilizados en la literatura, en especial, los desarrollados y aplicados en población adulta y mayor[1,5]. Los ejemplos más significativos de este grupo son los *Healthy Eating Index* (HEI), los *Diet Quality Index* (DQI) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM).

1.1.2.2 Patrones de dieta *a posteriori* basados en hipótesis

Estos patrones de dieta se denominan también patrones dietéticos derivados empíricamente o a partir de determinadas hipótesis. Se basan en analizar estadísticamente los datos correspondientes a la dieta, y posteriormente éstos son interpretados por el investigador, sin considerar hipótesis preestablecidas. Respecto a este tipo de metodología, existen dos aproximaciones. La primera trata de la combinación de algunas variables basadas en sus relaciones. Dentro de este enfoque se encuentran los análisis de componentes principales (ACP) y los análisis factoriales exploratorios, siendo el primero de ellos, el más utilizado. La segunda, los análisis de clúster, agrupan a los individuos en un mismo clúster según compartan entre ellos ciertas características.

Para la aplicación de estos patrones de dieta *a posteriori*, el investigador debe tomar decisiones, entre ellos la selección de las variables con las que se van a realizar los análisis. Estos análisis comprenden en la mayor parte de los casos un número considerablemente elevado de variables de dieta (grupos de alimentos, alimentos y/o nutrientes). Frente a los patrones *a priori* tienen la ventaja de representar de una manera mucho más completa un patrón de dieta completo. Sin embargo, la interpretación de los resultados en este tipo de análisis es mucho más complejo e incluso hay que tener en cuenta consideraciones más específicas como puede ser el ajuste de energía de las variables que se introducen en los análisis.

Los patrones más comúnmente encontrados se les asignan denominaciones similares, siendo las más frecuentes, patrones "prudentes", patrones "occidentalizados" o patrones "mediterráneos". Sin embargo, hay que tener presente que, aunque las etiquetas que se establecen a los patrones pueden ser similares, en la mayoría de las ocasiones reflejan diferentes grupos de alimentos/alimentos o diferente importancia de esa variable en este patrón. En general, el patrón "prudente" está caracterizado por componentes como las verduras, las frutas, las legumbres, el pescado y los cereales integrales y en el patrón "occidentalizado" los alimentos que tienen un mayor peso son las carnes rojas, cereales refinados y los productos lácteos grasos. Al igual que en el caso de los patrones desarrollados *a priori*, se ha establecido que los individuos que siguen un patrón de dieta "prudente" presentan un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares frente a los individuos que siguen patrones más "occidentalizados" o incluso, un menor riesgo de mortalidad por todas las causas[6].

Una de las ventajas fundamentales de esta metodología frente a los índices desarrollados mediante metodología *a priori* es que los criterios de clasificación de los componentes dietéticos son más objetivos y menos dependientes del investigador. Sin embargo, hay que tener presente que es el propio investigador el que elige los componentes con los que realizar el análisis tras el análisis estadístico el que selecciona los componentes a retener de cada uno de los patrones obtenidos. Por otra parte, también son muy específicos de la población de estudio y, por lo tanto, son poco extrapolables. Desde otra perspectiva, el hecho de que el análisis seleccione componentes dietéticos de forma independiente para construir un patrón de dieta, implica que no tienen por qué coincidir con un patrón completo relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar una enfermedad[4].

1.2 IMPORTANCIA DE LA EVOLUCIÓN DE LOS ÍNDICES DE CALIDAD DE LA DIETA

Debido al interés creciente del estudio de los patrones de dieta de forma completa, se han desarrollado numerosas herramientas para valorar diferentes patrones dietéticos. Con el objetivo de valorar la adhesión a un determinado patrón dietético o características particulares de la dieta son numerosos los índices que han sido desarrollados, aplicados y validados en diferentes poblaciones en los últimos años. Este auge en el desarrollo de los patrones de dieta ha supuesto una enorme variabilidad entre los mismos.

Por otra parte, la evolución del conocimiento científico de los diferentes grupos de alimentos, alimentos y nutrientes en relación con el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, así como diferentes parámetros de salud, hace que sea necesaria una actualización continua de numerosos conceptos a la hora de desarrollar este tipo de herramientas. La actualización de estos índices engloba aspectos relacionados con la selección de los componentes a incluir, así como los principales aspectos en relación con su metodología (sistemas y criterios de puntuación). El estudio detallado de estos criterios, así como su evolución, ha servido para

comprender los razonamientos de los autores al desarrollar y cuantificar algunos de estos conceptos.

Por otra parte, son numerosos los autores que han revisado el concepto de calidad de dieta o que han discutido los criterios que se deben de considerar en la evaluación de esta. En general, todas estas revisiones concluyen que deben estudiarse mejor las asociaciones entre la dieta y los factores de riesgo, enfermedades crónicas o la mortalidad, mediante patrones de dieta que consideren algún grupo de alimentos, alimentos, nutrientes u otros componentes de la dieta. También ponen de manifiesto que hay que tener cautela en la interpretación de los resultados de asociación entre índice o patrón de dieta con el riesgo de una determinada enfermedad debido a las diferencias en la definición de los índices en cuanto a los componentes incluidos y el sistema de puntuación.

El primer autor que realizó varias revisiones de índices de valoración de la calidad de la dieta fue Kant, estableciendo enormes diferencias en el concepto de calidad de dieta según los autores que desarrollaban cada uno de estos índices[5,7]. Posteriormente, otros autores han revisado con detalle diferentes subtipos de índices de calidad de la dieta, siendo una de las revisiones más destacadas la publicada por Waijers et al., en 2007, en la cual solo se analizaron un subtipo de índices de calidad de la dieta dentro de los que valoran recomendaciones dietéticas, los *Diet Quality Indexes*, DQI. Por otra parte, uno de los trabajos que engloban de manera más exhaustiva los diferentes tipos de índices de calidad de la dieta fue publicado en 2007[8]. Esta revisión incluyó tanto índices de calidad de la dieta basados en recomendaciones dietéticas (DQI y HEI) como índices basados en guías dietéticas de países e índices para valorar la adhesión al patrón de Dieta Mediterránea.

1.2.1 Tipos de índices de calidad de la dieta a priori

De forma global, los índices *a priori* son diseñados para valorar la adhesión a un patrón de dieta o a unas características particulares de la dieta. Se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Índices basados en recomendaciones y guías dietéticas de países.
- Índices basados en patrones dietéticos: dieta DASH y Dieta Mediterránea (DM).
- Índices basados en la valoración de la capacidad inflamatoria de la dieta y en el balance-estatus oxidativo individual.

A continuación, se expone una breve explicación del concepto de índices de calidad basados en cada una de las subcategorías anteriormente mencionadas.

1.2.1.1 Índices basados en recomendaciones y guías dietéticas de países

Los índices que se contemplan en este grupo han sido desde hace años los más estudiados y validados, estando muy relacionados con algunos de los objetivos nutricionales establecidos en el país en los que se desarrollan y aplican. Se incluyen en este grupo los que se basan en la recomendación de una dieta variada, prudente y saludable. Los subgrupos más importantes

engloban los índices de alimentación saludable (*Healthy Eating Index,* HEI), los índices de calidad de la dieta (*Diet Quality Index*, DQI), los indicadores de dieta saludables (*Healthy Diet Indicator,* HDI) y los índices de diversidad dietética (*Dietary Diversity Index*, DDI)[8]. Todos estos índices han experimentado numerosas modificaciones y adaptaciones relacionadas con la población en la que se desarrollaban y con la evolución del conocimiento científico.

Otro grupo de índices son los índices que se han desarrollado para valorar la adhesión a las guías dietéticas de países, pudiéndose englobar en dos grandes grupos: los basados en guías dietéticas americanas y los basados en guías de diferentes países europeos. Estos índices se caracterizan por su adaptación a las características de la población en la que se desarrollan y por las modificaciones en relación con los conocimientos dietéticos, y en consonancia con las actualizaciones de las guías dietéticas. Se caracterizan también por la inclusión de componentes específicos que deben ser limitados por su efecto perjudicial sobre la salud, en especial alimentos y nutrientes.

1.2.1.2 Índices basados en patrones dietéticos: dieta DASH y Dieta Mediterránea

Uno de los patrones más estudiados es el patrón dietético tipo DASH, *Dietary Approches to Stop Hypertension*. Este patrón de dieta está caracterizado por una alta ingesta de cereales integrales, verduras, hortalizas, frutas, legumbres, pescados y lácteos bajos en grasa. Son numerosos los estudios en los que se han desarrollado y aplicado diferentes índices basados en este tipo de patrón de dieta, estableciéndose que una alta adhesión a estos índices supondría un menor riesgo de padecer hipertensión arterial.

Los índices para valorar la Dieta Mediterránea (DM) tradicional son herramientas que se diseñaron para definir y cuantificar este tipo de patrón de dieta de una forma operativa[9]. Estos índices también han sido uno de los grupos más estudiados, mostrando asociaciones en relación con la protección frente al riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares[10], cáncer[11] o mortalidad total o mortalidad por causas específicas[12].

1.2.1.3 Índices basados en la valoración de la capacidad inflamatoria de la dieta y en el balance-estatus oxidativo individual

Una herramienta desarrollada recientemente es el índice inflamatorio de la dieta (*Dietary Inflammatory Index,* DDI), índice que valora de forma sencilla una aproximación a la capacidad inflamatoria de la dieta mediante la inclusión de diferentes componentes basados en una revisión exhaustiva de la literatura de más de 6.500 artículos en relación con el potencial antiinflamatorio y proinflamatorio de la dieta mediante varios biomarcadores (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α y proteína C-reactiva, PCR)[13]. Este instrumento ha sido ampliamente validado en relación con riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares y mentales. El meta-análisis publicado por Ramallal et al., en 2018[14], incluso lo ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas

Por otra parte, el potencial oxidativo de la dieta y su relación con el estrés oxidativo puede ser medido de forma individual a través de herramientas que se denominan Índices de Balance Oxidativo, IBO (*Oxidative Balance Scores,* OBSs). Los IBO tienen en cuenta tanto componentes (antioxidantes y prooxidantes) de diversa índole (dietéticos y también biomarcadores, factores de los estilos de vida y consumo de fármacos) que modifican el estatus oxidativo debido a su potencial efecto antioxidante o prooxidante.

1.2.2 Tipos de componentes incluidos en los índices de calidad de la dieta

A continuación se comentan brevemente los diferentes componentes que se incluyen en los índices de calidad de la dieta[15].

Grupos de alimentos y alimentos

La inclusión de componentes como grupos de alimentos y/o alimentos en los índices de calidad de la dieta es común a todos los índices si bien existen algunas particularidades según el índice. En el caso de los índices basados en recomendaciones dietéticas, se suelen incluir más frecuentemente verduras, hortalizas, cereales, frutas, carne y productos lácteos. En este caso, se valora de forma positiva la presencia de todos los componentes, excepto las carnes que se puntúan negativamente. En el caso de la leche y de los derivados lácteos, muchos índices los valoran de forma negativa por su alto contenido en grasa, o bien positivamente cuando consideran lácteos bajos en grasa.

En el caso de los índices de adhesión a la DM, los componentes incluidos son los alimentos de origen vegetal, verduras, hortalizas, frutas, frutos secos, cereales, legumbres, con valoración positiva, y el consumo de carnes y derivados cárnicos con valoración negativa. En el caso de los índices basados en guías dietéticas se produce una mayor variabilidad dependiendo de la guía dietética del país.

Nutrientes y criterios de calidad de la grasa

La inclusión de nutrientes como componentes es una característica de los índices que se basan en recomendaciones dietéticas, incluyéndose en mayor medida los ácidos grasos saturados, la grasa total, el colesterol, el sodio y las proteínas, es decir, los nutrientes más críticos y cuyo consumo debe ser moderado. Por otra parte, en los índices de DM no es común que se incluyan nutrientes, exceptuando los ratios de calidad de la grasa. Esto se debe a que en muchos países al no ser el aceite de oliva la grasa de consumo habitual se hace necesario considerar algún ratio de calidad para valorar el perfil lipídico. En el caso de los índices basados en guías dietéticas, al ser muy similares a los basados en recomendaciones dietéticas, también se incluyen nutrientes que se han asociado al desarrollo de enfermedades crónicas.

Factores relacionados con los estilos de vida

Los factores relacionados con los estilos de vida (FEV) son componentes que no suelen considerarse en la mayoría de los índices, ya que muchos autores consideran que este tipo de

componentes no influyen en la valoración de la calidad de la dieta. En contraposición, otros investigadores consideran que es básico tenerlos en cuenta ya que una dieta adecuada debe ir acompañada de un estilo de vida saludable.

En general, la mayor parte de los índices no incluyen este tipo de componentes, exceptuando los IBO, donde estos componentes son muy importantes para valorar el balance oxidativo

1.3 DIETA MEDITERRÁNEA

1.3.1 Concepto de Dieta Mediterránea

La Dieta Mediterránea (DM) es un modelo alimentario desarrollado en los países situados alrededor del Mar Mediterráneo y es considerado uno de los patrones dietéticos más saludables del planeta[16]. En numerosos estudios epidemiológicos se ha observado como los países mediterráneos gozan de tasas de morbilidad por enfermedades crónicas más bajas y una esperanza de vida más elevada.

Este patrón dietético se caracteriza por un alto consumo de alimentos de origen vegetal, entre los que destacan la ingesta de verduras, hortalizas, frutas frescas, frutos secos, legumbres y cereales preferiblemente en sus formas integrales. Este patrón también presenta un consumo importante de pescado, un menor consumo de huevos y lácteos (principalmente en forma de queso y yogur). El consumo de carnes es limitado y se acompaña de otros alimentos de origen vegetal. Una de las principales características de este patrón es el uso de aceite de oliva como principal grasa de consumo en la dieta y el consumo de vino tinto con moderación en las comidas[17].

1.3.2 Concepto de índice de adhesión a Dieta Mediterránea

Desde las últimas décadas, en especial, desde los años 70 el estudio de la Dieta Mediterránea ha avanzado considerablemente, siendo Ancel Keys el primer investigador que introdujo el concepto de DM para definir este patrón de dieta que se asoció con una reducción del riesgo de enfermedades, en especial, con las enfermedades cardiovasculares (“estudio de los siete países”). Sin embargo, no fue hasta 1995, cuando se definió una escala operativa para valorar la adhesión a este patrón de dieta mediante criterios estrictos y puntuaciones, obteniendo una medida unidimensional y de fácil aplicación[18].

Desde entonces, han surgido numerosas formas de definir el patrón de DM, como los índices derivados a partir de metodología *a priori* basados en descripciones generales o basados en guías dietéticas mediterráneas, y los derivados con metodología *a posteriori* o basándose en el consumo de alimentos y nutrientes de algunas poblaciones para establecer criterios. Sin embargo, los sistemas de puntuación *a priori* han sido y están siendo los más estudiados en la actualidad ya que simplifican la interpretación de los índices. De esta forma, se puede evaluar de forma relativamente sencilla la ingesta dietética de los grupos de alimentos y alimentos más relacionados con determinadas enfermedades[19].

Cabe destacar entre estos índices, el desarrollo de un índice por Sofi y cols. en 2013, mediante la realización de una revisión exhaustiva de la literatura[20]. Para la creación de esta herramienta, fueron incluidos los datos de la ingesta de los principales grupos de alimentos y alimentos de 26 estudios de cohortes, estudiando de forma detallada los puntos de corte de los principales grupos que se consideran en la DM. En este estudio quedó reflejado que existen enormes diferencias en cuanto a la descripción de cada componente incluido en el índice, estableciéndose incluso diferencias de más del doble en la cantidad de los alimentos consumidos. Este índice, denominado Literature based MEDLITE, posteriormente fue validado frente a otros índices que contemplaban muchos aspectos tanto de la dieta como de factores relacionados con los estilos de vida[21].

Sin embargo, incluso con respecto a los índices desarrollados mediante metodología *a priori,* el número de índices que han sido publicados es muy numeroso, como se reflejan en numerosas revisiones de la literatura científica[10,22]. Un aspecto importante es que, aunque en la mayor parte de los estudios en los que se desarrollan índices de DM se muestran asociaciones estadísticamente significativas con la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, el principal factor limitante respecto a las conclusiones de estos estudios es que la definición del índice que se ha utilizado es muy diferente entre unos estudios y otros, limitando por lo tanto, la comparación entre los mismos[9,23] Estas diferencias, quedan patentes en muchos estudios y podrían limitar la explicación de algunos de los mecanismos por los cuales este patrón de dieta es tan beneficioso, si bien, algunos componentes como el perfil de ácidos grasos o la alta ingesta de alimentos de origen vegetal, presentan compuestos que se han relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar enfermedades. Estas diferencias también se podrían traducir en variaciones a la hora de establecer recomendaciones en los estudios de intervención con DM.

En cuanto a la forma de agrupar las diferentes aspectos desde los cuales se puede de definir la DM, una clasificación interesante es la propuesta por Davis et al., en el año 2015[19]. Una de las definiciones se basa en los compuestos bioactivos. Desde este punto de vista, el patrón de DM presenta como característica el amplio rango de sustancias no nutritivas con numerosos beneficios para la salud, destacando, los flavonoides y los lignanos, por sus propiedades antioxidantes. Estos estudios incluyen las 6 subclases de flavonoides: flavones, flavanoles, flavonoles, flavanones, antocianidinas e isoflavonas. Otros estudios consideran la media de la ingesta estimada de polifenoles totales (incluyendo flavonoides y otro tipo de compuestos).

1.3.3 Papel de la Dieta Mediterránea en la prevención de las enfermedades crónicas

Todos los componentes descritos y que representan lo que conocemos como Dieta Mediterránea, constituyen uno de los modelos alimentarios más saludables que existe hoy en día. Numerosos estudios epidemiológicos han evidenciado que el seguimiento de este patrón dietético se relaciona con menores tasas de mortalidad y con una menor incidencia de diversas patologías crónicas, en especial, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares. Las revisiones sistemáticas y meta-análisis más recientes han concluido que el seguimiento de una

dieta tipo mediterránea, podría ser una buena estrategia tanto a nivel de prevención primaria como terciaria, en el tratamiento de la mayor parte de las enfermedades crónicas[11,24,25] .

A continuación, se exponen brevemente los efectos que presenta la adhesión a este patrón de dieta en relación con las principales enfermedades crónicas.

Dieta Mediterránea y enfermedad cardiovascular

La adhesión a este patrón de dieta podría ejercer un papel de prevención frente a las enfermedades cardiovasculares, pudiéndose considerar el patrón dietético *gold estándar* para la prevención de enfermedad cardiovascular como han demostrado numerosos estudios y de forma más concluyente el estudio PREDIMED[26]. Se considera que esta reducción del riesgo se debe en gran medida, al efecto sinérgico que ejercen los componentes de la dieta sobre la reducción del estado inflamatorio en el organismo. Se ha comprobado que los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo desempeñan un papel fundamental en la etiopatogenia de estas patologías. Por lo tanto, el seguimiento de una dieta de este tipo reduciría el riesgo de estas enfermedades actuando a nivel de la coagulación y de la respuesta inflamatoria.

Dieta Mediterránea y síndrome metabólico, diabetes y dislipemias

En relación con la hipertensión, se ha observado una correlación inversa entre la adhesión a la DM y la presión arterial. Esta relación también se ha observado con el síndrome metabólico. En un meta-análisis que incluyó 50 estudios con datos de 534.906 sujetos, se observó que una mayor adhesión a este patrón de dieta se asoció con una disminución de los valores de la circunferencia de la cintura, de la presión arterial, de los niveles de glucosa, de los triglicéridos, y de otros parámetros del perfil lipídico[27]. En estudios realizados en personas con diabetes, también se ha observado cómo este tipo de dieta mejora la glucosa basal, los niveles de hemoglobina glicosilada, y en general, todos los parámetros relacionados con el control glucémico, cuando se comparaban los sujetos que seguían una DM frente a los que seguían una dieta baja en hidratos de carbono[28].

Dieta Mediterránea y obesidad

En cuanto a la relación entre adhesión a la DM con la disminución o el mantenimiento del peso corporal, son múltiples las evidencias encontradas. En varios estudios de intervención se ha encontrado que una alta adhesión a este patrón de dieta resultaba favorable para la mejora de diversos parámetros cardiovasculares, el perfil lipídico, la presión arterial y la glucosa[29]. Además, una dieta especialmente rica en aceite de oliva virgen se asoció con una mayor disminución del peso en comparación con una dieta baja en grasa[30].

Esta justificación podría estar relacionada con el efecto de las adipoquinas ya que estarían involucradas en la regulación de la hipertensión arterial, la coagulación, la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y de la glucosa y el incremento de la oxidación de los ácidos grasos[31].

Dieta Mediterránea y cáncer

En numerosos estudios se ha constatado el efecto que tienen los factores ambientales en el desarrollo del cáncer. Una alta adhesión a la DM se ha relacionado con una reducción del riesgo de mortalidad en la cohorte EPIC de Grecia, después de realizar un seguimiento a más de 23.000 sujetos durante un tiempo de 8,5 años de media[32]. En general, la incidencia de la mayor parte de los cánceres del aparato digestivo podrían estar asociados a distintos factores de la dieta, ya que el seguimiento de un patrón de DM reduce el riesgo de desarrollar todos estos tipos de cáncer según un meta-análisis reciente sobre la relación entre la DM y el riesgo de desarrollar cáncer[11].

Una de las hipótesis sobre los efectos beneficiosos de este patrón de dieta se basa en el aporte de fitoquímicos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Esta dieta también tiene un efecto antiinflamatorio debido al perfil lipídico que presenta, ya que su composición es alta en ácidos grasos polinsaturados y monoinsaturados, lo que podría influir en la producción de prostaglandinas y leucotrienos, favoreciendo la formación de eicosanoides con efecto antiinflamatorio[33].

Dieta Mediterránea y enfermedades neurodegenerativas

Una de las relaciones mejor establecidas y que más se ha estudiado es la asociación entre este patrón de dieta con la prevención de enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo, demencias, depresiones y otros síndromes geriátricos. En un meta-análisis reciente que estudiaba la relación entre este patrón de dieta con el riesgo de desarrollar este tipo de patologías, se mostró cómo una alta adhesión a esta dieta reducía de manera significativa el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, deterioro cognitivo, demencias, enfermedad de Alzheimer y depresión[34]. En estudios de personas mayores de 65 años también se ha mostrado que una alta adhesión a esta dieta estaba relacionada con una ralentización del proceso de deterioro cognitivo con respecto a las personas que seguían dietas más occidentalizadas[35].

Los beneficios potenciales de este patrón de dieta estarían sujetos, en parte, a las propiedades de 2 componentes del aceite de oliva, el tirosol y el hidroxitirosol, ya que estos dos compuestos podrían actuar como agentes protectores frente a la toxicidad de la β-amiloide, lo que a su vez podría explicar el efecto de prevención frente al Alzheimer y la reducción del riesgo de desarrollar demencias.

1.3.4 La Dieta Mediterránea como patrón de dieta antioxidante

Numerosos estudios han relacionado los efectos de la DM con la reducción de la incidencia de las enfermedades crónicas. Los efectos beneficiosos de seguir este tipo de patrón dietético están claros, aunque algunos mecanismos de acción no están completamente establecidos. Algunos de los efectos principales de este patrón de dieta están relacionados con la ingesta de compuestos con gran capacidad antioxidante, como es el alto consumo de alimentos de origen vegetal, que son los alimentos que aportan gran parte de los antioxidantes de la dieta.

Se ha descrito una asociación inversa en relación con la mortalidad con respecto al consumo de grupos de alimentos ricos en compuestos bioactivos/antioxidantes, principalmente frutas, verduras, hortalizas y frutos secos, especialmente en personas que presentan factores de riesgo cardiovascular. Estos componentes de la DM son los que más contribuyen a la ingesta de antioxidantes. En un trabajo publicado por Dilis y Trichopoulou en 2010, se caracterizó el perfil de antioxidantes de los alimentos ingeridos por más de 28.000 sujetos[36]. Los alimentos que contribuían de forma más significativa al aporte de los principales componentes del perfil antioxidante dietético propuesto se muestran de forma resumida en la **Tabla 1.**

Tabla 1. Contribución de grupos de alimentos y alimentos a los principales componentes del perfil antioxidante dietético de una Dieta Mediterránea (DM) europea

Componentes del perfil antioxidante dietético	Grupos de alimentos y alimentos
Flavonas	Vino, pimiento, naranja, melón, perejil
Flavonoles	Cebolla, calabacín, espinaca, apio, tomate, uva, eneldo, perejil
Flavanonas	Cítricos, zumos de cítricos, tomate, vino
Flavanoles	Manzana, melocotón, uvas, lentejas, higos, té, cerveza, vino
Antocianidinas	Cereza, manzana, melocotón, berenjena, plátano, fresa, vino, vinagre
Isoflavonas	Legumbres
Proantocianidinas	Uvas, melocotón, pera, vino
Vitamina C	Naranja, pimiento, tomate
Vitamina E	Aceite de oliva, aceitunas, tomate
β-caroteno	Zanahorias, tomate, melón
Selenio	Pan, arroz, queso
TEAC	Naranja, tomate, pimiento, vino
TRAP	Naranja, tomate, pimiento, vino
FRAP	Naranja, tomate, pan, tomate, vino
ORAC	Manzana, naranja, patata, vino
Fenoles totales	Naranja, tomate, patata

Por lo tanto, entre los efectos beneficios del patrón de DM, cabe destacar el efecto antioxidante debido al aporte de verduras/ hortalizas, frutas, cereales integrales, aceite de oliva y vino tinto.

1.4 ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo, surge como resultado de un desequilibrio entre la producción de radicales libres y el sistema de defensa antioxidante. Los radicales libres estimulan el daño oxidativo de moléculas (lípidos, proteínas y ácidos nucleicos)[37]. A corto plazo, puede producirse estrés oxidativo por traumas, infecciones, lesiones por calor, toxinas y por un ejercicio físico intenso. En los tejidos lesionados se incrementa la producción de enzimas generadoras de radicales libres, se produce una activación de fagocitos, liberación de iones hierro y cobre o alteración de las cadenas de transporte de electrones de la fosforilación oxidativa, produciendo un exceso de especies de oxígeno reactivo (ROS). La iniciación, promoción y progresión del cáncer, así como los efectos secundarios de la radiación y la quimioterapia, se han relacionado con el desequilibrio entre ROS y el sistema de defensa antioxidante[38].

El estrés oxidativo se ha relacionado clásicamente con la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria, ciertos cánceres y con el proceso de envejecimiento. Actualmente se piensa que contribuye de forma significativa en todas las enfermedades inflamatorias (artritis, vasculitis, glomerulonefritis, lupus eritematoso, síndrome de enfermedades respiratorias en adultos), enfermedades isquémicas (enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal), hemocromatosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfisema por trasplante de órganos, úlceras gástricas, hipertensión y preeclampsia, trastorno neurológico (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, distrofia muscular), inducción y complicaciones de la diabetes mellitus, maculopatía, alcoholismo, enfermedades relacionadas con el tabaquismo y muchas otras[38]

1.4.1 Fuentes de radicales libres

Radicales libres

Un radical libre se define como un átomo o molécula que tiene uno o más electrones desapareados en su orbital externo. Los radicales libres son especies altamente reactivas y su vida media varía de pocos nanosegundos para la mayoría de los compuestos a segundos e incluso horas para los radicales más estables[39] .

Los radicales pueden formarse a partir de una especie no radical cuando pierde o gana un electrón, o por un proceso de fisión homolítica que sucede cuando se rompe un enlace covalente y cada uno de los electrones del enlace se va a cada átomo. Pueden dividirse en cuatro categorías dependiendo del átomo central (oxígeno, nitrógeno, cloruro o azufre).

Las ROS incluyen radicales de oxígeno como anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$), radicales hidróxilo ($HO^{\bullet}$), peroxilo ($ROO^{\bullet}$), alcoxilo ($RO^{\bullet}$) e hidroperoxilo ($HOO^{\bullet}$) y derivados no radicalarios de oxígeno como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ozono (O^3), y oxígeno singlete ($_1O^2$). Las especies de nitrógeno reactivo (RNS), incluyen óxido nítrico ($NO^{\bullet}$), poco reactivo y el peroxinitrito (ONOO). Las especies más reactivas son los radicales hidróxilo, el oxígeno singlete y el peroxinitrito con capacidad para dañar moléculas biológicas[40]. Los radicales ROS y RNS son producidos fisiológicamente durante los procesos metabólicos y especialmente en las reacciones de transporte de electrones y son responsables del estrés oxidativo en diferentes condiciones fisiopatológicas[39].

Los radicales libres se caracterizan por iniciar reacciones en cadena que se pueden dividir en tres fases: la fase de iniciación, la fase de propagación y la fase de terminación dando lugar a la oxidación de macromoléculas con el fin de alcanzar un estado estable[39].

Los radicales libres se producen de forma continua en cantidades moderadas en el interior de las células, como consecuencia de reacciones enzimáticas y no enzimáticas y, participan en importantes funciones biológicas. Las reacciones enzimáticas incluyen las implicadas en el proceso respiratorio, en la fagocitosis, en la síntesis de prostaglandinas, y en el sistema

citocromo P-450. Si alcanzan niveles elevados, provocan daños celulares de diversos tipos, con importante repercusión en la salud[39].

Los radicales libres pueden proceder de fuentes exógenas o endógenas. Las fuentes exógenas son de diversa naturaleza y de distintos orígenes. Las radiaciones ultravioleta y las ionizantes son fuentes de radicales libres por transferir su energía a componentes celulares como el agua. La luz visible puede causar fotólisis de los enlaces químicos y generar radicales libres. Los contaminantes atmosféricos, pesticidas, humo del tabaco, hidrocarburos aromáticos y metales pesados entre otros, y algunos grupos de fármacos, pueden poseer radicales libres de manera intrínseca como el humo del tabaco, o bien generarlos a través del metabolismo celular y de los procesos relacionados con éste[41].Otras fuentes exógenas serían los compuestos de naturaleza oxidante ingeridos con la dieta como determinados aditivos, bebidas alcohólicas, o radicales libres (peróxidos lipídicos) producidos por oxidación de grasas y aceites de origen animal y vegetal en los procesos tecnológicos y culinarios.

Las fuentes endógenas corresponden a los radicales libres generados mediante los sistemas enzimáticos presentes en los diversos compartimentos celulares. Las mitocondrias, presentes en todas las células aerobias, son la fuente biológica más importante de anión superóxido; el cual puede reaccionar con la enzima SOD y generar peróxido de hidrógeno o con el óxido nítrico y dar lugar a peroxinitrito[40]. En la membrana celular por acción de enzimas oxidasas se generan radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, oxígeno singlete y ácido hipocloroso (HClO)[42]. Además, otras enzimas oxidasas como la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa produce ROS durante la síntesis de leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas[42]. En el retículo endoplasmático también se producen radicales por la autooxidación de la flavoproteína citocromo P-450 reductasa y el citocromo P-450. En el citoplasma se encuentran enzimas oxidasas que generan ROS[43], y pequeñas moléculas solubles, como catecolaminas, flavinas, tioles, quinonas y difenoles, que mediante procesos de autooxidación reducen el oxígeno generando anión superoxido ($O_2^{\bullet-}$)[44]. Este proceso comienza o se acelera en presencia de metales de transición.

Efectos nocivos de los radicales libres

La formación de radicales libres en los sistemas biológicos es continua. Muchos de los radicales son fundamentales para la actividad celular normal, facilitando determinadas funciones entre ellas, las defensivas (fagocitosis), vasodilatadoras, regulación de diversos enzimas, participación en sistemas de transducción de señales, diferenciación celular y procesos de apoptosis. Sin embargo, la excesiva producción de radicales libres o el deterioro de los sistemas de defensa hace que estos sean perjudiciales.

La acumulación de radicales libres en el organismo puede provocar daños en la estructura y en la función celular mediante la degradación oxidativa de los lípidos, de las proteínas y del ADN que dan como resultado una lesión celular.

Daño oxidativo a proteínas. Los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina cisteína y metionina) son los más susceptibles a la oxidación y muy especialmente los aminoácidos

azufrados cisteína y metionina que poseen grupos tiol. La magnitud del daño dependerá de la función de los aminoácidos oxidados en la proteína. La oxidación genera entrecruzamiento de cadenas peptídicas, agregación, susceptibilidad a la proteólisis y consecuentemente fragmentación y formación de grupos carbonilo; todo lo cual produce una modificación de la función biológica por perdida de la actividad catalítica o de la integridad de la membrana[45].

Daño oxidativo de lípidos. Los lípidos, sobre todo los ácidos grasos poliinsaturados, son las biomoléculas más susceptibles de ser atacadas por los radicales libres. Los RL inician y causan la peroxidación de los lípidos (triglicéridos, fosfolípidos, lipoproteínas), particularmente aquellos que componen las membranas celulares. Es un proceso radicalario autocatalitico que trascurre en tres etapas: iniciación, propagación y terminación[46]. Las lipoproteínas LDL son oxidadas por radicales libres, y las LDL oxidadas activan a los macrófagos que la fagocitan y se convierten en células espumosas que constituyen el núcleo de la placa ateromatosa[47,48].

Daño del ADN. La molécula de ADN está expuesta a lesiones a nivel molecular seguidas de procesos fisiológicos de reparación. La modificación de las bases púricas y pirimidínicas debidas a la rotura de las cadenas polipeptídicas o a la hidroxilación de las bases nitrogenadas, da lugar a la formación de cadenas cruzadas de ADN o de ADN y proteínas; también pueden modificar la cromatina con graves consecuencias en el desarrollo de mutagénesis y carcinogénesis o de perdida de la expresión del gen lesionado[49].

1.4.2 Mecanismos de acción antioxidante

Los antioxidantes pueden prevenir o retardar la oxidación de un sustrato biológico, y en algunos casos revertir el daño oxidativo de las moléculas afectadas. Los mecanismos de acción antioxidante pueden clasificarse en 4 grandes grupos:

Los antioxidantes pueden interaccionar directamente con las especies reactivas, mediante un proceso denominado *scavenger*. Esto supone una estabilización a través de la sesión de un electrón a las especies reactivas, mecanismo conocido como SET (*single electron transfer*). Al ceder el antioxidante el electrón, se convierte en un radical de baja o nula reactividad. La estabilización puede también llevarse a cabo por transferencia de un átomo de hidrógeno. Este mecanismo se denomina HAT (*hidrogen atom transfer*). Los antioxidantes no enzimáticos procedentes de la dieta (compuestos fenólicos, tocoferoles, ácido ascórbico) o sintetizados en el organismo (glutatión, melatonina, ácido úrico) son los que actúan mediante estos dos mecanismos SET y/o HAT. Estos mecanismos previenen el inicio y/o la propagación de procesos oxidativos que afectan a sustratos biológicos[50].

Los antioxidantes pueden actuar inhibiendo la formación de enzimas prooxidantes por inhibición de la expresión, la síntesis o la actividad de las enzimas implicadas en la formación de especies reactivas como xantina oxidasa (XO), mieloperoxidasa (MPO), NADP-oxidasa (NOX), óxido nítrico sintasa (NOS). Este mecanismo se ha observado con ciertos compuestos fenólicos, ácido fólico, antiinflamatorios no esteroideos, etc[39].

El hierro y el cobre en su estado reducido tienen la capacidad de a partir del peróxido de hidrógeno formar radicales superóxido (reacción de Fenton). Las moléculas capaces de quelar estos minerales inhiben la actividad redox de estos. Algunos ejemplos son los péptidos y proteínas como ferritina y ceruloplasmina y los compuestos fenólicos, entre otros[40].

El organismo sintetiza enzimas cuya finalidad es remover las especies reactivas especialmente los ROS y así disminuir el estado redox celular. Destacan las superóxido dismutasas (SOD), catalasas (CAT), glutatión peroxidasas (GPox), glutatión reductasa, glutatión S-transferasa (GST) y sulfoxi-metionina-reductasa. Ciertos compuestos presentes en la dieta como polifenoles, isotiocianatos y curcuminoides inducen la expresión de genes que codifican la síntesis de algunas de estas enzimas. Estos compuestos son también conocidos como inductores de enzimas de bio-transformación del tipo fase II, es decir las enzimas que conjugan xenobióticos electrófilos.

1.4.3 Sistemas de defensa antioxidante

Los sistemas de defensa antioxidante del organismo funcionan de forma coordinada protegiendo la homeostasis celular de la alteración oxidativa producida por los radicales libres y otras especies reactivas.

Existen sistemas de defensa antioxidante primarios o preventivos y sistemas de defensa secundarios o rompedores de cadena. Los primarios actúan con los ROS disminuyendo la velocidad de reacción radicalaria y los secundarios, atrapan los radicales propagadores, y detienen su efecto nocivo.

Los sistemas de defensa antioxidante del organismo pueden ser endógenos, de naturaleza enzimática y no enzimática y los exógenos, procedentes de la dieta.

1.4.3.1 Sistemas de defensa antioxidante del organismo

Los enzimas antioxidantes junto con las moléculas endógenas glutatión, ácido úrico y coenzima Q constituyen la primera defensa contra los radicales libres. El sistema enzimático está integrado por tres enzimas superóxido dismutasas (SOD), primera defensa enzimática que presenta la célula frente a la producción del anión superóxido; pueden ser intra y extracelulares y poseen un átomo de cobre esencial para la actividad catalítica y de zinc para la estabilidad, y algunas requieren manganeso. La catalasa (CAT) es una hemoproteína que funciona de forma complementaria con la SOD y la glutatión peroxidasa (GPx). Otras, no propiamente enzimas antioxidantes, glutatión reductasa (GR) dependiente del selenio, glutatión-S-transferasa y la glutamil cisteinil sintetasa (GST), colaboran indirectamente con la GPx, regulando el *pool* intracelular de glutatión reducido (GSH), uno de los principales antioxidantes no enzimáticos. Las enzimas de la familia de las paraoxonasas (PON), protegen a la LDL y modulan el daño oxidativo y existen peroxidasas con afinidad por el H_2O_2, como la peroxirredoxina[39].

Existen proteínas capaces de enlazar metales como el hierro y cobre, ambos catalizadores de las reacciones radicalarias, entre las que se encuentran la ferritina y transferrina, encargadas de

mantener bajas concentraciones intra y extracelulares de hierro libre. La albúmina transporta cobre en el plasma y es capaz de inhibir la formación de radicales hidroxilo en sistemas que poseen H_2O_2 y cobre y la ceruloplasmina transportadora de iones cobre es además capaz de oxidar el Fe^{+2} a Fe^{+3}, evitando que el Fe^{+2} pueda catalizar reacciones generadores de radicales libres[39].

Las moléculas endógenas glutatión, ácido úrico y coenzima Q presentes en los espacios extracelulares, sangre y fluidos corporales, actúan como primeras barreras de defensa. El tripéptido glutatión (GSH) constituye el tiol de bajo Pm más abundante de las células de mamíferos; posee potentes propiedades antioxidantes, manteniendo la homeostasis redox intracelular debido al grupo tiol de la cisteína que sirve como sustrato de las enzimas GPx[39]. En condiciones fisiológicas, GSH está en un equilibrio dinámico con GSSG. Sin embargo, en situaciones de estrés oxidativo, GSH actúa con la GPx para eliminar eficazmente el H_2O_2 intracelular u otros peróxidos orgánicos, oxidándose a GSSG, o reaccionando con los radicales libres superóxido, hidróxilo y alcoxilo donando un átomo de hidrógeno e incluso, reaccionando con grupos electrófilos para formar aductos covalentes mediante reacciones catalizadas por transferasas. Los fluidos corporales, bilis, filtrado glomerular, plasma, y cubierta de las células epiteliales, también contienen GSH[51]. El glutatión es además un importante regenerador de las vitaminas antioxidantes E y C[52].

1.4.3.2 Antioxidantes de la dieta

La mejora de la defensa antioxidante o el mantenimiento de una defensa antioxidante óptima disminuye el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas y ralentiza el proceso de envejecimiento[53]. Esta situación de mayor potencial antioxidante implica un aumento de la ingesta de alimentos de origen vegetal ricos en compuestos antioxidantes. Las vitaminas (C, E y A), compuestos fenólicos y carotenoides[54] son los principales grupos de antioxidantes presentes en alimentos vegetales. Algunos estudios han relacionado el papel de estos compuestos bioactivos con la salud, aportando suficientes evidencias sobre el papel de los antioxidantes en la prevención de enfermedades.

La alta adhesión al patrón de la DM, que se caracteriza por el consumo de una amplia variedad de verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, vino tinto, zumos de cítricos y otras bebidas, hacen que este tipo de patrón dietético sea uno de los que aporten potencialmente mayor cantidad de estos compuestos.

La vitamina C o ácido ascórbico es una molécula hidrosoluble y un potente agente reductor, capaz de reducir la mayoría de los radicales ROS y RNS. Se encuentra en la mayor parte de los sistemas biológicos intra e intercelularmente. Es el antioxidante con mayor efecto protector frente a la peroxidación lipídica en el plasma; el anión ascorbato (AH^-) es la forma predominante a pH fisiológico y actúa reduciendo los radicales superóxido, hidróxilo y los hidroperóxidos lipídicos, transformándose en deshidroascorbato (A). Los productos de oxidación de la vitamina C son

regenerados de forma rápida *in vivo* por glutatión, nicotinamida adenindinucleotido (NADH) y nicotinamida adenindinucleotido-fosfato (NADPH)[39].

La vitamina C actúa también regenerando el α-tocoferol y, por lo tanto, participa en el mecanismo protector contra la peroxidación lipídica[55]. Si la vitamina C se agota otros antioxidantes endógenos como ácido úrico y proteínas con grupos tiol, pueden reducir el radical α-tocoferilo, pero de forma menos eficiente.

La vitamina C se encuentra en alimentos de origen vegetal, frutas y hortalizas. Destacan por su contenido las hortalizas de la familia de las crucíferas (coles, coliflor, berro), pimientos, espinacas, tomate y de las frutas, los cítricos (naranja, mandarina, limón y pomelo), las fresas, kiwi, papaya, guayaba, mango y melón.

La capacidad secuestrante de radicales de la vitamina C se ha demostrado *in vitro* para la reducción de LDL oxidadas, implicadas en el desarrollo de la aterosclerosis; sin embargo, existe gran controversia en los ensayos *in vivo*. Hay estudios que indican que la concentración de vitamina C en sangre es un indicador de riesgo vascular y que el proceso inflamatorio producido durante el desarrollo de la aterosclerosis es inhibido por una ingesta adecuada de vitamina C, que previene la agregación plaquetaria y la adhesión plaquetaria. Asimismo, inhibe la oxidación de las LDL y consecuentemente la captación de dichas LDL oxidadas por los macrófagos.

El mecanismo de acción postulado es que la vitamina C es un atrapador de radicales libres, mejora la biodisponibilidad de óxido nítrico al inducir a la óxido nítrico sintasa o al incrementar el cofactor tetrahidrobiopterina, para activar la óxido nítrico sintasa.

La vitamina C ha sido estudiada en el tratamiento del cáncer con cistostáticos. Se cree que estimula el sistema inmune, inhibe la formación de nitrosaminas y bloquea la activación metabólica de los carcinógenos. Sin embargo, las células tumorales parecen necesitar de ácido ascórbico y compiten con células sanas por este nutriente, presumiblemente para defenderse de la amenaza oxidativa, ya que los tumores tratados con vitamina C se vuelven más resistentes al daño oxidativo.

La vitamina E contienen cuatro tocoferoles (α, β, γ y δ tocoferol) y cuatro tocotrienoles (α, β, γ y δ tocotrienol). El α-tocoferol es el más abundante en el plasma y el de mayor actividad biológica y por tanto el principal miembro del “complejo vitamínico E”.

La vitamina E (α-tocoferol), actúa como un potente antioxidante lipofílico y supresor del daño oxidativo de ácidos grasos poliinsaturados presentes en lipoproteínas, membranas biológicas, y tejidos, mediante la eliminación de radicales libres como el radical peróxido. *In vivo,* la acción de la vitamina E es más limitada en la eliminación eficiente de los radicales alcóxilo, hidróxilo, dióxido de nitrógeno, tiol y de los oxidantes no radicalarios, hipoclorito, oxígeno singlete y ozono[56]. La vitamina E protege a la membrana celular, así como a diversas membranas subcelulares de los efectos de la peroxidación lipídica.

Las fuentes alimentarias de vitamina E son los aceites vegetales (girasol, colza, soja oliva) y productos elaborados con estos aceites, mahonesas y margarinas; frutos secos (nueces, almendras, avellanas, pistachos, piñones, cacahuetes), pipas de girasol, germen de trigo.

Los requerimientos de vitamina E dependerán del nivel de agentes oxidantes, fundamentalmente ROS, cantidad de grasa poliinsaturada de la dieta y presencia de otros sistemas antioxidantes como glutatión peroxidasa, ceruloplasmina y ácido ascórbico. A nivel *in vivo e in vitro*, se observa una clara sinergia con la vitamina C para aumentar la capacidad antioxidante de la vitamina E como captador de radicales peroxilo e inhibidor de la peroxidación lipídica[56].

El α-tocoferol se ha ensayado en la prevención y/o tratamiento de cáncer y enfermedades que afectan al sistema nervioso central, sistema inmune y al sistema cardiovascular entre otras y existen pruebas más sólidas del papel beneficioso del α-tocoferol en la función neurológica y en el cáncer[57].

Los carotenoides son estructuralmente un grupo muy diverso de pigmentos naturales con estructura isoprenoide, constituidos generalmente por 8 unidades de isopreno, formando una larga cadena de polieno que puede contener de 2 a 15 dobles enlaces conjugados, lo que permite configuraciones *cis* y *trans*. Son importantes constituyentes de las membranas de los cloroplastos, orgánulos responsables de la fotosíntesis de plantas superiores, musgos, helechos y algas. Sin embargo, no pueden ser sintetizadas por los seres humanos ni por los animales.

Más de 700 carotenoides han sido identificados, 50 de ellos son constituyentes de la dieta, mientras que solo alrededor de 20 se encuentran en la sangre y tejidos. Según su estructura química, se clasifican en carotenos y xantofilas. Los más representativos en el plasma son el β-caroteno, α-caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, β-cryptoxantina, α-criptoxantina, y-caroteno, δ-caroteno, neurosporeno, fitoflueno y fitoeno[58]

Son compuestos lipofílicos que se encuentran en el tejido adiposo, en las lipoproteínas y en el interior de las membranas celulares. Las xantofilas, luteína y zeoxantina, son los pigmentos más polares; se orientan perpendiculares a la superficie de la membrana, exhibiendo sus partes hidrófilas en el medio acuoso[59].

Los carotenos, especialmente el β y α-caroteno, zeaxantina, β-criptoxantina y licopeno son desactivadores muy eficientes del oxígeno singlete y neutralizadores de otras especies de oxígeno reactivas. Los mecanismos moleculares de estas reacciones no son aún bien conocidos, y se postula que podría deberse a la formación de aductos, a la transferencia de electrones o a la abstracción del hidrógeno alílico[60]. Los carotenoides son considerados tanto *in vitro* como *in vivo* los más potentes inhibidores o desactivadores del oxígeno singlete por procedimientos tanto físicos como químicos[61]. Los alimentos con mayor contenido en β-caroteno son la sandía, melocotón, mandarina, naranja, ciruela, albaricoque y entre las hortalizas, la acelga, berro, col, endibia, espinaca, grelos, lechuga romana, lechuga roja, boniato, calabaza, zanahoria, pimiento rojo y puerro.

En 1992, se demostró que el β-caroteno y el α-tocoferol pueden actuar como antioxidantes sinérgicos en las membranas biológicas inhibiendo la peroxidación lipídica[62]. Asimismo, la zeaxantina y el α-tocoferol proporcionan una protección sinérgica frente a la peroxidación lipídica fotosensibilizada debida al oxígeno singlete y los radicales libres[63]. La cooperación entre el ácido ascórbico (hidrófilo) y el α-tocoferol y β-caroteno (hidrofóbicos), también conduce a la protección celular sinérgica contra diferentes RNS. La vitamina E también actúa protegiendo los dobles enlaces de la estructura isoprenoide de los carotenos.

El licopeno es el carotenoide de mayor actividad antioxidante *in vitro*. Muestra mayor capacidad que el β-caroteno para inactivar al oxígeno singlete, atrapar los radicales peroxilo, inhibir la oxidación del ADN, inhibir la peroxidación lipídica y, en algunos estudios inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)[64–66] Se encuentra en las frutas, sandía, pomelo, albaricoque, guayaba, papaya, arándanos y frutos rojos, y tomate.

La luteína y la zeoxantina se acumulan selectivamente en el centro de la retina y en menor medida en otros tejidos del organismo. Secuestran los ROS inducidos fotoquímicamente, atenuando la aberración cromática[67].

Luteína + zeaxantina se determinan conjuntamente. Destacan en las hortalizas de hoja verde, acelgas, berros, espinacas, grelos, lechuga romana y lechuga roja, en la familia de las brasicas, brócoli, coles de Bruselas, col kale y en otras hortalizas como calabaza y puerros.

El ácido fólico ejerce directa o indirectamente efectos antioxidantes mejorando los sistemas antioxidantes de defensa celular. Aumenta la relación glutatión reducido/glutatión oxidado (GSH/GSSG) y reduce la nitración proteica (marcador de estrés oxidativo). Los estudios en ratas con deficiencia en ácido fólico muestran un aumento de la peroxidación lipídica y una disminución de las defensas antioxidantes celulares. El ácido fólico interactúa con la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y favorece la generación de óxido nítrico en lugar de radicales libres de oxígeno[68]

Las hortalizas, son las principales fuentes de ácido fólico: destacan las de hoja verde como acelgas, espinacas, grelos, endibia y coles y entre las legumbres los garbanzos, lentejas, judías y guisantes. Las frutas como naranja, melón plátano y aguacate y los frutos secos, almendra y avellana, y el hígado, son también fuente de ácido fólico.

La vitamina D actúa aumentando la expresión de la proteína denominada factor nuclear eritroide 2 (Nfr2). Este, es un factor de transcripción sensible al estrés producido por los ROS y actúa mediante la activación de muchos genes que codifican enzimas antioxidantes. La vitamina D también aumenta la expresión de la proteína Klotho que ejerce una acción reguladora de la expresión de enzimas antioxidantes, modulando el estrés oxidativo y actuando a nivel del envejecimiento[69].

El selenio es un cofactor de la glutatión peroxidasa, enzima que actúa reduciendo el H_2O_2 y los hidroperóxidos lipídicos celulares por oxidación del glutatión, así como los hidroperóxidos

procedentes de los fosfolípidos y colesterol. La glutatión reductasa también es seleno-dependiente y es responsable de mantener una ratio elevada de glutatión reducido/glutatión oxidado[70], y es también cofactor de las tioredoxina reductasas que actúan protegiendo del daño oxidativo y regenerando la forma oxidada de la vitamina C[71]. Los alimentos de origen animal, pescado y mariscos, la carne y las vísceras y entre los de origen vegetal las legumbres, frutos secos y cereales, destacan por su contenido en selenio.

El zinc actúa como cofactor de más de 300 enzimas y de 2000 factores de transcripción, algunos de los cuales están implicados en el funcionamiento de los sistemas de defensa antioxidante. Es un componente esencial de la SOD, regula la GPx e induce la síntesis de metalotioneinas, proteínas que actúan reduciendo radicales hidróxilo y secuestrando ROS, e inhibe la NADPH-oxidasa, una enzima prooxidante[72].

El zinc se encuentra principalmente en alimentos de origen animal, destacando los crustáceos, moluscos y el cordero; también se encuentran, aunque en menor contenido en el cerdo, pollo y derivados lácteos, así como en los cereales integrales.

Los glucosinolatos son metabolitos secundarios de las hortalizas del género *Brassica* (familia *Brassicaceae* o *Cruciferae*). La coliflor, col, coles de Bruselas, brócoli, mostaza, nabo colinabo, etc., son los vegetales más ricos en glucosinolatos.

Los glucosinolatos, son compuestos azufrados, constituidos por un grupo β-D-tiogluconato, un grupo oxima sulfonado y una cadena lateral (R) con grupos arilo, alquilo o indolilo. Se han identificado alrededor de 130 aglicones agrupados en 10 grupos dependiendo de la cadena lateral[73]. La ruptura celular de los vegetales (cortado, triturado o masticado) libera la enzima mirosinasa que hidroliza los glucosinolatos y genera isotiocianatos, tiocianatos, e índoles, moléculas biológicamente activas. La microbiota intestinal puede también liberar la enzima mirosinasa. Este grupo de compuestos se ha estudiado ampliamente por su potencial efecto protector del cáncer, como el de pulmón, mama, colon, recto y próstata. Los mecanismos anticancerígenos plantean grandes lagunas pero los estudios con carcinógenos químicos han mostrado el bloqueo de la iniciación de tumores en una variedad de tejidos por ej., hígado, colon, páncreas, glándulas mamarias, etc.

Los compuestos fenólicos son productos secundarios del metabolismo de las plantas ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Constituyen un grupo muy heterogéneo que va de simples fenoles a moléculas complejas como los taninos. Los ácidos fenólicos, los flavonoides, estilbenos y lignanos, son los polifenoles más abundantes en las plantas; de ellos, los flavonoides y los ácidos fenólicos constituyen respectivamente el 60 y 30% del total de polifenoles ingeridos en la dieta. Las subclases principales de flavonoides son las flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, antocianidinas, isoflavonas[74]. Se encuentran principalmente en forma de glicósidos o ésteres (solubles en agua) y ocasionalmente como aglicones.

Los flavonoides inhiben *in vitro* las enzimas responsables de la producción de aniones superóxido, como la xantina oxidasa y la proteína quinasa C. También inhiben la ciclooxigenasa,

la lipoxigenasa, la monooxigenasa microsómica, la glutatión S-transferasa, la succinoxidasa mitocondrial y la NADH oxidasa, enzimas implicadas en la generación de especies reactivas de oxígeno. Diversos flavonoides quelan eficientemente los metales traza, que juegan un papel importante en el metabolismo del oxígeno potenciando la formación de especies de oxígeno reactivo[75]. Además, los flavonoides tienen la capacidad de capturar especies de oxígeno reactivo y de regular o proteger las defensas antioxidantes[39].

En las dos últimas décadas se han investigado los potenciales efectos para la salud de los flavonoides, como las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas, antiobesidad, antialérgicas y antidiabéticas[76] aunque los estudios de disponibilidad han mostrado una baja absorción y baja concentración plasmática.

Los estudios epidemiológicos relacionan un descenso de las enfermedades crónicas en individuos con un alto consumo de alimentos ricos en compuestos fenólicos. Sin embargo aún se conoce poco sobre las actividades biológicas de los compuestos bioactivos[77].

1.4.4 Capacidad antioxidante de alimentos y muestras biológicas

1.4.4.1 Concepto de Capacidad Antioxidante Total (CAT) y limitaciones

La evaluación de la CAT de los alimentos ha recibido gran atención en los últimos años, ya que considera la capacidad antioxidante de los compuestos individuales y sus posibles interacciones, sinergias y reacciones redox, y pueden relacionarse con el potencial de protección que tiene la dieta frente a determinados cánceres o procesos inflamatorios

El concepto de “capacidad antioxidante total” (CAT) tuvo un origen químico. La utilización de este concepto en sistemas biológicos genera limitaciones, por lo que su aplicación en las condiciones *in vivo* tiene restricciones[78]. Para estudios de investigación es muy útil tener un método adecuado que cuantifique de forma rápida la eficacia antioxidante en la prevención de enfermedades. Pero, el conocimiento de la defensa antioxidante enzimática limita su utilización.

La capacidad antioxidante mide las moléculas redox presentes en alimentos y sistemas biológicos capaces de eliminar radicales libres y moléculas oxidantes no radicalarias. Este concepto proporciona una imagen más amplia que la medida de los antioxidantes individuales presentes en una muestra biológica, al considerar efectos aditivos y sinérgicos de todos los antioxidantes, por lo que puede ser más útil para estudiar globalmente el potencial antioxidante. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones que presenta la medida de la CAT, en los últimos años se está aplicado el concepto de la CAT en sistemas biológicos.

Keith y Ingold desarrollaron el método TRAP para medir globalmente los antioxidantes de fluidos biológicos y demostraron que el urato, tocoferol y ascorbato son las moléculas que más contribuyen a los valores de TRAP, pero que la contribución de los tres compuestos combinados es de solo un 27-43% del TRAP, por lo que otros compuestos presentes en el plasma, probablemente proteínas (albúmina) también contribuyen a la capacidad antioxidante determinada[79]. De este hecho se deduce, que los ensayos TAC no miden la capacidad

antioxidante total en muestras biológicas ya que predominantemente miden moléculas de bajo peso molecular, excluyendo la contribución de las enzimas antioxidantes y de proteínas que enlazan elementos metálicos.

Los fluidos biológicos contienen numerosos compuestos con actividad antioxidante como urato, ascorbato, bilirrubina y grupos tioles y algunos polifenoles en la fase acuosa y α-tocoferol, carotenoides y algunos polifenoles en la fase lipídica. La valoración de la defensa antioxidante incluye la medida de cada uno de estos compuestos y de algunos otros que se encuentran en menores concentraciones, lo que supone tiempo, costo y en algunos casos limitaciones para su determinación. En fluidos biológicos puede hablarse de capacidad antioxidante pero nunca de capacidad antioxidante total, como ocurre en el caso de los ensayos *in vitro*[80].

Diversos estudios han demostrado la capacidad de la dieta para modular la CAT del plasma de sujetos tras el consumo de alimentos ricos en antioxidantes. Los primeros estudios de intervención en los que se determinó la CAT antes y después de la ingestión de té y vino tinto fueron llevados a cabo por Serafini et al., (1994) y por Maxwell et al., (1994), y demostraron el incremento de CAT en plasma tras la ingesta; posteriormente fue observado este incremento con el consumo de zumos de frutas, cebolla, lechuga, chocolate y miel[81]. Los ensayos de CAT en fluidos biológicos han demostrado frecuentemente que los valores descienden en condiciones de estrés oxidativo e incrementan con la administración de antioxidantes[82]. Estos hallazgos coinciden con algunas limitaciones observadas como que, a veces, la correlación de los métodos de determinación de CAT es baja debido a que algunos antioxidantes reaccionan de forma diferente en cada ensayo; por ejemplo, los grupos tioles de las proteínas no son detectados por algunos métodos[83]. Por ello, es necesario aplicar diferentes métodos de medida de la CAT. La capacidad antioxidante total de una solución dependerá del sustrato oxidable; *in vivo,* se producen oxidantes muy diversos, y la capacidad antioxidante de un fluido biológico probablemente sea distinta para cada uno de estos. Otras limitaciones serían que en los fluidos biológicos, el urato es el principal contribuyente a la CAT de la mayoría de los ensayos (> del 50% de la CAT) sin embargo, es probable que su actividad antioxidante *in vivo* sea limitada[81]. Por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal a menudo tienen un aumento de la CAT como resultado del aumento de urato.

Por tanto, la medida del CAT podría ofrecer una idea engañosa de la defensa antioxidante, por lo que la realidad solo se revela si se determinan los antioxidantes individualmente. Existe un gran número de publicaciones en las que no se detecta el efecto entre la intervención dietética y los valores CAT[80]. No obstante, el conocimiento de las limitaciones de estas metodologías, permiten llevar a cabo una mejor interpretación de los resultados en aquellos estudios en que son utilizadas y teniendo en cuenta que son requeridos otros marcadores individuales o incluso biomarcadores.

El consumo humano de alimentos ricos en flavonoides ha mostrado un incremento de la capacidad antioxidante del plasma lo que lleva a la hipótesis de que los flavonoides de la dieta juegan un papel importante como antioxidantes *in vivo* y que esto reduce el riesgo del desarrollo

de una enfermedad crónica. Sin embargo, los flavonoides alcanzan concentraciones en plasma muy bajas (µmolares) y la mayoría son metabolizados "*in vivo".* Además, las frutas y las verduras contienen además de flavonoides, macro y micronutrientes, que directamente, o a través de su metabolismo pueden afectar a la CAT del plasma[80]. Existe la hipótesis de que el aumento de la CAT plasmática observado tras el consumo de alimentos ricos en flavonoides pudiera ser debido no a los flavonoides sino al ácido úrico resultante del metabolismo de la fructosa[84].

Por lo anteriormente expuesto se deduce que la utilización de los métodos CAT como indicadores únicos del estrés oxidativo en fluidos biológicos pueden ser inadecuados por lo que se conseguiría una aproximación mayor usando medidas de antioxidantes individuales, marcadores del estrés oxidativo y al menos uno de los ensayos CAT.

1.4.4.2 Métodos de valoración de la Capacidad Antioxidante Total (CAT)

La CAT tiene en cuenta la actividad antioxidante de compuestos individuales en alimentos o muestras biológicas, así como sus potenciales interacciones sinérgicas o redox. Se han desarrollado diversos métodos para valorar la CAT de alimentos y muestras biológicas que difieren químicamente en las diferentes formas de generar radicales y/o moléculas diana y de la forma en que se determina el punto final de la reacción. Los métodos más comúnmente aplicados son: total Radical-trapping Antioxidant (TRAP), propuesto por Wayner et al., (1985)[79], ferric reducing-antioxidant (FRAP)[85], trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC)y el oxygen radical absorbance capacity (ORAC) desarrollado por Cao et al. (1993)[86].

El método ORAC consiste en medir la disminución de la fluorescencia de una proteína (fluoresceína) como resultado de la pérdida de su conformación cuando sufre un daño oxidativo causado por una fuente de radicales peróxido producidos por el iniciador de oxidación, AAPH (2,2'-azobis (2-amidinopropano). El método mide la capacidad de los antioxidantes de la muestra para proteger la proteína del daño oxidativo. La medida se realiza por fluorescencia. Este mismo principio es utilizado por el método TRAP, se generan radicales peróxido a partir de azo-compuestos, pero en lugar de medir la perdida de fluorescencia, se mide el oxígeno consumido durante la reacción.

El método de FRAP, se basa en la reducción del complejo Fe^{3+}-TPTZ (hierro-tripiridiltriazina), a Fe^{2+}-TPTZ, mide por tanto la capacidad reductora de los antioxidantes presentes en la muestra. El complejo Fe^{2+}-TPTZ, desarrolla una coloración, que es medida espectrofotométricamente y los valores son expresados como mmol de Fe^{2+} equivalentes por kg o litro de muestra.

El ensayo TEAC es también una técnica espectrofotométrica basada en la inhibición por parte de los antioxidantes de la absorbancia del catión radical de ABTS [2,2'- azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato)], un cromóforo azul-verde estable que se mide espectrofotométricamente.

El radical DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazilo) reacciona con el sustrato antioxidante, donador de un átomo de hidrógeno y el cambio de color es medido espectrofotométricamente.

El mecanismo de acción de estos métodos está basado en reacciones de transferencia de átomos de hidrógeno (TRAP, ORAC, DPPH) o de transferencia de electrones (FRAP, TEAC). Las unidades más utilizadas para estimar la actividad antioxidante son los mmol/l de Trolox equivalente o por kg o 100 g de muestra; en muestras biológicas µmol/l. El Trolox es un antioxidante de referencia, análogo de la vitamina E, muy estable, comúnmente utilizado en las determinaciones de CAT con interés nutricional. El ácido ascórbico también ha sido utilizado, pero suele ser menos soluble y menos estable en disolución. La correlación de los antioxidantes determinados de forma aislada con los diferentes métodos de CAT suele ser alta. Sin embargo, los resultados en diferentes matrices alimentarias o en muestras biológicas, no presentan correlaciones tan altas[87].

Los diferentes ensayos suelen presentar dificultades para ser comparados ya que algunas condiciones, métodos y/o unidades hacen que las comparaciones sean muy difíciles entre los diferentes métodos. Aunque suele ser más fácil comparar datos obtenidos con los mismos métodos, incluso en estas ocasiones los resultados pueden presentar variaciones considerables debido a otras variables como son el manejo de la muestra, la estandarización de los protocolos, las condiciones de la reacción (tiempo, temperatura, pH), el solvente que se utiliza o incluso las unidades en las que se expresan los resultados. Las numerosas variaciones anteriormente comentadas pueden causar confusión y provocar que los resultados sean muy difíciles de comparar entre diferentes estudios.

Todos estos métodos son utilizados tanto para determinar la CAT en distintas matrices de alimentos o en sustratos biológicos como el suero o el plasma sanguíneo. En sustratos biológicos se produce una falta de reproducibilidad ya que la capacidad antioxidante puede diferir según la muestra biológica que se está estudiando. Los ensayos TRAP, FRAP y TEAC son los más utilizados para determinar CAT en muestras biológicas. Sin embargo, muchos autores reconocen que estas medidas no deberían considerarse universales[80].

Puchau et al. (2009) propone el parámetro CAT como una medida de la calidad de la dieta[88]. La evaluación se realizó con once índices de dieta todos con metodología a priori en 153 personas comparando la CAT de la dieta mediante el método FRAP. La conclusión principal de este estudio fue que un método de CAT podría ser un buen marcador de la calidad de la dieta y que podría considerarse una nueva aproximación del potencial antioxidante de la dieta de forma global.

Los métodos de determinación de polifenoles y los de determinación de CAT en alimentos, extraen y determinan los compuestos solubles en los disolventes acuoso-orgánicos utilizados. Sin embargo, una fracción significativa de polifenoles queda en los residuos de las extracciones, son denominados polifenoles no extraíbles, llamados por algunos autores antioxidantes macromoleculares[89]. Estos pueden ser polifenoles poliméricos o polifenoles unidos a macromoléculas, en muchos casos componentes de la fibra, no extraíbles por el procedimiento común, pero accesibles y biodisponibles en el intestino grueso; mientras que los polifenoles solubles, son estructuras de bajo Pm, solubles en mezclas de agua y disolventes orgánicos y potencialmente disponibles en el intestino delgado. Los datos publicados de CAT y polifenoles

aportan antioxidantes de bajo Pm (compuestos fenólicos, vitaminas C, E y carotenoides), pero se ignora el posible potencial antioxidante que podrían tener los antioxidantes macromoleculares.

La contribución de los antioxidantes macromoleculares a la CAT de la dieta de los españoles es del 61%; los cereales y las legumbres son los grupos que aportan mayor porcentaje de antioxidantes macromoleculares a los valores de CAT, 98% y 83% respectivamente; mientras que las frutas y las hortalizas el 62% y 26%[89].

La estimación de antioxidantes macromoleculares en las 24 frutas y hortalizas más consumidas en 4 países europeos demostró que este grupo de compuestos suponen más del 50% del contenido total de polifenoles y de los valores de CAT. En este estudio se expone por primera vez, la necesidad de estimar los dos tipos de antioxidantes para posiblemente encontrar asociaciones más robustas que pudieran contribuir a la mejor y más completa comprensión entre los antioxidantes de la dieta y el desarrollo de la mayor parte de las enfermedades crónicas.

1.5 POTENCIAL ANTIOXIDANTE DE LA DIETA

La valoración de la capacidad antioxidante de la dieta aporta información global sobre el contenido de compuestos antioxidantes de la dieta y la capacidad para ejercer el efecto. En el alimento se encuentran compuestos antioxidantes y prooxidantes y la determinación aporta una valoración global orientativa del potencial antioxidante de la dieta. La dieta contiene vitaminas antioxidantes, como la C, E, carotenoides y minerales como el hierro tipo hemo, prooxidante. Dentro de este concepto, es destacable citar el PAC score el índice de polifenoles para estimar la ingesta de algunas subclases de flavonoides (flavonoles, flavones, flavanones, flavanoles, antocianidinas, isoflavonas) y de lignanos[90].

1.5.1 Impacto en la salud: estudios epidemiológicos observacionales

1.5.1.1 Vitaminas antioxidantes y salud

Los estudios que relacionan la ingesta de determinados antioxidantes dietéticos con algún parámetro de salud o incluso con la mortalidad total o mortalidad por causas específicas son muy variados. Un ejemplo es el estudio llevado a cabo en la cohorte EPIC (*European Prospective into Cancer and Nutrition*) perteneciente a los centros de España, que estudió la relación entre el consumo de frutas y verduras y la ingesta de vitamina C y E y los carotenos con el riesgo de mortalidad[91]. Después de 6,5 años de seguimiento, en 41.358 sujetos, se observó como una alta ingesta de vitamina C, de carotenoides y de licopeno se asociaron con la disminución del riesgo de mortalidad (HR ajustada = 0,74, IC 95%, 0,58-0,94; HR = 0,68, IC 95%, 0,53-0,87 y HR = 0,65, IC 95%, 0,51-0,84, respectivamente).

1.5.1.2 Métodos de Capacidad Antioxidante Total y salud

Respecto a los diferentes métodos de CAT, son múltiples los estudios sobre la posible relación entre la CAT de la dieta con el riesgo de desarrollar enfermedades. En particular, en la cohorte

EPIC, se han encontrado asociaciones entre la ingesta de CAT de la dieta con el riesgo de desarrollar diversos cánceres. En la mayor parte de las ocasiones se observó como una mayor ingesta de antioxidantes se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer.

En uno de estos estudios se relacionaron los métodos FRAP y TRAP con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en 521.457 sujetos[92].Una alta CAT de la dieta (con respecto a una baja CAT) se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar este cáncer tanto considerando FRAP (HR ajustada = 0,66, IC 95%: 0,46-0,95) como TRAP (HR ajustada = 0,61, IC 95%: 0,43-0,87).

En otro de los estudios se encontró una asociación con el riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular, en relación al método FRAP y TRAP[93]. Se encontró una HR = 0,50, IC 95%: 0,31-0,81, en el caso del FRAP y una HR = 0,49, IC 95%: 0,31-0,79, para el método TRAP. Posteriormente, en una submuestra del estudio Rotterdam (personas mayores de 55 años , n=3209) se valoró el FRAP de la dieta y el consumo de algunos antioxidantes dietéticos aislados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama[94]. Tras un seguimiento de 17 años, se observó que los sujetos que presentaron mayores valores de FRAP dietético presentaban una menor incidencia de cáncer de mama (HR = 0,68, IC 95%, 0,49-0,96). Sin embargo, no se encontraron asociaciones cuando se consideraban antioxidantes de manera aislada.

El estudio PREDIMED, ensayo clínico para prevención de enfermedad cardiovascular mediante la intervención con DM, evaluó la asociación entre la CAT, medida con el método FRAP, y el riesgo de mortalidad en 7447 sujetos[95]. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos en el quintil de más alto consumo frente al más bajo, con el riesgo de mortalidad (HR = 0,85, IC 95%, 0,60-1,20), si bien la mediana de seguimiento fue de 4,3 años.

Los hallazgos de algunos de estos estudios y los resultados de otros ponen de manifiesto la importancia de la evaluación de un perfil antioxidante dietético completo, que incluya tanto la medida de compuestos antioxidantes de forma aislada, (fundamentalmente vitamina C, E y carotenos) como la estimación de la CAT de la dieta, como método que aporta una medida más global y más allá de la mera suma de los componentes de forma aislada.

1.5.1.3 Flavonoides y salud

En cuanto a la ingesta de flavonoides, son numerosos los estudios en los que se ha observado el efecto de la ingesta de estos compuestos y su asociación con la disminución de la incidencia de algunas enfermedades crónicas.

En una revisión sistemática y meta-análisis sobre la evidencia de estudios de cohortes prospectivos en relación a enfermedades cardiovasculares (ECV), se encontró que por cada 10 mg/ día de aumento en la ingesta de algunos flavonoides se producía una reducción del 5% del riesgo de desarrollar ECV[96] (RR = 0,95, IC 95%, 0,91-0,99). Con respecto al estudio estratificado por subclases de flavonoides se observaron disminuciones del riesgo comparando las categorías de mayor ingesta frente a las de menor ingesta para antocianidinas (RR = 0,89,

IC 95%, 0,83-0,96), proantocianidinas (RR = 0,90, IC 95%, 0,82-0,98), flavonas (RR = 0,88, IC 95%, 0,82-0,96), flavanones (RR = 0,88, IC 95%, 0,82-0,96) y flavanoles (RR = 0,87, IC 95%, 0,80-0,95).

En otro meta-análisis más reciente de estudios observacionales se observaron resultados similares en relación con la mortalidad por todas las causas[97]. En esta ocasión, se observó que la ingesta de flavonoides procedentes en 15 estudios de cohortes prospectivos se asoció con una disminución de un 14% el riesgo de mortalidad por ECV (RR = 0,86, IC 95%, 0,75-0,98) comparando la categoría de mayor consumo frente a la de menor ingesta. Por subclases de flavonoides, también se observó este efecto, excepto en el caso de los flavonoles y las isoflavonas. En el caso de la mortalidad total, también se comprobó como una alta ingesta de flavonoides estaba asociada con la disminución de mortalidad (RR = 0,86, IC 95%, 0,73-1,00).

En otra revisión sistemática en la que se estudió la ingesta de flavonoides y de lignanos con el riesgo de mortalidad, también ser observaron resultados parecidos[98]. En este caso, el alto consumo de flavonoides se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad por todas las causas (RR = 0,74, IC 95%, 0,55-0,99), observándose como por cada 100 mg/día de aumento del consumo se producía una disminución del riesgo de entre el 6% y el 4% para mortalidad por todas las causas y mortalidad por ECV, respectivamente.

1.5.1.4 Polyphenol Antioxidant Content Score (PAC score) y salud

Otra medida global de los compuestos antioxidantes para estimar de forma específica la cantidad de polifenoles de la dieta, es el índice de polifenoles PAC score (*Polyphenol Antioxidant Content score*)[90]. Esta herramienta se desarrolló como una medida global sencilla para estimar la ingesta de diferentes subclases de flavonoides y de lignanos en estudios epidemiológicos

Los estudios que han avaluado el PAC score se han realizado en relación con el riesgo de mortalidad y de desarrollar algunas enfermedades crónicas. Por ejemplo, en el estudio publicado por los autores que lo desarrollaron inicialmente, se analizó la asociación entre una dieta rica en polifenoles y su relación con la mortalidad global y por causas específicas[99]. En este trabajo, los sujetos situados en el más alto quintil de la ingesta de polifenoles presentaron menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con aquellos sitiados en el grupo de menor consumo, en especial, en el caso de enfermedades cardiocerebrovasculares y cáncer, poniendo de manifiesto la posibilidad de que este efecto estuviera mediado por mecanismos antiinflamatorios.

1.5.2 Relación entre el estrés oxidativo y la inflamación

El estrés oxidativo es un proceso multifactorial causado por un desbalance entre componentes antioxidantes y prooxidantes, tanto exógenos (por ejemplo, las frutas y verduras de la dieta o el tabaco) como endógenos (los procesos metabólicos que ocurren en todas las estructuras celulares del organismo humano). Estos procesos afectan de forma directa a los sistemas de defensas de la oxidación a todos los niveles y a los mecanismos fisiológicos, lo que se puede

traducir en un daño de las células del organismo si predominan los componentes prooxidantes con la consiguiente formación de las ROS[100].

Las ROS, más conocidas como RL, tienen un papel fundamental en el equilibrio de este balance, ya que causan daño en el ADN de las células, y oxidación tanto de los lípidos como de las proteínas, lo que a su vez puede causar un proceso de inflamación subagudo y crónico[101]. Estos radicales libres, están estrechamente relacionados con los procesos asociados con las principales enfermedades crónicas, destacando especialmente el cáncer[102].

Sin embargo, existen diversos factores modificables para reducir el riesgo de un posible desbalance hacia un estado más prooxidante. Entre ellos hay que destacar:

- La ingesta de antioxidantes dietéticos: la ingesta de este tipo de compuestos hace que los radicales libres sean menos dañinos o reducen sus efectos nocivos.
- Mantener un peso corporal estable dentro del intervalo considerado como normopeso. Un peso corporal situado en sobrepeso o en obesidad provoca un aumento de la oxidación crónica en el organismo.
- No fumar.
- Práctica de ejercicio y actividad física.
- No ingerir bebidas alcohólicas.

Con respecto a todos los componentes anteriormente descritos, los antioxidantes dietéticos juegan un papel fundamental en la prevención del estrés oxidativo endógeno, que como ya se ha destacado, se relaciona de forma directa con el aumento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como el cáncer y todas las patologías relacionadas con el proceso de envejecimiento.

Por otra parte, el efecto de un patrón dietético rico en alimentos de origen vegetal es fundamental, teniendo en cuenta que estos alimentos aportan la capacidad antioxidante a la dieta (entorno al 90% de la capacidad antioxidante total proviene de alimentos vegetales y bebidas). Hay que destacar que el efecto antagónico y de sinergia que presentan todos los nutrientes y compuestos no nutritivos en la dieta, y especialmente los antioxidantes, es mayor que la mera suma de los mismos, ya que los efectos de los antioxidantes se potencian cuando se consumen muchos conjuntamente[103].

Teniendo en cuenta esta idea y desde este punto de vista del efecto sinérgico y antagónico de los diferentes componentes y factores de los estilos de vida con potencial antioxidante o prooxidante tanto procedente de la ingesta dietética como de sus posibles relaciones a nivel molecular, surgió por parte de la comunidad científica el desarrollo de una herramienta que permitiese valorar de forma global el potencial oxidativo. Teniendo en cuenta este concepto, se podría aplicar este tipo de índices en los estudios epidemiológicos, así como intentar aproximarse

desde el punto de vista de una herramienta unidimensional a la complejidad de la valoración del estatus oxidativo de un individuo.

1.5.3 Concepto de Índice de Balance Oxidativo (IBO)

Teniendo en cuenta el concepto de índices de dieta anteriormente descrito, como una herramienta diseñada *a priori* y ampliamente utilizada en la literatura científica, surgió la hipótesis respecto al desarrollo de un instrumento en el que se combinaran diferentes componentes para valorar el estatus oxidativo individual de una forma sencilla[104].

Al igual que los índices para valorar patrones de dieta o adhesión a determinadas recomendaciones nutricionales se comenzaron a desarrollar índices que combinaban componentes antioxidantes y prooxidantes, denominados Índices de Balance Oxidativos, IBO, (llamados en la literatura científica *Oxidative Stress Scores* o *Oxidative Balance Scores,* OSSs o OBSs). Esos índices permiten valorar el impacto de la exposición a determinados componentes sobre un resultado de salud. Los IBO suelen combinar componentes dietéticos (tanto antioxidantes como vitamina C, carotenoides o flavonoides, como prooxidantes como hierro o ácidos grasos poliinsaturados), componentes relacionados con los estilos de vida (tanto antioxidantes como la realización de ejercicio físico, o prooxidantes como un índice de masa corporal situado en sobrepeso) y componentes de medicación (consumo de aspirina y/u otros antiinflamatorios no esteroideos como componentes antioxidantes).

La primera combinación de diferentes componentes en un índice IBO fue desarrollada por Van Hoydonck[105] y solo incluyó 3 componentes, dos antioxidantes (β-caroteno y vitamina C) y uno prooxidante, el hierro. Los resultados de este trabajo fueron positivos respecto a la reducción del riesgo de mortalidad en fumadores.

Posteriormente, se comenzaron a desarrollar otros IBO que consideraban muchos otros aspectos, desde el punto de vista de la valoración de la capacidad oxidativa desde diferentes enfoques, no solo de la dieta. La primera propuesta de un IBO, en el sentido más estricto de la definición, fue el desarrollado por Goodman en 2007[104]. Sin embargo, son múltiples las versiones que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo, considerándose diferentes enfoques según sus definiciones en cuanto a los componentes seleccionados, los sistemas de puntuación y los puntos de corte.

Los ítems que se incluyen como componentes en estos índices son variables que se han seleccionado según la evolución del conocimiento científico y su relación con el estrés oxidativo y las asociaciones encontradas con los determinantes de salud en los estudios epidemiológicos. Estas variables se estiman a partir de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFC) o recuerdos de 24 horas, así como otros cuestionarios para valorar distintas variables relacionadas con los estilos de vida y/o medidas de biomarcadores realizadas en muestras biológicas. Algunos de ellos combinan algunos de los componentes anteriormente citados junto a componentes antioxidante y/o prooxidantes valorados en muestras biológicas (plasma o suero), siendo algunos de los componentes más incluidos la vitamina C, el β-caroteno o la

ferritina. Los diferentes IBO desarrollados se han relacionado con el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades crónicas y con la mortalidad por todas las causas y por causas específicas[105,106].

1.6 ESTUDIO EPIC

El estudio EPIC (*European Prospective into Cancer and Nutrition,* Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer) es una cohorte constituida por más de medio millón de personas procedentes de diferentes países y regiones de Europa, con más de veinte años de seguimiento. A continuación, se exponen brevemente algunos aspectos metodológicos de este estudio.

El estudio EPIC es un estudio de cohortes prospectivo que fue diseñado para investigar la relación entre la dieta y diferentes factores de los estilos de vida con la incidencia de diferentes tipos de cáncer. El estudio también ha derivado a otros factores de riesgo, enfermedades crónicas y otros factores relacionados con los estilos de vida (actividad física, consumo de alcohol y hábito tabáquico)[107].

El objetivo fundamental del estudio EPIC era el de mejorar el conocimiento científico sobre factores de diversa índole implicados en la etiología de cáncer, así como aportar argumentos científicos para mejorar las intervenciones en salud pública, en relación con la promoción de una mejor dieta y unos factores de los estilos de vida saludables. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Agencia Internacional para la investigación de Cancer (IARC), de la Organización Mundial de la Salud, y por el Comité Ético Médico del Hospital de Bellvitge (Barcelona) en España. Los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

1.6.1 EPIC Europa

El estudio EPIC es un estudio multicéntrico desarrollado en veintitrés centros pertenecientes a diez países europeos (Francia, Italia, España, Reino Unido, Holanda, Grecia, Alemania, Suecia, Dinamarca y Noruega). Este estudio cuenta con más de medio millón de participantes (521.468 sujetos, siendo un 30% hombres) reclutados en la década de los noventa, en voluntarios sanos de la población general, excepto en algunos centros donde se seleccionaron otras poblaciones objetivo, siendo una de las más significativas la población vegetariana de Oxford, Reino Unido.

Los detalles respecto a los métodos de reclutamiento de participantes, recogida de datos y otros aspectos fundamentales de la metodología de este estudio, han sido descritos ampliamente en numerosas publicaciones[107,108]. El reclutamiento de los sujetos, la obtención de los datos y la extracción de muestras se realizó entre 1992-1998.

En las primeras fases de reclutamiento se realizaron cuestionarios de dieta exhaustivos, cuestionarios sobre los estilos de vida, antropometría, de todos los sujetos del estudio y se tomaron muestras de sangre de gran parte de la cohorte (de 414.889 sujetos).

1.6.2 EPIC España

En relación con la cohorte EPIC-España, se reclutaron personas en 5 centros localizados en Asturias, Gipuzkoa, Navarra, Murcia y Granada, en los que se aplicaron los mismos cuestionarios y protocolos para la obtención de los datos. La cohorte de España reclutó un total de 41.448 personas (sujetos voluntarios de edades comprendidas entre 35 a 65 años en las mujeres y de 40-65 años en los hombres), el número de participantes fue (por orden de las provincias citadas anteriormente): 8.561, 8.417, 8.084, 8.516 y 7.879 personas.

HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

2 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Los índices de calidad de la dieta son instrumentos que permiten evaluar patrones dietéticos de una forma global y relativamente sencilla, que desde un punto de vista cuantitativos son difíciles de medir, teniendo en cuenta las posibles interacciones (tanto positivas como negativas) que se producen entre los componentes de la dieta. La principal utilidad de estos índices de calidad en la investigación actual es poder asociar la dieta en su conjunto o determinadas combinaciones de grupos de alimentos, alimentos, nutrientes y otros componentes dietéticos, e incluso factores de los estilos de vida o biomarcadores, con determinantes de salud, con riesgo de desarrollar enfermedades crónicas o con mortalidad por todas las causas o por causas específicas. Estos índices van actualizándose, y por ende modificándose en relación con la evolución de los conocimientos. Estas actualizaciones continuas suponen cambios muy importantes con respecto a su metodología, relativos a los componentes o modificaciones relacionadas con su sistema de puntuación. En los últimos años se han desarrollado multitud de índices y versiones diferentes de un mismo índice para evaluar la calidad de la dieta. Debido al gran auge de los últimos años en el desarrollo y la aplicación de estos índices, es necesaria realizar una revisión exhaustiva de los principales índices de calidad de dieta publicados en la literatura.

Dentro de los grupos de índices para valorar los patrones dietéticos a nivel epidemiológico, uno de los subgrupos que ha cobrado especial importancia es el que valora la adhesión al patrón de DM. Este patrón dietético se caracteriza por un predominio en el consumo de alimentos de origen vegetal, alimentos que aportan la mayor parte de los componentes antioxidantes de la dieta y que presumiblemente se relacionan con una mayor CAT de la dieta. Diferentes índices de adhesión a este tipo de patrón de dieta han sido desarrollados con diferentes criterios metodológicos y validados en diferentes poblaciones, encontrándose importantes diferencias en cuanto a la adhesión a éstos índices con el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.

Debido a las numerosas discrepancias existentes en relación con las consideraciones metodológicas de cada índice de DM, es probable que haya también diferencias a nivel del aporte de nutrientes antioxidantes. De hecho, estas diferencias podrían traducirse en importantes diferencias en relación con las ingestas de los principales componentes del perfil antioxidante dietético (vitaminas antioxidantes, métodos de CAT, PT, flavonoides y otros parámetros antioxidantes). Este efecto diferenciador es mayor en los subgrupos de población que presenten una mayor adhesión al patrón de DM con respecto a una adhesión menor, así como entre los diferentes índices de DM. Es posible que un balance oxidativo individual antioxidante, valorado mediante nutrientes antioxidantes aislados, métodos de CAT de la dieta y otros parámetros, se relacione también con un mejor estado antioxidante y de inflamación dados por determinados biomarcadores de estrés oxidativo y de inflamación.

El estrés oxidativo está estrechamente relacionado con numerosos factores de riesgo y riesgo de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas también con los procesos de inflamación. En

los estudios epidemiológicos se ha evaluado el estrés oxidativo a través de instrumentos que se denominan Índices de Balance Oxidativo (IBO). Estos índices tienen en cuenta tanto componentes antioxidantes como prooxidantes de muy diversa índole (dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y consumo de fármacos). Una alta puntuación en estos índices se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, como algunos tipos de cáncer. Numerosos grupos de alimentos, alimentos, nutrientes y otros componentes de la dieta como la CAT, se han relacionado con factores de riesgo y con enfermedades debido a su capacidad antioxidante o prooxidante, pero no se han considerado como componentes en ninguna escala de IBO. Es necesario analizar con exhaustividad los diferentes IBO publicados en la literatura, considerando los diferentes componentes y sus criterios metodológicos, para establecer de una forma clara las posibles asociaciones en relación con la disminución del riesgo de enfermedad y el estatus antioxidante - oxidante.

El desarrollo de IBO mediante la inclusión de nuevos componentes, como los métodos de CAT de la dieta o alimentos ricos en antioxidantes, podría ser más adecuado para establecer asociaciones más robustas con los factores de riesgo, riesgo de desarrollar enfermedades crónicas o la mortalidad. Este conocimiento es esencial para valorar componentes de la dieta y de los estilos de vida que contribuyen en diferentes forma al estatus antioxidante-oxidante individual, y que podrían ser modificables en la población.

La validación de estos IBO mediante su asociación con el patrón de DM, así como con determinados biomarcadores de nutrientes antioxidantes permitiría disponer de IBO validados para los estudios de epidemiología que tratan de establecer asociaciones dieta/estilos de vida y enfermedad según niveles de adhesión a estos índices. El desarrollo y la validación de un IBO simple basado en componentes de grupos de alimentos y alimentos puede ser igualmente útil para este fin, siendo mucho más fácil su aplicación en estudios epidemiológicos.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Revisar, desarrollar y validar índices de dieta con potencial antioxidante en las cohortes del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC) de Granada y Gipuzkoa, considerando información epidemiológica y biomarcadores del estatus antioxidante.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Recopilar y analizar comparativamente índices de calidad de dieta sobre evaluación de patrones dietéticos *a priori,* desarrollados para valorar asociaciones con factores de riesgo y enfermedades crónicas en epidemiología nutricional.
2. Evaluar y comparar índices de adhesión al patrón dietético mediterráneo, definidos como índices *a priori* de Dieta Mediterránea (DM), considerando aspectos metodológicos, su desarrollo y validación en estudios epidemiológicos.
3. Examinar el perfil antioxidante dietético (vitaminas, Capacidad Antioxidante Total, CAT y compuestos fenólicos) de índices a *priori* de adhesión al patrón de DM en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa.
4. Identificar en la literatura Índices de Balance Oxidativo (IBO) desarrollados *a priori*, analizando y comparando sus componentes, y evaluando su asociación con la incidencia de enfermedades crónicas.
5. Desarrollar IBO *a priori* en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa, considerando nuevos componentes dietéticos, factores de los estilos de vida y alimentos.
6. Validar los IBO *a priori* en términos de su relación con el balance oxidativo individual mediante índices *a priori* de adhesión a la DM y biomarcadores en la cohorte EPIC-Granada-Gipuzkoa.

METODOLOGÍA

4 METODOLOGÍA

4.1 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE ÍNDICES DE CALIDAD DE DIETA A PRIORI (objetivo específico 1)

Con objeto de revisar los índices sobre la valoración de la calidad de la dieta global, se realizó una revisión bibliográfica sobre índices de valoración de patrones de dieta *a priori* publicados en la literatura científica.

4.1.1 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Para la identificación de los estudios, se realizó una búsqueda (hasta octubre de 2014) en la base de datos de PubMed sobre estudios que desarrollaban y aplicaban índices de calidad de la dieta.

Para definir la estrategia de búsqueda se seleccionaron los siguientes términos MeSH (*Medical Subject Headings)* relacionados con índices de adhesión o de calidad de la dieta:

- Food Habit [MeSH Terms]
- Diet Mediterranean [MeSH Terms]
- Health Food [MeSH Terms]
- Nutrition Policy [MeSH Terms]
- Diet Therapy [MeSH Terms]
- Nutrition Therapy [MeSH Terms]
- Health [MeSH Terms]

Además, en la estrategia de búsqueda se combinaron las siguientes palabras claves relacionadas con el tema de la revisión:

- Diet quality [Title/Abstract]
- Healthy Diet [Title/Abstract]
- Diet index [Title/Abstract]
- Diet quality index [Title/Abstract]
- Dietary pattern [Title/Abstract]
- A priori diet [Title/Abstract]
- Dietary habit [Title/Abstract]
- Diet score [Title/Abstract]

La estrategia de búsqueda se formuló de la siguiente manera:

1	Food Habit [MeSH Terms] OR Diet, Mediterranean [MeSH Terms] OR Health food [MeSH Terms] OR Nutrition Policy [MeSH Terms] OR Diet Therapy [MeSH Terms] OR Nutrition therapy [MeSH Terms] n = 221.697
2	Health [MeSH Terms] n = 257.444
3	#1 AND #2 n = 8.371
4	Diet quality [Title/Abstract] OR Healthy diet [Title/Abstract] OR Diet index [Title/Abstract] OR Diet quality index [Title/Abstract] OR Dietary pattern [Title/Abstract] OR A priori diet [Title/Abstract] OR Dietary habit [Title/Abstract] OR Diet score [Title/Abstract] n = 213.350
5	#3 AND #4 n = 7.356
6	#5 AND Healthy [MeSH Terms] n = 696

Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos inicialmente seleccionados, por si alguna referencia adicional no se hubiera recuperado mediante la estrategia de búsqueda.

4.1.2 Selección de estudios

En relación con la selección de estudios, como criterios de inclusión se consideraron los estudios que desarrollaban por primera vez índices de calidad de dieta definidos *a priori* en población adulta. No hubo restricciones con respecto al país en el que se habían desarrollado los índices. Se incluyeron estudios publicados en inglés o castellano.

4.1.3 Extracción de datos

De cada estudio e índice publicado en el mismo, se extrajeron las siguientes variables: el nombre del primer autor, año de publicación, denominación del índice, sistema de puntuación (puntuaciones por componente y rango total), componentes y puntos de corte de los componentes.

4.1.4 Síntesis de resultados

Se compararon los índices encontrados en relación con los componentes incluidos y su desarrollo y también se consideraron los puntos de corte establecidos como criterios de puntuación.

4.2 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE ÍNDICES *A PRIORI* DE ADHESIÓN AL PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA (objetivo específico 2)

De manera específica, se realizó una revisión exhaustiva de los índices que evaluaban la adhesión a patrones de DM *a priori* publicados en la literatura.

4.2.1 Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se utilizó la estrategia de búsqueda empleada para la revisión de índices de calidad de la dieta *a priori* (base de datos de PubMed hasta octubre de 2014), para seleccionar sólo los índices que valoraban de manera específica adhesión a la DM.

Para definir la estrategia de búsqueda se incluyó adicionalmente como término MeSH "Diet Mediterranean [MeSH Terms]". De la misma manera, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos seleccionados.

4.2.2 Selección de estudios

En relación con la selección de estudios, como criterios de inclusión, se seleccionaron igualmente los estudios que desarrollaban índices *a priori* de adhesión al patrón de DM en población adulta, sin restricción de países en los que fueran desarrollados. Se incluyeron estudios publicados en inglés o castellano.

Los estudios se seleccionaban si describían por primera vez la aplicación de índices de DM desarrollados mediante metodología *a priori*, definidos mediante la valoración de componentes característicos del patrón de DM y componentes no característicos de este patrón (componentes grupos de alimentos/alimentos, nutrientes y ratios de calidad de la dieta).

4.2.3 Extracción de datos

La revisión se centró fundamentalmente en el estudio de las principales características de cada índice de DM en relación con los componentes y el sistema de puntuación de los mismos en el desarrollo del índice. Por lo tanto, la información que se extrajo de cada uno de los estudios/índices incluyeron: el nombre del primer autor, año de publicación, denominación del índice de DM, sistema de puntuación (puntuaciones por componente y rango total), componentes y puntos de corte de los componentes. Además, se recopiló el país del estudio, población, principales resultados y medidas de asociación y/o de impacto reportadas en los estudios en relación con la asociación entre el riesgo de desarrollar enfermedades y la adhesión a cada índice de DM.

4.2.4 Síntesis de resultados

Se compararon los índices de DM en relación con los componentes incluidos y el desarrollo del índice, considerando los puntos de corte y criterios de puntuación de cada componente en cada uno de los índices.

4.3 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO EN LA COHORTE EPIC GRANADA Y EPIC-GIPUZKOA (objetivo específico 3)

4.3.1 Diseño y población del estudio

Diseño: estudio descriptivo transversal

Población de estudio: cohortes EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC). La muestra inicial fue de 7.879 para la cohorte de Granada y de 8.417 para la de Gipuzkoa, siendo la población de estudio total de 16.296 adultos (32-69 años). Todos ellos fueron reclutados entre los años 1992-1996.

Partiendo de esta muestra, se excluyeron trescientos veinticinco individuos por valores implausibles de energía, por debajo del percentil uno respecto a la ingesta energética total diaria y por encima del percentil noventa y nueve (lo que correspondió a 3.499 kJ/d o 836 kcal/d y 17.218 kJ/d o 4.119 kcal/d, respectivamente). Además, se eliminaron 1.215 sujetos con un diagnóstico de alguna enfermedad crónica, prevalente en el reclutamiento. La principal motivación por la que se excluyeron a estos individuos fue evitar las influencias de una posible modificación de los cambios en la dieta o en los hábitos de los estilos de vida como consecuencia del diagnóstico de estas enfermedades. Finalmente, se obtuvo una muestra de 14.756 individuos para la realización del estudio y análisis estadístico.

4.3.2 Variables estudiadas

La información sobre dieta, antropometría y estilos de vida empleada en este trabajo se recolectó en el marco del estudio EPIC durante el reclutamiento de las cohortes (1992-1996) y se depuró y preparó por los investigadores del estudio. La información ha estado disponible para la realización de este trabajo. A continuación, se describen las principales variables empleadas en el mismo.

Los participantes proporcionaron información sobre el nivel socioeconómico y el nivel de estudios alcanzados. Respecto a las medidas antropométricas, en el reclutamiento se tomaron medidas de altura (de pie y sentado) y peso. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado como peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado. También se recogió la medida de la circunferencia de la cintura y de la cadera. Todas las medidas antropométricas se realizaron mediante un protocolo similar y estandarizado[109]. Adicionalmente, se recogió información sobre las actividades ocupacionales y de ocio para definir niveles de actividad física que fueron categorizados como inactivo, moderadamente inactivo y activo[110](medido en unidades equivalentes metabólicas, METs). También se recogió información sobre algunos FEV entre los que caben destacar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol.

4.3.2.1 Variables de evaluación de la ingesta dietética y perfil antioxidante

Los participantes de la cohorte EPIC proporcionaron información sobre su ingesta dietética a través de un cuestionario de historia de dieta validado específicamente para EPIC-España[111,112]. El cuestionario de historia de dieta fue administrado en el reclutamiento de las cohortes a través de entrevistas personales (de una hora de duración), por personal entrenado[107]. Mediante este cuestionario se preguntó a los participantes por la frecuencia de consumo de más de 600 ítems sobre alimentos y bebidas y 150 recetas de consumo habitual en las regiones específicas de cada centro. Se preguntó por alimentos y bebidas consumidos durante el año anterior, considerando también la influencia de la estacionalidad de los alimentos y su disponibilidad, así como otras particularidades dietéticas, como la adicción de grasas y el consumo de bebidas alcohólicas. Las cantidades específicas de consumo se valoraron a través de 35 fotografías de alimentos y recetas con raciones de consumo habitual. Toda esta información se introdujo por los monitores del estudio directamente en el programa NUTRIDIET.

4.3.2.2 Variables de estimación de los componentes del perfil antioxidante dietético

La información sobre la ingesta de vitaminas antioxidantes se obtuvo a partir de la base de datos de nutrientes EPIC-ENDB[113]. La CAT fue estimada a partir de datos publicados de valores de CAT en un total de 210 alimentos mediante tres métodos de determinación[114,115]. Esta valoración de la CAT de la dieta fue realizada previamente por Agudo et al[91] Los métodos de CAT que se consideraron fueron:

- Total Radical Antioxidant Parameter (TRAP)
- Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)
- Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC-ABTS)

Por otra parte, también se estimó la CAT por el método de ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) mediante las bases de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos[116]. Estos cuatro métodos miden la CAT por dos mecanismos: i) los métodos ORAC y TRAP miden compuestos que trasfieren átomos de hidrógeno (HAT) del antioxidante al radical; ii) los métodos FRAP y TEAC-ABTS, miden la transferencia de electrones (SET), es decir, valoran la capacidad reductora del antioxidante. Los PT, los flavonoides y los lignanos dietéticos fueron estimados por Zamora-Ros y et al.[93,117–119] usando las bases de datos del contenido de polifenoles (USDA)[116,120–122] y completados mediante el programa Phenol Explorer[123]. Los detalles sobre la estimación de la ingesta dietética de estos compuestos y de los métodos de CAT en la cohorte EPIC y su asociación con algunos tipos de cáncer, han sido publicados previamente en numerosos trabajos[91,92,108,117,119,124].

Por otra parte, para este trabajo se ha estimado la adhesión a un índice de polifenoles, Polyphenol Antioxidant Content score (PAC score), que fue calculado como describió Pounis et al. en 2015[90]. Este índice, se desarrolló para la valoración del contenido de polifenoles como una propuesta relativamente sencilla para estimar la cantidad de polifenoles de la dieta mediante el

cálculo de una serie de componentes. Se desarrolló mediante la suma algebraica de distintas clases y subclases de polifenoles, aplicándose de la misma manera en las cohortes EPIC-Granada-Gipuzkoa. Este índice presenta siete componentes (flavonoles, flavonas, flavanonas, flavanoles, antocianidinas, isoflavonas y lignanos). Su sistema de puntuación se basa en la distribución de la estimación de cada uno de estos 7 componentes en deciles, asignando unas puntuaciones con un rango específico en cada componente desde - 4 puntos hasta + 4 puntos:

- - 4 puntos al decil 1 (el decil más bajo de la ingesta)
- - 3 puntos al decil 2 de la ingesta
- - 2 al decil 3 de la ingesta
- - 1 al decil 4 de la ingesta
- 0 puntos a los deciles 5 y 6 de la ingesta
- + 1 punto al decil 7 de la ingesta
- + 2 puntos al decil 8 de la ingesta
- + 3 puntos al decil 9 de la ingesta
- + 4 puntos al decil 10 de la ingesta (el decil más alto de la ingesta)

Por consiguiente, el rango de puntuación del PAC score oscila entre -28 y 28 puntos.

Por lo tanto, el perfil antioxidante dietético que se ha considerado en este trabajo estuvo compuesto por los siguientes componentes:

- Vitamina C
- β-caroteno
- α-tocoferol
- Total Radical Antioxidant Parameter (TRAP)
- Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP)
- Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC-ABTS)
- Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC)
- Polifenoles totales (PT)
- Flavonoides
- Polyphenol Antioxidant Content Score (PAC score)

La CAT que proporcionaba el café debido a su contenido en melanoidinas, compuestos que se forman en el proceso de tostado del café y que han mostrado muy baja biodisponibilidad[125,126], fue omitida del cómputo de la CAT dietética para la realización de todos los análisis estadísticos.

4.3.2.3 Variables de evaluación de la adhesión a índices a priori de la Dieta Mediterránea

Para evaluar la adhesión al patrón de DM, se aplicaron todos los índices de adhesión identificados en la revisión realizada previamente[127], excepto dos índices de la revisión, debido a la falta de información de la mayor parte de componentes (factores de los estilos de vida o características dietéticas de las ingestas principales)[128,129]. Adicionalmente, se incluyó otro índice que fue publicado con posterioridad a la realización de la revisión bibliográfica, índice MDSS[130].

Todos los índices fueron aplicados siguiendo la metodología del estudio en el que originalmente se desarrolló, teniendo en cuenta la modificación o creación de nuevas variables u otros cambios necesarios para adaptar la metodología y desarrollo de cada índice. Los componentes que definen cada uno de los índices (grupos de alimentos y alimentos) fueron considerados para la aplicación de los índices en las cohortes EPIC Granada-Gipuzkoa. En general, en todos los índices la ingesta de verduras, hortalizas, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, pescados, aceite de oliva y el consumo moderado de alcohol fueron considerados como componentes característicos de la DM. Por el contrario, el consumo de carnes y carnes procesadas y el consumo de productos lácteos fueron considerados como componentes no característicos de este patrón. La ingesta de todos los componentes fue considerada en gramos/día; por lo tanto, todos los componentes de los índices expresados en términos de frecuencia de consumo (raciones establecidas al día o a la semana o raciones por comidas) se multiplicaron por el tamaño de ración que se indicaba en el artículo original del índice. Cuando éste no se especificó, se estableció un tamaño de ración de consumo habitual. Con respecto al ajuste de energía, debido a las diferencias en los índices de DM (componentes ajustados a 1.000 kcal o a 2.000 kcal para mujeres o a 2.500 kcal para los hombres-ingesta energética por el método de residuales-o componentes no ajustados), se decidió no ajustar ningún índice a la ingesta energética, permitiendo así establecer comparaciones entre los mismos.

A continuación, se exponen brevemente cada uno de los 21 índices de adhesión a la DM, su definición y desarrollo, así como las consideraciones que se tuvieron en cuenta para la aplicación de cada uno de los índices en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa. La traslación de los índices a las cohortes EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa para evaluar la adhesión a cada índice de DM se muestra en el **Anexo 1** (sintaxis STATA de aplicación de índices de DM a los datos).

Mediterranean Diet Scale 1995 (MD Scale-1995)

El MDS-1995 fue el primer índice desarrollado para valorar la adhesión al patrón de DM. Fue desarrollado por Trichopoulou *et al.*[18]. Este índice se aplicó en 185 sujetos de tres poblaciones rurales de Grecia relacionándose su adhesión con una disminución del riesgo de mortalidad cuando se comparaba alta adhesión a la DM frente a baja. Este índice consta de 8 componentes, y el sistema de puntuación se establece de forma dicotómica dividiendo a la población según su ingesta en relación con la mediana según sexo, asignándose un punto cuando se cumple lo indicado por el componente o cero puntos en el caso contrario. Los 8 componentes son:

- Ratio de calidad de las grasas: ácido graso monoinsaturados/ácidos grasos saturados (AGM/AGS).
- Alto consumo de cereales y productos derivados (incluyendo consumo de pan y de patatas).
- Alto consumo de verduras y hortalizas.
- Alto consumo de frutas y frutos secos.
- Alto consumo de legumbres.
- Moderado consumo de etanol.
- Bajo consumo de carnes y derivados cárnicos.
- Bajo consumo de productos lácteos

La puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece en un rango de 0-8 puntos, siendo 8 puntos la máxima puntuación, y reflejando una alta adhesión a este índice de DM.

Mediterranean Diet Scale 2003 (MD Scale-2003)

En el año 2003, el índice MDS-1995 fue actualizado mediante la inclusión de un nuevo componente, el consumo moderado de pescado[131]. Este índice se desarrolló en la cohorte EPIC-Grecia, en 22.043 adultos y asociándose con una reducción de la mortalidad por todas las causas, y a la mortalidad por causas específicas (enfermedades cardiovasculares y cáncer). El sistema de puntuación se establece de la misma forma que en el índice anterior, a excepción del consumo de alcohol que se establece en gramos de consumo al día de forma preestablecida y según sexo:

- Alto consumo de verduras.
- Alto consumo de legumbres.
- Alto consumo de frutas y frutos secos.
- Alto consumo de cereales y productos derivados.
- Consumo de pescados.
- Bajo consumo de carnes y derivados cárnicos.
- Bajo consumo de leche y productos lácteos.
- Consumo moderado de alcohol (entre 10-50 g/día de consumo de alcohol en el caso de los hombres y entre 5-25 g/ día en el caso de las mujeres).
- Ratio de calidad de las grasas, ácido graso monoinsaturados/ ácidos grasos saturados (AGM/AGS).

La puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece entre un rango de 0-9 puntos, siendo 9 puntos la máxima puntuación.

Mediterranean Diet Scale 2013 (MD Scale-2013)

En 2013, se desarrolló el MDS-2013[132]. Este índice de adhesión a la DM se aplicó en 469 adultos participantes en el estudio *Teheran Lipid and Glucose Study,* para evaluar el perfil lipídico. Consta de 10 componentes, estableciéndose un sistema de puntuación de forma dicotómica según la mediana de consumo de la población de estudio, asignándose 1 punto cuando el consumo es mayor o igual a la mediana (en los componentes característicos de la DM) y en el caso de los componentes no característicos de la DM. Los componentes incluidos son:

- Alto consumo de verduras y hortalizas.
- Alto consumo de frutas.
- Alto consumo de cereales integrales.
- Bajo consumo de cereales refinados.
- Consumo de productos lácteos.
- Ratio de consumo de carnes: consumo de carnes rojas frente carnes blancas.
- Consumo de pescado.
- Alto consumo de frutos secos.
- Alto consumo de legumbres.
- Ratio de calidad de las grasas: ácidos grasos poliinsaturados frente a ácidos grasos saturados (AGP/AGS).

Por lo tanto, la puntuación total de este índice de adhesión a la DM se establece entre un rango de 0-10 puntos, considerándose 0 puntos la más baja adhesión y 10 puntos la mayor.

Modified Mediterranean Diet Scale 2005 (Modified MD-2005)

En 2005, se realizó otra modificación respecto al MDS-2003 por Trichopoulou et al.[133]. Este índice se desarrolló en 74.607 sujetos mayores de 60 años, observándose como una mayor adhesión suponía una disminución de la mortalidad por todas las causas. La modificación más destacada se presenta en el cambio de la ratio de ácidos grasos. Por consiguiente, esta versión consta de 9 componentes, y el sistema de puntuación se establece de la misma forma que los índice MDS-1995 y MDS-2003. Los componentes que se incluyen son:

- Alto consumo de verduras y hortalizas.
- Alto consumo de legumbres.
- Alto consumo de frutas y frutos secos.

- Alto consumo de cereales y productos derivados.
- Consumo de pescados.
- Bajo consumo de carnes.
- Bajo consumo de productos lácteos.
- Consumo moderado de alcohol (entre 10-50 g/día de consumo de alcohol en el caso de los hombres y entre 5-25 g/día en el caso de las mujeres).
- Ratio de calidad de las grasas: ácidos grasos monoinsaturados + ácidos grasos poliinsaturados/ ácidos grasos saturados (AGM + AGP/ AGS).

La puntuación final de este índice de adhesión a la DM, MDS-2005 se establece en un rango de 0-9 puntos, siendo 9 puntos la máxima adhesión.

Mediterranean Dietary Pattern 2002 (MD Pattern-2002)

En un estudio realizado en población española, para evaluar la adhesión al patrón de DM, se desarrolló un índice en 342 sujetos, que se asoció a una reducción del riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio[134]. Este índice presenta 8 componentes y su sistema de puntuación se establece respecto a su distribución en quintiles, otorgándose una puntuación de 5 en el quintil de más alta ingesta y 1 punto en el quintil más bajo de ingesta, en el caso de los componentes característicos de la DM y, al contrario, en el caso de los componentes no característicos. Se asignan puntuaciones intermedias de 4, 3 y 2 puntos, según el nivel de ingesta de los componentes. Los componentes incluidos son:

- Alto consumo de aceite de oliva.
- Alto consumo de fibra dietética.
- Alto consumo de frutas.
- Alto consumo de verduras y hortalizas.
- Consumo de pescados.
- Gramos de alcohol.
- Bajo consumo de carnes y productos cárnicos.
- Bajo consumo de cereales refinados (pan blanco, pasta y arroz).

Por lo tanto, la puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece entre un rango de 8 (mínima adhesión) hasta 40 puntos (máxima adhesión).

Mediterranean Dietary Pattern 2003 (MD Pattern-2003)

Este índice de DM fue desarrollado en 2003 por Ciccarone et al[135]. Se aplicó en 144 sujetos con enfermedad arterial periférica, observándose como altas puntuaciones del índice se asociaban con un efecto protector frente a esta enfermedad. Este índice presenta 18 componentes,

especificados mediante frecuencias de consumo preestablecidos en raciones al día o a la semana (12 componentes), consumos en frecuencias (5 componentes) o el consumo de gramos de alcohol. Algunos componentes se dividen de forma dicotómica y otros en tres categorías preestablecidas de consumo, estableciéndose puntuaciones de cada componente de 0 o 1. Los componentes incluidos en este índice fueron:

- Consumo de verduras y hortalizas crudas.
- Consumo de verduras y hortalizas cocinadas.
- Consumo de zanahorias.
- Consumo de fruta.
- Consumo de huevos.
- Consumo de pescado.
- Consumo de carnes.
- Consumo de carnes procesadas.
- Consumo de queso.
- Consumo de aceite de oliva.
- Consumo de aceite vegetal.
- Consumo de mantequilla.
- Consumo de nata.
- Consumo de margarina.
- Consumo de vino (blanco, tinto y rosado).
- Consumo de cerveza.
- Consumo de bebidas destiladas.
- Gramos de alcohol consumidos.

Por consiguiente, la puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece en un rango de 0-18 puntos.

Mediterranean Dietary Pattern 2006 (MD Pattern-2006)

Este índice se aplicó en la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) en un total de 6.317 sujetos para valorar el cumplimiento con el patrón de esta dieta en relación con la ganancia de peso[136]. Presenta 10 componentes y el sistema de puntuación se establece en terciles de consumo (para 9 componentes), asignándose 3 puntos en el caso de una alta ingesta, 2 puntos en el tercil medio y 1 punto en el caso del tercil más bajo de ingesta, para los componentes que se consideran característicos de la DM y en el caso de los componentes que no se consideran

característicos, el sistema de puntuación se establece de manera inversa (otorgándose 3 puntos en el tercil de menor ingesta, 2 en el intermedio y 1 punto en el más alto nivel). El consumo de vino tinto se define según niveles preestablecidos, asignándose un consumo adecuado por día para hombres y otro para las mujeres. Los componentes considerados son:

- Consumo de cereales.
- Consumo de verduras y hortalizas.
- Consumo de frutas.
- Consumo de legumbres.
- Consumo de pescado.
- Consumo de frutos secos.
- Consumo de aceite de oliva.
- Consumo moderado de vino tinto (ingesta de vino tinto de 20 g/ día para hombres y de 10 g/ día para mujeres).
- Consumo de carnes y productos cárnicos.
- Consumo de productos lácteos grasos

Por lo tanto, la puntuación final de este índice puede oscilar entre 10-30 puntos, considerándose 10 la mínima adhesión y 30 puntos la máxima adhesión.

Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS)

Este índice de adhesión a DM fue desarrollado en 2009 por Rumawas et al.[137]. El Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS) se desarrolló en 3021 participantes pertenecientes a la cohorte de Framingham Heart Study, cohorte diseñada para estudiar la etiología de las enfermedades cardiovasculares. Este índice mostró que las personas con mayores puntuaciones presentaban menores niveles de índice de masa corporal, menor circunferencia de cintura y mejor calidad de la dieta global, valorando numerosos aspectos de la dieta. 13 componentes valoran la adhesión a este patrón de dieta a través de frecuencias de consumo en raciones recomendadas al día o la semana (dependiendo el grupo de alimento), excepto para el aceite de oliva. Para cada componente se establecen unos puntos según la ración de consumo, teniendo en cuenta que cada grupo puede alcanzar un máximo de 10 puntos. Los componentes considerados en este índice son los siguientes:

- Consumo de cereales integrales.
- Consumo de frutas.
- Consumo de verduras y hortalizas.
- Consumo de lácteos.

- Consumo de vino (consumo según sexo).
- Consumo de pescados y mariscos.
- Consumo de aves.
- Consumo de aceitunas, legumbres y frutos secos.
- Consumo de patatas y otros tubérculos.
- Consumo de huevos.
- Consumo de dulces.
- Consumo de carnes.
- Consumo de aceite de oliva (máxima puntuación por consumo mayoritario en la dieta de este tipo de aceite, 5 puntos si se consumen también otro tipo de aceite vegetales y 0 puntos si no se consume nada de aceite de oliva).

Por lo tanto, el rango de puntuación global de este índice de adhesión a DM puede oscilar entre 0 y 130 puntos.

Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)

Este índice fue desarrollado por Scali et al en 2001[138], aplicándose en 473 hombres y 491 mujeres en Francia encontrando una mayor adhesión a esta dieta en las personas de mayor edad y que vivían en zonas rurales. Este índice presenta 7 componentes, mediante criterios preestablecidos para cada uno de los componentes: en% de la ingesta energética, mg, ml o gramos. Se establecen puntuaciones de 0, 1 o 2 dependiendo del tipo, la ingesta de cada uno de los componentes, otorgándose 0 puntos si la ingesta era la adecuada, 1 punto en el caso de que la ingesta fuera intermedia y 2 puntos en el caso de que fuera la menos recomendada, para los componentes característicos de la DM. En el caso de los componentes no característicos, las puntuaciones se otorgaban al contrario (2 puntos para la ingesta más alta, 1 punto para la intermedia y 0 puntos para la mínima ingesta). Los componentes considerados en este índice son los siguientes:

- Ingesta de ácidos grasos saturados (valorado en porcentaje de energía de la ingesta total de la dieta).
- Consumo de colesterol dietético.
- Consumo de carnes.
- Consumo de aceite de oliva.
- Consumo de pescado.
- Consumo de cereales.
- Consumo de verduras, hortalizas y frutas.

Por consiguiente, la puntuación final de este índice puede oscilar entre 14 a 0 puntos, siendo 14 puntos una mínima adhesión a este patrón de dieta y 0 puntos la máxima adhesión.

Italian Mediterranean Index (ITAMED)

Para evaluar la adhesión a DM en este estudio se desarrolló el Italian Mediterranean Index (ITAMED), un índice para valorar la asociación entre el riesgo de infarto agudo de miocardio y la adhesión al patrón de DM en la cohorte EPIC -de distintos centros de Italia[139]. Además, en este estudio se aplicaron otros índices, como el *Healthy Eating Index* 2005, el *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) y el equivalente a los índices griegos: MD Scale-1995 y MD Scale-2003. En este estudio se observó como el índice ITAMED se relacionaba de forma negativa con el riesgo de sufrir infarto, tanto en eventos isquémicos y hemorrágicos, siendo el índice con mejores resultados de todos los aplicados en este estudio. Este índice consta de 11 componentes, 6 característicos de la DM, 4 no característicos de este patrón y la ingesta de alcohol. Respecto a su sistema de puntuación, se establece de forma dicotómica, pero dividiendo el consumo en terciles, otorgándose 1 punto cuando el consumo se sitúa en el tercer tercil (en el caso de los componentes beneficiosos) y 0 puntos en los otros dos terciles. En el caso de los componentes considerados perjudiciales, se asigna 1 punto en el primer tercil de ingesta y 0 puntos en los otros dos terciles. En el caso del etanol se preestablece un punto de corte predefinido para el consumo moderado y sin distinción entre ambos sexos. Los componentes considerados en este índice son los siguientes:

- Alto consumo de pasta.
- Alto consumo de verduras y hortalizas (destacando consumo de tomate, verduras de hoja, cebolla y ajo).
- Alto consumo de frutas.
- Alto consumo de legumbres.
- Alto consumo de aceite de oliva.
- Alto consumo de pescado.
- Bajo consumo de refrescos.
- Bajo consumo de mantequilla.
- Bajo consumo de carnes rojas.
- Bajo consumo de patatas.
- Consumo moderado de alcohol (1 punto hasta un consumo de 12 g al día y 0 puntos para un mayor consumo de alcohol y para las personas abstemias).

Por lo tanto, la puntuación final de este índice puede oscilar entre 0 a 11 puntos, siendo 0 puntos una mínima adhesión a este patrón de dieta y 11 puntos la máxima adhesión.

Alternative Mediterranean Diet Index (aMED)

Para valorar la adhesión a DM y a otros índices de calidad de la dieta en relación con marcadores de la inflamación y de la disfunción endotelial en el estudio *Nurses Health Study,* se desarrolló el índice alternative Mediterranean Diet Index, aMED[140]. Una mayor puntuación en este índice se asoció con una disminución de las concentraciones de los biomarcadores estudiados. En este estudio, se propuso una modificación respecto a las escalas originales para valorar la adhesión a este patrón. Este índice consta de 9 componentes, de los cuales 8 se establecieron de forma dicotómica según las ingestas de cada componente, de la población estudiada dividiendo la ingesta según la mediana de consumo de la población y el componente de la ingesta de alcohol que se establece en forma de gramos de consumo, considerando como adecuado un consumo moderado. Los componentes incluidos son:

- Consumo de verduras y hortalizas (incluyéndose todas las verduras y hortalizas, sin el consumo de patatas).
- Consumo de legumbres.
- Consumo de fruta.
- Consumo de frutos secos.
- Consumo de cereales integrales.
- Consumo de carnes rojas y carnes procesadas.
- Consumo de pescado.
- Ratio de calidad de las grasas: ácidos grasos monoinsaturados/ácidos grasos saturados (AGM/AGS).
- Consumo de etanol (consumo moderado de entre 5-15 gramos al día).

Por lo tanto, la puntuación final se establece entre 0 a 9 puntos, siendo 9 puntos la máxima adhesión de este índice de DM.

Relative Mediterranean Diet Scale (rMED)

Para evaluar la adhesión a la DM se desarrolló en esta ocasión, un índice para valorar el riesgo de enfermedad coronaria en sujetos pertenecientes a la cohorte EPIC-España, relative Mediterranean Diet Scale, rMED[141]. En este estudio, se observó como los sujetos que tenían mayores puntuaciones en este índice presentaban una reducción significativa del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Este índice consta de 9 componentes, los cuales estuvieron ajustados a la ingesta energética por 1000 kcal/día. Cada componente se divide en terciles según la distribución en la cohorte. Se asigna 2 puntos, 1 o 0 según fuera el tercil de mayor ingesta, el tercil intermedio o el tercil más bajo de consumo en el caso de los 6 componentes considerados como característicos de la DM. En el caso de los componentes no característicos de la DM, la puntuación fue a la inversa, asignándose 2 puntos en la ingesta más baja, 1 punto en la ingesta

intermedia y 0 puntos a los sujetos que se situaron en la ingesta más alta. En cuanto al consumo de alcohol, debido a que el consumo moderado se considera beneficioso para este tipo de enfermedad, se preestablece una ingesta adecuada dicotomizándose esta variable según los criterios establecidos en numerosos artículos publicados anteriormente[131,133]. Este criterio se basa en asignar 2 puntos si la ingesta se sitúa entre 5-25 gramos/día en el caso de las mujeres y entre 10-50 gramos/día en el caso de los hombres, otorgándose 0 puntos en el caso de que se sitúe por encima o por debajo de las cantidades especificas prefijadas según sexo. Los componentes considerados en este índice fueron los siguientes:

- Consumo de frutas (incluyéndose los frutos secos y las semillas).
- Consumo de verduras y hortalizas (excluyéndose el consumo de patatas).
- Consumo de legumbres.
- Consumo de cereales (incluyéndose los cereales integrales, las harinas refinadas, pastas, arroz, panes y otros productos con cereales).
- Consumo de pescados y mariscos.
- Consumo de aceite de oliva.
- Consumo total de carnes (incluyéndose las carnes procesadas).
- Consumo de productos lácteos (incluyendo lácteos de todo tipo y productos lácteos de diferentes contenidos de grasa y postres con derivados lácteos).
- Consumo de alcohol especifico según sexo (gramos de alcohol diarios).

Por lo tanto, la puntuación total de este índice de adhesión a DM presenta un rango entre 0 puntos (mínima adhesión) y 18 puntos (máxima adhesión).

Mediterranean Diet Score-2001 (MD Score-2001)

Este índice de DM se desarrolló para valorar los efectos de la edad, el sexo y la urbanización en diferentes partes de China en relación a la ingesta dietética de los grupos de alimentos más similares de su patrón de dieta respecto a los considerados en la DM[142]. En este estudio se observó que muchas características son comunes entre los dos patrones de dieta y que existen considerables variaciones de la ingesta dependiendo de las características de la población estudiada. Este índice consta de 8 componentes, que fueron divididos de forma dicotómica para establecer las puntuaciones según cantidades preestablecidas para cada componente, estableciéndose en la mayor parte de los componentes, cantidades diferentes según el sexo. Los componentes considerados en este índice son:

- Alto valor del ratio de calidad de las grasas (AGM/AGS): alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados frente a ácidos grasos saturados (1 punto para un ratio mayor de 1,6).
- Moderado consumo de alcohol (sólo permitido en hombres, en una cantidad menor de 10 gramos día).

- Alto consumo de legumbres (1 punto para más de 60 g/día en hombres y más de 49 g/ día en el caso de las mujeres).
- Alto consumo de cereales (1 punto para más de 291 g/día en el caso de los hombres y de 248 g/día en mujeres).
- Alto consumo de frutas (1 punto para más de 249 g/día en los hombres y de 216 g/ día para las mujeres).
- Alto consumo de verduras y hortalizas (1 punto para más de 303 g/día en el caso de los hombres y más de 248 g/día para las mujeres).
- Bajo consumo de carnes y productos cárnicos (1 punto para menos de 109 g/día en el caso de los hombres y de 91 g/día para las mujeres).
- Bajo consumo de leche y productos lácteos (1 punto para menos de 201 g/día y de 194 g/día en el caso de mujeres).

Por consiguiente, la puntuación final para valorar la adhesión a DM según este índice se establece entre 0 puntos (mínima puntuación, hasta 8 puntos, máxima puntuación).

Mediterranean Diet Score-2004 (MD Score-2004)

En este estudio se desarrolló un índice en población joven y adulta para relacionarlo con el riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad[143]. Los sujetos que se situaron en el tercil de mayor adhesión presentaban menos riesgo de desarrollar obesidad. Este índice presenta 9 componentes basados en los alimentos tradicionales de la DM. Su sistema de puntuación se basa en las ingestas de este grupo de población dividiendo el consumo de cada componente en terciles. Se otorga 1 punto en el caso de la ingesta más baja, 2 puntos en las ingestas intermedias y 3 puntos en las ingestas situadas en los terciles más altos, en el caso de los componentes considerados característicos de la DM. En el caso de los componentes negativos, el sistema de puntuación fue a la inversa, asignándose 1 punto en las ingestas más altas, 2 puntos en las intermedias y 3 puntos en las ingestas más bajas. En el caso del alcohol se estableció el consumo en gramos preestablecidos. Los componentes considerados en este índice son:

- Consumo de cereales.
- Consumo de verduras y hortalizas.
- Consumo de frutas.
- Consumo de legumbres.
- Consumo de frutos secos.
- Consumo de pescado.
- Consumo de productos lácteos altos en grasa.
- Consumo de carnes.

- Consumo de alcohol en forma de vino tinto (se asigna 1 punto para ingestas entre 0-20 g/ día de alcohol y para consumos mayores de 20 gramos de alcohol se dieron 3 puntos).

Por consiguiente, la puntuación total de este índice puede oscilar entre 9 puntos (mínima adhesión) hasta 27 puntos (máxima adhesión).

Mediterranean Diet Score-2005 (MD Score-2005)

Para valorar la adhesión a la DM en el estudio ATTICA, se desarrolló un índice en más de 3.000 sujetos de entre 18-89 años[144]. En este estudio se observó como una alta adhesión a este índice de DM estaba asociado con mayores niveles de CAT y a unos bajos niveles de colesterol LDL-oxidado. Este índice presenta 11 componentes, indicándose las ingestas adecuadas de cada uno de los componentes en frecuencias de consumo recomendadas en meses. Las puntuaciones se asignan según rangos de las frecuencias indicadas, considerando 0 puntos cuando el sujeto no consume, 1 punto si el consumo se produce entre 1-4 veces al mes, 2 puntos si se consume entre 5-8 veces/ mes, 3 puntos de 9-12 veces/ mes, 4 puntos entre 13-18 veces/ mes y 5 puntos cuando se consumen más de 18 veces al mes. El consumo de alimentos que no forman parte de este patrón de dieta de forma característica se realiza de forma inversa, asignándose 0 puntos cuando se produce un consumo diario y hasta 5 puntos cuando no se consumen nunca o de forma muy esporádica, siendo las puntuaciones intermedias negativas. El consumo de alcohol de categoriza según ingestas predefinidas. Los componentes incluidos son:

- Consumo de cereales integrales.
- Consumo de frutas.
- Consumo de verduras y hortalizas.
- Consumo de patatas.
- Consumo de legumbres.
- Consumo de aceite de oliva.
- Consumo de pescado.
- Consumo de carne y productos cárnicos.
- Consumo de aves.
- Consumo de productos lácteos altos en grasa.
- Consumo de alcohol (5 puntos un consumo menor de 3 vasos de vino/día, para 0 puntos para más de 7 vasos/día y puntuaciones de 1, 2, 3 y 4 puntos para los consumos de 3, 4-5, 6 y 7 vasos de vino/día, respectivamente.

Por consiguiente, la puntuación total del índice es de 0-55 puntos, siendo 0 puntos la mínima adhesión a la DM y 55 puntos la máxima adhesión

Mediterranean Diet Score-2007 (MD Score-2007)

Este índice se desarrolló también en el estudio ATTICA, con los mismos componentes al índice descrito anteriormente y un sistema de puntuación bastante diferente, especialmente, en relación con los puntos de corte, aplicándose en relación con enfermedad cardiovascular y algunos factores de riesgo como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la diabetes y la obesidad. Se observó, que el índice se relacionaba de manera positiva con éstos parámetros de salud [145]. Para ilustrar las diferencias de este índice respecto al anterior, se exponen a continuación las frecuencias de consumo indicadas en la aplicación de este índice:

- Consumo de cereales no refinados, incluyéndose pan integral, pasta, arroz, etc (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para 1-6 raciones/ semana, 2 puntos para 7-12 raciones/ semana, 3 puntos para 13-18 raciones/ semana, 4 puntos para 19-31 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 32 raciones por semana).
- Consumo de patatas (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para 1-4 raciones/ semana, 2 puntos para 5-8 raciones/ semana, 3 puntos para 9-12 raciones/ semana, 4 puntos para 13-18 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 18 raciones por semana).
- Consumo de frutas (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para 1-4 raciones/ semana, 2 puntos para 5-8 raciones/ semana, 3 puntos para 9-15 raciones/ semana, 4 puntos para 16-21 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 22 raciones por semana).
- Consumo de verduras y hortalizas (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para 1-6 raciones/ semana, 2 puntos para 7-12 raciones/ semana, 3 puntos para 13-20 raciones/ semana, 4 puntos para 21-32 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 33 raciones por semana).
- Consumo de legumbres (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para menos de 1 ración/ semana, 2 puntos para 1-2 raciones/ semana, 3 puntos para 3-4 raciones/ semana, 4 puntos para 5-6 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 6 raciones por semana).
- Consumo de pescados (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto para menos de 1 ración/ semana, 2 puntos para 1-2 raciones/ semana, 3 puntos para 3-4 raciones/ semana, 4 puntos para 5-6 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen más de 6 raciones por semana).
- Consumo de carnes rojas y productos cárnicos (5 puntos si se consume 1 ración o menos de una/ semana, 4 puntos si se consumen 2-3 raciones/ semana, 3 puntos para 4-5 raciones/ semana, 2 puntos para 6-7 raciones/ semana, 1 punto para 8-10 raciones/ semana y 0 puntos si se consumían más de 10 raciones a la semana).

- Consumo de carnes blancas (5 puntos si se consume 3 raciones o menos por semana, 4 puntos si se consumen 4-5 raciones/ semana, 3 puntos para 5-6 raciones/ semana, 2 puntos para 7-8 raciones/ semana, 1 punto para 9-10 raciones/ semana y 0 puntos si se consumían más de 10 raciones a la semana).
- Consumo de productos lácteos grasos, incluyéndose queso, yogur, leche (5 puntos si se consume 10 raciones o menos por semana, 4 puntos si se consumen 11-15 raciones/ semana, 3 puntos para 16-20 raciones/ semana, 2 puntos para 21-28 raciones/ semana, 1 punto para 29-30 raciones/ semana y 0 puntos si se consumían más de 30 raciones a la semana).
- Consumo de aceite de oliva, en veces por semana (0 puntos si no se consume nunca, 1 punto si se consume de forma excepcional, 2 puntos para menos de 1 ración/ semana, 3 puntos para 1-3 raciones/ semana, 4 puntos para 3-5 raciones/ semana y 5 puntos si se consumen diariamente).
- Consumo de bebidas alcohólicas, ml por día considerándose 100 ml equivalente a 12 g de etanol) (5 puntos si se consume menos de 300 ml/ día, 4 puntos si se consumen 300 ml/ día, 3 puntos para 400 ml/ día, 2 puntos para 500 ml/ día, 1 punto para 600 ml/ día y 0 puntos si se consumían más de 700 ml/ día o no se consume).

Por consiguiente, la puntuación total es la misma que en el anterior score de 0-55 puntos, siendo 0 puntos la mínima adhesión y 55 puntos la adhesión máxima.

Cardioprotective MD Scale (Cardio)

En este caso se valoró la adhesión a la DM mediante un cuestionario corto llevado a cabo con sujetos incluidos en un estudio de casos y controles[146]. La alta adhesión comparada con la baja mostró una reducción del riesgo frente al riesgo de desarrollar un infarto de miocardio: aumentos en 1 punto en la adhesión, reducían el riesgo en entorno a un 18%. Este índice consta de 9 componentes y se utilizan los puntos de corte empleados en estudios previos en relación con su efecto sobre el riesgo de desarrollar enfermedades. Los componentes incluidos se valoraron en frecuencias de consumo (al día o a la semana) y el sistema de puntuación se estableció de forma dicotómica: se otorga 1 punto cuando se cumplía el criterio de DM y 0 puntos cuando no se cumplía. A continuación, se presentan los componentes incluidos:

- Consumo de aceite de oliva (1 punto para mayor o igual a 1 cucharada al día).
- Consumo de frutas (1 punto para mayor o igual a una ración al día).
- Consumo de verduras, hortalizas o ensaladas (1 punto para mayor o igual a una ración al día).
- Consumo de frutas, verduras y hortalizas (mayor o igual a una ración al día) y verduras y hortalizas (mayor o igual a una ración al día). Se especifica que se añade un punto más cuando se consume una ración o más a día de frutas, verduras y hortalizas).

- Consumo de legumbres (1 punto para mayor o igual a dos raciones a la semana).
- Consumo de pescados (1 punto para mayor o igual a tres raciones a la semana).
- Consumo de vino (1 punto para mayor o igual a 1 vaso de vino al día).
- Consumo de carnes (1 punto para menos de una ración de carne al día).
- Consumo de pan blanco (1 punto para menos de una ración al día) o arroz (menos de una ración a la semana) o pan integral (1 punto para más de 5 raciones a la semana). Se especifica que se puede añadir el punto cuando el consumo de pan blanco y arroz es bajo o cuando el consumo de pan integral es alto.

Por consiguiente, la puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece entre un rango de 0-9 puntos (0 mínima adhesión y 9 punto, máxima adhesión).

Mediterranean food pattern of the PREDIMED study/14-point Mediterranean Diet Adherence Screener (PREDIMED/MEDAS)

Para evaluar la adhesión a DM en el estudio PREDIMED, se desarrolló y se validó un cuestionario[147]. Este índice se aplicó en el estudio PREDIMED para valorar el cumplimiento con este patrón de dieta. Presenta 14 componentes, de los cuales 12 son preguntas que establecen puntos de corte preestablecidos en gramos por día o por semana, indicándose el rango de tamaño de ración que ha sido considerado. El sistema de puntuación se establece de forma dicotómica, asignándose un punto cuando se cumple la recomendación o cero puntos en el caso contrario. Los componentes son los siguientes:

- Utilización de aceite de oliva como principal fuente de grasa de adición para el consumo y preparación de todos los alimentos.
- Consumo de 4 cucharadas o más de aceite de oliva por día (se incluye también el aceite de todas las preparaciones y se considera una cucharada 13,5 gramos).
- Consumo de 2 o más raciones de verduras y hortalizas al día. Se considera una ración 200 g y una de las dos raciones al menos debe ser en forma cruda o como ensalada.
- Consumo de 3 o más raciones de frutas (incluyéndose el zumo natural) al día
- Consumo menor de 1 ración de carnes rojas o derivados cárnicos al día (incluyéndose hamburguesas, salchichas o embutidos). Se considera una ración entre 100-150 g.
- Consumo menor de 1 ración de mantequilla, margarina o nata al día. Una ración individual se considera 12 g.
- Consumo menor de 1 vaso de bebidas azucaradas al día, incluyéndose bebidas carbonatadas y/ o azucaradas.
- Consumo de 7 o más vasos de vino por semana.

- Consumo de 3 o más raciones de legumbres por semana (se considera una ración 150 g, cocido)
- Consumo de 3 o más raciones de pescados y mariscos por semana. Se considera una ración de pescado 100-150 g y de mariscos 200 g.
- Consumo de 2 o menos raciones de bollería industrial por semana, incluyéndose galletas, flanes, dulces o pasteles. No se considera la bollería casera.
- Consumo de 3 o más raciones de frutos secos por semana. Se considera una ración de frutos secos 30 g.
- Preferencia de consumo de carnes blancas (pollo, pavo o conejo) en relación con las carnes rojas y/ o derivados cárnicos (ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas). Se considera una ración entre 100-150 gramos.
- Consumo de 2 o más raciones de sofrito (salsa casera elaborada con tomate, cebolla, ajo, tomate o puerro, cocinado a fuego lento con aceite de oliva).

Por lo tanto, la puntuación final de este índice de adhesión a la DM se establece entre un rango de 0-14 puntos (14 puntos máxima adhesión).

Literature-based adherence score to the MD (L-based)

Este índice de adhesión a la DM se basó en una revisión exhaustiva de la literatura, calculando puntos de corte específicos procedentes de estudios de cohortes prospectivos en los que se estudió la DM en relación con la incidencia de diversas enfermedades crónicas[20]. El estudio mostró que un aumento en 2 puntos de adhesión a la DM se asoció con una reducción del 8% de la mortalidad total, con una reducción del 10% del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y con una reducción del 4% del riesgo de mortalidad por cáncer. Este índice se basa en 9 componentes, con un sistema de puntuación en tres categorías, pudiéndose otorgar 2, 1 o 0 puntos según la ingesta de cada componente (2 puntos para la ingesta más alta, 1 punto para la intermedia y 0 puntos para el menor consumo) en el caso de los componentes considerados característicos de la DM, y el sistema de puntuación inverso en el caso de los componentes no característicos perjudiciales. Todos los componentes se expresan en frecuencias de consumo, indicándose cuantos gramos conforman la ración de cada componente, excepto el alcohol que se considera en gramos y el aceite de oliva que se consideró como consumo ocasional, frecuente o habitual. Los componentes incluidos y su sistema de puntuación son:

- Consumo de fruta, considerándose 1 ración = 150 g (menos de 1 ración al día 0 puntos, 1-1,5 raciones al día para 1 punto, más de 2 raciones al día para 2 puntos).
- Consumo de verduras y hortalizas, 1 ración = 100 g (menos de 1 ración al día 0 puntos, 1-2, 5 raciones al día para 1 punto, más de 2,5 raciones al día para 2 puntos).

- Consumo de legumbres, 1 ración = 70 g, peso crudo (menos de 1 ración a la semana 0 puntos, 1-2 raciones a la semana para 1 punto, más de 2 raciones a la semana para 2 puntos).
- Consumo de cereales, 1 ración = 130 g (menos de 1 ración al día 0 puntos, 1-1,5 raciones al día para 1 punto, más de 1,5 raciones al día para 2 puntos).
- Consumo de pescado, 1 ración = 100 g (menos de 1 ración a la semana 0 puntos, 1-2,5 raciones a la semana para 1 punto, más de 2,5 raciones a la semana para 2 puntos).
- Consumo de carne y productos cárnicos, 1 ración = 100 g (menos de 1 ración al día 2 puntos, 1-1,5 raciones al día para 1 punto, más de 1,5 raciones al día para 2 puntos).
- Consumo de productos lácteos, 1 ración = 180 g (menos de 1 ración al día 2 puntos, 1-1,5 raciones al día para 1 punto, más de 1,5 raciones al día para 2 puntos).
- Consumo de alcohol, 1 unidad de alcohol = 12 g (menos de 1 UA al día 1 punto, 1-2 UA al día para 2 puntos, más de 2 raciones de UA al día para 2 puntos).
- Consumo de aceita de oliva (consumo ocasional 0 puntos, consumo frecuente 1 punto y consumo habitual 2 puntos).

Por consiguiente, la puntuación de este índice de adhesión a la DM se establece un rango de puntuaciones de entre 0-18 puntos, siendo 0 la mínima adhesión y la 18 máxima adhesión.

Mediterranean Lifestyle index (MEDLIFE)

Se valora de manera global un patrón de vida asociado a la adhesión al patrón de la DM[148]. Este índice se desarrolló en población española, siendo el primer índice de adhesión que contemplaba componentes de diversos aspectos, lo que supone una valoración mucho más global. Comprende 28 componentes en total, clasificados en tres bloques, presentando por una parte componentes relacionados con los grupos de alimentos de la DM (primer bloque con 15 componentes), los relacionados con los hábitos dietéticos (segundo bloque con 7 componentes) y, por último, los relacionados con la actividad física, el descanso, los hábitos sociales y la convivencia (tercer bloque con 6 componentes). El sistema de puntuación se establece de forma dicotómica, se otorgar 1 punto si se cumple con el criterio que se establece (frecuencia de consumo recomendada en raciones al día o a la semana o en horas al día o a la semana en el caso de los componentes relacionados con la actividad física y hábitos sociales). Los componentes incluidos en el índice son:

Bloque 1: consumo de alimentos característicos de la DM

- Consumo de dulces, incluyendo caramelos (1 ración = 50 g), chocolates (1 ración 30 g), galletas (1 ración = 4-6 unidades). El criterio para 1 punto se establece máximo 2 raciones a la semana.

- Consumo de carnes rojas, una ración de 100-150 g. El criterio para 1 punto se establece máximo 2 raciones a la semana.
- Consumo de carnes procesadas, una ración de derivados cárnicos entre 25-50 g. El criterio para 1 punto se establece máximo 1 ración a la semana.
- Consumo de huevos, 1 ración 1 huevo. El criterio para 1 punto se establece para 2-4 raciones a la semana.
- Consumo de legumbres, considerándose 1 ración como 150 g (peso cocido). El criterio para 1 punto se establece mínimo 2 raciones a la semana.
- Consumo de carnes blancas, 1 ración 100-150 g. El criterio para 1 punto se establece máximo 2 raciones a la semana.
- Consumo de pescados y mariscos, estableciéndose tamaños de ración en el caso del pescado blanco o azul 1 ración se considera 100-150 g, el pescado enlatado 1 ración 50 g y el marisco 1 ración 200 g. El criterio para 1 punto se establece en mínimo 2 raciones a la semana.
- Consumo de patatas, 1 ración entre 150-200 g. El criterio para 1 punto se establece máximo 3 raciones a la semana.
- Consumo de productos lácteos bajos en grasa, 1 ración unos 200 ml. El criterio para 1 punto se establece en 2 raciones al día.
- Consumo de frutos secos y aceitunas, 1 ración de frutos secos 30 g o aceitunas 10 unidades. El criterio para 1 punto se establece en 1-2 raciones al día.
- Consumo de hierbas y especias. El criterio para 1 punto se establece como mínimo en 1 ración al día.
- Consumo de frutas, 1 ración 150-200 g. El criterio para 1 punto se establece en 3-6 raciones al día
- Consumo de verduras y hortalizas, 1 ración 150-200 g. El criterio para 1 punto se establece en mínimo 2 raciones a la semana.
- Consumo de aceite de oliva, incluyendo aceite de oliva y aceite de oliva virgen, considerándose 1 ración como 1 cucharada sopera. El criterio para 1 punto se establece en mínimo 3 raciones al día.
- Consumo de cereales, incluyendo panes blancos e integrales (1 ración = 40 g), cereales y derivados. El criterio para 1 punto se establece en 3-6 raciones al día.

Bloque 2: hábitos dietéticos mediterráneos

- Ingesta de agua o infusiones, considerándose 1 ración 1 vaso. El criterio para 1 punto se establece en 6-8 raciones al día o más de 3 raciones a la semana.

- Ingesta de vino, considerándose 1 ración = 1 vaso de vino blanco o vino tinto. El criterio para 1 punto se estableció en 1-2 raciones al día.
- Limitar la sal de las comidas, variable dicotómica si/ no, siendo si el criterio de 1 punto.
- Preferencia por el consumo de productos integrales, considerándose en gramos de fibra al día. El criterio para 1 punto se establece en 25 gramos de ingesta al día.
- Consumo de snacks, 1 ración = 50 g. El criterio para 1 punto se establece máximo 2 raciones a la semana.
- Limitar tomar pequeñas ingestas entre comidas (entre las 5 comidas). El criterio de 1 punto se establece de no realizar ingesta entre comidas.
- Limitar la ingesta de azúcar en forma de bebidas. El criterio de 1 punto se establece para su no consumo.

Bloque 3: realización de actividad física, descanso, hábitos sociales y convivencia

- Actividad física (> 150 minutos a la semana o 30 minutos al día). Se asigna 1 punto se establece cuando se practica actividad física
- Siesta, durante los fines de semana. El criterio de 1 punto se establece si se cumple con esta recomendación.
- Horas de sueño, durante los días a lo largo de la semana. El criterio de 1 punto se establece de 6-8 horas al día.
- Horas de televisión, durante los días a lo largo de la semana. El criterio de 1 punto se establece en menos de 1 hora al día.
- Socialización con los amigos, durante los días de los fines de semana. El criterio de 1 punto se establece en más de 2 horas cada fin de semana.
- Práctica de deportes colectivos durante la semana. El criterio de 1 punto se establece para un mínimo 2 horas a la semana.

Por lo tanto, la puntuación final de este índice de adhesión a la DM presenta un rango de puntuaciones de entre 0-28 puntos, siendo 0 mínima adhesión y 28 máxima adhesión.

Mediterranean Diet Serving Score (MDSS)

Los índices basados en las pirámides de DM tienen en cuenta las frecuencias de consumo recomendadas de los grupos de alimentos y alimentos más característicos de este patrón de dieta. Recientemente se ha desarrollado un índice para la población española[130]. Consta de 14 componentes que reflejan los componentes de mayor importancia para valorar este patrón, indicándose la frecuencia de consumo preestablecida en raciones por cada comida principal, raciones a la semana o al día. El sistema de puntuación se establece de forma dicotómica. Sin embargo, un aspecto novedoso de este índice es que no todos los componentes tienen el mismo

peso con respecto a la puntuación global, es decir, los componentes están ponderados según su importancia especifica respecto al total. Con respecto a las ponderaciones, los componentes que tiene mayor peso son las frutas, verduras y hortalizas, cereales y aceite de oliva, asignándose 3 puntos por cada componente cuando se cumple con el criterio. Los siguientes en cuanto a importancia fueron los frutos secos y los productos lácteos, otorgándose 2 puntos cuando se cumplía con la condición y por último los demás componentes presentaban como máximo 1 punto si se cumplía con la recomendación o 0 en el caso de no cumplirla). Los componentes considerados son:

- Consumo de frutas (3 puntos para un consumo de 1-2 raciones en cada comida principal).
- Consumo de verduras y hortalizas (3 puntos para un consumo como mínimo de 2 raciones en cada comida principal).
- Consumo de cereales, incluyéndose pan, cereales de desayuno, arroz y pasta (3 puntos para un consumo de 1-2 raciones en cada comida principal)
- Consumo de patatas (1 punto para como máximo 3 raciones a la semana).
- Consumo de aceite de oliva, incluyéndose en aceite para ensaladas, pan o para preparaciones culinarias (3 puntos para una ración por cada comida principal).
- Consumo de frutos secos (2 puntos para un consumo de 1-2 raciones al día).
- Consumo de productos lácteos, incluyéndose leche, yogur, queso y helado (2 puntos para un consumo de 2 raciones al día).
- Consumo de legumbres (2 puntos para un consumo como mínimo de 2 raciones a la semana).
- Consumo de huevos (1 punto para un consumo como mínimo de 2-4 raciones a la semana).
- Consumo de pescados (1 punto como mínimo 2 raciones a la semana).
- Consumo de carnes blancas, considerándose las aves (para 1 punto como máximo 2 raciones a la semana).
- Consumo de carnes rojas, considerándose el cerdo, ternera y cordero (1 punto para un consumo menor de 2 raciones a la semana).
- Consumo de dulces, considerándose azúcar, caramelos, pasteles, zumos de frutas azucarados y refrescos (1 punto para un consumo como máximo de 2 raciones a la semana).
- Consumo de bebidas fermentadas, incluyéndose vino y cerveza (1 punto para consumo de entre 1-2 vasos al día).

Este índice, además, presenta como peculiaridad que las principales comidas se refieren a tres ingestas (desayuno, almuerzo y cena) para las recomendaciones de frutas, verduras y hortalizas, cereales y aceite de oliva. La puntuación total de este índice se establece en un rango entre 0-24 puntos (24 puntos, máxima adhesión).

Consideraciones relacionadas con la aplicación en esta muestra de los índices de DM

Algunos de los índices han requerido para su aplicación ligeras modificaciones. En el caso del MDP-2006[136], se aplicó con todos los componentes y criterios indicados por los autores que lo desarrollaron, excepto en el caso del componente de los lácteos debido a que en EPIC no se dispone de información sobre diferentes tipos de lácteos en relación con su contenido de grasa. Por lo tanto, el cálculo del componente fue realizado con el grupo lácteos completo. En relación al índice desarrollado por Schroder et al, en 2004, se aplicó con una ligera modificación[143]. Al igual que el índice anteriormente descrito, el componente de los lácteos fue calculado con todo tipo de lácteos, ya que en la información disponible no existía esa clasificación. Respecto a la versión de MD Score-2005 y 2007 desarrollada por Pitsavos[144] y por Panagiotakos et al., 2007[145], también se ha considerado el grupo de lácteos de forma completa. El índice que más se ha modificado es el MEDLIFE index[148]. Respecto al primer bloque, se aplicaron todos los componentes excepto el componente relacionado con el consumo de especias. Por otra parte, el componente de los lácteos no se pudo aplicar como indicaba el articulo (sólo consumo de productos lácteos bajos en grasa) debido a la falta de información sobre este componente. El cálculo del componente fue nuevamente realizado con el grupo lácteos entero. En relación con el segundo bloque de componentes, solo pudieron ser aplicados los componentes número 17, 19, 20 y 22. Con respecto al último bloque, no se pudieron aplicar componentes. Por consiguiente, la puntuación final de este índice debido a la falta de disponibilidad de algunos datos presentó un rango de puntuaciones de entre 0-18 puntos, siendo 0 mínima adhesión y 18 máxima adhesión.

4.3.3 Análisis estadístico para valorar el perfil antioxidante de la dieta en los 21 índices de Dieta Mediterránea definidos *a priori*

En los análisis estadísticos se consideraron tanto variables de dieta como variables relacionadas con los estilos de vida. Como se ha descrito anteriormente, toda la información de la dieta se estimó mediante los cuestionarios iniciales específicamente validados en EPIC- España.

Las variables de dieta consideradas en los análisis fueron:

Nutrientes e ingesta de energía total:

- Ingesta dietética de vitamina C: variable continua (mg/día).
- Ingesta dietética de α-tocoferol: variable continua (mg/día)
- Ingesta dietética de β-caroteno: variable continua (mg/día).
- Ingesta energética total: variable continua (kcal/día).

Capacidad Antioxidante Total (CAT):

- Estimación de Total Radical Trapping Antioxidant Parameter (TRAP) de la dieta: variable continua (µmol TE/día).
- Estimación de Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP) de la dieta: variable continua (µmol Fe^{2+}/día).
- Estimación de Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC-ABTS) de la dieta: variable continua (µmol TE/día).
- Estimación de Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) de la dieta: variable continua (µmol TE/día).

Polifenoles y flavonoides:

- Estimación de los polifenoles totales (PT) de la dieta: variable continua (mg/día).
- Estimación de los flavonoides de la dieta: variable continua (mg/día).
- Puntuación en el índice *Polyphenol Antioxidant Content Score* (PAC score), estimada en el marco de este trabajo: variable continua.

Alimentos:

- Ingesta de verduras y hortalizas: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de frutas: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de legumbres: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de frutos secos: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de cereales y productos derivados: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de pescados y mariscos: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de aceite de oliva: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de vino: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de carnes y productos cárnicos: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de leche y derivados lácteos: variable continua (gramos/día).
- Ingesta de grasas, de origen animal: variable continua (gramos/día).

Se adjunta en el **Anexo 2** una descripción de los alimentos que se han considerado en cada grupo.

Las variables sociodemográficas y relacionadas con los estilos de vida que fueron incluidas en los análisis fueron:

- Edad: variable continúa (años).

- Sexo: variable dicotómica (hombre, mujer).
- Centro de reclutamiento: variable categórica (Granada, Gipuzkoa).
- Índice de masa corporal (IMC): variable continua (unidades en kg/m^2) categórica según niveles de IMC definidos por la Organización Mundial de la Salud (<25, 25-26,9, 27-29,9, 30-34,9, ≥35 kg/m^2).
- Hábito tabáquico: variable categórica (fumador, exfumador, no fumador).
- Actividad física: variable categórica (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con el objetivo de explorar las características basales de los sujetos del estudio, según sexo y centro, considerando medias ± desviación estándar, en el caso de variables continuas, y frecuencias y porcentajes, en las variables categóricas. Las diferencias entre ambos sexos y entre los dos centros, fueron evaluadas con la prueba T-Student (o la prueba de U Mann-Whitney – prueba no paramétrica cuando las variables no seguían una distribución normal) en el caso de las variables numéricas continuas y con la prueba chi-cuadrado en el caso de las variables categóricas.

Para valorar la distribución de las variables de dieta (continuas), se realizaron la prueba de Shapiro-Wilk y la prueba de asimetría y curtosis. Como procedimientos gráficos se inspeccionaron histogramas, gráficos percentil-percentil y gráficos cuantil-cuantil. En todas las pruebas realizadas se constataron que algunas variables no seguían una distribución normal. Las variables de distribución no-normal se aproximaron a la distribución normal, condición necesaria para la aplicación de modelos de regresión lineal, mediante una transformación logarítmica.

Mediante el coeficiente de correlación de Spearman, rho (debido a la distribución no normal de las variables), se exploró la dirección y la magnitud de la relación entre los índices de DM, y entre estos índices y los componentes incluidos en el perfil antioxidante dietético. Además, se creó un gráfico *heat map* para visualizar las correlaciones entre los índices de DM.

Los coeficientes de correlación de Spearman se utilizaron para crear una estructura jerárquica, tipo agrupamiento aglomerativo mediante el método de *hierarchical clustering*. Para ello, se agruparon los índices MD (altura del árbol = 1,5 para el dendograma) sobre la base del índice de disimilitud estimado como [1 – Valor Absoluto de la Correlación rho], como métrica de distancia.

Para valorar la concordancia entre los índices de DM y comprobar las diferentes clasificaciones de los sujetos según el índice considerado, se realizó un análisis de concordancia mediante el cálculo del índice kappa. Se procedió a este análisis con el objetivo de valorar cómo se clasificaban todos los sujetos (N=14.756) según el índice de DM, utilizando para ello la clasificación en la misma categoría o en la más próxima (terciles de distribución específicos en cada índice). Para ello se mostró el porcentaje de acuerdo de los sujetos que se clasificaban en el mismo tercil o en el adyacente, el porcentaje del acuerdo que se debía al azar y el cociente de

kappa para comprobar esta relación sin la concordancia debida al azar. La prueba kappa Cohen que se empleó fue el kappa ponderado. Se utilizaron para su cálculo los índices de DM en categorías ordinales (en terciles).

Se estimó la media de la ingesta de cada antioxidante según los terciles de adhesión a la DM en cada uno de los 21 índices de DM. Para ello, se estimaron medias geométricas ajustadas a edad, sexo e ingesta energética total mediante modelos de regresión lineal multivariante con valor de la constante igual a cero. La ingesta de los antioxidantes dietéticos fue previamente ajustada por la ingesta de energía total mediante el método de residuales de ajuste de energía[149], previa transformación logarítmica para aproximar la distribución normal de las variables. Las diferencias entre la ingesta media de nutrientes antioxidantes (vitaminas), métodos de CAT, PT, flavonoides y el PAC score, entre los índices de DM (considerándose el tercil más alto de adhesión para la comparación), fue valorado mediante la prueba T-student o la prueba de U Mann-Whitney. Con respecto a los análisis de los grupos de alimentos y alimentos, se realizaron los mismos análisis estadísticos. Los grupos de alimentos que se seleccionaron fueron los componentes que se incluían más frecuentemente en los índices de adhesión a la DM:

- Componentes positivos: verduras y hortalizas, frutas, legumbres, frutos secos y semillas, cereales y productos derivados, pescados y mariscos, aceite de oliva y vino.
- Componentes negativos: carnes y productos cárnicos, productos lácteos (leche y derivados lácteos) y grasas (de origen animal).

En los análisis de sensibilidad, realizados para comprobar la robustez de los resultados obtenidos, además de considerarse los índices de DM categorizados en terciles, se emplearon también quintiles y puntos de corte predefinidos.

Para evaluar la relación entre cada índice de DM y cada componente del perfil antioxidante dietético se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante. En estos modelos se consideró como variable independiente la adhesión a cada índice de DM, y como variable dependiente cada componente del perfil antioxidante, realizándose trasformaciones logarítmicas de las variables continúas que no mostraron una distribución normal. Se construyó un modelo de regresión ajustado por potenciales factores de confusión:

- Edad: variable continúa (años).
- Sexo: variable dicotómica (hombre y mujer).
- Centro: variable categórica (Granada, Gipuzkoa).
- Ingesta energética total: variable continua (kcal/día).
- Índice de masa corporal (IMC): variable continua (unidades en kg/m^2).
- Hábito tabáquico: variable categórica (no fumador, exfumador, fumador).

- Actividad física: variable categórica (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo).

La selección de los factores de confusión se basó en una revisión previa de la literatura, seleccionándose las variables que más influyen en la ingesta de dieta. Seguidamente, se construyó un modelo con las variables, comprobando que estas variables modificaban de manera significativa los resultados del modelo (cambios en el estimador beta > 10%).

Con objeto de evaluar el potencial efecto modificador del sexo en los análisis de asociación, se consideraron modelos con y sin término de interacción por sexo, evaluándose si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos modelos mediante el test de razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*). Asimismo, se realizaron análisis estratificados según sexo.

Debido a que el rango de puntuación total de cada índice de DM era diferente, se estandarizaron las variables tipificándolas. Se calcularon los beta-coeficientes estandarizados por la desviación estándar de cada índice. Asimismo, el coeficiente de determinación R^2 fue calculado en cada modelo de regresión como medida de la proporción de la varianza que es explicada por las variables independientes, entre ellas, los diferentes índices de DM. La bondad del ajuste del modelo fue evaluada mediante la normalidad de los residuales, así como la homocedasticidad (igualdad de varianza) y la colinealidad de las variables entre los valores observados y los estimados en el modelo. Para controlar por el efecto de falsos positivos se ajustaron los valores de p mediante el test de comparaciones múltiples (test de Benjamini y Hochberg)[150].

Los valores de p inferiores al valor de significación ($\alpha < 0,05$) fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el software STATA, versión 12.0 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.) y el software R versión 3.5.1.

4.4 METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBS) (objetivo específico 4)

4.4.1 Fuente de datos y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en la base de datos de PubMed. Se consideraron los estudios que desarrollaban índices de balance oxidativo mediante metodología *a priori* publicados hasta agosto del 2018. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos MeSH relacionados con esta temática:

- Antioxidants [MeSH Terms]
- Oxidants [MeSH Terms]
- Oxidative Stress [MeSH Terms]

Además, en la estrategia de búsqueda se combinaron las siguientes palabras clave relacionadas con el tema de la revisión:

- Antioxidant score [All fields]
- Prooxidant score [All fields]
- A priori oxidative balance score [All fields]
- A priori oxidative balance [All fields]

La estrategia de búsqueda se formuló de la siguiente manera:

1	(Antioxidant [MeSH Terms]) OR (oxidants [MeSH Terms]) OR (oxidative stress [MeSH Terms]) n = 204.899
2	Antioxidant score [All fields] OR prooxidant score [All fields] OR a priori oxidative balance score [All fields] OR a priori oxidative balance [All fields] n = 5.559
3	#1 AND #2 n = 1.754
4	#3 Filters: Inglés n = 1.648
5	#4 Filters: Humanos n = 965

4.4.2 Selección de estudios

Los estudios fueron seleccionados, describían el desarrollo de un IBO, desarrollado mediante metodología *a priori*, y definido mediante la valoración de un balance entre componentes antioxidantes y componentes prooxidantes. Estos componentes incluyen componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y/o consumo de fármacos. Se seleccionaron los estudios publicados en inglés. Además de la estrategia de búsqueda, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos inicialmente seleccionados, por si alguna referencia adicional no se hubiera recuperado mediante la estrategia de búsqueda.

4.4.3 Extracción de datos

Los datos que se extrajeron de cada uno de los estudios fueron: nombre del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, país del estudio, población, periodo del estudio, resultados reportados sobre la asociación del IBO con riesgo de desarrollar enfermedades o con los determinantes de salud y covariables incluidas como factores de confusión. También se recogió información sobre las principales características desde el punto de vista metodológico de cada IBO. Con respecto a los resultados sobre las asociaciones IBO-enfermedad o factores determinantes de salud, se estudiaron de manera específica los biomarcadores del estrés oxidativo e inflamación, la mortalidad global y la mortalidad por causas específicas, y la incidencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

4.4.4 Síntesis de resultados

Se compararon los IBO identificados en la revisión incluidos en la base a los datos. En particular, se analizaron las principales asociaciones con enfermedades crónicas y mortalidad (cáncer, factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular) y con los biomarcadores de inflamación y del estrés oxidativo.

4.5 DESARROLLO DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO Y SUS VERSIONES ALTERNATIVAS (objetivo específico 5)

Se desarrollaron dos Índices de Balance Oxidativo (IBO) y sus diferentes versiones en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa. Se seleccionaron *a priori* los componentes (antioxidantes y prooxidantes), en base a su impacto sobre el estado oxidativo individual. Los componentes seleccionados fueron: 1) nutrientes y otros componentes de la dieta; 2) alimentos y/o subgrupos de alimentos y 3) factores relacionados con los estilos de vida.

Se adjunta en el **Anexo 3** una descripción de los IBO basada en la sintaxis R que se ha aplicado para su desarrollo.

4.5.1 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE, componentes dietéticos y factores de los estilos de vida)

El desarrollo del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en la cohorte EPIC se ha basado en el concepto más ampliamente aplicado en la literatura(Goodman et al. 2007). Éste IBO incluye componentes dietéticos y componentes FEV.

4.5.1.1 Tipos de componentes del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)

Para este índice se han contemplado 14 componentes, tanto dietéticos como de los estilos de vida:

Componentes dietéticos antioxidantes (6 componentes):

- Vitamina C
- β-caroteno
- Vitamina E (α-tocoferol)
- CAT: método TRAP (estimación de la dieta sin la contribución del café)
- CAT: método FRAP (estimación de la dieta sin la contribución del café)
- PAC score

Componentes dietéticos prooxidantes (2 componentes):

- Ácidos grasos poliinsaturados (AGP)

- Hierro hemo

Factores relacionados con los estilos de vida antioxidantes (1 componente):

- Práctica de la actividad física

Factores relacionados con los estilos de vida prooxidante (4 componentes):

- Índice de masa corporal (IMC)
- Medida de la circunferencia de la cintura
- Consumo de alcohol
- Hábito tabáquico

Adicionalmente, para el desarrollo de este IBO se ha incluido un componente relacionado con el exceso de ingesta de energía:

- Valoración del exceso de la ingesta energética. Se calculó como la diferencia entre la ingesta dietética total reportada por el sujeto del estudio menos la estimación de su gasto energético total. La ingesta energética que se considero fue la estimada mediante el CFCA de más de 600 ítems que se realizó en el momento del reclutamiento. El gasto energético total se consideró como el cálculo de la tasa metabólica basal multiplicado por el nivel de actividad física.

Si bien, la inclusión de componentes relacionados con el consumo de fármacos es muy frecuente en este tipo de índices (aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos como componentes antioxidantes y el paracetamol como prooxidante), no fueron tenidos en cuenta en el desarrollo del IBO debido a la falta de información en una parte importante de la población del estudio.

Las bases de datos de alimentos (EPIC-ENDB) utilizadas no disponían de información de otros nutrientes antioxidantes, como selenio y zinc, por lo que no se han podido considerar estos componentes en el desarrollo del IBO.

4.5.1.2 Sistema de puntuación de los Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)

Las variables dietéticas, tanto de los componentes antioxidantes como prooxidantes, fueron consideradas inicialmente como variables continuas, categorizándose posteriormente en quintiles de acuerdo con la distribución de estas variables en la población de estudio. Con respecto a los componentes antioxidantes, los sujetos que se situaron en el quintil más bajo de ingesta (quintil 1), se les asignaron 1 punto, a los que se situaban en el quintil 2, 2 puntos, y así sucesivamente. A la ingesta más alta (quintil 5) se otorgó la puntuación máxima de 5 puntos por cada componente. En relación con los componentes con potencial prooxidante, la puntuación se estableció de forma inversa, es decir, la menor ingesta (quintil 1) fue considerada la menos prooxidante. Los participantes situados en esa categoría recibieron 5 puntos, en el quintil 2 se

asignaron 4 puntos por ser la segunda ingesta considerada menos prooxidante, y así sucesivamente hasta alcanzar el quintil de mayor ingesta (quintil 5) que correspondió a 1 punto.

Con respecto a las variables relacionadas con los estilos de vida, se consideraron también variables categóricas, asignar puntuaciones en el IBO. En relación con la variable de la actividad física, se establecieron 3 categorías otorgándose las siguientes puntuaciones: sedentario/inactivo (1 punto), moderadamente activo (3 puntos) y activo (5 puntos).

Para la variable de consumo de alcohol se establecieron diferencias en las puntuaciones según el sexo. Los hombres que consumían ≤ 10 gramos/día recibieron 5 puntos, 4 puntos cuando el consumo alcanzó ≤ 20 gramos/día, 3 puntos para un consumo de ≤ 50 gramos/día, 2 puntos para consumo de ≤ 75 gramos/día y 1 punto si el consumo era > 75 gramos/día. En el caso de las mujeres, se establecieron las siguientes puntuaciones: ≤ 5 gramos/día (5 puntos), ≤ 15 gramos/día (4 puntos), ≤ 25 gramos/día (3 puntos), ≤ 50 gramos/día (2 puntos) y > 50 gramos/día (1 punto).

La valoración del sobrepeso y la obesidad se realizó clasificando a los sujetos en 5 categorías según las recomendaciones científicas más actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO): < 25 kg/m^2 (5 puntos), ≤ 26,9 kg/m^2 (4 puntos), ≤ 29,9 kg/m^2 (3 puntos), < 35 kg/m^2 (2 puntos) y ≥ 35 kg/m^2 (1 punto).

En relación con la medida de la circunferencia de la cintura, también se utilizaron las medidas indicadas por la OMS y la SEEDO, dividiendo a la población en 2 categorías según el sexo. En el caso de los hombres se estableció hasta 102 cm para otorgar 5 puntos y si la medida era mayor de 102 cm se dio 1 punto. En el caso de las mujeres se realizó de la misma forma, pero tomando como referencia 88 cm. Con respecto al hábito tabáquico, éste fue categorizado en no fumadores (5 puntos), exfumadores (3 puntos) y fumadores (1 punto).

Por último, en relación con el componente que valora la diferencia entre la ingesta energética total y el cálculo de los requerimientos energéticos; cuando la ingesta era muy similar al requerimiento se asignaron 5 puntos, 4 puntos cuando la ingesta no sobrepasaba el 10%, si superaba el 20%, 3 puntos, para el 30%, 2 puntos, y si era mayor del 30% se otorgaba 1 punto.

La puntuación del IBO TRA-DIE se calculó sumando las puntuaciones asignadas a cada uno de los componentes incluidos en el índice, pudiendo oscilar entre 14 y 70 puntos, y considerando 70 puntos como la puntuación más antioxidante.

4.5.2 Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)

Se diseñó un índice de balance oxidativo basado sólo en grupos de alimentos y alimentos más los componentes de los FEV considerados en el IBO TRA-DIE, denominado IBO ALIM-FEV.

4.5.2.1 Tipos de componentes de los Índices de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)

Los alimentos seleccionados fueron los que contribuyen de manera más notable a la CAT de la dieta, bien por su contenido en antioxidantes o por el tamaño de ración. También se consideraron los alimentos prooxidantes con alto contenido en nutrientes oxidantes. Los 11 componentes incluidos en esta versión del IBO contemplan los siguientes grupos o subgrupos de alimentos. Los 6 componentes de alimentos con antioxidantes son:

- Hortalizas y verduras
- Frutas y zumos de frutas
- Legumbres
- Aceite de oliva
- Pescado azul
- Café y té

Los 5 componentes de alimentos con prooxidantes son:

- Carnes y derivados cárnicos
- Galletas y bollería
- Grasas y aceites (exceptuando el aceite de oliva)
- Aperitivos y salsas
- Cereales y productos derivados refinados, tostados y/o fritos

Los componentes FEV considerados en este IBO ALIM-FEV, fueron los mismos (6 componentes) que los incluidos en el IBO TRA-DIE Original.

4.5.2.2 Sistema de puntuación del Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)

Todos los grupos de alimentos y subgrupos fueron tratados como variables continuas y fueron posteriormente categorizados. Cada componente fue dividido en quintiles específicos de consumo. La puntuación asignada se llevó a cabo de manera similar a lo descrito anteriormente. En el caso del consumo de los alimentos ricos en antioxidantes, se otorgaron las siguientes puntuaciones: el quintil de menor consumo (quintil 1, 1 punto), el segundo quintil de menor consumo (quintil 2, 2 puntos), tercer quintil de menor consumo (quintil 3, 3 puntos), segundo quintil de mayor consumo (quintil 4, 4 puntos) y el quintil de mayor consumo (quintil 5, 5 puntos), categoría que fue considerada la más antioxidante.

Con respecto a los componentes que consideran alimentos y/o subgrupos de alimentos prooxidantes, las puntuaciones se otorgaron a la inversa. Así, el quintil de menor ingesta (quintil

1) se correspondió con el menos prooxidante y por lo tanto con 5 puntos, mientras que el quintil 5 de ingesta fue el más prooxidante y equivalente a 1 punto.

Debido a que la contribución de los componentes al potencial antioxidante difiere entre los componentes, se consideró necesario ponderar los componentes de éste IBO (IBO ALIM-FEV) según su potencial antioxidante/prooxidante. Por ejemplo, los componentes antioxidantes con potencial antioxidante intermedio (legumbres, aceite de oliva y pescado azul) contribuyeron menos al IBO (la mitad) que los componentes característicamente antioxidantes.

También se añadieron los componentes relacionados con los estilos de vida, 6 componentes. Por consiguiente, esta versión IBO ALIM-FEV, consideró 17 componentes (11 grupos de alimentos/alimentos y 6 relacionados con los estilos de vida), pudiendo este índice alcanzar una puntuación máxima de 77,5 puntos.

4.5.3 Versiones alternativas de los Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original e Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO TRA-DIE e IBO ALIM-FEV)

Se realizaron varias versiones alternativas de los índices IBO anteriormente descritos. Para comprobar posibles diferencias dependiendo del tipo de componente, se construyeron dos versiones modificadas del IBO TRA-DIE: una que sólo incluyo los componentes dietéticos (8 componentes), el denominado IBO-DIE y otra versión que sólo contemplaba los componentes relacionados con los estilos de vida (6 componentes), IBO-FEV. Por lo tanto, las puntuaciones máximas alcanzadas en cada una de las versiones fueron de 40 y de 30 puntos, respectivamente.

Con respecto, al IBO ALIM-FEV se desarrolló una versión alternativa eliminando los componentes relacionados con los FEV, IBO ALIM. Por consiguiente, esta versión IBO-ALIM, consideró 11 componentes (11 grupos de alimentos/alimentos) pudiendo este índice alcanzar una puntuación máxima de 47,5 puntos (puntuación más antioxidante).

4.5.4 Análisis estadístico: estudio descriptivo de los Índices de Balance Oxidativo en la población de estudio

Todos los IBO y sus versiones alternativas se consideraron tanto como variable continua (IBO-continuo) y como variable categórica (IBO-categórico), estableciéndose 3 categorías en terciles según la distribución del IBO en la población de estudio: tercil de menor puntuación (tercil 1), tercil intermedio (tercil 2) y tercil de mayor puntuación (tercil 3).

Se realizaron en cada IBO y en cada versión alternativa, análisis descriptivos para establecer comparaciones, según sexo, centro y terciles de adhesión del índice. Para valorar las diferencias entre éstos grupos se utilizó la prueba de T-Student o ANOVA, cuando las variables continuas (IBO y sus componentes) seguían una distribución normal, o la prueba de U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en caso de distribución no-normal. Se aplicó la prueba chi-cuadrado en el caso de las variables categóricas.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos los p-valores <0.05. Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el software STATA, versión 12.0 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.) y el software R versión 3.5.1.

4.6 ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO (objetivo específico 6)

El estudio de validación de los IBO con los índices de DM y biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y nutrientes antioxidantes se llevó a cabo en dos muestras de la población de estudio: la muestra completa de 14.756 sujetos pertenecientes a la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa para el estudio de validación con los índices de DM, y una submuestra de 210 sujetos para el estudio de validación con biomarcadores (proyecto PI12/00002). En ambas muestras de estudio se excluyeron los sujetos con alguna enfermedad crónica en el reclutamiento (enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer) o aquellos que tomaban suplementos dietéticos.

Los sujetos del subgrupo de la muestra (n=210) fueron seleccionados de forma aleatoria de las dos cohortes según sexo, edad y centro. El tamaño de muestra de este subgrupo, se estimó teniendo en cuenta una potencia estadística del 80% (alfa = 0,05) para detectar correlaciones > 0,15. Las determinaciones de los biomarcadores fueron obtenidas a partir de una muestra de sangre (plasma) que se extraída en la población reclutada en ayunas.

4.6.1 Análisis estadístico de la relación entre los Índices de Balance Oxidativo y los índices de adhesión a Dieta Mediterránea (cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa)

En este análisis se consideraron la cohorte Granada-Gipuzkoa (N=14.756) y las variables del estudio “perfil antioxidante dietético” desarrolladas en el apartado 3.3.3. Como se ha descrito en otros apartados, se estudió la normalidad de todas las covariables (curtosis, *skewness* y test de Shapiro-Wilk), y se realizó una transformación logarítmica en las variables que no mostraban una distribución normal.

Posteriormente, se consideraron diferentes modelos de regresión multivariante para examinar la relación entre los IBO (variable independiente en cada modelo, como variable continua) y los índices de adhesión a DM[151] (variable dependiente, considerada como variable continua), estimándose para cada modelo el coeficiente beta y sus intervalos de confianza así como y el coeficiente de determinación R^2. Se consideró un primer modelo ajustado por edad, sexo y centro, y un segundo modelo ajustado también por la ingesta energética total y otras variables potencialmente confusoras (IMC, hábito tabáquico y actividad física). Con objeto de evaluar el potencial efecto modificador del sexo en los análisis de asociación, se consideraron modelos con y sin término de interacción por sexo, evaluándose si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos modelos mediante el test de razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*). Asimismo, se realizaron análisis estratificados según sexo.

Con el objetivo de valorar el posible impacto de los diferentes componentes del IBO, se realizaron los mismos análisis utilizando las versiones alternativas que incluían sólo los componentes dietéticos o sólo los componentes relacionados con los estilos de vida, controlando a su vez por posibles factores de confusión que no estaban incluidos como componentes del IBO. Los análisis se realizaron según sexo y centro (EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa).

4.6.2 Análisis estadístico de la validación entre los Índices de Balance Oxidativo y biomarcadores (submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa)

4.6.2.1 Determinación de los biomarcadores

Las muestras de plasma de la submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210), almacenadas a -196 ºC en nitrógeno líquido desde el reclutamiento, se remitieron en condiciones adecuadas de temperatura al Dpto. de Nutrición y Bromatología, donde se conservaron a -80 ºC para sus posteriores análisis.

Los biomarcadores medidos en plasma fueron los siguientes:

- Vitaminas antioxidantes: ácido ascórbico y dehidroascórbico, así como vitamina C total, α-tocoferol, β-caroteno, vitamina A (retinol)
- Coenzimas: coenzima Q9 y Q10
- Métodos de CAT: TRAP, FRAP y FRAP sin ácido úrico, TEAC-ABTS, PT, ORAC con proteínas, ORAC sin proteínas
- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR)
- Marcadores de estrés oxidativo: ácido úrico (antioxidante)
- Riesgo metabólico: adiponectina.

La determinación de la capacidad antioxidante del plasma se llevó a cabo con los métodos TRAP[152], FRAP[85], TEAC-ABTS[153], ORAC[83]. También se determinaron los polifenoles totales mediante el método Folin-Ciocalteu[154]. La capacidad antioxidante se expresó como µmol Trolox Equivalente/L de plasma. La puesta a punto de los métodos y las determinaciones fue realizada por investigadores del grupo de investigación (Prof. Eduardo Guerra y Doctorando Javier Carrión), siguiendo el procedimiento descrito en Carrión et al[87].

Los biomarcadores de nutrientes antioxidantes fueron determinados en las muestras de plasma mediante HPLC con detector fluorimétrico. Los biomarcadores de inflamación se determinaron mediante tecnología Luminex. Asimismo, se emplearon técnicas de enzimainmunoensayo (ELISA) para la determinación de ácido úrico y también de otros biomarcadores de estrés oxidativo. Todas estas determinaciones de biomarcadores se llevaron a cabo en el Centro de Instrumentación Científica (CIC-Universidad de Granada) bajo la supervisión del grupo de investigación. Además, se realizaron determinaciones de proteína C reactiva (PCR) en el Hospital San Cecilio (Granada) mediante tecnología HPLC.

En todas las determinaciones se consideraron medidas duplicadas (en general, un 10% de las determinaciones) que permitieron estimar el coeficiente de variación intra e inter-ensayo. Este coeficiente fue inferior al 5% en el caso de las medidas de CAT, PT y nutrientes antioxidantes, e inferior al 10% en el caso del ácido úrico y la PCR. Debido a una excesiva variabilidad en las medidas, no se han considerado en este trabajo los biomarcadores de estrés oxidativo (LDL-oxidada y Malondialdehído) ni otros biomarcadores de inflamación (por ejemplo, TNF-α o interleucina 6).

Por otra parte, para descartar la posible influencia de las proteínas sobre la capacidad antioxidante total en términos de FRAP[155], se consideró también la concentración de ácido úrico (~60% de contribución a FRAP). Concretamente, se consideró también la medida de FRAP no-úrico (FRAP – 2*ácido úrico) para los análisis estadísticos.

4.6.2.2 Análisis estadístico entre los Índices de Balance Oxidativo desarrollados y biomarcadores

En primer lugar, se estudió la normalidad de todos los biomarcadores utilizados para la validación de los IBO (curtosis, skewness y test de Shapiro-Wilk), y se realizó una transformación logarítmica en caso necesario (aproximación a la distribución normal). Posteriormente, se realizaron análisis de correlación de Spearman, rho (variables continuas y sin transformación logarítmica), para estudiar la dirección y fuerza de asociación entre el IBO TRA-DIE, los componentes dietéticos y de factores de los estilos de vida, los biomarcadores nutricionales (vitaminas antioxidantes y métodos de CAT), de inflamación (PCR), de estrés oxidativo (ácido úrico) y de riesgo metabólico (adiponectina). Además, se crearon gráficos *heat map* para visualizar las correlaciones entre el IBO TRA-DIE, factores dietéticos, factores de los estilos de vida y los biomarcadores utilizados en el estudio de validación.

Por último, se construyeron modelos de regresión lineal multivariante para examinar la relación entre los IBO (variable independiente) y los biomarcadores nutricionales (ácido ascórbico, α-tocoferol, β-caroteno, vitamina A, TRAP, FRAP, FRAP sin ácido úrico, TEAC-ABTS, PT, ORAC con proteínas, ORAC sin proteínas), de inflamación (PCR), de estrés oxidativo (ácido úrico) y de riesgo metabólico (adiponectina), como variable dependiente. En los modelos multivariantes se consideró en primer lugar un modelo ajustado por edad, sexo y centro y un segundo modelo que también incluyó la ingesta energética total y otras variables potencialmente confusoras (IMC, hábito tabáquico y actividad física), dependiendo de la versión del IBO. Como se describe en el apartado anterior, con el objetivo de valorar el posible impacto de los tipos de componentes incluidos en los IBO, se realizaron los mismos análisis utilizando las versiones alternativas que incluían sólo los componentes dietéticos o los componentes relacionados con los estilos de vida (controlando por potenciales factores de confusión que no formaban parte de los componentes de los IBO). Los análisis se realizaron según sexo y centro (EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa).

Como análisis de sensibilidad, para comprobar la robustez de los resultados, se evaluó la influencia de valores extremos y puntos influyentes de los biomarcadores sobre los resultados obtenidos. Para ello, se calcularon los puntos influyentes mediante el cálculo de las distancias

de Cook (paquetes R de *car* y *outliers*) de cada biomarcador en los modelos de regresión lineal multivariante y se compararon los resultados obtenidos tras excluir estos puntos influyentes con respecto a los resultados obtenidos en todo el conjunto de datos.

Se consideraron niveles de significación α del 0,05. Todos los análisis estadísticos se han realizado utilizando el software STATA, versión 12.0 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.) y el software R versión 3.5.1.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 REVISIÓN DE ÍNDICES DE CALIDAD DE DIETA *A PRIORI (objetivo específico 1)*

En la revisión de la literatura se identificaron 38 índices de calidad de dieta *a priori*. Estos índices se clasificaron en tres grupos:

- Grupo 1: índices basados en recomendaciones dietéticas, 24 índices (*Diet Quality Indexes*, *Dietary Quality Score*, *Healthy Eating Indexes*, *Recommended Food Scores*, *Healthy Diet Indicators* y *Dietary Diversity Indexes*).
- Grupo 2: índices basados en la adhesión al patrón dietético de la dieta DASH, 4 índices (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*).
- Grupo 3: índices basados en guías dietéticas de países, 10 índices (guías dietéticas americanas y guías dietéticas de países europeos).

Se exponen a continuación las principales características de cada uno de los grupos y subgrupos de los índices de calidad de dieta. Se resume la información en las **Tablas 2-4**.

5.1.1 Índices basados en recomendaciones dietéticas

Las características de los 24 índices basados en recomendaciones dietéticas se muestran en la **Tabla 2**. La puntuación de todos estos índices se basa en el cumplimiento según las frecuencias de consumo recomendadas (raciones de consumo por día o semana) o porcentajes de cumplimiento con las recomendaciones dietéticas de nutrientes o de macronutrientes respecto al valor calórico total de la dieta (ingesta energética total).

Estos índices se clasificaron a su vez en 6 subgrupos: *Diet Quality Indexes* (DQI), *Dietary Quality Score* (DQS), *Healthy Eating Index* (HEI), *Recommended Food Scores* (RFS), *Healthy Diet Indicators* (HDI) y *Dietary Diversity Indexes* (DDI).

5.1.1.1 Diet Quality Indexes (DQI)

Los 9 DQI identificados en esta revisión, se muestran en la **Tabla 2**. Estos índices se caracterizan por contener pocos componentes, casi todos incluyen grupos de alimentos/alimentos y nutrientes, y todos valoran la diversidad de los alimentos. Las principales características son:

Diet Quality Index. Patterson et al.[156] desarrollaron el primer DQI en el año 1994 (DQI-94). Se trata de un índice de 8 componentes: dos grupos de alimentos (frutas-verduras, cereales-legumbres) y seis nutrientes (grasas, ácidos grasos saturados -AGS, proteínas, colesterol, calcio y sodio). Estos componentes se valoran en el índice con 0 a 2 puntos según la ingesta relativa de los componentes, siendo la puntuación global del índice de 0 a 16 puntos (de menor a mayor adhesión al DQI). Drewnowski et al.,[157], propusieron una nueva versión del índice DQI en 1996,

DQI-96. Éste índice consta de 7 componentes: energía, 5 nutrientes y la diversidad de alimentos. Los componentes se valoran según el consumo de la población estudiada en relación a la ingesta recomendada de algunos nutrientes o en relación al porcentaje de la ingesta energética total. Cada componente contribuye al índice con 0-5 puntos, siendo la puntuación global de 0-35. Este índice se modificó posteriormente (DQI-97)[158] para incluir otros componentes: energía, siete nutrientes (destacando el perfil calórico completo, colesterol, sodio y fibra) y la puntuación de otro índice, el *Dietary Variety Score*. En este caso, la puntuación global oscila entre 0 y 45 puntos (9 componentes por 0-5 puntos). Por otra parte, el *Diet Quality Index Revised* (DQI-R) fue propuesto por Haines et al., 1999[159]. El índice incluye 10 componentes: 5 de nutrientes en porcentajes o cantidades de consumo, 3 de grupos de alimentos en raciones de consumo, y 2 componentes relativos a la diversidad y moderación del consumo. Su puntuación oscila entre 0-100 (10 puntos por cada componente).

El *Canadian Diet Quality Index* (Canadian DQI) desarrollado por Dubois et al. en el año 2000[160] en la población de Canadá es similar a los anteriores, pero con un sistema de puntuación diferente. Cada componente puede puntuar 0, 1 o 2, según el porcentaje de la ingesta energética total, la cantidad de ingesta (mg de consumo) o la frecuencia recomendada de consumo de alimentos en el caso de los componentes de grupos de alimentos. Finalmente, el *Diet Quality Index for recomendations for prevention of diet-related disease (DQI-DR)* de Gerber et al., 2000[161] es el único que considera componentes de los estilos de vida. Concretamente, este DQI presenta 8 componentes: 2 de nutrientes valorados en porcentajes o miligramos de ingesta, 5 grupos de alimentos/alimentos en gramos (carne, pescado, frutas-verduras, aceite de oliva, cereales) y un componente relacionado con los estilos de vida (el hábito tabáquico), en número de cigarros al día. Su puntuación oscila de 0-16 (0-2 puntos por cada componente).

Otra versión del DQI a destacar es la conocida como *Diet Quality Index-International* (DQI-I), desarrollada por Kim et al., 2003[162]. Este DQI presenta 17 componentes, que a su vez se clasifican en 4 subgrupos: i) variedad (variedad total según grupos de alimentos y de alimentos ricos en proteínas, valorada como raciones de consumo); ii) adecuación (ingesta con respecto a las recomendaciones diarias de tres grupos de alimentos y de cinco de nutrientes, incluyendo minerales como el hierro y el calcio, y vitaminas como la vitamina C); iii) moderación (ingesta de componentes comunes a los "*Healthy Eating Index*", y alimentos considerados como calorías vacías); iv) balance total (dos ratios: uno para los macronutrientes y otros para los ácidos grasos, puntuándose según porcentajes o ratios de los cocientes). La puntuación global oscila entre 0-100 (cada componente puede tener diferentes puntuaciones 0-4, 0-5, 0-6 o 0-15, valorándose el apartado de variedad de 0 a 20 puntos, la adecuación de 0 a 40 puntos, la moderación de 0 a 30 puntos y el balance total de 0 a 10 puntos).

En el *(*DQI-06*)* desarrollado por Quatromoni et al., 2006[163] se consideran 9 componentes, nutrientes y no se incluyen grupos de alimentos. Para la valoración de cada uno de los componentes (de 0-5 puntos) se considera la distribución del consumo en la población. La puntuación global del índice varía entre 0-45. Otro DQI singular corresponde al *Aussie-Diet*

Quality Index (Aussie-DQI), desarrollado por Zarrin et al., 2013[164] para la población australiana. Este índice incluye 14 componentes: 6 grupos de alimentos/alimentos, 4 nutrientes y su consumo moderado, y 4 componentes relacionados con la diversidad del consumo de algunos alimentos. Se valora según las raciones de consumo, ingesta relativa a la ingesta energética total o las recomendaciones dietéticas. Su puntuación puede oscilar de 0-120; cada componente de grupos de alimentos/alimentos y nutrientes se puntúa de 0-10, y los relacionados con la diversidad de consumo con 0-5 puntos.

5.1.1.2 Dietary Quality Score (DQS)

El *Dietary Quality Score* (DQS) de Toft et al., 2007[165], a diferencia de los DQI tradicionales, se puntúa de manera inversa, es decir, una mayor adhesión al mismo se relaciona con una peor calidad de la dieta. Consta de 4 componentes de alimentos: verduras y hortalizas, fruta, pescado y grasas valorándose en función de las raciones de consumo (frecuencia de consumo recomendada por día o semana) o la ingesta en gramos. La puntuación global oscila de 3 a 12 puntos; 1-3 puntos por cada uno de los 4 componentes, excepto el componente de grasa que se valora según los criterios con una puntuación mínima hasta 3 puntos.

5.1.1.3 Healthy Eating Indexes (HEI)

Los 6 HEI identificados en esta revisión se muestran en la **Tabla 2.** Estos índices se caracterizan por presentar pocos componentes, incluyen alimentos (componentes que suelen denominar de moderación), nutrientes (componentes de adecuación) y aplican un sistema de puntuación similar, que puede variar entre 0-10 puntos por cada componente. Algunos HEI se han modificado con el tiempo mediante la introducción de componentes de diversidad en el consumo, de los estilos de vida, o ratios de calidad de la dieta. Estos índices son:

Kennedy et al., 1995[166], desarrollaron el *Healthy Eating Index 1995 (*HEI-95*)* que presenta 10 componentes, 5 grupos de alimentos, 4 nutrientes y la diversidad de alimentos consumidos. Los alimentos son puntuados según las raciones de consumo y las recomendaciones dietéticas, considerando también la moderación y la diversidad en el consumo de alimentos. Su puntuación oscila de 0-100 (0-10 puntos por cada componente).

McCullough et al., 2000, desarrollaron el *Food frequency Healthy Eating Index* (HEI-f)[167], considerando los mismos componentes, especificaciones y sistema de puntuación del HEI-95. Una versión diferente a las anteriores, es el índice *Alternate Healthy Eating Index* (AHEI), desarrollado por McCullough et al. en el año 2000[168]. Consta de 9 componentes, destacando por ejemplo el consumo de frutos secos y soja, un ratio para valorar el consumo de carnes (carne blanca frente a carne roja), un criterio de calidad de la grasa (ratio AGP/AGS) y el consumo de suplementos multivitamínicos. Los componentes se valoran mediante raciones de consumo o porcentajes relativos a la ingesta energética total. Su puntuación oscila entre 2,5-87,5 y cada componente presenta puntuaciones diferentes.

Posteriormente, Hann et al. en el año 2001[169] desarrollaron el *Healthy Eating Index* 2001 (HEI-01), con características similares a los HEI descritos anteriormente. Este índice consta de 10 componentes (5 grupos de alimentos, 4 nutrientes y la diversidad de la dieta). Se puntúan los componentes según frecuencias de consumo preestablecidas, porcentajes relativos a la ingesta energética total y mg de ingesta de nutrientes recomendados. Cada componente puede oscilar entre 0 y 10 puntos (puntuación total de 0 a 100 puntos). Los autores del HEI 95, posteriormente desarrollaron el *Healthy Eating Index* en el año 2001 (HEI-01)[170]. Este índice contempla 15 componentes: energía, 7 nutrientes, 5 grupos de alimentos, la diversidad y los gramos de alimentos por cada 1.000 kcal de ingesta de energía. También considera un componente relacionado con los factores de los estilos de vida: el índice de masa corporal (IMC). Se puntúan los componentes según el consumo medio de la población de estudio. Se considera también el porcentaje de consumo de hidratos de carbono y de grasa con respecto al valor calórico total (ingesta energética total) y la adhesión a la pirámide de los alimentos.

Guenther et al. en el año 2008[171] modificaron este índice en 2005 *(*HEI-05*)* para considerar 12 componentes, divididos en 9 componentes de adecuación (en gramos/1.000 kcal de ingesta de energía total), incluyendo por ejemplo el grupo de las frutas, el consumo de hortalizas verdes o anaranjadas, o el consumo total de cereales y de cereales integrales, y 3 componentes de moderación para los AGS, el sodio y las calorías procedentes de grasas, bebidas alcohólicas y azúcares añadidos. Se puntuación puede oscilar entre 0 y 100 puntos; cada componente puntúa diferente.

El *Canadian Healthy Eating Index* (Canadian HEI*)* de Shatenstein et al., 2005[172] corresponde a otro HEI que reúne unas características particulares. Presenta 9 componentes, como el grupo común de las frutas-verduras y el grupo de las carnes y sus derivados. Su puntuación oscila entre 0 a 100 (0-10 puntos cada componente, excepto la fruta- verdura que puntúa de 0-20).

5.1.1.4 Recommended Food Scores (RFS)

Estos índices se basan en la valoración de la adhesión a las recomendaciones dietéticas considerando grupos de alimentos, nutrientes y otros componentes no nutritivos (2 índices). El *Recommended Food Score* (RFS) de Kant et al., 2000[173] es un índice de 10 componentes: energía y 9 nutrientes, incluyendo algunos micronutrientes como la vitamina C, E, el folato o los carotenoides, en microgramos de consumo. La puntuación de los componentes se establece de 0-23 según cuartiles de consumo en la población de estudio. Posteriormente, Collins et al., 2008[174] desarrollaron el *Australian Recommended Food Score* (ARFS) para evaluar la adhesión a las recomendaciones dietéticas en la población australiana. Este índice presenta 22 componentes, todos nutrientes, considerando de manera retinol. Se valora y se puntúa según la distribución de la ingesta en la población de estudio.

5.1.1.5 Healthy Diet Indicators (HDI)

Este índice está basado en las recomendaciones de dieta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención de las enfermedades crónicas. Huijbregts et al., desarrollaron el *Healthy Diet Indicator* (HDI-97) en 1997[175]. Este índice presenta 9 componentes: 7 componentes que valoran nutrientes destacando los AGP, los hidratos de carbono (HCO) complejos y los monosacáridos y disacáridos, y otros 2 componentes que valoran alimentos (gramos de frutas y verduras conjuntamente y gramos de carnes magras, frutos secos y semillas). Los componentes se puntúan según las medianas de su consumo en la población estudiada, situándose la puntuación total entre 0-9 puntos (0-1 punto por cada componente).

5.1.1.6 Dietary Diversity Indexes (DDI)

Los índices de este subgrupo valoran la diversidad dietética de la población en la que han sido desarrollados. Sus características se muestran en la **Tabla 2**. En general, estos índices presentan mayor número de componentes que los anteriores y todos los componentes son grupos de alimentos/alimentos o nutrientes. Se han identificado 5 índices en este grupo:

Dietary Diversity Score (DDS). Fue desarrollado por Kant et al., 1993[176] y consta de 3 apartados: 1) componentes sociodemográficos; 2) componentes relacionados con los FEV, destacando el IMC, la presión arterial, el colesterol plasmático, el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol y el nivel de actividad física; 3) componentes dietéticos, incluyendo la ingesta de suplementos de vitaminas y minerales. Se valora según puntos de corte específicos del componente considerado. La puntuación global oscila entre 0-75 (0-5 por cada componente).

Ratio of Recommended to Restrict Food Components (RRR). Scheidt et al., 2004(Scheidt and Daniel 2004) desarrollaron este índice que incluye 11 componentes: energía, proteínas, componentes relacionados con las grasas (AGS y colesterol) y algunos micronutrientes. Estos componentes se valoran según la distribución de su consumo en la población de estudio, pudiendo puntuar cada componente de 0-1 punto, y oscilando la puntuación total de 0-11 puntos.

Nutrient Adecuacy Score (NAS). Darmon et al.,[178] desarrollaron un índice que presenta 16 componentes; todos son nutrientes valorados en gramos, miligramos o microgramos con respecto a los valores establecidos por las recomendaciones francesas. Los componentes se puntúan según el consumo de la población, por cada 100 calorías y por 1 euro de coste de los alimentos.

Naturally Nutrient Rich Scores (NNRS). Este índice desarrollado por Drewnowski[179] sólo recoge los nutrientes, considerando 14 componentes. La puntuación de los componentes se establece según las recomendaciones de la población de referencia para 2.000 calorías.

*Dietary Diversity (*QUANTIDD*).* Katanoda et al. en el año 2006[180] desarrollaron el *New Quantitative Index for Dietary Diversity* (QUANTIDD) para evaluar el patrón dietético de la población japonesa. Este índice presenta 16 componentes, incluyendo grupos de alimentos,

alimentos y platos típicos de esta población. Cada componente se valora con respecto al porcentaje de energía aportado, puntuándose según rangos de consumo de la población. La puntuación del índice oscila entre 0 y 1.

Tabla 2. Descripción de los Índices de calidad de la dieta basados en recomendaciones dietéticas

Autores	Índice	Componentes	Sistema de puntuación	
			Puntuación	Rango
Patterson et al., 1994	*Diet Quality Index 1994* (DQI-94)	8 componentes 6 nutrientes, 2 grupos de alimentos/alimentos	0-2	0-16
Drewnowski et al., 1996	*Diet Quality Index 1996* (DQI-96)	7 componentes 6 nutrientes, variedad	0-5	0-35
Drewnowski et al., 1997	*Diet Quality Index 1997* (DQI-97)	9 componentes 8 nutrientes, puntuación de un índice	0-5	0-45
Haines et al., 1999	*Diet Quality Index-Revised* (DQI- R)	10 componentes 5 nutrientes, 3 grupos de alimentos/alimentos, 1 diversidad, 1 moderación	0-10	0-100
Dubois et al., 2000	*Canadian Diet Quality Index* (Canadian DQI)	8 componentes 6 nutrientes, 2 grupos de alimentos/alimentos	0-2	0-16
Gerber et al., 2000	*Diet Quality Index for dietary recommendations for prevention of diet-related disease* (DQI-DR)	8 componentes 5 grupos de alimentos/alimentos, 2 nutrientes, 1 FEV	0-2	0-16
Kim et al., 2003	*Diet Quality Index-International* (DQI-I)	17 componentes 10 nutrientes, 5 grupos de alimentos/alimentos, 2 ratios	0-4 0-5 0-6 0-15	0-100
Quatromoni et al., 2006	*Diet Quality Index 2006* (DQI-06)	9 componentes 9 nutrientes	0-5	0-45
Zarrin et al., 2013	*Aussie-Diet Quality Index* (Aussie-DQI)	14 componentes: 6 grupos de alimentos/alimentos, 4 nutrientes, 4 variedad	0-10 0-5	0-120
Toft et al., 2007	*Dietary Quality Score* (DQS)	4 componentes 4 grupos de alimentos/alimentos	1-3	3-12
Kennedy et al., 1995	*Healthy Eating Index 1995* (HEI- 95)	10 componentes 5 grupos de alimentos, 4 nutrientes, 1 variedad	0-10	0-100
McCullough et al., 2000	*Food-Frequency Healthy Eating Index* (HEI-f)	10 componentes 5 grupos de alimentos, 4 nutrientes, 1 variedad	0-10	0-100
McCullough et al., 2002	*Alternate Healthy Eating Index* (AHEI)	9 componentes 5 grupos de alimentos/alimentos, 4 nutrientes	0-10	2,5-87,5

Autores	Índice	Componentes	Sistema de puntuación	
			Puntuación	Rango
Hann et al., 2001	*Healthy Eating Index 2001* (HEI-01)	10 componentes 5 grupos, 4 nutrientes, 1 variedad	0-10	0-100
Guenther et al., 2008	*Healthy Eating Index 2005* (HEI-05)	12 componentes 9 grupos de alimentos/alimentos, 3 nutrientes	Variable	0-100
Shatenstein et al., 2005	*Canadian Healthy Eating Index* (Canadian HEI)	9 componentes 4 grupos de alimentos/alimentos, 4 nutrientes, 1 variedad	0-10 0-20	0-100
Kant et al., 2000	*Recommended Food Score* (RFS)	10 componentes 9 nutrientes, ingesta energética	Variable	0-23
Collins et al., 2008	*Australian Recommended Food Score* (ARFS)	22 componentes 22 nutrientes	--	0-74
Huijbregts et al., 1997	*Healthy Diet Indicator 1997* (HDI-97)	9 componentes 7 nutrientes, 2 grupos de alimentos/alimentos	0-1	0-9
Kant et al., 1993	*Dietary Diversity Score* (DDS)	3 apartados Componentes dietéticos: energía, 2 nutrientes y 1 alimento	0-5	0-75
Scheidt et al., 2004	*Ratio of Recommended to Restrict food components* (RRR)	11 componentes 11 nutrientes	0-1	0-11
Darmon et al., 2005	*Nutrient Adequacy Score* (NAS)	16 componentes 16 nutrientes	--	--
Drewnowski, 2005	*Naturally Nutrient Rich Scores* (NNRS)	14 componentes 14 nutrientes	--	--
Katanoda et al., 2006	*New Quantitative Index for Dietary Diversity* (QUANTIDD)	16 componentes 16 grupos de alimentos/alimentos	**--**	0-1

5.1.2 Índices basados en el patrón dietético de la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

Los índices de calidad de este grupo valoran la adhesión a las recomendaciones propuestas para el seguimiento de un patrón dietético tipo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*); patrón dietético de referencia para las personas que padecen hipertensión arterial. Se han identificado en este trabajo 4 índices DASH. Sus características principales se resumen en la **Tabla 3.** En general, estos índices presentan muchos componentes, incluyendo tanto nutrientes como grupos de alimentos/alimentos. Además, los componentes se puntuán generalmente según el consumo en la población de estudio.

Dietary Approaches to Stop Hypertension-1999 (DASH-99*).* Este índice[181] incluye 14 componentes que se dividen en dos grupos: el primero contempla 9 nutrientes, destacando la inclusión de algunos minerales como el potasio, el magnesio o el calcio, relacionándose con la ingesta energética total o con la cantidad de ingesta (mg de consumo) y el segundo, considera grupos de alimentos en raciones al día de frutas-verduras y de carne-pescado de manera conjunta. Este índice distingue entre lácteos bajos en grasa y enteros, ya que una característica de este patrón de dieta es el consumo bajo de grasas de origen animal. Los componentes se valoran en raciones de consumo diarias.

En 2001, Obarzanek et al., presentaron otra forma de valorar la adhesión a esta dieta mediante el DASH-01[182]. Este índice consta de 26 componentes: 15 nutrientes que incluyen el perfil lipídico, tipos de fibra, sacarosa y minerales valorándose con respecto a la ingesta de energía total, gramos o microgramos, y 11 grupos de alimentos/alimentos. Cabe destacar que en este índice se valora el consumo de frutas con el de los zumos, el consumo de verduras constituye un componente independiente, se distingue entre cereales totales y los integrales, se separa el aporte de lácteos enteros y bajos en grasa, y se clasifican los alimentos proteicos. Todos los componentes son valorados según porcentajes relativos a la ingesta energética total, gramos o mg recomendados o frecuencias de raciones de consumo, en relación con una ingesta de 2.100 kcal.

Dietary Approaches to Stop Hypertension-2005 (DASH-05*).* Posteriormente, Azadbakht et al. desarrollaron en 2005 otro índice de este subgrupo[183]. Este índice consta de 22 componentes, de los que 12 son nutrientes (como el perfil lipídico de la dieta y los minerales asociados al riesgo de desarrollar hipertensión) y 10 grupos de alimentos/alimentos. La principal modificación con respecto a la versión anterior es que no incluye los zumos en el grupo de las frutas, ni los dulces en el grupo de los azúcares. Los componentes se puntúan según el consumo específico de la población.

Dietary Approaches to Stop Hypertension-2009 (DASH-09*).* Levitan et al. en el año 2009 adaptaron este patrón dietético, considerando un nuevo índice (DASH-09)[184]. Este índice posee 8 componentes, 7 grupos de alimentos (ingesta de frutas, verduras, frutos secos y legumbres, productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, bebidas azucaradas y carnes rojas y

procesadas) y 1 nutriente, sodio. Estos componentes se puntúan según quintiles de consumo de la población, otorgándose 5 puntos en el quintil de mayor consumo y 1 punto en el de menor ingesta (en los componentes característicos de este patrón) y las puntuaciones inversas en los componentes no característicos, pudiendo oscilar la puntuación total entre 0 y 40 puntos.

Tabla 3. Descripción de los índices basados en la adhesión al patrón dietético *DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension)*

Autores	Índice	Componentes
Svetkey et al., 1999	*Dietary Approaches to Stop Hypertension 1999 (DASH-99)*	14 componentes 9 nutrientes, 5 grupos de alimentos/alimentos
Obarzanek et al., 2001	*Dietary Approaches to Stop Hypertension 2001 (DASH-01)*	26 componentes 15 nutrientes, 11 grupos de alimentos/alimentos
Azadbakht et al., 2005	*Dietary Approaches to Stop Hypertension 2005 (DASH-05)*	22 componentes 12 nutrientes, 10 grupos de alimentos/ alimentos
Levitan et al., 2009	*Dietary Approaches to Stop Hypertension 2009 (DASH-09)*	17 componentes 11 nutrientes, 6 grupos de alimentos/alimentos

5.1.3 Índices basados en guías dietéticas de países

Se diseñan para valorar la adhesión de la población a las guías dietéticas del país, y evaluar su asociación con las enfermedades y con los determinantes de salud. En la revisión bibliográfica se han identificado 10 índices que se han clasificado en dos subgrupos: índices basados en las guías dietéticas americanas (2 índices) e índices basados en guías de países europeos (8 índices). Las principales características se muestran en la **Tabla 4.**

5.1.3.1 Índices basados en las guías dietéticas americanas

Dietary Guidelines Index (DGI). Harnack et al. en el año 2002 desarrollaron este índice para valorar las guías dietéticas americanas en relación con la prevención de cáncer[185]. Este índice consta de 17 componentes, 2 relacionados con los estilos de vida, como el IMC y la actividad física diaria, y 15 relacionados con la dieta. La puntuación se establece en el caso de los componentes de la dieta, comparando la ingesta de la población de estudio con las frecuencias de consumo recomendadas en la guía de la pirámide alimentaria (frecuencia de consumo), la diversidad de alimentos (de cereales, frutas y verduras), los nutrientes (porcentaje de la ingesta energética total o en miligramos), las bebidas y alimentos azucarados, y la ingesta de alcohol. La puntuación de este índice oscila entre 0 y 18 y se establece de forma equitativa dentro de cada subgrupo (0-0,4, 0-0,5, 0-0,67, 0-1 ó 0-2 por cada componente).

Dietary Guidelines Adherence Index (DGAI). Este índice de las guías dietéticas americanas fue desarrollado posteriormente por Folgly-Cawley et al. en el año 2006[186]. Incluye 21 componentes: i) 11 componentes de grupos de alimentos, destacando la alta especificidad en el grupo de las hortalizas (diferencia las hortalizas de hoja verde y las anaranjadas), el grupo de los tubérculos, la diversidad de frutas y verduras y hortalizas, y otro para carnes y legumbres de manera

conjunta. Todos los componentes se valoran según el consumo semanal, exceptuando la diversidad de las frutas-verduras y hortalizas y los azúcares en forma de porcentaje según la ingesta energética total (<5% de las calorías para 1 punto); ii) 10 componentes de alimentación saludable, entre los que 6 componentes se refieren a la ingesta de nutrientes, destacando la cantidad de fibra por 1.000 kcal (densidad nutricional) y la de los AGS-trans; iii) 3 componentes valoran la adecuada elección de los alimentos más aconsejables de cada grupo (preferencia de cereales integrales en los cereales, de carnes magras o bajas en grasa en las carnes, de leche y derivados lácteos bajos en grasa en los lácteos); iv) y un componente para el consumo de bebidas alcohólicas. Estos componentes se valoran en forma de porcentajes (excepto la ingesta de fibra en gramos, colesterol y minerales como el sodio y el alcohol en número de bebidas al día). La puntuación del índice oscila entre 0 y 20 (0-0,5 o 0-1 por cada componente).

5.1.3.2 Índices basados en las guías dietéticas europeas

*Food-Based Quality Index (*FBQI*).* Lowik et al. en el año 1999 desarrollaron un índice para valorar la adecuación de la población holandesa a las guías dietéticas, *Dutch National Food Consumption Surveys*[187]. Este índice presenta 16 componentes: 5 se refieren al porcentaje de cumplimiento con las guías, 6 a grupos de alimentos/alimentos y 4 a factores de los estilos de vida (FEV). Los componentes se puntúan según distribución del consumo en la población de estudio (en cuartiles). Se otorga 1 punto por cada criterio que se cumple y la puntuación oscila entre 0 y 16 puntos.

Food intake Pattern. Osler et al. en el año 2002, desarrollaron el *Food intake Pattern* para estudiar la adecuación de la población danesa a las guías dietéticas[188]. Este índice presenta 26 componentes, todos alimentos, calculándose mediante metodología *a posteriori*, como el análisis de componentes principales. De manera similar, en este índice se calcula un índice *a priori,* valorando sólo 4 características de la dieta: el consumo de grasas de origen animal, la ingesta de verduras y hortalizas, el consumo de pan integral o de centeno y la ingesta de frutas. Se otorga 1 punto si se cumple la recomendación (rango total de 0-4 puntos).

Food Pyramid Index (FPI). Massari et al. en 2004 desarrollaron un índice basado en las guías dietéticas italianas para valorar los factores de riesgo de enfermedad coronaria en población italiana[189]. Este índice contiene 17 componentes de alimentos que se dividen en 2 grupos, alimentos ricos o pobres en grasa saturada y colesterol. Estos componentes se valoran según la frecuencia de consumo (0-1 puntos por cada componente). La puntuación global es de 0-17 puntos.

French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score (PNNS-GS). Kesse-Guyot et al., (2009) desarrollaron un índice basado en las guías francesas, las *National Nutrition and Health Program* (*Programme National Nutrition Sante*, PNNS)[190]. Este índice consta de 13 componentes (12 grupos de alimentos/alimentos, destacando la inclusión de las legumbres en el grupo de los cereales y tubérculos, la recomendación de los mariscos y la especificación de las grasas añadidas a las verduras) y 1 componente relacionado con los estilos de vida (la actividad física).

Todos los componentes se valoran en raciones de consumo diario o semanal, excepto las grasas y los alimentos azucarados que se valoran en porcentaje relativo a la ingesta energética total; bebidas y sal en gramos y la actividad física en minutos de práctica deportiva. La puntuación total oscila entre 0-15 puntos; por cada componente se asignan -0,5 a 2 puntos, siendo éste uno de los pocos índices que adopta puntos negativos en los componentes.

*German Food Pyramid Index (*GFPI*).* En el año 2010, Rusten et al. publicaron el *German Food Pyramid Index* (GFPI), basado en las recomendaciones de la pirámide de los alimentos alemana[191]. Este índice se compone de 8 grupos de alimentos subdivididos en 17 subgrupos. Hay que destacar la inclusión de las salchichas en el grupo de los alimentos proteicos y de las margarinas y mantequillas en el de aceites y grasas, alimentos característicos del patrón dietético de este país. El sistema de puntuación valora los alimentos según la frecuencia de consumo con tamaños de raciones (ratio de consumo/recomendaciones). La puntuación total oscila entre 0-110 puntos (10 puntos por cada componente y 30 puntos para el cumplimiento extra de 3 componentes considerados como más saludables).

*Índice de Alimentación-Saludable (*IASE*).* Norte y Ortiz desarrollaron un índice basado en las guías dietéticas de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) y teniendo en cuenta algunas características de los índices del subgrupo HEI[192]. Este índice valora 10 componentes: 9 grupos de alimentos/alimentos (contabiliza verduras y frutas de manera separada, así como carnes, legumbres, embutidos, fiambres, dulces y refrescos), y la diversidad. El sistema de puntuación se basa en la frecuencia de consumo de cada componente en la población de estudio según la frecuencia recomendada (raciones a la semana/día). La puntuación varía entre 0-100 (0-10 puntos por cada componente, excepto la diversidad).

Spanish Food Pyramid Score (SFP score). Molina-Montes et al., (2014) desarrollaron otro índice para valorar la calidad de la dieta, según las guías españolas de la SENC, el *Spanish Food Pyramid Score* (SFP score)[193]. Este índice contempla 14 componentes: 13 grupos de alimentos/alimentos y un factor de los estilos de vida (actividad física). El sistema de puntuación valora los alimentos según la frecuencia de consumo con tamaños de raciones (ratio de consumo/recomendaciones) y los minutos recomendados según la práctica de actividad física. La puntuación total oscila entre 0-170 (0-10 puntos por cada componente).

Recommended Finnish Diet Score (RFDS). Kanerva et al., (2013) desarrollaron un índice para valorar la calidad de la dieta según las recomendaciones nutricionales finlandesas[194]. Este índice considera 8 componentes: 4 grupos de alimentos/alimentos, 2 nutrientes y 2 ratios (un ratio para la valoración de la calidad de la grasa, AGP/AGS y AGS-trans y otro para el consumo de carnes, carne blanca frente a roja y procesada). Se puntúa según la distribución del consumo de la población (quintiles). La puntuación total oscila entre 0 y 24 (0-3 puntos para cada componente).

Tabla 4. Descripción de los índices de calidad de la dieta basados en guías dietéticas americanas y europeas

Autores	Índice	Componentes	Sistema de puntuación	
			Puntuación	Rango
Harnack et al., 2002	*Dietary guidelines index* (DGI). Guía dietética americana	17 componentes 7 grupos de alimentos/alimentos, 4 variedad, 4 nutrientes, 2 de estilo de vida	0-2 0-0,4 0-1 0-0,67	0-18
Fogli-Cawley et al., 2006	*Dietary guidelines adherence index* (DGAI). Guía dietética americana	21 componentes 11 grupos de alimentos/alimentos, 10 de elecciones saludables	0-1 0-0,5	0-20
Lowik et al., 1999	*Food-Based Quality Index* (FBQI). Guía dietética holandesa	16 componentes 7 grupos de alimentos/alimentos, 5 nutrientes, 4 de estilo de vida	0-1	0-16
Osler et al., 2002	*Food intake Pattern.* Guia dietética danesa	26 componentes 26 alimentos	0-1	0-4
Massari et al., 2004	*Food Pyramid Index* (FPI). Guía dietética italiana	17 componentes 17 grupos de alimentos/alimentos	0-1	0-17
Kesse-Guyot et al., 2009	*French Programme National Nutrition Santé- Guideline Score* (PNNS- GS). Guía dietética francesa	13 componentes 12 grupos de alimentos/alimentos y 1 de estilo de vida	0-2 0-1 0-0,5 -0,5-1 -0,5-1,5	0-15
Von Rusten et al., 2010	*German Food Pyramid Index* (GFPI). Guía dietética alemana	17 subgrupos de alimentos/alimentos	0-5 0-10	0-90
Norte-Navarro et al., 2011	*Índice de alimentación saludable español* (IASE). Guía dietética española	10 componentes 9 grupos de alimentos/alimentos, variedad	0-10	0-100
Molina-Montes et al., 2014	*Spanish Food Pyramid Score* (SFP score). Guía dietética española	14 componentes 13 grupos de alimentos/alimentos y 1 estilo de vida	0-10	0-170
Kanerva et al., 2012	*Recommended Finnish Diet Score* (RFDS). Guía dietética finlandesa	8 componentes 4 grupos de alimentos/alimentos, 2 nutrientes, 2 ratios	0-3	0-24

5.2 REVISIÓN DE LA EVALUACIÓN DE PATRONES DE DIETA MEDITERRÁNEA A PRIORI (objetivo específico 2)

La revisión bibliográfica de índices de calidad de la dieta identificó 22 índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) denominados: **Mediterranean Diet Scale** (MD Scale) con diferentes versiones 1995[18], 2003[131] y 2013[132]; **Modified Mediterranean Diet** (Modified MD-2005)[133]; **Mediterranean Dietary Pattern** (MD Pattern) con las versiones: 2002[134], 2003[135] y 2006[136]; **Mediterranean-Style Dietary Pattern Score** (MSDPS)[137]; **Mediterranean Diet Quality Index** (MDQI)[138]; **Mediterranean Adequacy Index** (MAI)[195]; **Alternate Mediterranean Diet Index** (aMED)[140]; **Italian Mediterranean Index** (ITAMED)[128]; **Relative Mediterranean Diet Score** (rMED)[141]; **Mediterranean DietScore** (MD Score), en las versiones 2001[142], 2004[143], 2005[144] y 2007[145]; **Modified Mediterranean Diet Score** (mMDS)[129], **Cardioprotective Mediterranean Diet Scale** (Cardio)[146], **Mediterranean Food Pattern PREDIMED Study** (MeDiet-PREDIMED/MEDAS)[147], **Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet** (L-based to the MD)[20] y el **Mediterranean Lifestyle Index** (MEDLIFE index)[148].

5.2.1 Componentes y sistemas de puntuación de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)

La **Tabla 5** muestra una descripción de los componentes de los índices citados anteriormente. Se observaron numerosas diferencias respecto al número de componentes, oscilando entre 7 y 18 componentes. Siete índices contenían 9 y 11 componentes, 3 índices 10 componentes y un sólo índice recogía 8, 13, 14, 16 ó 18 componentes. La **Tabla 5** también recoge los tipos de componentes incluidos en los índices de DM:

- grupos de alimentos o alimentos en combinación con nutrientes (en 9 índices)
- sólo grupos de alimentos/alimentos (en 8 índices) sin nutrientes
- grupos de alimentos, grupos de alimentos/alimentos en combinación con ratios (en 2 índices)
- grupos de alimentos/alimentos combinados con nutrientes y ratios (en 2 índices)
- factores relacionados con los estilo de vida junto a grupos de alimentos/alimentos (en 1 índice)

Los componentes más frecuentes recogidos en los índices de DM fueron:

- verduras (en 22 índices)
- frutas (en 22 índices)
- cereales (en 21 índices)
- frutos secos (en 8 índices)
- legumbres (en 18 índices)

- fibra dietética (en 2 índices)
- aceite de oliva (en 16 índices):
- pescados y mariscos (en 20 índices)
- carnes y productos cárnicos (en 20 índices)
- leche y productos lácteos (en 15 índices)
- huevos (en 4 índices)
- bebidas alcohólicas (en 12 índices)
- alcohol (en 10 índices)
- dulces y las bebidas azucaradas (en 6 índices)
- ratio de consumo de carnes, carnes blancas/ rojas y procesadas (en 1 índice)
- AGS (en 1 índice)
- colesterol (en 1 índice)
- otras grasas (en 4 índices)
- ratio AGP/AGS ratio (en 1 índice)
- ratio de ácidos grasos AGM/AGS (en 4 índices)
- ratio AGM+AGP (en 1 índice).

5.2.1.1 Descripción detallada de los componentes incluidos en los índices de Dieta Mediterránea

Los componentes dietéticos (grupos de alimentos, alimentos, nutrientes, ratios de nutrientes y otros componentes de la dieta) que se incluyeron en cada uno de los índices de esta revisión se muestran en la **Tabla 6** y se comentan a continuación.

Grupos de alimentos y alimentos

Cereales. Son un componente característico de la mayor parte de los índices de DM. El consumo de cereales se valora sin especificar si son refinados o integrales. Se encontraron dos índices que penalizaron el consumo de algunos cereales: el índice MDS 2013[132], que considera los cereales integrales característicos de la DM, no así los refinados; y el índice Cardio, que considera el pan integral pero no el pan blanco y el arroz[134].

Verduras y hortalizas. Este componente se encuentra en todos los índices de DM, y se valora como un componente característico de este patrón de dieta. El índice Cardio es el único que considera dos componentes para su valoración: uno sólo de verduras y otro conjuntamente verduras y frutas[134].

Frutas. Es otro de los componentes valorados positivamente en todos los índices de DM. Algunos índices incluyeron en este componente el consumo de frutos secos[18,131,132,196].

Legumbres. Se consideró en todos los índices como un componente de valoración positiva. Los índices que lo consideraron lo hacían de forma separada, excepto uno que incluyó en el mismo grupo de las legumbres, los frutos secos y las aceitunas[137].

Frutos secos. Se valoró, en general, como componente característico de la DM. Algunos índices consideraron frutos secos y frutas[18,131]. Un índice en particular incluyó frutos secos y aceitunas de forma conjunta[148].

Grasas y aceites. Este grupo incluyó componentes y valoraciones diferentes dependiendo del índice. La mayoría de los índices especificaron el aceite de oliva como componente característico[20,129,134–139,143–145,148,195–197] y otros valoraron otros tipos de grasas (aceites de semillas, grasas animales, mantequilla, nata, margarina, etc) como no propias de este patrón[135,139,195,197]. Por otra parte, otros índices, en especial, algunos desarrollados en países en los que no se consume el aceite de oliva como principal grasa de la dieta, utilizaron ratios de calidad, siendo los ratios más comunes: AGM/AGS, AGM+AGP/AGS y AGP/AGS.

Leche y productos lácteos. Este componente presentó una diversidad importante en la valoración. La mayor parte de los índices lo valoraron de forma negativa y no consideraron el consumo elevado como una característica de la DM, en especial, cuando se referían a todos los lácteos[136,144,145,147]. Muy poco índices lo valoraron como alimento característico del patrón de DM, excepto los lácteos bajos en grasa[148]. La valoración del consumo de leche y productos lácteos se realizó de forma conjunta, excepto en algunos índices que separaron los distintos productos[135].

Pescados y mariscos. La mayor parte de los índices valoraron este componente positivamente, y ningúno distinguió entre pescado graso y blanco.

Huevos. Pocos índices consideraron los huevos como un componente característico de la DM[135,137,148,195]. Fue considerado como adecuado un consumo moderado o bajo.

Carnes y productos cárnicos. Este grupo de alimentos es uno de los que mostró criterios de valoración más variables dentro de los índices de DM. La valoración fue siempre negativa y el consumo no característico del patrón de DM. Algunos índices valoraron el consumo de carne en general[18,131], otros incluyeron de forma separada la carne roja y la procesada[20,135,136,140] y sólo un índice valoró este grupo en forma de ratio, dividiéndose el consumo de carnes blancas entre ingesta de carne rojas y procesadas[132].

Dulces y bebidas azucaradas. Siempre se valoraron de forma negativa, y no se consideraron alimentos característicos de este patrón dietético. Sólo hay dos índices que los valoraron, incluyendo bebidas y dulces[129,197].

Bebidas alcohólicas. Se valoró de diferentes formas dependiendo del índice. Algunos índices valoraron de forma positiva, como componente característico de la DM, un consumo de alcohol definido como moderado o ml de vino[18,134,136,137,143,145,148,197] o incluso como todo tipo de bebidas alcohólicas[135].

Nutrientes y otros componentes dietéticos

Los índices que incluyeron nutrientes u otros componentes son muy limitados. Los componentes mas comunes fueron fibra[134,148] ácidos grasos saturados[138], colesterol[138] y alcohol. En este grupo, el alcohol fue el más común en todos los índices, y se valoró de forma diferente a otros componentes, como el consumo moderado en gramos específicos por día y según sexo[20,131–135,139–143]. La definición de ingesta moderada de alcohol varió según los índices, si bien lo más común fue 10-20 g/d[136] o 5-25 g/d en mujeres y el doble (10-50 g/d) en hombres[131,133,141] o 0 g/d en mujeres y hasta 10 g/d en hombres[142].

Factores de los Estilos de Vida (FEV)

Los factores relacionados con los estilos de vida se incluyen solo en dos indices[129,148]. El índice mMDS consideró hábitos específicos para comidas dentro y fuera de casa[129], y el índice MEDLIFE incluyó un bloque exclusivo con este tipo de componentes: actividad física, siesta, horas de sueño, ver la televisión, socialización y los deportes colectivos[148].

5.2.1.2 Sistemas de puntuación y puntos de corte de los índices de adhesión a Dieta Mediterránea

Las principales características metodológicas diferenciadoras respecto a los sistemas de puntuación y puntos de corte de cada criterio de DM se detallan en las **Tablas 5** y **6.** Se observaron diferencias destacables en el sistema de puntuación aplicado a los componentes de cada índice. Sin embargo, en la mayor parte de los índices se daba la misma puntuación a cada uno de los componentes respecto a la puntuación total (componentes con puntuaciones equitativas). Las puntuaciones de los componentes se recogen a continuación:

- 0-1 (en 11 índices)
- 0-2 (en 3 índices)
- 1-3 (en 2 índices)
- 0-5 (en 4 índices)
- 0-10 (en 1 índice)
- 0-2, 0-4 y 0-8 (en 1 índice). El mMDS fue el único índice que presentaba tres puntuaciones según el componente (0-2, 0-4 y 0-8)[129].

Las subdivisiones de puntuaciones dentro de cada componente también variaron según los índices, y como consecuencia, la puntuación global varió de un índice a otro:

- 0 a 8 (en 2 índices)
- 0 a 9 (en 4 índices)
- 0 a 10 (en 1 índice)
- 0 a 11 (en 1 índice)

- 0 a 14 (en 3 índices)
- 0 a 18 (en 2 índices)
- 9 a 27 (en 1 índice)
- 0 a 28 (en 1 índice)
- 10 a 30 (en 1 índice)
- 5 a 40 (en 1 índice)
- 0 a 42 (en 1 índice)
- 0 a 55 (en 2 índices)
- 0 a 100 (en 2 índices)

Puntos de corte

Los criterios de puntuación de cada índice variaron considerablemente, en especial, en el caso de los puntos de corte prefijados para los componentes específicos de la valoración de cada componente. Estas consideraciones se muestran de forma detallada en la **Tabla 7**. Se consideraron principalmente dos tipos de puntos de corte respecto a la ingesta de componentes:

- Basados en la distribución de la ingesta específica en la población del estudio (puntos de corte dependientes de la muestra de población del estudio). Los puntos de corte se asignaron dependiendo de la ingesta según cuantiles de distribución específicos de la muestra del estudio (a veces incluso específicas según sexo). Normalmente se consideraron medianas, terciles, cuartiles o quintiles[18,131–134,136,138,139,141–143]
- Basado en la cantidad de ingesta, fijada *a priori* en raciones al día, frecuencias de consumo recomendadas o en gramos al día (puntos de corte preestablecidos/prefijados, no dependientes de la muestra de la población de estudio)[20,129,135,137,140,144–148,195] . En este caso, se establecieron gramos de consumo recomendados para cada componente de forma específica, siendo esta cantidad prefijada independiente del consumo de la población de estudio donde se aplica el índice. Estos puntos de corte se establecieron según la evidencia científica.

Tabla 5. Descripción de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)

Referencia	Índice	Componentes	Puntuación	Rango
Trichopoulou *et al*., 1995[18]	Mediterranean Diet Scale 1995 (MDS-1995)	8 componentes (7 grupos de alimentos/alimentos, 1 ratio)	0-1	0-8
Trichopoulou *et al*., 2003[131]	Mediterranean Diet Scale 2003 (MDS-2003)	9 componentes (7 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente,1 ratio)	0-1	0-9
Asghari *et al*., 2013[132]	Mediterranean Diet Scale 2013 (MDS-2013)	10 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 2 ratios)	0-1	0-10
Trichopoulou *et al*., 2005[133]	Modified Mediterranean Diet (MMD-2005)	9 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	0-1	0-9
Martinez-Gónzalez *et al*., 2002[134]	Mediterranean Dietary Pattern 2002 (MDP-2002)	8 componentes (6 grupos de alimentos/alimentos, 2 nutrientes)	0-5	5-40
Ciccarone *et al*., 2003[135]	Mediterranean Dietary Pattern 2003 (MDP-03)	18 componentes (17 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	0-1	0-14
Sánchez-Villegas *et al*., 2006[136]	Mediterranean Dietary Pattern 2006 (MDP-06)	10 componentes (9 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	1-3	10-30
Rumawas *et al*., 2009[137]	Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS)	13 componentes (13 grupos de alimentos/alimentos)	0-10	0-100
Scali *et al*., 2000[138]	Mediterranean Diet Quality Index (MDQI)	7 componentes (5 grupos de alimentos/alimentos, 2 nutrientes)	2-0	14-0
Albert *et al*., 2009[195]	Mediterranean Adequacy Index (MAI)	16 componentes (16 grupos de alimentos/alimentos)	-	0-100
Fung *et al*., 2005[140]	Alternate Mediterranean Diet Index (aMED)	9 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	0-1	0-9
Azzinni *et al*., 2011[128]	Italian Mediterranean Index (ITAMED)	11 componentes (11 grupos de alimentos/alimentos)	0-1	0-11
Buckland *et al*., 2009 [141]	Relative Mediterranean Diet Score (rMED)	9 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	0-2	0-18

Referencia	Índice	Componentes	Puntuación	Rango
Woo *et al*., 2001[142]	Mediterranean Diet Score 2001 (MD Score-2001)	8 componentes (6 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente, 1 ratio)	0-1	0-8
Schroder *et al*.,2004[143]	Mediterranean Diet Score 2004 (MD Score-2004)	9 componentes (9 grupos de alimentos/alimentos)	1-3	9-27
Pitsavos *et al*., 2005 [144]	Mediterranean Diet Score 2005 (MD Score-2005)	11 componentes (11 grupos de alimentos/alimentos)	0-5	0-55
Panagiotakos *et al*., 2007[145]	Mediterranean Diet Score 2007 (MD Score-2007)	11 componentes (11 grupos de alimentos/alimentos)	0-5	0-55
Yang *et al*., 2014[129]	Modified Mediterranean Diet Score (mMDS)	10 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 2 factores de estilo de vida)	0-2 0-4 0-8	0-42
Martinez-Gónzalez *et a*l., 2004[146]	Cardioprotective Mediterranean Diet Scale (Cardio)	9 componentes (9 grupos de alimentos/alimentos)	0-1	0-9
Schroder *et al*., 2011[147]	Mediterranean food Pattern PREDIMED Study (MeDiet-PREDIMED/ MEDAS)	14 componentes (14 grupos de alimentos/alimentos)	0-1	0-14
Sofi *et al*., 2013[20]	Literature-based adherence score to the Mediterranean diet (L-based)	9 componentes (8 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente)	0-2	0-18
Sotos-Prieto et al., 2014[148]	Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE index)	28 componentes (21 grupos de alimentos/alimentos, 1 nutriente, 6 factores de estilo de vida)	0-1	0-28

Tabla 6. Componentes dietéticos incluidos en cada índice de adhesión a Dieta Mediterránea (DM)

Componentes (r o g/d)	*MDS 95*	*MDS 03*	*MDS 13*	*MMD*	*MDP 2002*	*MDP 2003*	*MDP 2006*	*MSDPS*	*MDQ[c]*	*MAI*	*aMED*	*ITA-MED*	*rMED*	*MD Score-2001*	*MD Score-2004*	*MD Score-2005*	*MD Score-2007*	*mMDS*	*Cardio*	*PREDI-MED*	*Lbased*	*MED-LIFE*
Cereales	X[a]	X	X[c]	X	X[d]	X[e]	X	X[m] X[n]	X	X[o]	X[m]	X[t]	X	X	X	X[m]X[n]	X[m]X[n]	X	X[v]	-	X	X[n]
Verduras	X	X	X	X	X	X[f]	X	X	X[o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[w]	X	X	X
Frutas	X[b]	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X[p]	X[s]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X[s]	X	X[s]
Legumbres	X	X	X	X	-	-	X	X[ñ]	-	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X
Frutos secos	X	X[b]	X	X[b]	-	-	X	X	-	-	X	-	X	-	X	-	-	-	-	X	-	X[x]
Aceite de oliva	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
Otras grasas	-	-	-	-	-	X[g]	-	-	-	X[q]	-	X[u]	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Leche, productos derivados	X	X	X	X	-	X[h]	X[k]	X	-	X[h]	-	-	X	X	X[k]	X[k]	X[k]	-	-	-	X	X[y]
Pescado	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X
Huevos	-	-	-	-	-	X	-	X	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Carne, productos derivados	X	X	-	X	X	X[i]	X	X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X[i]	X[i]	-	X	X[i]	X	X[i]
Ratio de carnes	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dulces, bebidas azucaradas	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X[r]	-	X	-	-	-	-	-	X	-	X[r]	-	X
Fibra	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
AGS (% kcal)	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colesterol (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AGM/AGS	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
AGP/AGS	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AGM+AGS/AGS	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ratio de bebidas alcohólicas	X	-	-	-	-	X[j]	X[l]	X	-	X	-	-	-	-	X[l]	X	X	X[l]	X[l]	X[v]	-	X[l]
Alcohol	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	X	X	X	X	X	-	-	-	-	-	X	-

[a] Incluye pan y patatas. [b] Agrupan frutas y frutos secos. [c] Consumo de cereales refinados (negativo) o cereales integrales (positivo). [d] Cereales: sumando pan blanco, arroz y pasta. [e] Cuatro componentes que no son puntuados (pasta, pan blanco, pan de trigo y lácteos). [f] Incluye verduras crudas, verduras cocinadas y zanahorias. [g] Incluido como componentes independientes: aceites verduras, mantequilla, nata y margarina. [h] Separado del consumo de leche y queso. [i] Dividido en dos componentes: carne o aves de corral y carne procesada. [j] Ingesta de alcohol: vino, cerveza y bebidas espirituosas. [k] Especifica la grasa de los lácteos. [l] Ingesta de alcohol: vino blanco o vino tinto. [m] Incluye sólo cereales integrales. [n] Incluye como componente las patatas. [ñ] Incluye: aceitunas, legumbres y frutos secos. [o] Agrupan verduras y frutas. [p] Incluye fruta fresca y desecadas. [q] Incluye grasas animales y margarinas. [r] Separa en diferentes componentes: bebidas azucaradas, dulces/pasteles y galletas. [s] Incluye zumos. [t] Especifica la consumición de pasta y patatas. [u] Sólo incluye mantequilla. [v] Especifica cereales como pan blanco y arroz o pan integral. [w] Agrupa y separa componentes para verduras y frutas. [x] Incluye frutos secos y aceitunas. [y] Especifica lácteos bajos en grasa.

Tabla 7. Puntos de corte preestablecidos de los componentes dietéticos incluidos en cada índice de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) para la puntuación máxima

Componentes	MDP-2003[135]	MSDSP[137]	MDQI[161]	MD-Score 2001[142]	MD Score-2005[144]	MD Score-2007[145]	Cardio[146]	MeDi-PREDIMED[147]	L-based[20]	MEDLIFE[148]
Cereales	-	8 r/s	>300 g/d	>248 g/d/M >291 g/d/H	>18 r/m	>22 r/s	<1 r/d o >5 r/s[b,c]	-	>1,5 r/d	3-6 r/d
	≥17 r/s	6 r/s		>248 g/d/M >303 g/d/H	>18 r/m	>33 r/s	≥1 r/d[d]	≥2 r/d	>2,5 r/d	≥2 r/d
Verduras y frutas	>1 r/s	3 r/s	>700 g/d	>216 g/d/M >249 g/d/H	>18 r/m	>22 r/s	≥1 r/d	≥3 r/d	>2 r/d	3-6 r/d
Legumbres	-	4 r/s[a]	-	>49 g/d/M >60 g/d/H	0-18 r/m	>6 r/s	≥2 r/s	≥3 r/s	>2 r/d	≥2 r/s
Aceite de oliva	>1 r/s	Único uso	>15 g/d	-	0-18 r/m	A diario	≥1 cda/d	≥4 cda/d	Consumo regular	≥3 r/s
Frutos secos	-	4 r/s[a]	-	-	-	-	-	≥3 r/s	-	-
Otras grasas	-	-	-	-	-	-	-	<1 r/d	-	-
Leche, derivados lácteos	-	2 r/s	-	<194 g/d/M <201 g/d/H	Ocasional/ no consumo	≤10 r/s	-	-	<1 r/d	2 r/d
Pescado	≥1 r/s ≤2 r/s	6 r/s	>60 g/d	-	>18 r/m	>6 r/s	≥3 r/s	≥3 r/s	>2,5 r/d	≥2 r/s <2 r/s
Carne, derivados cárnicos	0 r/s	1 r/s	<25 g/d	<91 g/d/M <109 g/d/H	Ocasional/ no consumo	≤1 r/s	<1 r/d	<1 r/d	>1,5 r/d	≤1 r/s
Dulces, bebidas azucaradas	-	3 r/s	-	-	-	-	-	<3 r/d <1 r/d	-	Limitado
AGS (% kcal)	-	-	<10% kcal	-	-	-	-	-	-	-
Colesterol (mg)	-	-	<300 mg/d	-	-	-	-	-	-	-
AGM/AGS	-	-	-	>1,6	-	-	-	-	-	-
Alcohol	≤12-36 g/d	1,5 r/d/s	-	<10 g/d/H	<3 vs/d	<300 ml/s	≥1 vs/d	≥7 vs/s	<1>2UA/d[d]	1-2 r/d

Abreviaturas: r/s: raciones/semana; r/d: raciones/día; g/d/M: gramos/día/mujer; g/d/H: gramos/día/hombre; r/m: raciones/mes; vs/d: vasos/día; ml/s: ml/semana; cda/d: cucharadas/día. UA/d: Unidad de alcohol/día. Observaciones: respecto a la ingesta de alcohol. MDS-95: consumo moderado de alcohol. MDS 03, MMD-05 y rMED: consumo especificado según sexo (5-25 g mujeres y 10-50 g hombres). MDP-06: 10 g/d mujeres y 20 g/d hombres. aMED: 5-15 g/d para ambos sexos. ITALIAN-MED: 12 g/d para ambos sexos. MD Score 04: 20 g/d.
[a]Incluye legumbres, frutos secos y aceitunas. [b] Pan blanco (<1r/d) o pan integral (>5 r/s). Se suma un punto si el consumo de arroz o pan blanco es bajo o cuando el consumo de pan integral es alto. [c]Se suma un punto cuando el consumo es ≥1 r/d de fruta y verduras. [d]1 unidad = 12 gramos.

5.2.2 Desarrollo y validación de los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)

5.2.2.1 Países europeos

España. Martínez-González et al., desarrollaron el Mediterranean Dietary Pattern 2002 (MDP 2002) en un estudio en el que participaron 342 sujetos mayores de 80 años[134]. En este estudio, se observó como aumentos de una unidad en la adhesión a este índice se asociaron con una reducción del 8 % del riesgo de tener un infarto de miocardio (95 % IC: 0,86-0,98). Posteriormente, este índice fue modificado por Sánchez-Villegas et al., con participantes de la cohorte SUN (N=6.319), en la cual no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre este índice de adhesión a la DM, MDP-2006, y un aumento de peso corporal[136]. Buckland et al., en 2009, desarrollaron el Relative Mediterranean Diet Score, rMED en la cohorte EPIC-España (N=41.078 participantes)[141]. Este índice está basado en los desarrollados previamente por Trichopoulou et al.[18,131], presentando algunas modificaciones sumamente importantes, como la sustitución del aceite de oliva por un ratio de calidad de la grasa y el uso de terciles como puntos de corte en lugar de medianas específicas por sexo. La adhesión al índice rMED se ha asociado con un reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (RR para una 1 unidad de incremento de la adhesión a rMED: 0,94, 95 % IC: 0,47-0,76). Por otra parte, en 2004, Schroder et al., señalaron que el riesgo de obesidad disminuía con el aumento a la adhesión a la DM definido mediante el índice Mediterranean Score 2004 (MD Score-04)[143] en 2.930 sujetos adultos y adultos mayores. En este estudio, aquellos sujetos que se situaron en el grupo de mayor adhesión al índice presentaron menor riesgo de desarrollar obesidad con respecto al grupo que presentó menor adhesión (OR = 0,40-0,92). Por otra parte, Martínez-González et al, (2004), desarrollaron el índice Cardioprotective (Cardio) en un estudio que incluyó 342 sujetos[134]. Este estudio encontró que incrementos de una unidad en la adhesión a este índice se asociaban con un 18% de reducción en el riesgo de desarrollar infarto de miocardio. En 2012, dentro del ensayo del PREDIMED, se desarrolló un índice para valorar la adhesión a este tipo de dieta en 7.447 adultos con alto riesgo cardiovascular[147]. Una adhesión alta a este índice (≥ 10 puntos) frente a una baja adhesión (≤ 7 puntos) se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar obesidad: un 32% (95% IC: 0,57-0,80) en mujeres y un 34% (95% IC: 0,44-0,80) en hombres. Recientemente, Sotos-Prieto et al., 2014 desarrollaron el índice MEDLIFE en 988 participantes de 40-55 años pertenecientes a la cohorte del Estudio de Salud de los Trabajadores de Aragón, de los cuales también se incorporaron factores de estilo de vida como componentes característicos de un estilo de vida mediterráneo[148]. Este índice fue positivamente correlacionado con otros índices de DM como el aMED[140] y PREDIMED/MEDAS[147].

Grecia. El primer índice de adhesión publicado en la literatura científica para valorar la DM fue desarrollado por Trichopoulou et al., en 1995 (N=182, adultos mayores)[18], y denominado como MDS 2003. En este estudio, el aumento de una unidad en la adhesión a este índice se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad total de un 17% (95% IC: 0,69-0,99). Los mismos autores modificaron este índice en 2003 y lo aplicaron a la cohorte del EPIC-Grecia, en 22.043

participantes. Una adhesión alta a este índice se asoció con una reducción de la mortalidad en adultos y adultos mayores[131]. Además, el incremento en 2 unidades en este índice se asoció inversamente con la mortalidad global (RR= 0,75, 95% IC: 0,74-0,87), así como con la mortalidad específica por enfermedad coronaria (RR= 0,75, 95% IC: 0,47-0,94) y por cáncer (RR= 0,66, 95% IC: 0, 59-0,98).

En 2005, se llevó a cabo una modificación del MDS 2003. El índice MMD-2005 fue desarrollado también dentro de la cohorte EPIC[131,133] Un aumento en dos unidades en la adhesión a este índice se asoció también de manera estadísticamente significativa con una disminución de un 8% (95% IC: 0,88-0,97) del riesgo de mortalidad total. Pitsavos et al., desarrollaron en 2005 el MD Score 2005[144]. En este trabajo, se observó cómo los participantes del estudio ATTICA (N=3.042) situados en el tercil de mayor adhesión presentaron un 11% de mayores niveles de CAT que los situados en el tercil de menor adhesión. El índice fue modificado posteriormente en otro estudio por Panagiotakos et al., 2007 mediante el uso de un índice muy similar en relación a los componentes incluidos pero con diferentes puntos de corte[145]. Se encontraron valores predictivos positivos del índice respecto a la hipertensión 45% (95% IC: 0,52-0,57), hipercolesterolemia 46% (95% IC: 0,51-0,56), diabetes 12% (95% IC: 0,86-0,89) y obesidad 33% (95% IC: 0,65-0,70).

Italia. Ciccarone et al., 2003 desarrollaron el Mediterranen Dietary Pattern, MDP 2003[135]. Una alta adhesión a este índice se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 56% en el riesgo de desarrollar PAD (95% IC: 0,64-0,83). Agnoli et al., 2011, desarrollaron el ITALIAN-MED en 40.681 adultos de la cohorte del estudio EPIC-Italia, de edades comprendidas entre los 35-74 años[139]. Una alta adhesión a este índice en comparación a una baja se asoció con un 63% de menor riesgo de desarrollar infarto de miocardio (95% IC: 0,19-0,70).

Francia. Scali et al., en el 2000 desarrollaron el Mediterranean Diet Quality Index, MDQI, en 964 adultos (20-76 años) en Francia[138]. Sólo el 9,5% de los hombres y el 9,0% de las mujeres reflejaron tener una dieta saludable en término de adhesión a la DM.

5.2.2.2 Otros países

Estados Unidos. Rumawas et al. (2009), desarrollaron el Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS) en 3.021 participantes (60 años, edad media) pertenecientes al estudio de *Framingham Offspring Cohort*[137]. Los participantes con una mayor adhesión a este índice MSDPS (frente a los de menor adhesión) presentaron un menor IMC y circunferencia de la cintura. Además, se observó una relación positiva respecto a la ingesta de fibra dietética, omega-3, ácidos grasos, vitaminas antioxidantes, calcio, magnesio y potasio, y una asociación inversa respecto al consumo de azúcares añadidos, índice glucémico, grasa saturada y grasa trans, y el ratio de ácidos grasos AGP n-6: n-3. El índice aMED desarrollado por Fung et al. (2005) en 1.380 mujeres pertenecientes al estudio de las enfermeras, Nurses' Health Study, se asoció significativamente con concentraciones menores de varios biomarcadores, especialmente con los niveles de proteína C reactiva (un 24% menor en el quintil de mayor adhesión, respecto al de

menor adhesión)[140]. Posteriormente, se publicó otro índice, por Yang et al., 2014[129] el mMDS, que tuvo en cuenta consideraciones más específicas respecto a algunos componentes de la DM. Una alta adhesión a este índice estuvo también inversamente relacionada con una disminución del 43% en el riesgo de desarrollar obesidad y con la ganancia de peso a 5 años (95% IC: 0,39-0,84), así como, con una disminución del 35% en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico (95% IC: 0,54-0,94).

En Iran, Asghari et al., en 2013 desarrollaron el Mediterranean Diet Scale 2013, MDS-2013 en 451 participantes del *Tehran Lipid and Glucose Study*[132]. En este índice no se encontró una asociación estadísticamente significativa respecto a cambios en el perfil lipídico.

En China, Woo et al., desarrollaron el Mediterranean Diet Score 2001[142]. En este estudio, los sujetos de mayor edad presentaron una adhesión mayor a la DM.

El Índice Mediterranean Adecuacy Index, MAI, fue desarrollado por Alberti et al.[195] basado en la dieta de grupos poblacionales de Italia, Grecia, E.E.U.U., Costa Rica, Chile, España y Alemania. En este estudio, se encontró cómo una alta adhesión a este índice se relacionaba inversamente con la mortalidad en los participantes de mayor edad (seguimiento de 10 años).

5.2.2.3 Índices basados en la literatura científica

Un caso particular dentro de los índices de adhesión a la DM encontrados en la literatura es el "Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet", índice basado en resultados de estudios de cohortes prospectivos pertenecientes a diferentes países (Grecia, Australia, España, Bélgica, Dinamarca, Francia, Hungría, Italia, Holanda, Portugal, Suiza, Alemania, Suecia, Reino Unido, E.E.U.U., Noruega)[20]. El resultado principal de este estudio mostró como el aumento en 2 puntos en la adhesión a este índice se asoció con una disminución estadísticamente significativa de un 8% en el riesgo de mortalidad global (95% IC: 0,91-0,93), de un 10% en el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (95% IC: 0,87-0,92), y de un 4% en el riesgo de desarrollar cáncer (95% IC: 0,95-0,97).

5.2.2.4 Índices y su relación con enfermedades crónicas y mortalidad

Los índices de DM publicados en la literatura han sido desarrollados y validados en diversos estudios posteriores, asociándose con numerosos beneficios para la salud. En relación a la asociación en la prevención de las enfermedades crónicas: el MDS 1995 se ha relacionado con la prevención de la obesidad[143,198] y el cáncer[199]; MDS 2003 con mejoras en el perfil cardiometabólico[200–202] mejoras en la función renal y hepática [203], así como en la función cognitiva[204]; MMD-2005 con una reducción del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular[205] y diabetes[206]; MAI con una reducción de la presión sanguínea[207], una alta adhesión al índice aMED y una reducción del riesgo de mortalidad[208,209] y de cáncer[210,211], y de diabetes mellitus tipo II[28,212] y con el riesgo de fracturas de cadera[213]; ITAMED con la prevención del cáncer colorrectal[214]; rMED con la reducción de la mortalidad total[196] y con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular[141], cáncer gástrico[215], y obesidad[216], y PREDIMED se

relaciona con una ingesta más adecuada de hidratos de carbono[217], así como algunos parámetros de evaluación de composición corporal[218].

5.3 EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO SEGÚN LOS INDICES DE ADHESION AL PATRON DE DIETA MEDITERRÁNEA EN LA COHORTE EPIC GRANADA Y EPIC-GIPUZKOA (objetivo específico 3)

Un análisis descriptivo de la contribución de cada grupo de alimentos a la Capacidad Antioxidante Total (CAT) mediante tres métodos (TRAP, FRAP y TEAC) en la cohorte EPIC-Granada y Gipuzkoa y según sexo, se muestra en la **Tabla 8.**

Respecto a la contribución a la CAT, el grupo de las frutas y de las bebidas alcohólicas son los alimentos que más aportaron a la CAT en la cohorte, suponiendo entre el 28-34% en el caso de las frutas y el 23-32% en el caso de las bebidas, dependiendo del método de CAT considerado. Por su parte, el sumatorio de frutas y verduras contribuiría a casi el 50% de la CAT total por todos los métodos. En el análisis según sexo, se observaron resultados parecidos, sin embargo, debido al mayor consumo de bebidas alcohólicas de los hombres, este grupo, contribuyó entre el 38-50% de la CAT en los tres métodos, siendo superior a las frutas y verduras en su conjunto. En el caso de las mujeres, debido a su escaso o incluso nulo consumo de alcohol, en gran parte de la muestra, las frutas y las verduras suponían incluso más del 60% de la CAT y las bebidas alcohólicas entre el 8-12%.

Tabla 8. Análisis descriptivo de la contribución de cada grupo de alimentos a la Capacidad Antioxidante Total (TRAP, FRAP y TEAC) en las cohortes EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (N=15.750)

Grupo de alimentos	Capacidad Antioxidante Total (CAT)	Cohorte total N=15.750 Media ± DE	P-valor[a]	Contribución (%)	Hombres N=5739 Media ±DE	Contribución (%)	Mujeres N=9981 Media ±DE	Contribución (%)
Frutas y verduras	TRAP (µmol TE/día)	1,818 ±1,001	<0,001	46,8	1,889 ±1,071	34,1	1,777 ±956	60,6
	FRAP (µmol Fe2+/día)	5,487 ±3,275	<0,001	48,1	5714 ±3,554	37,5	5,356 ±3,095	58,3
	TEAC (µmol TE/día)	2,004 ±1,203	<0,001	49,8	2,074 ±1,296	38,8	1,964 ±1,144	60,3
Frutas	TRAP (µmol TE/día)	1,109 ±802	0,110	28,6	1,138 ±862	20,5	1,092 ±766	37,3
	FRAP (µmol Fe2+/día)	3,472 ±2,877	0,260	30,4	3,591 ±3,137	23,5	3,404 ±2,715	37,0
	TEAC (µmol TE/día)	1,362 ±1,089	0,570	33,9	1,397 ±1,176	26,1	1,342 ±1,036	41,2
Verduras	TRAP (µmol TE/día)	709±486	<0,001	18,2	751±524	13,6	686 ±461	23,4
	FRAP (µmol Fe2+/día)	2,014 ±1,188	<0,001	17,7	2,124 ±1,295	13,9	1,951 ±1,117	21,2
	TEAC (µmol TE/día)	642±372	<0,001	15,9	677±406	12,7	622 ±348	19,1
Legumbres	TRAP (µmol TE/día)	48±39	<0,001	1,24	66±47	1,19	37 ±28	1,26
	FRAP (µmol Fe2+/día)	266±202	<0,001	2,33	359±244	2,35	213 ±150	2,32
	TEAC (µmol TE/día)	111±85	<0,001	2,76	150±103	2,80	89 ±63	2,73
Cereales	TRAP (µmol TE/día)	91±86	<0,001	2,34	100±90	1,81	85 ±83	2,90
	FRAP (µmol Fe2+/día)	866±515	<0,001	7,59	1,032 ±541	6,77	771 ±473	7,73
	TEAC (µmol TE/día)	187±219	<0,001	4,65	197±232	3,68	181 ±211	5,56
Bebidas alcohólicas	TRAP (µmol TE/día)	1,229 ±2,493	<0,001	31,6	2,755 ±3,429	49,7	351 ±960	11,9
	FRAP (µmol Fe2+/día)	2,581 ±5,060	<0,001	22,6	5,758 ±6,898	37,8	755 ±1,958	8,21
	TEAC (µmol TE/día)	959±1,908	<0,001	28,9	2,144 ±2,613	40,1	278 ±735	8,54
Bebidas no alcohólicas	TRAP (µmol TE/día)	91±325	0,170	2,34	80 ±275	1,44	97 ±350	3,31
	FRAP (µmol Fe2+/día)	355±1,005	0,950	3,11	310 ±872	2,03	350 ±1,074	3,81
	TEAC (µmol TE/día)	108±323	0,170	2,69	102 ±284	1,91	112 ±344	3,44

[a] Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test t-Student (comparación entre la media de hombres y mujeres) dada la distribución normal de las variables.

Abreviaturas:
EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power, TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, DE: desviación estándar.

5.3.1 Análisis estadístico descriptivo

Los resultados del análisis descriptivo de la población de estudio se pueden observar en la **Tabla 9.** En este análisis se muestran las características de la población de estudio con respecto a los factores relacionados con los estilos de vida, las características antropométricas, los 21 índices de adhesión a la DM y algunos factores dietéticos, como los componentes del perfil antioxidante dietético y algunos alimentos característicos del patrón de DM.

Respecto a los factores de los estilos de vida, hay que destacar que la mayor parte de las mujeres nunca habían fumado y que la mitad de ellas, eran físicamente inactivas. La ingesta de alimentos y nutrientes fue más baja en las mujeres, y presentaron una menor adhesión a los índices de DM que los hombres. En el análisis según centros, los participantes pertenecientes a EPIC-Gipuzkoa eran en general más fumadores, presentaban un IMC más bajo y eran físicamente más activos con respecto a los sujetos de EPIC-Granada. Los participantes de Gipuzkoa presentaron una ingesta de energía más alta, así como un mayor consumo de todos los grupos de alimentos, alimentos y nutrientes, lo que se reflejó en una mayor adhesión a la DM en 12 índices respecto a los 21 evaluados.

Tabla 9. Características de la población de estudio de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

	Hombres N=5517 N (%)	Mujeres N=9239 N (%)	P-valor[b]	Granada N=6625 N (%)	Gipuzkoa N=8131 N (%)	P-valor[b]
No fumador	1671 (30,3)	6831 (73,9)	***	4422 (66,7)	4080 (50,2)	***
Físicamente inactivo	1132 (20,5)	4604 (49,8)	***	3486 (52,6)	2250 (27,7)	***
Hombres				1526 (23,3)	3991 (49,1)	***
	Media ± DE	**Media ± DE**	**P-valor[b]**	**Media ± DE**	**Media ± DE**	**P-valor[b]**
Edad (años)	51,2±7,3	48,8±8,5	***	49,8±8,6	49,6±7,7	--
IMC (kg/m^2)	28,2±3,4	28,2±4,8	--	29,1±4,6	27,5±3,9	***
Índices de DM[c,d] (rango)						
	Media ± DE	**Media ± DE**	**P-valor[b]**	**Media ± DE**	**Media ± DE**	**P-valor[b]**
MDS-1995 (0-8)	4,01±1,50	3,96±1,52	--	3,92±1,52	4,03±1,49	***
MDS-2003 (0-9)	5,06±1,60	3,87±1,61	***	4,06±1,71	4,52±1,68	***
MDS-2013 (0-10)	4,92±1,59	3,90±1,62	***	4,11±1,74	4,43±1,62	***
MMD-2005 (0-9)	5,20±1,54	3,80±1,58	***	3,96±1,68	4,61±1,67	***
MDP-2002 (8-40)	29,1±4,7	24,6±4,5	***	25,0±4,9	27,3±5,0	***
MDP-2003 (0-18)	10,8±1,95	10,8±1,8	--	11,1±1,7	10,7±1,9	***
MDP-2006 (10-30)	20,2±2,7	18,6±2,6	***	19,2±2,8	19,2±2,7	--
MSDPS (0-120)	69,7±14,0	70,1±12,2	--	70,9±11,5	69,2±13,9	***
MDQI[e] (14-0)	6,45±2,12	6,44±2,13	--	6,11±2,01	6,71±2,18	***
ITAMED (0-11)	4,52±1,74	4,06±1,70	***	4,09±1,69	4,35±1,76	***
aMED (0-9)	3,25±1,40	2,94±1,39	***	3,05±1,41	3,06±1,40	--
rMED (0-18)	9,78±2,70	7,89±2,63	***	8,20±2,77	8,91±2,80	***
MD Score-2001 (0-8)	3,16±1,44	2,85±1,41	***	3,11±1,43	2,85±1,43	***
MD Score-2004 (9-27)	19,7±2,5	17,7±2,5	***	18,0±2,8	18,8±2,6	***
MD Score-2005 (0-55)	33,5±4,3	32,9±4,4	***	33,7±4,0	32,7±4,6	***
MD Score-2007 (0-55)	33,3±4,7	33,9±4,0	***	34,4±3,7	33,1±4,6	***
Cardio (0-9)	5,10±1,51	5,59±1,49	***	5,74±1,39	5,14±1,56	***
PREDIMED (0-14)	8,78±1,47	7,85±1,17	***	8,06±1,26	8,32±1,43	***
L-based (0-18)	9,95±2,01	9,82±2,21	***	10,1±2,2	9,68±2,09	***
MEDLIFE[f] (0-18)	9,83±1,83	9,00±1,74	***	9,13±1,74	9,46±1,86	***
MDSS (0-24)	11,7±2,9	11,1±3,1	***	11,2±3,1	11,4±3,0	***
Factores dietéticos[c]						
	Media ± DE	**Media ± DE**	**P-valor[b]**	**Media ± DE**	**Media ± DE**	**P-valor[b]**
Vitamina C (mg/d)	147±77	144±73	*	145±69	145±79	--
α-tocoferol (mg/d)	16,1±7,7	11,8±5,7	***	10,9±5,1	15,4±7,4	***
β-caroteno (µg/d)	2,570±1,523	2,454±1,508	***	2,374±1,454	2,598±1,556	***
TRAP[g] (µmol TE/d)	5,588±3,629	2,952±1,667	***	3,023±1,909	4,682±3,293	***
FRAP[g] (µmol Fe^{+2}/d)	15,348±7,903	9,245±4,459	***	9,580±4,925	13,113±7,444	***
TEAC-ABTS[g] (µmol TE/d)	5,384±2,979	3,276±1,667	***	3,396±1,818	4,609±2,777	***
ORAC[g] (µmol TE/d)	15,808±6,996	12,557±5,753	***	12,159±5,166	15,088±7,050	***
PT[g] (mg/d)	1,921±816	1,602±704	***	1,596±672	1,823±817	***
Flavonoides (mg/d)	484±297	311±206	***	322±209	420±285	***
PAC Score[g] (-28-28)	6,77±11,70	-3,62±11,10	***	-2,66±11,70	2,65±12,50	***
Ingesta energética (kcal/d)	2,521±601	1,779±491	***	1,820±565	2,248±640	***
Alcohol (g/d)	27,4±26,5	4,05±8,48	***	5,09±11,90	19,0±24,2	***
Verduras (g/d)	255±149	235±129	***	240±136	245±138	*
Frutas (g/d)	339±251	319±221	***	314±196	337±259	***

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer). [b]Las diferencias según sexo y centro fueron evaluadas mediante el test de T-Student o U Mann-Whitney para las variables continuas (según distribución normal y no normal de las variables, respectivamente) y el test chi-cuadrado para las variables categóricas. La información fue completa para todas las variables, excepto para el hábito tabáquico (n = 7 perdidas). P-valor: * <0,05; ** <0,01; *** <0,001; -- >0,05. [c]Los índices de DM y las ingesta dietéticas no fueron ajustados a la ingesta energética total. [d]Índices de DM, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITALIAN-MED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, MD Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [e]MDQI: índice que puntúa al revés. [f]El índice Original MEDLIFE presento 28 componentes, pero 10 componentes no fueron aplicados [g]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant parameters; TE, Trolox Equivalent; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; TP, Total Polyphenols; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score.

5.3.2 Análisis estadístico de correlaciones y de clúster

Las correlaciones más fuertes entre los 21 índices de DM (rho≥0,7) se observaron entre los siguientes pares de índices de MD: MDS-2003 y MMD-2005 (rho=0,92); MDS-2003 y MDS-2013 (rho=0,82); MMD-2005 y rMED (rho=0,82); MDS-2013 y MMD-2005 (rho=0,80); MDP-2006 y MD Score-2004 (rho=0,80); MDS-2013 y rMED (rho=0,80); MDP-2006 y rMED (rho=0,78); MDP-2002 y rMED (rho=0,77); MDP-2002 y MDP-2006 (rho=0,76); MD Score-2007 y Cardio (rho=0,76); MMD-2005 y MDP-2002 (rho=0,75); MDP-2002 y MD Score-2004 (rho=0,74); MDS-1995 y MDS-2003 (rho=0,73); MD Score-2005 y MD Score-2007 (rho=0,72): MDS-2003 y MDP-2002 (rho=0,71); rMED y MD Score-2004 (rho=0,71); MDS-2013 y aMED (rho=0,70); MD Score-2007 y L-basad (rho=0,70); MMD-2005 y MD Score-2004 (rho=0,70); MDP-2002 y PREDIMED (rho=0,70). Estas correlaciones supusieron el 10% de todas las analizadas (N=210). Otros coeficientes de correlación se situaron entre 0,5-0,7 (35% de las correlaciones) y la mayor parte, fueron inferiores a 0,5 (55% de las correlaciones). El análisis detallado de las correlaciones entre todos los índices de adhesión a DM se muestra en la **Tabla 10.**

Las correlaciones más importantes (rho≥0,5) entre los componentes del perfil antioxidante dietético y los índices de DM, se muestran en la **Tabla 11**. Las correlaciones más fuertes fueron las siguientes:

- Vitamina C y MDP-2002 (rho=0,55), Cardio (rho=0,53) y MD Score-2007 (rho =0,51).
- α-tocoferol y MDS-2013 (rho=0,51) y MD Score-2004 (rho=0,50).
- β-caroteno y MDP-2002 (rho=0,50).
- TRAP y MDP-2002 (rho=0,65), MMD-2005 (rho=0,52), PREDIMED (rho=0,52).
- FRAP y MDP-2002 (rho=0,67), MMD-2005 (rho=0,55), PREDIMED (rho=0,54), rMED (rho=0,52) y MD Score-2004 (rho=0,50).
- TEAC-ABTS y MDP 2002 (rho=0,64), PREDIMED (rho=0,53) y MMD-2005 (rho=0,52).
- ORAC y MDP 2002 (rho=0,69), MDP 2006 (rho=0,58), MD Score-2004 (rho=0,57), rMED (0,56), MMD-2005 (rho=0,55), ITAMED (rho=0,55), MDS-2013 (rho=0,54), PREDIMED (rho=0,53), MDS-2003 (rho=0,52) y aMED (rho=0,52).
- PT y MDP-2002 (rho=0,69), MDP 2006 (rho=0,58), MD Score-2004 (rho=0,56), rMED (rho=0,56),ITAMED (rho=0,55), MMD-2005 (rho=0,53), MDS-2013 (rho=0,53), aMED (rho=0,53), PREDIMED (rho=0,52), MDS-2003 (rho=0,51) y L-based (rho=0,51).
- Flavonoides y MDP-2002 (rho=0,58).
- PAC score y MDP-2002 (rho=0,74), PREDIMED (rho=0,61), MMD-2005 (rho=0,57), rMED (rho=0,56), MD Score-2004 (rho=0,53), MDS-2003 (rho=0,52), MDS-2013 (rho=0,50) y MDP-2006 (rho=0,50).

Todas estas correlaciones fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Los clústeres entre los 21 índices de DM que se identificaron se muestran en la **Figura 1,** (parte superior, dendograma). Los principales grupos de clúster, con una alta correlación entre los índices fueron: un primer grupo (MMD-2005, MDS-2003 y MDS-2013), un segundo grupo (el MDP-2002, el MDP-2006, el rMED, el MD Score-2005 y 2007 y Cardio,) y los índices de MD poco correlacionados, MDSPS y MDP-2003, constituyeron un grupo totalmente independiente.

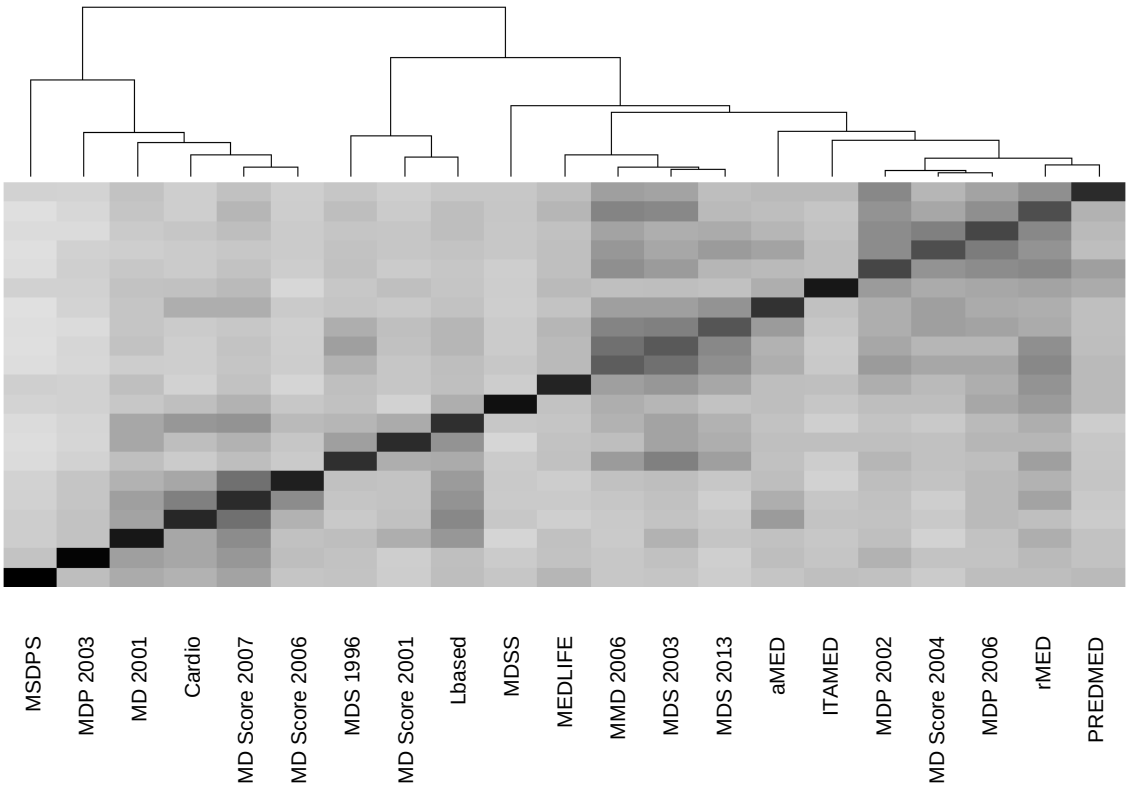


Figura 1. Gráfico *heat map* y dendograma que identifica los principales grupos o clústeres, obtenido a partir de la matriz de correlaciones de Spearman entre los índices de adhesión a DM (en filas y en columnas) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756).

Los coeficientes de correlación están representados en escala de grises, colores claros para valores de correlación bajos a colores oscuros para altos valores de correlación. El dendograma (en la parte superior) representa los grupos de clúster donde el eje y (altura del árbol = 1,5) es la distancia media (1-correlación) entre los clústeres. Los grupos del clúster se representan del más alejado al más cercano (semejanza más alta se corresponde con índices más similares) y según el coeficiente de la correlación. Abreviaturas: Índices de dieta mediterránea; MDS, Mediterranean Diet Scale; MMD, Modified Mediterranean Diet; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, Mediterranean Diet Quality Index; ITALIAN-MED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate Mediterranean Diet Index; rMED, Relative Mediterranean Diet Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective Mediterranean Diet Score; PREDIMED; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, Mediterranean Diet Serving Score.

Tabla 10. Análisis de correlaciones de Spearman entre índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b](N=14.756)

Índices de DM[c]	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)	(19)	(20)	(21)
(1) MDS-1995	1,00																				
(2) MDS-2003	**0,73**																				
(3) MDS-2013	0,63	**0,82**																			
(4) MMD-2005	0,64	**0,92**	**0,80**																		
(5) MDP-2002	0,55	**0,71**	0,62	**0,75**																	
(6) MDP-2003	0,32	0,33	0,18	0,26	0,41																
(7) MDP-2006	0,52	0,65	0,66	0,69	**0,76**	0,31															
(8) MSDPS	0,23	0,23	0,14	0,20	0,27	0,31	0,31														
(9) MDQI[d]	-0,50	-0,56	-0,45	-0,40	-0,49	-0,47	-0,48	-0,38													
(10) ITAMED	0,37	0,46	0,44	0,45	0,58	0,29	0,55	0,29	-0,43												
(11) aMED	0,49	0,66	**0,70**	0,65	0,61	0,36	0,63	0,23	-0,49	0,53											
(12) rMED	0,62	**0,80**	0,64	**0,82**	**0,77**	0,39	**0,78**	0,31	-0,56	0,56	0,62										
(13) MD Score-2001	0,58	0,57	0,53	0,48	0,45	0,21	0,51	0,15	-0,56	0,45	0,45	0,50									
(14) MD Score-2004	0,49	0,64	0,68	**0,70**	**0,74**	0,31	**0,80**	0,15	-0,34	0,53	0,66	**0,71**	0,44								
(15) MD Score-2005	0,40	0,43	0,33	0,40	0,44	0,36	0,46	0,22	-0,48	0,22	0,44	0,49	0,37	0,37							
(16) MD Score-2007	0,51	0,54	0,42	0,49	0,54	0,51	0,59	0,41	-0,66	0,49	0,62	0,66	0,52	0,43	**0,72**						
(17) Cardio	0,39	0,43	0,38	0,38	0,44	0,45	0,50	0,35	-0,59	0,43	0,62	0,47	0,46	0,38	0,53	**0,76**					
(18) PREDIMED	0,44	0,61	0,52	0,62	**0,70**	0,31	0,61	0,33	-0,47	0,53	0,54	0,67	0,36	0,55	0,36	0,48	0,35				
(19) L-based	0,59	0,65	0,60	0,60	0,50	0,35	0,58	0,29	-0,63	0,40	0,52	0,62	0,63	0,46	0,57	**0,70**	0,68	0,42			
(20) MEDLIFE	0,49	0,63	0,59	0,61	0,57	0,32	0,56	0,33	-0,49	0,49	0,51	0,65	0,43	0,52	0,29	0,47	0,31	0,52	0,49		
(21) MDSS	0,38	0,45	0,37	0,47	0,41	0,23	0,50	0,20	-0,31	0,33	0,40	0,54	0,21	0,42	0,32	0,46	0,39	0,43	0,47	0,37	

[a]EPIC-España (European Prospective into Cancer and Nutrition-España). [b]Coeficientes de correlaciones derivados de correlaciones de Spearman. Todos los coeficientes de correlaciones fueron positivos y estadísticamente significativos (p-valor <0,001). En negrita se destacan las correlaciones rho≥0,7. [c]Índices de Dieta Mediterránea (DM); MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [d]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 11. Análisis de correlaciones de Spearman entre índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) y componentes del perfil antioxidante dietético en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b] (N=14.756)

Índices de MD[c]	Vitamina C (mg/d)	α-tocoferol (mg/d)	β-caroteno (µg/d)	TRAP[d] (µmol TE/d)	FRAP[e]d(µmol Fe^{+2}/d)	TEAC-ABTS[d] (µmol TE/d)	ORAC[d] (µmol TE/d)	PT[d] (mg/d)	Flavonoides (mg/d)	PAC Score[d] (-28-28)
MDS-1995	0,37	0,23	0,30	0,36	0,39	0,37	0,44	0,44	0,33	**0,43**
MDS-2003	0,39	0,34	0,33	0,47	0,49	0,46	**0,52**	**0,51**	0,41	0,52
MDS-2013	0,39	**0,51**	0,33	0,42	0,48	0,45	**0,54**	**0,53**	0,40	0,50
MMD-2005	0,39	0,43	0,37	**0,52**	**0,55**	**0,52**	**0,55**	**0,53**	0,45	0,57
MDP-2002	**0,55**	0,46	**0,50**	**0,65**	**0,67**	**0,64**	**0,69**	**0,69**	**0,58**	0,74
MDP-2003	0,27	-0,12	0,26	0,14	0,12	0,12	0,20	0,22	0,13	**0,18**
MDP-2006	0,46	0,38	0,41	0,37	0,44	0,41	**0,58**	**0,58**	0,37	0,50
MSDPS	0,24	-0,09	0,12	0,18	0,18	0,20	0,26	0,27	0,25	**0,28**
MDQI[e]	-0,41	0,01	-0,28	-0,22	-0,24	-0,23	-0,42	-0,45	-0,26	**-0,30**
ITAMED	0,46	0,22	0,33	0,31	0,31	0,32	**0,55**	**0,55**	0,40	**0,44**
aMED	0,48	0,35	0,42	0,34	0,37	0,37	**0,52**	**0,53**	0,35	**0,45**
rMED	0,44	0,34	0,40	0,49	**0,52**	0,49	**0,56**	**0,56**	0,43	0,56
MD Score-2001	0,39	0,13	0,29	0,20	0,23	0,22	0,46	0,47	0,26	**0,31**
MD Score-2004	0,41	**0,50**	0,37	0,44	**0,50**	0,47	**0,57**	**0,56**	0,41	0,53
MD Score-2005	0,28	0,03	0,22	0,20	0,24	0,23	0,27	0,29	0,19	**0,28**
MD Score-2007	**0,51**	0,06	0,40	0,19	0,21	0,22	0,45	0,49	0,24	**0,32**
Cardio	**0,53**	0,03	0,38	0,10	0,12	0,14	0,46	0,49	0,24	**0,26**
PREDIMED	0,41	0,29	0,33	**0,52**	**0,54**	**0,53**	**0,53**	**0,52**	0,49	0,61
L-based	0,47	0,12	0,34	0,22	0,26	0,26	0,48	**0,51**	0,29	**0,34**
MEDLIFE	0,39	0,24	0,29	0,37	0,39	0,37	0,41	0,41	0,31	**0,42**
MDSS	0,33	0,16	0,21	0,24	0,27	0,26	0,36	0,36	0,26	**0,32**

[a]EPIC: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer. [b]Coeficientes de correlaciones derivados de correlaciones de Spearman. Todos los coeficientes de correlaciones fueron positivos y estadísticamente significativos (p-valor <0,001), excepto para α-tocoferol (en MDP-2003 y MSDPS). Correlaciones rho≥0,5 en negrita. [c]Índices de MD, Mediterranean Diet indexes; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITALIAN-MED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [d]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant parameter; TE, equivalentes de trolox; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; TP, Total Polyphenols; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score. [e]MDQI puntúa de forma inversa.

5.3.3 Análisis estadístico de concordancia entre los 21 índices de Dieta Mediterránea *a priori*

Los resultados detallados del índice kappa de Cohen de concordancia de cada índice de adhesión a DM se muestran en la **Tablas 12a,b,c,d,f y e,** calculados como porcentaje (%) de acuerdo, porcentaje de acuerdo esperado por azar (**Tabla 12a**) y coeficiente de kappa (índices de distribución en terciles, índice de kappa Cohen ponderado). El porcentaje de acuerdo es relativamente alto ya que, en la mayor parte de los índices, entre el 60-80% de los sujetos se clasificaron en el mismo tercil o en uno adyacente. Los índices que presentaron un porcentaje de desacuerdo mayor (% de acuerdo < 70%) fueron los MDS frente a MDP-2003, MDQI, MSDPS, MD Score-2005 y Cardio. El alto porcentaje del acuerdo fue, en gran parte, debido al azar, ya que el porcentaje de acuerdo esperado al azar en la mayor parte de los índices, se sitúo entre el 55-65%, siendo destacable el índice MSDPS, ya que presentó el mayor porcentaje de acuerdo con el azar (59-65%). En torno a la mitad de los coeficientes kappa del subgrupo de los índices MDS frente a los demás índices, se situaron ligeramente por encima o por debajo de 0,4, lo que se considera aceptable o bajo. Como consecuencia, la mayor parte de los índices presentaron un grado de acuerdo entre ellos muy limitado, encontrándose el mayor grado de acuerdo entre los índices del subgrupo MDS (coeficiente kappa: 0,43-0,67). En relación con los índices del subgrupo MDS (**Tabla 12a**), en el análisis del MDS 95 frente a todos los demás índices de MD, sólo tres coeficientes kappa superaron κ=0,4, lo que se considera un coeficiente aceptable (MDS 1995 y MDS-2003, κ=0,49; MDS-1995 y MDS-2013, κ=0,43 y MDS-1995 y MDS-2005, κ=0,44). El porcentaje de acuerdo del MDS 1995 respecto a la mayoría de los índices se situó entre el 70-80%, excepto MDQI, MD Score 2005 y Cardio. En relación con el MDS 2003, sólo 3 índices fueron superiores al 80% (MDS 2013, MMD-2005 y rMED); la mayoría se situaron por encima del 60%, excepto MSDPS y MDQI. Por otra parte, el índice MDS-2013 presentó un porcentaje mayor del 80, respecto a MDS-2003 y MMD-2005, con la mayor parte de los índices en el rango de más del 65% de acuerdo, excepto MDP-2003 y MDQI. Respecto al índice MMD-2005, sólo presentó un porcentaje mayor del 80 para MDS-2003, MDS-2013, MDP-2002 y rMED y menor del 65% para el MDQI.

Respecto a los índices del subgrupo, MDP (**Tabla 12b**), el índice MDP-2002 presentó un mayor porcentaje de acuerdo (>80%) para el MMD-2005, el MDP-2006, el rMED y el MD Score-2004. En la mayor parte de los índices, todos los porcentajes de acuerdo fueron mayores del 65% y sólo con el MDQI fue menor. En relación con el índice MDP-2003, los porcentajes de acuerdo fueron bastante inferiores, aunque la mayor parte mayores del 65%, excepto con MDS-2013, MDP-2006, MDQI y MDSS. Por último, para el índice MDP-2006, fueron mayores del 80% para MDP-2002, rMED, MD Score-2004 y en la mayor parte superiores al 65%, excepto para MDP-2003 y MDQI.

Los principales resultados respecto a los índices MDQI, ITAMED, aMED y rMED se muestran en la **Tabla 12c**. En relación con el ITAMED, éste sólo presentó un coeficiente kappa aceptable para MDP-2002 (κ=0,40). En el caso del índice aMED, el coeficiente fue aceptable ($\kappa \geq$0,40) para MDS-2013 (κ=0,48), MMD-2005 (κ=0,44), MD Score-2004 (κ=0,44), MDS-2003 (κ=0,42), MD Score-

2007 (κ=0,42); y entre MDP-2006, rMED y Cardio (κ=0,41). En el caso del rMED, se observaron coeficientes mayores de κ=0,5 para MDS-2003, MMD-2005, MDP-2002 y MD Score-2004. Los principales resultados en relación con el subgrupo de índices MD Score se exponen en la **Tabla 12d**. Los mayores coeficientes kappa se observaron entre los índices MDP, con el MDS-1995, MDS-2003, aMED, rMED, L-based, MD Score 2007 y Cardio (coeficiente kappa ≥ 0,40).

Respecto a los índices Cardio, PREDIMED, L-based, MEDLIFE y MDSS los mayores coeficientes kappa fueron encontrados en los siguientes índices (**Tablas 12e y 12f**):

- MD Score-2007 (κ=0,54), L-based (κ=0,48) y aMED (κ=0,41) para el Cardio (p-valor <0,01).
- MDP-2002 (κ=0,45), MDS-2003 (κ=0,43) y rMED (κ=0,42) en el caso del índice PREDIMED (p-valor <0,01).
- MEDLIFE: MD Score-2007 (κ=0,50), Cardio (κ=0,49), MDS-2003 (κ=0,44), MD Score-2001 (κ=0,44), rMED (κ=0,41), MDS-1995 (κ=0,40) y MDS-2013 (κ=0,40), (p-valor <0,01).
- MEDLIFE: rMED (κ=0,47), MMD-2005 (κ=0,44), MDS-2003 (κ=0,42) y MDS-2013 (κ=0,41) (p-valor < 0,01).
- MDSS: ningún índice presentó un coeficiente kappa considerado aceptable (κ=>0,40)

Tabla 12a. Análisis de concordancia (acuerdo y acuerdo esperado) entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDS-1995, MDS-2003, MDS-2013 y MMD-2005 con otros índices de adhesión a Dieta (DM) en dos cohortes EPIC- España[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	MDS-1995			MDS-2003			MDS-2013			MDS-2005		
	% Acr-% Acr esp[c]	Kappa[d]	P-valor[e]	% Acr-% Acr esp[c]	Kappa[d]	P-valor[e]	% Acr-% Acr esp[c]	Kappa[d]	P-valor[e]	% Acr-% Acr esp[c]	Kappa[d]	P-valor[e]
MDS-1995				78,50-57,75	0,49	<0,001	77,77-60,68	0,43	<0,001	77,86-60,21	0,44	<0,001
MDS-2003	78,50-57,70	**0,49**	<0,001				**80,42-55,55**	0,56	<0,001	**85,13-55,20**	0,67	<0,001
MDS-2013	77,77-60,68	**0,43**	<0,001	**80,42-55,55**	0,56	<0,001				**83,87-59,08**	0,61	<0,001
MMD-2005	77,86-60,21	**0,44**	<0,001	**85,13-55,20**	0,67	<0,001	**83,87-59,08**	0,61	<0,001			
MDP-2002	73,70-58,83	0,36	<0,001	76,73-54,88	0,48	<0,001	75,57-57,62	0,42	<0,001	**80,95-57,32**	0,55	<0,001
MDP-2003	69,52-61,72	0,20	<0,001	66,39-57,38	0,21	<0,001	63,90-59,57	0,11	<0,001	65,56-59,14	0,16	<0,001
MDP-2006	71,47-57,19	0,33	<0,001	74,34-54,07	0,44	<0,001	76,14-56,16	0,46	<0,001	77,48-55,91	0,49	<0,001
MSDPS	69,80-65,13	0,13	<0,001	64,21-58,88	0,13	<0,001	65,81-62,75	0,08	<0,001	66,81-62,22	0,12	<0,001
MDQI[f]	47,02-58,44	-0,27	>0,05	39,05-54,05	-0,33	>0,05	46,45-57,65	-0,26	>0,05	47,13-57,40	-0,24	>0,05
ITAMED	69,97-60,62	0,24	<0,001	69,27-56,01	0,30	<0,001	70,85-59,09	0,29	<0,001	71,03-58,72	0,30	<0,001
aMED	75,09-63,40	0,32	<0,001	75,42-57,94	0,42	<0,001	79,78-61,25	0,48	<0,001	78,11-60,77	0,44	<0,001
rMED	76,70-59,90	0,42	<0,001	**80,73-55,39**	0,57	<0,001	77,21-58,59	0,45	<0,001	**84,49-58,26**	0,63	<0,001
MD Score-2001	77,88-63,41	0,40	<0,001	73,32-58,27	0,36	<0,001	74,53-61,07	0,35	<0,001	72,54-60,58	0,30	<0,001
MD Score-2004	73,44-60,70	0,32	<0,001	74,91-56,16	0,43	<0,001	78,91-59,09	0,48	<0,001	79,38-58,72	0,50	<0,001
MD Score-2005	68,68-57,96	0,26	<0,001	67,71-54,56	0,29	<0,001	66,00-56,78	0,21	<0,001	68,22-56,51	0,27	<0,001
MD Score-2007	73,35-59,78	0,34	<0,001	70,95-55,41	0,35	<0,001	69,73-58,44	0,27	<0,001	71,96-58,11	0,33	<0,001
Cardio	68,82-58,52	0,25	<0,001	68,17-56,08	0,28	<0,001	66,78-56,53	0,24	<0,001	66,67-56,18	0,24	<0,001
PREDIMED	70,70-59,88	0,27	<0,001	76,62-58,74	0,43	<0,001	69,88-56,55	0,31	<0,001	72,95-56,07	0,38	<0,001
L-based	76,31-60,20	0,40	<0,001	75,50-56,39	0,44	<0,001	75,07-58,35	0,40	<0,001	74,57-57,97	0,40	<0,001
MEDLIFE	73,16-60,34	0,32	<0,001	74,00-55,42	0,42	<0,001	75,71-59,11	0,41	<0,001	76,80-58,77	0,44	<0,001
MDSS	69,79-59,62	0,25	<0,001	69,24-56,02	0,30	<0,001	68,04-57,88	0,24	<0,001	71,01-57,52	0,32	<0,001

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fueron calculados basados en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 12b. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDP-2002, MDP-2003, MDP-2006 y MSDPS con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	MDP-2002			MDP-2003			MDP-2006			MSDPS		
	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]
MDS-1995	73,70	0,36	**	69,52	0,20	**	71,47	0,33	**	69,80	0,13	**
MDS-2003	76,73	0,48	**	66,39	0,21	**	74,34	0,44	**	64,21	0,13	**
MDS-2013	75,57	0,42	**	63,90	0,11	**	76,14	0,46	**	65,81	0,08	**
MMD-2005	**80,95**	0,55	**	65,56	0,16	**	77,48	0,49	**	66,81	0,12	**
MDP-2002				68,66	0,25	**	**80,12**	0,56	**	66,90	0,16	**
MDP-2003	68,66	0,25	**				64,47	0,18	**	70,57	0,19	**
MDP-2006	**80,12**	0,56	**	64,47	0,18	**				66,03	0,18	**
MSDPS	66,90	0,16	**	70,57	0,19	**	66,03	0,18	**			
MDQI[f]	42,66	(-0,31)	--	46,40	(-0,26)	--	41,55	(-0,30)	--	52,70	(-0,19)	--
ITAMED	74,54	0,40	**	67,02	0,18	**	72,50	0,38	**	69,22	0,18	**
aMED	75,48	0,40	**	70,91	0,23	**	74,75	0,41	**	70,69	0,14	**
rMED	**81,26**	0,56	**	68,72	0,24	**	**81,68**	0,59	**	69,03	0,19	**
MD Score-2001	70,77	0,28	**	66,63	0,12	**	70,94	0,32	**	68,91	0,09	**
MD Score-2004	**80,31**	0,54	**	67,43	0,19	**	**81,65**	0,58	**	66,31	0,10	**
MD Score-2005	68,52	0,29	**	66,67	0,22	**	68,82	0,31	**	64,46	0,12	**
MD Score-2007	72,45	0,36	**	72,29	0,33	**	73,54	0,40	**	71,51	0,26	**
Cardio	67,88	0,28	**	69,27	0,27	**	69,31	0,32	**	67,82	0,20	**
PREDIMED	75,68	0,45	**	66,41	0,17	**	72,35	0,39	**	67,53	0,16	**
L-based	70,45	0,32	**	67,69	0,21	**	72,96	0,39	**	68,37	0,17	**
MEDLIFE	73,96	0,39	**	67,55	0,20	**	73,16	0,39	**	70,00	0,20	**
MDSS	68,59	0,28	**	64,81	0,15	**	70,63	0,34	**	65,78	0,12	**

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fueron calculados basados en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 12c. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MDQI, ITAMED, aMED y rMED con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	MDQI			ITAMED			aMED			rMED		
	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]
MDS-1995	47,02	(-0,27)	--	69,97	0,24	**	75,09	0,32	**	76,70	**0,42**	**
MDS-2003	39,05	(-0,33)	--	69,27	0,30	**	75,42	**0,42**	**	80,73	**0,57**	**
MDS-2013	46,45	(-0,26)	--	70,85	0,29	**	79,78	**0,48**	**	77,21	**0,45**	**
MMD-2005	47,13	(-0,24)	--	71,03	0,30	**	78,11	**0,44**	**	84,49	**0,62**	**
MDP-2002	42,66	(-0,31)	--	74,54	**0,40**	**	75,48	**0,40**	**	81,26	**0,56**	**
MDP-2003	46,40	(-0,26)	--	67,02	0,19	**	70,91	0,23	**	68,72	0,24	**
MDP-2006	41,55	(-0,30)	--	72,50	0,37	**	74,75	**0,41**	**	81,68	**0,59**	**
MSDPS	52,70	(-0,19)	--	69,22	0,18	**	70,69	0,14	**	69,03	0,19	**
MDQI[f]				46,58	(-0,25)	--	48,24	(-0,26)	--	42,76	(-0,33)	--
ITAMED	46,58	(-0,25)	--				74,60	0,35	**	74,36	0,38	**
aMED	48,24	(-0,26)	--	74,60	0,35	**				76,74	**0,41**	**
rMED	42,76	(-0,33)	--	74,36	0,38	**	76,74	**0,41**	**			
MD Score-2001	46,37	(-0,30)	--	72,25	0,29	**	74,65	0,30	**	73,18	0,32	**
MD Score-2004	48,50	(-0,21)	--	73,84	0,36	**	78,25	**0,44**	**	79,40	**0,51**	**
MD Score-2005	42,43	(-0,29)	--	62,97	0,15	**	69,98	0,28	**	70,60	0,33	**
MD Score-2007	40,41	(-0,38)	--	72,30	0,34	**	76,77	**0,42**	**	77,27	**0,46**	**
Cardio	39,21	(-0,35)	--	69,14	0,29	**	75,65	**0,41**	**	69,35	0,30	**
PREDIMED	43,79	(-0,24)	--	70,75	0,31	**	72,45	0,31	**	74,74	**0,42**	**
L-based	40,79	(-0,36)	--	69,64	0,27	**	73,80	0,33	**	75,04	**0,41**	**
MEDLIFE	45,44	(-0,28)	--	72,34	0,33	**	73,63	0,33	**	77,87	**0,47**	**
MDSS	47,76	(-0,19)	--	67,07	0,22	**	70,42	0,26	**	73,36	0,38	**

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer)). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fueron calculados basados en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 12d. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre MD Score-2001, MD Score-2004, MD Score-2005 y MD Score-2007 con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	MD Score-2001			MD Score-2004			MD Score-2005			MD Score-2007		
	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]
MDS-1995	77,88	**0,40**	**	73,44	0,32	**	68,68	0,26	**	73,35	0,34	**
MDS-2003	73,32	0,36	**	74,91	0,43	**	67,71	0,29	**	70,95	0,35	**
MDS-2013	74,53	0,35	**	78,91	**0,49**	**	66,00	0,21	**	69,73	0,27	**
MMD-2005	72,54	0,30	**	79,38	**0,50**	**	68,22	0,27	**	71,96	0,33	**
MDP-2002	70,77	0,28	**	80,31	**0,54**	**	68,52	0,29	**	72,45	0,36	**
MDP-2003	66,63	0,12	**	67,43	0,19	**	66,67	0,22	**	72,29	0,33	**
MDP-2006	70,94	0,32	**	81,65	**0,58**	**	68,82	0,31	**	73,54	**0,40**	**
MSDPS	68,91	0,09	**	66,31	0,10	**	64,46	0,12	**	71,51	0,26	**
MDQI[f]	46,37	(-0,30)	--	48,50	(-0,21)	--	42,43	(-0,29)	--	40,41	(-0,38)	--
ITAMED	72,25	0,29	**	73,84	0,36	**	62,97	0,15	**	72,30	0,34	**
aMED	74,65	0,30	**	78,25	**0,44**	**	69,98	0,28	**	76,77	**0,42**	**
rMED	73,18	0,32	**	79,40	**0,51**	**	70,60	0,33	**	77,27	**0,46**	**
MD Score-2001				71,94	0,28	**	68,07	0,23	**	73,57	0,33	**
MD Score-2004	71,94	0,28	**				67,12	0,24	**	69,75	0,28	**
MD Score-2005	68,07	0,23	**	67,12	0,24	**				78,96	**0,52**	**
MD Score-2007	73,57	0,34	**	69,75	0,28	**	78,96	**0,52**	**			
Cardio	70,84	0,29	**	66,54	0,22	**	71,25	0,36	**	79,88	**0,54**	**
PREDIMED	69,01	0,21	**	72,51	0,35	**	64,97	0,21	**	67,79	0,26	**
L-based	78,07	**0,44**	**	70,39	0,29	**	73,33	0,39	**	78,65	**0,50**	**
MEDLIFE	71,43	0,27	**	73,29	0,35	**	64,36	0,18	**	71,35	0,32	**
MDSS	65,09	0,13	**	69,74	0,28	**	65,38	0,21	**	70,72	0,32	**

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fueron calculados basados en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 12e. Análisis de concordancia entre los índices categorizados en terciles de distribución entre Cardio, PREDIMED, L-based y MEDLIFE con otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Cardio			PREDIMED			L-based			MEDLIFE		
	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]
MDS-1995	68,82	0,25	**	70,70	0,27	**	76,31	**0,40**	**	73,16	0,32	**
MDS-2003	68,17	0,28	**	76,62	**0,43**	**	75,50	**0,44**	**	74,00	**0,42**	**
MDS-2013	66,78	0,24	**	69,88	0,31	**	75,07	**0,40**	**	75,71	**0,41**	**
MMD-2005	66,67	0,24	**	72,95	0,38	**	74,57	0,39	**	76,80	**0,44**	**
MDP-2002	67,88	0,28	**	75,68	**0,45**	**	70,45	0,32	**	73,96	0,39	**
MDP-2003	69,27	0,27	**	66,41	0,17	**	67,69	0,21	**	67,55	0,20	**
MDP-2006	69,31	0,32	**	72,35	0,39	**	72,96	0,39	**	73,16	0,39	**
MSDPS	67,82	0,20	**	67,53	0,16	**	68,37	0,17	**	70,00	0,20	**
MDQI[f]	39,21	(-0,35)	--	43,79	-0,24	--	40,79	-0,36	--	45,44	-0,28	--
ITAMED	69,14	0,29	**	70,75	0,31	**	69,64	0,27	**	72,34	0,33	**
aMED	75,65	**0,41**	**	72,45	0,31	**	73,80	0,33	**	73,63	0,33	**
rMED	69,35	0,30	**	74,74	**0,42**	**	75,04	**0,41**	**	77,87	**0,47**	**
MD Score-2001	70,84	0,29	**	69,01	0,21	**	78,07	**0,44**	**	71,43	0,27	**
MD Score-2004	66,54	0,22	**	72,51	0,35	**	70,39	0,29	**	73,29	0,35	**
MD Score-2005	71,25	0,36	**	64,97	0,21	**	73,33	0,39	**	64,36	0,18	**
MD Score-2007	79,88	**0,54**	**	67,79	0,26	**	78,65	**0,50**	**	71,35	0,32	**
Cardio				65,47	0,17	**	77,52	**0,49**	**	64,86	0,19	**
PREDIMED	65,47	0,17	**				68,38	0,24	**	69,98	0,31	**
L-based	77,52	**0,48**	**	68,38	0,24	**				71,60	0,32	**
MEDLIFE	64,86	0,20	**	69,98	0,31	**	71,60	0,32	**			
MDSS	67,93	0,26	**	68,45	0,25	**	70,86	0,31	**	67,86	0,24	**

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer)). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fueron calculados basados en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

Tabla 12f. Análisis de concordancia entre el índice categorizado en terciles de distribución entre MDSS y otros índices de adhesión a Dieta Mediterránea en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a] (N=14.756)

Índices de DM[b]	MDSS		
	% Acuerdo[c]	Kappa Cohen ponderado[d]	P-valor[e]
MDS-1995	69,79	0,25	**
MDS-2003	69,24	0,30	**
MDS-2013	68,04	0,24	**
MMD-2005	71,01	0,32	**
MDP-2002	68,59	0,28	**
MDP-2003	64,81	0,15	**
MDP-2006	70,63	0,34	**
MSDPS	65,78	0,12	**
MDQI[f]	47,76	-0,19	--
ITAMED	67,07	0,22	**
aMED	70,42	0,26	**
rMED	73,36	0,38	**
MD Score-2001	65,09	0,13	**
MD Score-2004	69,74	0,28	**
MD Score-2005	65,38	0,21	**
MD Score-2007	70,72	0,31	**
Cardio	67,93	0,26	**
PREDIMED	68,45	0,25	**
L-based	70,86	0,31	**
MEDLIFE	67,86	0,24	**
MDSS			

[a]EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer). [b]Índices de DM: MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS MD Serving Score. [c]% Acr-% Acr esp (% Acuerdo- % Acuerdo esperado, Tabla 12a y % Acuerdo Tablas 12b-f). [d]Kappa Cohen fue calculado basado en lo observado frente al acuerdo esperado considerado el acuerdo entre el mismo o el tercil adyacente (kappa ponderado). En negrita % acuerdo ≥ 80% para kappa Cohen. [e]P-valor para Kappa Cohen. [f]MDQI puntúa de forma inversa.

5.3.4 Análisis estadístico entre la alta adhesión a 21 índices de Dieta Mediterránea, perfil antioxidante dietético y los grupos de alimentos

En la **Tabla 13** se muestran las medias geométricas ajustadas de los componentes del perfil antioxidante dietético en el tercer tercil de adhesión de cada índice de DM, ajustado a la ingesta energética total, la edad, el sexo y el centro.

En general, tres índices, MDP-2002, PREDIMED y aMED, presentaron la mayor ingesta media de vitaminas antioxidantes (vitamina C: >115 mg/día, α-tocoferol: >7,0 mg/día, β-caroteno: >2.400 mg/día), de CAT (TRAP: >2100 µmol TE/día µmol TE/día, FRAP: >6100 µmol Fe^{2+}/día, TEAC-ABTS: >2100 µmol TE/día, ORAC: 7900 µmol TE/día), TP (>1090 mg/día), de flavonoides (>170 mg/día) y la mayor puntuación en el PAC score (>2,75). El índice Cardio también obtuvo

los niveles más altos de CAT, PT, flavonoides y vitamina C; el índice MSDPS con respecto a la CAT (TRAP, FRAP, TEAC-ABTS), flavonoides y el PAC score, y el índice ITAMED para ORAC, PT, flavonoides, vitamina C y el PAC score. Por el contrario, los valores de ingesta de estos antioxidantes fueron notablemente menores para los índices MEDLIFE y MDSS. Las diferencias entre los valores extremos de la ingesta media de los componentes del perfil antioxidante dietético (valor más bajo –mínimo y valor más alto –máximo) fueron estadísticamente significativas en todos los casos (p-valor <0,001).

El análisis según sexo, ajustado a los mismos factores (ingesta energética total, edad y centro) en el tercer tercil (T3) de cada índice se muestra en la **Tabla 14.** En general, se observó que los índices que suponían una mayor ingesta de la mayor parte de los componentes del perfil antioxidante dietético fueron muy similares a los observados en el análisis de la cohorte total, siendo estos índices principalmente el MDP-2002, Cardio y PREDIMED (en el caso de los hombres, **Tabla 14a**) y MDP-2002, aMED y PREDIMED (en el caso de las mujeres, **Tabla 14b**).

En la **Figura 2** se muestran los diagramas de caja de los índices de DM seleccionados (los tres índices de DM que implicaban un perfil antioxidante más alto — MDP-2002, aMED y PREDIMED, y los índices de DM que implicaron un perfil antioxidante más bajos: MDP-2003, MEDLIFE, y MDSS).

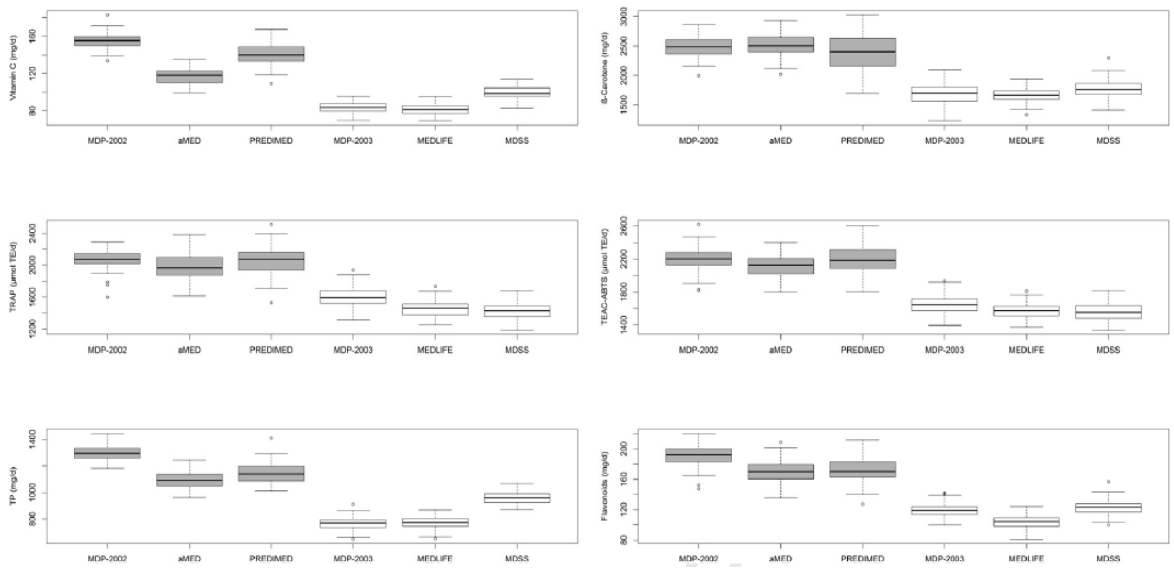


Figura 2. Diagramas de caja de los índices de DM seleccionados (los tres índices DM con un mayor perfil antioxidante: -MDP-2002, aMED y PREDIMED —en gris, y los índices con un menor perfil antioxidante: MDP-2003, MEDLIFE y MDSS –en blanco).

Se muestran las ingestas ajustadas de los antioxidantes vitamina C, β-caroteno, CAT-valorada mediante los métodos TRAP y TEAC-ABTS, PT, y los flavonoides. Las ingestas medias (medias geométricas) se ajustaron por edad, sexo, centro y la ingesta total de energía y fueron derivadas de modelos de regresión lineal después de la transformación logarítmica de las variables para aproximarlas a una distribución normal. La parte inferior y superior de las cajas representan el primer y tercer cuartil, respectivamente y la banda de la caja, es el valor de la mediana (normalizado). Los valores atípicos se trazaron como puntos individuales en los extremos superiores e inferiores.

Al realizar el mismo análisis en los grupos que presentaban la menor adhesión a la DM (medias geométricas en el T1), se pudo comprobar que la mayor ingesta de la mayoría de los componentes antioxidantes dietéticos se encontraba en los índices MDS-1995, MMD-2005, MDP-2006, MSDPS, ITAMED, MD Score-2004, PREDIMED y MDSS (vitamina C >63 mg/día, α-tocoferol >4,6 mg/día, β-caroteno >1160 mg/día), TAC (TRAP: >1200 µmol TE/día, FRAP >3830 µmol Fe^{2+}/día, TEAC-ABTS >1275 µmol TE/día, ORAC >4000 µmol TE/día), TP (>545 mg/día) al igual que en flavonoides y en la puntuación en el PAC score. Los principales resultados respecto a este análisis se muestran en la **Tabla 15.**

Con respecto a la ingesta de los grupos de alimentos y alimentos que suelen incluirse como componentes de los índices de DM se observó que, en general, los índices que presentaban una mayor ingesta de antioxidantes, eran también los que mostraban mayor ingesta de frutas (MDP-2002, ITAMED y Cardio: >230 g/d) y verduras (MDS-1995, MDP-2002 y PREDIMED: >320 g/d), así como de aceite de oliva (>23 ml/día para MDP-2002) y vino (>50 ml/día para PREDIMED). **Tabla 16**. Por otra parte, las menores ingestas de estos grupos de alimentos se observaron en el MEDLIFE (frutas: 122 g/d) y MDP-2003 (verduras: 233 g/d). Curiosamente, la ingesta de los componentes no característicos de la DM (carnes y productos cárnicos y lácteos) fue también más alta para los índices MDP-2002 y PREDIMED. En general, se encontró que los mismos índices de DM estaban relacionados con una mayor ingesta media de grupos de alimentos y alimentos antioxidantes en los análisis según sexo (**Tabla 17).** Las diferencias entre los valores extremos de los índices de DM respecto a la ingesta media de los grupos de alimentos (valor máximo y mínimo) fueron todas estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 13. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los componentes del perfil dietético antioxidante en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b]

Índices de DM[c]	N tercil de mayor adhesión[d]	Vitamina C (mg/d)	α-tocoferol (mg/d)	β-caroteno (µg/d)	TRAP[e] (µmol TE/d)	FRAP[e] (µmol Fe^{+2}/d)	TEAC-ABTS[e] (µmol TE/d)	ORAC[e] (µmol TE/d)	PT[e] (mg/d)	Flavonoides (mg/d)	PAC Score[e] (-28-28)
MDS-1995	2404	105±8	6,01±0,34	2039±178	1691±137	5569±361	1903±137	7426±441	1015±60	138±14	2,64±0,43
MDS-2003	3762	93,5±6,0	5,93±0,26	1910±138	1664±106	5384±274	1843±104	6411±315	885±43	133±10	2,13±0,28
MDS-2013	3606	113±7	**6,92±0,32**	2123±155	1538±102	5167±272	1764±102	7098±346	998±48	127±10	2,00±0,27
MMD-2005	3814	95,4±6,2	6,28±0,30	1874±138	1489±98	5037±264	1701±99	6307±316	882±44	116±9	2,30±0,29
MDP-2002	4143	**155±9**	**7,12±0,33**	**2560±180**	**2065±129**	**6394±320**	**2202±122**	**9282±420**	**1299±58**	**191±13**	**3,09±0,34**
MDP-2003	2714	82,6±5,8	5,68±0,26	1684±145	1588±113	4811±285	1645±107	5551±322	766±44	119±10	2,70±0,45
MDP-2006	4703	113±6	6,33±0,26	2070±134	1411±86	4943±239	1653±89	7347±310	1022±43	122±8	2,15±0,26
MSDPS	1620	**118±12**	5,42±0,38	1740±203	**2012±194**	**5940±477**	**2121±182**	7672±570	1061±79	**212±20**	**3,26±0,62**
MDQI	5011	95,2±5,2	6,01±0,23	2024±129	1734±99	5439±255	1844±94	6316±266	869±36	129±9	2,63±0,33
ITAMED	3428	**118±8**	6,31±0,31	1836±142	1781±122	5536±323	1908±120	**8013±402**	**1082±53**	**183±14**	**3,55±0,46**
aMED	2247	117±8	**7,18±0,40**	**2501±214**	**1969±150**	**6108±389**	**2108±144**	**7981±456**	**1093±62**	170±15	**2,75±0,44**
rMED	3781	104±7	6,21±0,27	1979±139	1764±110	5664±285	1945±108	7111±342	980±47	146±11	2,53±0,31
MD Score-2001	2113	115±9	6,21±0,35	**2134±203**	1741±146	5364±365	1846±137	7671±441	1052±58	149±15	2,62±0,47
MD Score-2004	3355	100±7	6,49±0,33	1852±138	1380±94	4817±263	1621±98	6924±345	960±47	115±9	2,03±0,28
MD Score-2005	4394	94,2±5,5	5,97±0,25	1685±113	1627±100	5190±260	1799±99	5998±274	838±38	129±9	1,94±0,26
MD Score-2007	3793	114±6	**6,53±0,25**	**2285±154**	1901±109	5915±286	2037±106	7554±325	1042±44	161±11	2,20±0,30
Cardio	3696	**123±6**	6,25±0,24	2094±138	**2071±117**	**6085±300**	**2156±113**	**8170±345**	**1109±45**	**204±13**	2,65±0,39
PREDIMED	2415	**141±12**	**7,45±0,39**	**2400±231**	**2056±167**	**6390±417**	**2177±154**	**8078±514**	**1138±72**	**173±16**	**3,48±0,47**
L-based	3330	108±6	5,86±0,26	2066±143	1874±125	5847±319	2026±122	7041±316	982±43	142±11	2,12±0,32
MEDLIFE	3709	81,6±5,7	6,06±0,29	1670±125	1448±96	4716±252	1571±92	5656±310	773±42	104±9	2,45±0,32
MDSS	3566	99,7±6,4	5,80±0,28	1773±141	1415±97	4658±262	1569±95	6938±336	962±46	124±9	1,70±0,24
Min-Max[f]		82-155	5,42-7,45	1670-2560	1380-2071	4658-6394	1569-2202	5551-9282	766-1299	104-212	1,70-3,55

[a]EPIC-España: European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [b]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética (continua). Valores ± error estandar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [c]Índices de Dieta Mediterránea (DM); MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [d]Puntuaciones en el tercil de mayor adhesión: MDS-1995 ≥ 6; MDS-2003 ≥ 6; MDS-2013 ≥ 6; MMD-2005 ≥ 6; MDP-2002 ≥ 30; MDP-2003 ≥ 13; MDP-2006 ≥ 21; MSDPS ≥ 90; MDQI ≤ 5; ITAMED ≥ 6; aMED ≥ 5; rMED ≥ 11; MD Score-2001 ≥ 5; MD Score-2004 ≥ 21; MD Score-2005 ≥ 36; MD Score-2007 ≥ 37; Cardio ≥6; PREDIMED ≥ 10; L-based ≥ 12; MEDLIFE ≥ 11 and MDSS ≥ 14, [e]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; PT, Polifenoles totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score. [f]Diferencias entre las ingestas medias de los valores extremos (máximo y mínimo), todas fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001)

Tabla 14a. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) del perfil de antioxidantes dietéticos en el tercil de mayor adhesión de los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (hombres)[a,b]

Índices de DM (hombres)[c]	N tercil de mayor adhesión[d]	Vitamina C (mg/d)	α-tocoferol (mg/d)	β-caroteno (mg/d)	TRAP[e] (µmol TE/d)	FRAP[e] (µmol Fe^{+2}/d)	TEAC-ABTS[e] (µmol TE/d)	ORAC[e] (µmol TE/d)	PT[e] (mg/d)	Flavonoides (mg/d)	PAC Score[e] (-28-28)
MDS-1995	904	**152±19**	**6,40±0,63**	**2802±403**	**1577±236**	**5451±618**	**1842±236**	**9658±938**	**1362±130**	**152±23**	**3,03±0,65**
MDS-2003	2257	98,3±8,6	5,56±0,34	1866±181	1416±128	4831±341	1640±130	6648±440	923±60	127±12	2,16±0,33
MDS-2013	2049	123±11	**6,72±0,43**	**2138±214**	1197±115	4371±322	1486±121	7600±508	1069±70	119±12	2,07±0,34
MMD-2005	2439	106±9	5,82±0,35	1816±171	1331±118	4614±318	1569±120	6723±432	946±60	121±12	2,37±0,35
MDP-2002	2704	**148±11**	**6,57±0,40**	**2263±205**	**1532±127**	**5125±332**	**1741±125**	**8959±521**	**1254±71**	**159±13**	**2,53±0,34**
MDP-2003	1134	93,4±10,3	5,97±9,46	1726±235	1424±162	4496±413	1519±155	6007±533	850±73	114±14	2,08±0,45
MDP-2006	2521	113±9	5,67±0,33	1714±158	1020±90	3927±264	1285±96	7470±440	1042±60	106±10	1,98±0,30
MSDPS	729	**142±24**	4,83±0,54	1728±310	1462±238	4802±644	1682±245	8615±960	**1211±139**	**190±27**	**2,67±0,68**
MDQI	1854	116±11	6,35±0,40	1964±202	1393±139	4860±384	1653±146	7555±502	1070±71	134±15	2,40±0,42
ITAMED	1588	126±13	5,75±0,45	1609±188	1274±146	4359±403	1474±150	8211±603	1132±83	151±18	**2,92±0,51**
aMED	988	114±12	6,30±0,52	**2170±278**	1492±176	4878±465	1664±175	7863±673	**1089±92**	139±19	2,19±0,47
rMED	2257	104±9	5,92±0,35	1796±167	1505±129	5051±342	1722±130	7224±458	992±63	139±13	2,62±0,39
MD Score-2001	977	118±14	6,27±0,57	2024±295	1466±203	4872±529	1638±199	**8271±716**	1137±94	138±20	2,51±0,61
MD Score-2004	2105	102±9	6,25±0,42	1560±150	1099±99	4054±288	1348±106	6928±430	961±59	98,4±10,0	1,76±0,29
MD Score-2005	1848	106±10	6,01±0,42	1740±183	1294±129	4441±345	1537±132	6315±448	912±64	118±12	1,95±0,34
MD Score-2007	1398	107±10	6,27±0,42	1906±221	**1557±161**	**5099±428**	**1755±161**	7371±524	1025±71	148±17	2,23±0,45
Cardio	993	**136±14**	**6,60±0,53**	1912±244	**1844±217**	**5765±570**	**2042±220**	**9262±723**	**1269±97**	**201±25**	2,27±0,58
PREDIMED	1663	**148±15**	**7,49±0,50**	**2350±279**	**1801±185**	**5898±469**	**2018±176**	**8228±635**	1168±90	**162±17**	**3,12±0,49**
L-based	1249	107±10	5,63±0,42	2004±230	1388±168	4787±453	1629±171	7444±553	1042±75	134±16	1,92±0,40
MEDLIFE	1960	87,3±8,7	5,83±0,40	1539±165	1102±107	3933±299	1290±109	5750±437	809±60	93,9±10,1	2,10±0,33
MDSS	1514	103±11	5,47±0,42	1751±217	907±101	3342±296	1106±107	6222±501	908±72	93,5±10,7	1,10±0,22
Min-Max[f]		87-152	4,83-7,49	1539-2802	907-1844	3342-5898	1106-2042	5750-9658	809-1362	93,5-201	1,10-3,12

[a]EPIC-España: European Prospective into Cancer and Nutrition-Spain. [b]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética (continua). Valores ± error estándar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [c]Índices de Dieta Mediterránea (DM); MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [d]Puntuaciones en el tercil de mayor adhesión: MDS-1995 ≥ 6; MDS-2003 ≥ 6; MDS-2013 ≥ 6; MMD-2005 ≥ 6; MDP-2002 ≥ 30; MDP-2003 ≥ 13; MDP-2006 ≥ 21; MSDPS ≥ 90; MDQI ≤ 5; ITAMED ≥ 6; aMED ≥ 5; rMED ≥ 11; MD Score-2001 ≥ 5; MD Score-2004 ≥ 21; MD Score-2005 ≥ 36; MD Score-2007 ≥ 37; Cardio ≥6; PREDIMED ≥ 10; L-based ≥ 12; MEDLIFE ≥ 11 and MDSS ≥ 14. [e]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; PT, Polifenoles totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score. [f]Todas las diferencias entre las ingestas medias de los valores extremos (máximo y mínimo), todas fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 14b. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los antioxidantes dietéticos en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (mujeres)[a,b]

Índices de DM (mujeres)[c]	N tercil de mayor adhesión[d]	Vitamina C (mg/d)	α-tocoferol (mg/d)	β-caroteno (mg/d)	TRAP[e] (µmol TE/d)	FRAP[e] (µmol Fe^{+2}/d)	TEAC-ABTS[e] (µmol TE/d)	ORAC[e] (µmol TE/d)	PT[e] (mg/d)	Flavonoides (mg/d)	PAC Score[e] (-28-28)
MDS-1995	1500	102±8	5,99±0,34	1932±175	1261±98	4475±290	1551±111	6179±389	871±54	104±11	1,61±0,33
MDS-2003	1505	107±9	6,46±0,37	2228±208	1701±126	5542±349	1941±132	6493±418	917±59	130±13	1,74±0,36
MDS-2013	1557	119±10	**7,28±0,43**	2344±217	1724±130	5677±369	1973±138	6834±423	979±60	126±13	1,64±0,35
MMD-2005	1375	97,5±9,2	7,09±0,50	2165±230	1485±122	5212±362	1770±135	6017±431	856±61	101±12	1,88±0,41
MDP-2002	1439	**200±17**	**8,12±0,51**	**3761±368**	**2734±217**	**8049±547**	**2855±215**	**10.440±664**	**1494±94**	**231±22**	**3,63±0,64**
MDP-2003	1580	85,3±6,6	5,29±0,28	1779±172	1393±110	4403±297	1527±111	5222±347	729±48	109±11	**3,12±0,70**
MDP-2006	2182	129±9	**7,18±0,35**	**2824±222**	1736±123	5828±348	2026±134	7451±401	1053±57	133±12	2,10±0,37
MSDPS	891	122±14	5,87±0,47	2048±277	**2019±205**	5987±515	**2187±197**	**7473±678**	**1040±92**	**203±24**	**3,11±0,78**
MDQI	2874	96,6±5,7	5,83±0,24	2203±153	1605±95	5075±257	1743±95	5883±277	812±38	116±9	2,38±0,37
ITAMED	1840	**130±10**	6,72±0,38	2295±206	1973±143	**6033±395**	**2155±148**	8015±479	1096±64	**199±18**	**3,40±0,55**
aMED	1259	**129±11**	**7,69±0,52**	**3018±300**	**2167±185**	**6747±503**	**2385±184**	**8091±541**	1115±74	**186±19**	3,04±0,62
rMED	1524	124±10	6,59±0,37	2618±245	1826±140	5916±389	2077±149	7288±481	**1041±67**	144±5	2,08±0,40
MD Score-2001	1136	124±11	6,12±0,38	2386±252	1826±160	5530±411	1974±156	7034±466	992±63	145±17	2,34±0,56
MD Score-2004	1250	111±11	6,87±0,47	2615±270	1827±159	**6150±461**	2134±177	7009±520	996±74	139±17	2,34±0,53
MD Score-2005	2546	95,7±6,2	5,96±0,27	1803±133	1454±97	4806±269	1689±102	5797±301	811±42	116±10	1,58±0,29
MD Score-2007	2395	**130±8**	6,63±0,27	**2706±193**	1848±109	5882±300	2057±112	**7574±355**	1063±49	155±12	1,98±0,31
Cardio	2703	123±7	5,97±0,24	2181±144	**1914±109**	5723±288	2056±109	7440±329	1023±44	184±13	2,54±0,42
PREDIMED	752	**159±19**	**7,65±0,56**	**3093±449**	**2157±251**	**6602±668**	**2256±241**	**8548±874**	**1220±121**	**180±30**	**3,73±0,87**
L-based	2081	117±8	5,96±0,28	2197±164	1781±118	5604±320	1990±124	6702±329	948±46	130±12	1,78±0,34
MEDLIFE	1749	89,5±7,8	6,36±0,36	2095±189	1557±121	5012±330	1714±122	5748±401	786±55	101±11	2,54±0,50
MDSS	2052	112±8	6,08±0,34	1995±185	1565±116	5092±324	1757±120	**7630±404**	**1049±54**	133±12	1,99±0,36
Min-Max[f]		85-200	5,29-8,12	1779-3761	1261-2734	4403-8049	1527-2855	5222-10.440	786-1494	101-231	1,58-3,73

[a]EPIC-Spain European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [b]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética (continua). Valores ± error estandar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [c]Índices de Dieta Mediterránea (DM); MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score [d]Puntuaciones en el tercil de mayor adhesión: MDS-1995 ≥ 6; MDS-2003 ≥ 6; MDS-2013 ≥ 6; MMD-2005 ≥ 6; MDP-2002 ≥ 30; MDP-2003 ≥ 13; MDP-2006 ≥ 21; MSDPS ≥ 90; MDQI ≤ 5; ITAMED ≥ 6; aMED≥ 5; rMED ≥ 11; MD Score-2001 ≥ 5; MD Score-2004 ≥ 21; MD Score- 2005 ≥ 36; MD Score-2007 ≥ 37; Cardio ≥ 6; PREDIMED ≥ 10; L-based ≥ 12; MEDLIFE ≥ 11 and MDSS ≥ 14. [e]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; PT, Polifenoles Totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score. [f]Diferencias entre las ingestas medias de los valores extremos (máximo y mínimo), todas fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 15. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los antioxidantes dietéticos en el tercil de menor adhesión en los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b]

Índices de DM[c]	N tercil de menor adhesión[d]	Vitamina C (mg/d)	α-tocoferol (mg/d)	β-caroteno (mg/d)	TRAP[e] (µmol TE/d)	FRAP[e] (µmol Fe^{+2}/d)	TEAC-ABTS[e] (µmol TE/d)	ORAC[e] (µmol TE/d)	PT[e] (mg/d)	Flavonoides (mg/d)	PAC Score[e] (-28-28)
MDS-1995	5591	57,9±3,6	**4,60±0,21**	1093±72	1035±65	3417±174	1135±65	**3904±209**	529±29	77,7±6,6	1,44±0,25
MDS-2003	2994	55,5±2,9	**4,47±0,17**	1050±57	1034±56	3390±147	1130±55	3677±160	500±22	73,5±5,2	1,72±0,26
MDS-2013	4870	52,8±3,6	4,13±0,18	1023±73	1111±79	3531±200	1165±74	3503±207	475±28	76,0±7,4	1,66±0,35
MMD-2005	4855	55,9±3,7	4,03±0,30	**1147±82**	**1206±86**	**3801±221**	**1275±83**	3881±224	517±29	**83,5±8,9**	**2,15±0,52**
MDP-2002	5627	59,0±3,5	4,07±0,19	1084±69	**1195±75**	**3715±187**	**1236±70**	3869±200	520±26	**80,6±7,1**	1,87±0,49
MDP-2003	2714	44,3±2,9	4,26±0,20	758±50	802±54	2860±153	938±56	2975±162	414±22	53,8±4,7	1,60±0,24
MDP-2006	6057	**59,9±3,7**	4,39±0,20	**1192±77**	1146±74	3733±194	1231±71	**3934±205**	**534±27**	78,7±6,6	**2,20±0,38**
MSDPS	4967	**63,1±4,1**	**5,00±0,25**	1137±82	1163±78	**3831±205**	**1278±77**	3883±213	**540±29**	73,2±6,4	1,55±0,25
MDQI	4534	46,9±3,2	4,10±0,22	818±61	810±60	2796±164	924±62	2996±173	417±24	56,7±5,3	1,11±0,21
ITAMED	5430	**66,4±3,7**	4,42±0,20	**1156±73**	**1781±122**	3482±176	1173±66	**4218±197**	**579±27**	**81,3±6,4**	1,27±0,23
aMED	5328	53,2±3,4	4,10±0,19	992±68	1050±75	3427±190	1136±72	3495±188	473±25	70,4±6,5	1,60±0,28
rMED	4786	53,5±3,5	4,22±0,21	1045±72	1004±71	3305±188	1089±69	3600±200	482±26	68,5±6,4	1,67±0,34
MD Score-2001	5688	43,0±2,7	4,17±0,19	899±56	911±60	3015±159	997±59	2968±157	402±21	58,3±5,0	1,25±0,19
MD Score-2004	5536	**61,3±4,0**	4,35±0,20	**1161±81**	**1380±94**	**4157±235**	**1378±87**	**4050±230**	**548±31**	**87,2±8,1**	**1,91±0,43**
MD Score-2005	5979	47,9±3,1	4,28±0,20	1004±67	936±60	3142±161	1022±59	3238±178	441±24	58,2±5,0	**1,92±0,29**
MD Score-2007	5443	44,0±2,8	4,10±0,21	827±55	828±59	2869±159	936±58	2941±155	402±21	52,6±4,7	1,50±0,25
Cardio	4245	50,2±2,7	4,41±0,19	1029±60	883±53	3068±143	1010±53	3268±146	451±20	55,9±4,2	1,58±0,21
PREDIMED	5154	**64,6±3,0**	**4,49±0,16**	**1241±62**	**1176±58**	**3857±151**	**1291±57**	**4182±166**	**573±22**	**83,9±5,3**	1,87±0,26
L-based	6218	52,8±3,1	4,39±0,20	1077±69	952±61	3229±164	1072±61	3437±172	472±23	66,6±5,4	1,44±0,22
MEDLIFE	4989	55,74±3,6	4,25±0,20	1019±69	1033±70	3476±187	1143±69	3713±206	502±28	75,1±6,7	1,49±0,29
MDSS	6269	55,30±3,4	**4,61±0,20**	1120±70	1122±72	3587±184	1177±67	3457±182	480±25	72,5±6,0	**1,99±0,30**
Min-Max[f]		43,0-66,4	4,03-5,00	758-1241	802-1781	2796-4157	924-1378	2941-4218	402-579	52,6-87,2	1,11-2,15

[a]EPIC-Spain European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [b]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética (continua). Valores ± error estandar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [c]Índices de Dieta Mediterránea (DM); MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score [d]Puntuaciones en el tercil de mayor adhesión: MDS-1995 ≥ 6; MDS-2003 ≥ 6; MDS-2013 ≥ 6; MMD-2005 ≥ 6; MDP-2002 ≥ 30; MDP-2003 ≥ 13; MDP-2006 ≥ 21; MSDPS ≥ 90; MDQI ≤ 5; ITAMED ≥ 6; aMED≥ 5; rMED ≥ 11; MD Score-2001 ≥ 5; MD Score-2004 ≥ 21; MD Score- 2005 ≥ 36; MD Score-2007 ≥ 37; Cardio ≥ 6; PREDIMED ≥ 10; L-based ≥ 12; MEDLIFE ≥ 11 and MDSS ≥ 14. [e]Perfil antioxidante dietético: TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; FRAP, Ferric-Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity; PT, Polifenoles Totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score. [f]Diferencias entre las ingestas medias de los valores extremos (máximo y mínimo), todas fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 16. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b,c]

Índices de DM[d]	N tercil mayor adhesión[e.f]	Verduras	Frutas	Legumbres	Frutos secos	Cereales	Pescado	Aceite de oliva	Vino	Carnes y productos cárnicos	Lácteos	Grasas (origen animal)
MDS-1995	2404	**334±27**	166±20	**32,7±3,2**	3,98±1,19	**93,1±6,0**	31,3±4,0	14,3±1,6	14,8±4,7	49,7±4,5	51,8±9,6	1,28±0,25
MDS-2003	3762	275±20	145±14	25,2±2,0	4,48±1,09	89,8±4,9	49,3±4,2	15,3±1,3	**27,9±5,6**	56,0±4,1	64,0±9,0	1,69±0,23
MDS-2013	3606	308±22	184±18	26,8±2,3	4,61±0,94	90,0±5,2	49,4±4,2	14,7±1,7	13,9±3,4	55,7±4,3	64,2±9,0	1,83±0,27
MMD-2005	3814	300±22	143±15	28,2±2,2	**4,96±1,22**	**105±5**	**54,6±4,5**	**20,5±2,0**	**32,3±6,4**	56,2±4,1	68,4±9,7	**1,95±0,29**
MDP-2002	4143	**437±28**	**261±24**	24,7±2,3	**4,90±1,15**	78,6±4,7	**61,0±4,9**	**23,6±1,9**	21,1±4,3	**58,4±4,5**	79,6±10,6	1,93±0,25
MDP-2003	2714	233±18	129±14	17,3±1,8	3,88±0,94	61,5±4,2	36,7±3,4	12,2±0,9	18,1±4,8	57,2±5,4	71,5±10,2	1,47±0,20
MDP-2006	4703	312±20	172±15	**32,3±2,4**	3,26±0,59	95,1±4,5	53,2±4,1	**20,5±1,5**	9,83±2,47	57,5±3,8	**103±11,6**	**1,95±0,26**
MSDPS	1620	245±31	**219±33**	**31,3±3,6**	1,40±0,56	66,9±6,0	37,4±5,9	14,2±1,5	**38,8±14,6**	52,9±5,9	**199±23,4**	1,63±0,36
MDQI	5011	318±19	141±12	18,8±1,5	4,46±0,98	66,7±3,2	**54,1±3,8**	14,2±0,8	17,7±4,4	54,0±3,6	59,3±6,2	1,60±0,19
ITAMED	3428	283±24	**238±22**	21,2±2,2	**5,26±1,46**	60,4±4,4	39,7±4,3	16,8±1,7	15,4±3,9	46,7±4,1	**82,4±11,5**	1,42±0,19
aMED	2247	323±26	179±18	26,5±2,8	**4,71±1,09**	77,3±5,8	48,5±5,2	14,3±1,7	24,1±7,1	46,6±4,8	**93,7±14,8**	1,59±0,29
rMED	3781	316±22	158±15	30,7±2,4	4,12±0,99	**97,9±5,2**	48,9±4,0	**19,2±1,4**	**31,6±6,5**	53,8±3,9	64,5±8,0	1,83±0,27
MD Score-2001	2113	**327±32**	**213±22**	22,1±2,5	3,06±1,05	68,0±5,2	42,7±5,6	13,7±1,5	9,24±4,00	50,0±5,4	43,3±8,8	1,86±0,33
MD Score-2004	3355	276±21	147±16	**30,9±2,6**	3,72±0,72	**112±6**	**55,2±4,8**	**19,1±2,2**	10,2±2,3	**59,3±5,0**	**82,5±12,5**	**2,17±0,33**
MD Score-2005	4394	242±16	133±12	25,3±1,7	3,98±0,91	84,4±4,0	41,9±3,4	14,2±1,0	13,2±3,3	**60,4±4,5**	49,4±7,1	**2,07±0,29**
MD Score-2007	3793	**323±21**	176±15	24,2±1,9	3,91±0,97	70,4±4,0	48,1±4,1	14,7±0,9	18,5±5,3	47,1±3,7	77,1±8,5	1,57±0,23
Cardio	3696	282±17	**241±15**	20,9±1,5	4,47±1,07	49,9±3,6	42,9±4,1	13,6±0,9	22,4±7,3	53,4±4,0	79,2±8,5	1,53±0,23
PREDIMED	2415	**426±42**	190±26	**31,5±3,8**	**7,78±2,16**	72,5±5,6	**69,3±6,6**	18,5±1,9	**50,7±11,5**	**64,2±5,5**	66,5±10,5	1,52±0,25
L-based	3330	299±20	182±15	23,2±1,8	2,86±0,75	89,1±4,7	41,8±3,6	14,9±1,2	15,2±5,4	49,1±4,0	49,8±7,4	**2,08±0,32**
MEDLIFE	3709	272±21	122±14	24,7±2,1	4,41±1,10	90,0±5,0	44,4±3,8	16,7±1,6	24,0±5,2	55,4±4,3	71,1±9,0	1,79±0,25
MDSS	3566	263±22	183±16	29,3±2,5	3,06±0,79	**119±5**	43,4±3,8	17,9±1,2	15,2±4,1	**73,7±5,1**	65,6±8,0	1,58±0,24
Min-Max		233-437	122-261	17,3-32,7	1,40-7,78	50-119	31,3-69,3	12,2-23,6	9,2-50,7	**46,6-73,7**	43-199	1,28-2,17

[a]Definición de patrón de Dieta Mediterránea (DM): grupos de alimentos característicos de la DM (verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, pescado, aceite de oliva y vino) o no característicos (lácteos, carnes y productos cárnicos y grasas animales). [b]EPIC-España European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [c]Medias geométricas calculadas como modelos de regression lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética total (continua). Valores ± error estandar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [d]Índices de DM, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score.. [e]Puntuaciones en el tercil de mayor adhesión: MDS-1995 ≥ 6; MDS-2003 ≥ 6; MDS-2013 ≥ 6; MMD-2005 ≥ 6; MDP-2002 ≥ 30; MDP-2003 ≥ 13; MDP-2006≥ 21; MSDPS ≥ 90; MDQI ≤ 5; ITAMED ≥ 6; aMED ≥ 5; rMED ≥ 11; MD Score-2001 ≥ 5; MD Score-2004 ≥ 21; MD Score-2005 ≥ 36; MD Score-2007 ≥ 37; Cardio ≥ 6; PREDIMED ≥ 10; L-based ≥ 12;MEDLIFE ≥ 11 and MDSS ≥ 14. [f]Diferencias entre las ingestas medias de los valores extremos (máximo y mínimo), todas fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 17a. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/ d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (hombres)[a,b,c]

Índices de DM[d] (hombres)	Verduras	Frutas	Legumbres	Frutos secos	Cereales	Pescado	Aceite oliva	Vino	Carnes y productos cárnicos	Lácteos	Grasas (origen animal)
MDS-1995	**457 ±65**	192 ±45	**41,8 ±6,1**	3,78 ±1,86	**131 ±12**	42,4 ±7,9	**20,7±4,0**	**30,3 ±10,6**	47,1±6,5	75,2 ±25,3	**18,2 ±1,8**
MDS-2003	245 ±24	147 ±20	26,8±2,7	4,09 ±1,25	109±7	49,3±5,3	17,8±2,2	**30,4 ±6,4**	50,5±4,8	76,4 ±15,1	15,3 ±0,9
MDS-2013	**306 ±31**	212 ±30	27,5±2,9	3,97 ±1,09	**116 ±8**	47,7±5,2	17,4±2,9	15,1 ±3,8	52,1±5,2	79,0 ±15,0	16,4 ±1,1
MMD-2005	280 ±26	167 ±22	27,1±2,6	**4,64 ±1,43**	**113 ±6**	**59,2±5,9**	**23,1±3,1**	**29,5 ±6,0**	52,7±4,7	81,2 ±15,3	17,2 ±0,9
MDP-2002	**384 ±33**	**249 ±31**	25,8 ±2,9	**4,89 ±1,45**	95,6 ±5,6	**64,5 ±6,2**	**26,0±2,9**	19,5 ±4,07	**58,2 ±5,2**	85,3 ±15,3	**18,9 ±1,0**
MDP-2003	228 ±28	154 ±24	20,3 ±3,5	3,35 ±1,21	81,5 ±8,3	41,9 ±5,8	13,4±1,6	22,1 ±6,4	**56,8 ±8,5**	90,9±21,8	13,8 ±1,1
MDP-2006	253 ±23	189 ±24	**31,1±3,1**	3,28 ±0,82	118 ±7	47,2±4,6	**22,0 ±2,5**	10,3 ±2,6	55,4±4,8	**129 ±21**	17,2 ±0,9
MSDPS	221 ±44	**324 ±73**	**34,2 ±5,9**	1,43 ±0,84	87,6 ±11,0	36,2 ±7,5	12,6 ±2,4	**34,8 ±12,2**	55,8±8,6	**232 ±47**	13,3 ±1,5
MDQI	275 ±29	181 ±26	22,7±3,1	3,83 ±1,28	92,2 ±6,3	51,9 ±5,4	16,2±1,6	19,3 ±5,4	47,4±5,0	80,9 ±15,2	16,3±1,1
ITAMED	250 ±32	**276 ±37**	26,2 ±3,6	3,68 ±1,40	83,8 ±8,1	46,5±6,5	17,9 ±2,7	11,4 ±3,5	48,8±6,2	90,3 ±21,1	13,8 ±1,0
aMED	269 ±31	180 ±28	**30,0±4,2**	3,35 ±1,11	96,3 ±10,6	**52,8 ±7,8**	17,5±3,2	20,9 ±6,8	40,4±6,3	**105 ±24,76**	15,2 ±1,3
rMED	273 ±25	168 ±22	29,3±3,0	4,06 ±1,21	107 ±7	48,4 ±5,0	20,1±2,2	27,7 ±6,1	48,6±4,6	77,6 ±13,4	**17,5±1,0**
MD Score-2001	**293±45**	**214 ±36**	28,3±4,3	3,74 ±1,73	91,2 ±10,1	47,5±8,8	16,3±3,1	13,1 ±6,2	40,1±6,9	67,3 ±21,9	16,9 ±1,6
MD Score-2004	239 ±23	147 ±19	28,6±3,0	3,66 ±0,93	121 ±8	**54,8 ±5,9**	19,4±2,90	9,18 ±2,22	56,0±5,7	**106 ±21**	15,8 ±0,9
MD Score-2005	219 ±24	148 ±21	24,7±2,6	2,70 ±0,91	106 ±7	40,0±4 ,2	17,9±2,2	24,1 ±6,1	**56,8±6,4**	97,3 ±22,9	15,6 ±1,0
MD Score-2007	255±29	174 ±24	26,4±3,4	**4,65 ±1,86**	97,6 ±8,2	47,3±6,1	15,4 ±1,7	23,9 ±7,7	48,5±6,4	87,1 ±16,6	16,1 ±1,2
Cardio	219±27	**292 ±33**	22,8 ±3,4	**5,81 ±2,47**	66,4 ±8,5	46,4 ±7,3	15,0±1,8	30,7 ±12,1	45,1±6,9	**104 ±22**	16,1 ±1,5
PREDIMED	**387 ±49**	199 ±35	**34,3 ±4,9**	**7,57 ±2,60**	84,3 ±7,6	**70,6 ±7 ,6**	**20,3±2,8**	**49,4 ±10,6**	**61,6±6,2**	69,1 ±13,8	**19,0 ±1,4**
L-based	266 ±30	174 ±25	24,1 ±3,3	2,83 ±1,20	**118 ±8**	40,7 ±5,6	16,9 ±2,3	17,1 ±6,8	39,1±5,6	99,4 ±24,6	16,4 ±1,3
MEDLIFE	254 ±28	132 ±22	25,1 ±2,9	4,41 ±1,43	110 ±8	46,9±5,3	15,9±2,1	20,8 ±4,8	51,9±5,7	88,2 ±18,2	15,8 ±1,0
MDSS	256 ±33	164 ±23	24,6 ±3,2	3,15 ±1,19	**140 ±9**	47,9 ±6,2	19,2±2,0	11,4 ±3,2	**73,1±7,2**	91,8 ±18,6	**17,3 ±1,1**

[a]Definición de patrón de Dieta Mediterránea: grupos de alimentos característicos de la DM (verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, pescado, aceite de oliva y vino) o no característicos (lácteos, carnes y productos cárnicos y grasas animales). [b]EPIC-España: European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [c]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética total (continua). Valores ± error estandar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [d]Índices de DM, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score.

Tabla 17b. Ingestas medias diarias ajustadas (DE) de los grupos de alimentos seleccionados (g/d) en el tercil de mayor adhesión a los índices de Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo (mujeres)[a,b,c]

Índices de DM[d] (mujeres)	Verduras	Frutas	Legumbres	Frutos secos	Cereales	Pescado	Aceite oliva	Vino	Carnes y productos cárnicos	Lácteos	Grasas (origen animal)
MDS-1995	285±23	163 ±19	21,6 ±2,3	2,87 ±0,86	**74,3±5,5**	21,3±3,1	11,6±1,3	2,12 ±0,86	42,9 ±4,3	83,3 ±15,5	13,5±0,8
MDS-2003	334 ±28	166 ±21	19,9±2,3	4,12 ±1,33	67,4 ±5,8	41,9±5,2	12,8±1,4	8,99 ±3,45	**54,7 ±5,4**	70,9±12,3	14,0±0,8
MDS-2013	320±28	176 ±21	21,7±2,6	**4,38 ±1,10**	64,5 ±5,2	42,1±4,8	12,3±1,6	3,28 ±1,54	**50,7 ±5,1**	66,4±12,4	14,5±1,0
MMD-2005	343 ±31	131 ±19	**26,4±3,2**	**4,43 ±1,46**	89,1 ±8,1	40,9±5,3	**17,6 ±2,2**	**14,3 ±5,9**	50,7 ±5,5	72,1±13,7	17,6±1,3
MDP-2002	**581 ±45**	**329 ±39**	18,6±2,5	3,61 ±1,16	52,3 ±5,0	**48,4±6,1**	**20,6 ±1,9**	8,91 ±3,94	46,6 ±5,8	**112 ±18**	**20,9±1,3**
MDP-2003	234 ±19	124 ±16	13,2 ±1,5	3,49 ±0,98	49,8 ±3,9	27,2±2,9	10,8 ±0,8	4,47 ±1,59	47,2 ±5,0	90,7±13,6	12,9±0,8
MDP-2006	**399±29**	173 ±18	**27,7 ±2,7**	2,61 ±0,57	69,5 ±4,7	**49,3±5,3**	**18,6 ±1,6**	2,60 ±1,32	47,6 ±4,4	**112 ±15**	**19,0±1,0**
MSDPS	264 ±36	181 ±33	25,9 ±3,4	1,23 ±0,54	53,8 ±6,1	24,8±5,1	14,9 ±1,6	**14,3 ±9,2**	45,3 ±6,5	**204 ±20**	15,7±1,4
MDQI	327±21	143 ±12	13,9 ±1,2	3,90 ±0,98	53,3 ±3,0	43,7±3,5	12,6 ±0,8	4,92 ±1,76	50,7 ±3,7	77,0±8,35	14,2±0,7
ITAMED	303 ±29	**243 ±25**	14,0 ±1,9	**5,34 ±1,76**	43,0 ±3,9	26,6±3,8	14,6 ±1,7	7,80 ±2,97	39,3 ±4,1	**112 ±15**	14,3±1,1
aMED	**360±33**	195 ±23	19,6 ±2,7	**4,43 ±1,20**	60,5 ±5,3	38,0±5,1	12,1 ±1,7	9,65 ±4,52	46,5 ±5,4	**111 ±21**	14,0±1,2
rMED	**413 ±35**	170 ±22	**29,9 ±3,3**	3,09 ±1,06	83,2 ±6,9	**45,2±5,3**	**18,4 ±1,5**	**16,9 ±6,6**	**54,9 ±5,4**	65,7±10,0	**17,9±1,1**
MD Score-2001	357±37	217 ±25	15,7 ±2,2	2,47 ±1,03	51,1 ±4,7	31,3±4,9	12,5 ±1,4	3,74 ±3,05	46,6 ±5,5	43,8 ±9,9	14,2±0,9
MD Score-2004	355 ±36	153 ±25	**28,9 ±3,7**	3,06 ±0,78	**86,5 ±7,3**	**49,5±6,4**	**17,4 ±2,8**	7,94 ±3,28	49,8 ±6,4	79,8 ±17,2	16,9±1,3
MD Score-2005	253 ±18	136 ±13	20,9 ±1,6	3,89 ±0,99	67,9 ±3,9	35,0±3,6	11,2 ±0,8	2,06 ±0,84	48,5 ±4,2	57,3 ±8,8	13,9±0,8
MD Score-2007	355±24	191 ±17	19,8 ±1,7	2,68 ±0,72	56,3 ±3,7	37,8±3,8	13,7 ±0,8	4,80 ±2,04	39,9 ±3,4	98,7 ±11,7	16,0±0,8
Cardio	291 ±18	**223 ±15**	17,4 ±1,3	3,02 ±0,75	43,6 ±3,2	33,5±3,4	12,2 ±0,8	5,25 ±2,15	49,6 ±3,6	98,4 ±10,5	13,8±0,7
PREDIMED	**564 ±78**	**222 ±42**	22,7 ±4,6	**7,92 ±3,09**	49,7 ±6,3	**59,6±10,1**	16,0 ±2,0	**23,3 ±14 ,7**	**59,9 ±8,7**	94,8 ±22,2	16,2 ±1,6
L-based	304±22	198 ±16	19,0 ±1,6	2,33 ±0,65	**72,8 ±4,7**	35,3±3,4	13,1 ±1,1	3,13 ±1,69	48,4 ±4,0	52,5 ±8,6	15,2±0,8
MEDLIFE	303 ±27	125 ±17	20,8 ±2,2	3,45 ±1,12	**71,7 ±5,5**	35,8±3,9	16,8 ±1,9	12,3 ±4,6	49,9 ±4,8	82,7 ±10,7	**18,5±1,2**
MDSS	277 ±26	**220 ±20**	**27,4 ±2,7**	2,33 ±0,71	**102 ±6**	33,6±3,5	16,7 ±1,2	6,16 ±2,70	**61,8 ±5,3**	80,1 ±10,7	**18,6±0,9**

[a]Definición de patrón de Dieta Mediterránea (DM): grupos de alimentos característicos de la DM (verduras, frutas, legumbres, frutos secos, cereales, pescado, aceite de oliva y vino) o no característicos (lácteos, carnes y productos cárnicos y grasas animales). [b]EPIC-España European Prospective into Cancer and Nutrition-España. [c]Medias geométricas calculadas como modelos de regresión lineal ajustado a edad (continua), sexo, centro e ingesta energética total (continua). Valores ± error estándar, EE. Las cinco ingestas más altas se indican en negrita. [d]Índices de DM, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score.

5.3.5 Análisis estadístico de regresión lineal multivariante entre la adhesión a 21 índices de Dieta Mediterránea y el perfil antioxidante dietético

El análisis de los coeficientes de regresión de los índices de DM y los componentes del perfil antioxidante se muestran en las **Tablas 18a** y **18b**. Todos los índices de DM estuvieron positivamente relacionados con la estimación de la ingesta de CAT dietética, métodos TRAP, FRAP, TEAC-ABTS y ORAC (p-valor <0,001). Los resultados obtenidos en estos análisis no variaron según sexo; la interacción por sexo no fue estadísticamente significativa (p-valor =0,63 para MDS, por ejemplo). En general, cada incremento de una desviación estándar (1 DE) en la adhesión a cada índice de DM se asoció de manera estadísticamente significativa con un aumento en la ingesta de CAT dietética.

Los índices de DM en los que se observaron mayores incrementos de la CAT dietética por término medio fueron los siguientes:

- PREDIMED, para el método TRAP β=0,24 µmol TE/día, para FRAP β=0,28 µmol Fe^{+2}/día, para TEAC-ABTS β=0,26 µmol TE/día y para ORAC β=0,40 µmol TE/día.
- MDS-1995, para el método TRAP β=0,22 µmol TE/día, para FRAP β=0,26 µmol $Fe^{+2/}$día, TEAC-ABTS β=0,24 µmol TE/día y para ORAC β=0,34 µmol TE/día.
- MDS-2003, para el método TRAP β=0,16 µmol TE/día, FRAP β=0,21 µmol Fe^{+2}/día, TEAC-ABTS β=0,20 µmol TE/día, ORAC β=0,39 µmol TE/día.
- MDP-2002, para el método TRAP β=0,29 µmol TE/día, para FRAP β=0,33 µmol Fe^{+2}/día, TEAC-ABTS β=0,33 µmol TE/día y ORAC β=0,59 µmol TE/día.

Respecto al análisis del coeficiente de determinación, R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes) una de ellas el patrón de DM, se situó entre el 20-60% dependiendo el método de CAT dietético considerado.

Todos los índices de DM estuvieron positivamente asociados con los demás antioxidantes (p-valor <0,001), excepto el α-tocoferol en dos índices: el PREDIMED y el MDQI. Uno de los antioxidantes de la dieta más asociados a los índices de DM fue la vitamina C. Por cada aumento de 1 DE en la adhesión a los índices de DM, en los índices del subgrupo MDS, aumentó por término medio, el nivel de ingesta de la vitamina C entre 0,31 a 0,36. Con respecto a la asociación entre el aumento de la adhesión a los índices de DM y los antioxidantes, la proporción explicada por los diferentes índices de DM evaluados varió dependiendo del antioxidante considerado, entre el 37-58% en el caso del PAC score y entre el 7-23% en el caso del β-caroteno.

Tabla 18a. Análisis de regresión lineal (estandarizada) entre la relación de los antioxidantes dietéticos[a] (métodos de CAT) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada- Gipuzkoa[a,b,c] (N=14.756)

Índices de DM[d]	TRAP[a] (µmol TE/d)			FRAP[a] (µmol Fe^{+2}/d)			TEAC-ABTS[a] (µmol TE/d)			ORAC[a] (µmol TE/d)		
	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2
MDS-1995	**0,22**	**(0,21; 0,24)**	**0,37**	**0,26**	**(0,25; 0,27)**	**0,43**	**0,24**	**(0,23; 0,25)**	**0,38**	0,34	(0,33; 0,35)	0,33
MDS-2003	**0,16**	**(0,15; 0,18)**	**0,34**	**0,21**	**(0,20; 0,23)**	**0,40**	**0,20**	**(0,18; 0,21)**	**0,36**	0,39	(0,37; 0,40)	0,35
MDS-2013	0,14	(0,13; 0,16)	0,34	**0,22**	**(0,20; 0,23)**	**0,40**	**0,20**	**(0,19; 0,21)**	**0,36**	0,40	(0,38; 0,41)	0,35
MMD-2005	0,14	(0,13; 0,16)	0,33	0,19	(0,18; 0,20)	0,39	0,18	(0,17; 0,20)	0,35	0,39	(0,37; 0,40)	0,33
MDP-2002	**0,29**	**(0,27; 0,30)**	**0,37**	**0,33**	**(0,32; 0,35)**	**0,44**	**0,33**	**(0,31; 0,34)**	**0,39**	**0,59**	**(0,57; 0,60)**	**0,44**
MDP-2003	0,05	(0,04; 0,07)	0,32	0,09	(0,07; 0,10)	0,37	0,08	(0,07; 0,09)	0,33	0,24	(0,22; 0,25)	0,27
MDP-2006	0,02	(0,01; 0,03)	0,32	0,11	(0,09; 0,12)	0,37	0,09	(0,08; 0,11)	0,33	**0,45**	**(0,44; 0,47)**	**0,37**
MSDPS	0,15	(0,14; 0,17)	0,34	0,16	(0,15; 0,17)-	0,39	0,17	(0,16; 0,18)	0,35	0,24	(0,23; 0,25)	0,27
MDQI[f]	-0,16	(-0,18; -0,15)	0,35	-0,21	(-0,23; -0,20)	0,41	-0,20	(-0,21; -0,19)	0,36	-0,39	(-0,38; -0,41)	0,40
ITAMED	0,09	(0,08; 0,11)	0,33	0,13	(0,12; 0,14)	0,38	0,14	(0,13; 0,16)	0,34	**0,46**	**(0,45; 0,47)**	**0,42**
aMED	0,11	(0,10; 0,12)	0,33	0,18	(0,16; 0,19)	0,39	0,17	(0,16; 0,19)	0,35	0,40	(0,39; 0,42)	0,37
rMED	0,13	(0,11; 0,14)	0,33	0,18	(0,17; 0,19)	0,39	0,17	(0,16; 0,19)	0,35	0,41	(0,40; 0,43)	0,36
MD Score-2001	0,08	(0,07; 0,09)	0,33	0,13	(0,12; 0,15)	0,38	0,12	(0,11; 0,13)	0,34	0,42	(0,41; 0,43)	0,39
MD Score-2004	0,03	(0,02; 0,05)	0,32	0,12	(0,10; 0,13)	0,37	0,11	(0,09; 0,12)	0,33	0,44	(0,42; 0,45)	0,35
MD Score-2005	0,10	(0,08; 0,11)	0,33	0,14	(0,12; 0,15)	0,38	0,13	(0,12; 0,14)	0,34	0,22	(0,21; 0,23)	0,26
MD Score-2007	0,03	(0,02; 0,05)	0,32	0,11	(0,09; 0,12)	0,37	0,11	(0,09; 0,12)	0,34	**0,45**	**(0,43; 0,46)**	**0,41**
Cardio	0,03	(0,02; 0,05)	0,32	0,10	(0,09; 0,11)	0,37	0,11	(0,09; 0,12)	0,34	**0,47**	**(0,46; 0,48)**	**0,42**
PREDIMED	**0,24**	**(0,22; 0,25)**	**0,37**	**0,28**	**(0,27; 0,29)**	**0,43**	**0,27**	**(0,26; 0,29)**	**0,39**	0,40	(0,39; 0,42)	0,35
L-based	0,10	(0,08; 0,11)	0,33	0,15	(0,14; 0,16)	0,39	0,14	(0,13; 0,16)	0,34	0,41	(0,39; 0,42)	0,38
MEDLIFE	**0,15**	**(0,14; 0,16)**	**0,34**	0,19	(0,17; 0,20)	0,40	0,18	(0,17; 0,19)	0,35	0,32	(0,30; 0,33)	0,31
MDSS	0,04	(0,02; 0,05)	0,32	0,07	(0,06; 0,08)	0,37	0,07	(0,06; 0,08)	0,33	0,18	(0,17; 0,20)	0,25

[a]Perfil antioxidante dietético: CAT, Capacidad Antioxidante Total; PT, Polifenoles Totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score; TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; TE, Trolox Equivalents; FRAP, Ferric-Reducing.Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity.[b]EPIC-España (European Prospective into Cancer and Nutrition-Spain). [c]Resultados presentados como beta, coeficientes estandarizados (por incremento de DE), 95% IC, intervalo de confianza y R cuadrado (R^2). Todos los p fueron estadísticamente significativos, corrección por Benjamini-Hochberg (p-valor <0,001) y MDP-06 para TRAP (p-valor <0,05), excepto MDQI y PREDIMED para α-tocoferol (p-valor <0,05). Los estimadores fueron ajustados por edad (continua), sexo, centro, ingesta energética total (continua), Índice de Masa Corporal, IMC (continuo), hábito tabáquico (nunca, exfumador y fumador, 7 valores perdidos) y actividad física (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo). Los 5 mayores incrementos de la ingesta de antioxidantes se muestran en negrita. [d]Índices de DM:, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [e]MDQI puntúa de forma inversa (una puntuación alta refleja una alta adhesión a la DM).

Tabla 18b. Análisis de regresión lineal (estandarizada) entre la relación de los antioxidantes dietéticos[a] (vitaminas antioxidantes, PT, flavonoides y PAC score) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[a,b,c] (N=14.756)

Índices de DM[d]	Vitamina C (mg/d)			α-tocoferol (mg/d)			β-caroteno (µg/d)			TP[c] (mg/d)			Flavonoides (mg/d)[c]			PAC Score[e] (-28-28)		
	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2	Beta	IC 95%	R^2
MDS-1995	0,31	(0,29; 0,32)	0,15	0,08	(0,07; 0,10)	0,34	0,21	(0,20; 0,23)	0,10	0,35	(0,33; 0,36)	0,30	**0,22**	**(0,21; 0,24)**	**0,26**	0,37	(0,36; 0,39)	0,46
MDS-2003	0,36	(0,35; 0,38)	0,18	**0,11**	**(0,10; 0,13)**	**0,34**	0,27	(0,26; 0,29)	0,12	0,40	(0,39; 0,42)	0,32	0,20	(0,19; 0,22)	0,25	**0,38**	**(0,37; 0,39)**	**0,45**
MDS-2013	0,35	(0,33; 0,36)	0,16	**0,30**	**(0,29; 0,31)**	**0,41**	0,26	(0,24; 0,28)	0,11	0,41	(0,39; 0,42)	0,33	0,19	(0,18; 0,21)	0,25	0,34	(0,33; 0,35)	0,43
MMD-2005	0,38	(0,37; 0,40)	0,17	**0,10**	**(0,09; 0,12)**	**0,34**	0,31	(0,29; 0,33)	0,13	0,41	(0,39; 0,42)	0,30	0,19	(0,18; 0,21)	0,24	0,39	(0,37; 0,40)	0,43
MDP-2002	**0,65**	**(0,63; 0,66)**	**0,33**	0,08	(0,07; 0,10)	0,34	**0,52**	**(0,50; 0,53)**	**0,23**	**0,62**	**(0,61; 0,64)**	**0,44**	**0,36**	**(0,35; 0,38)**	**0,30**	**0,62**	**(0,61; 0,63)**	**0,58**
MDP-2003	0,26	(0,25; 0,28)	0,13	-0,10	(-0,11; -0,09)	0,34	0,27	(0,25; 0,28)	0,12	0,25	(0,24; 0,27)	0,25	0,11	(0,10; 0,13)	0,23	0,24	(0,23; 0,25)	0,38
MDP-2006	**0,44**	**(0,42; 0,45)**	**0,20**	0,08	(0,06; 0,09)	0,34	**0,36**	**(0,34; 0,37)**	**0,15**	**0,47**	**(0,46; 0,49)**	**0,35**	0,13	(0,12; 0,15)	0,23	0,33	(0,32; 0,35)	0,40
MSDPS	0,21	(0,20;0,23)	0,11	0,11	(-0,12; -0,10)	0,35	0,10	(0,08; 0,11)	0,07	0,25	(0,24; 0,26)	0,25	0,19	(0,17;0,20)	0,25	0,28	(0,27; 0,30)	0,40
MDQI[e]	-0,40	(0,42; -0,49)	0,21	0,01	(0,01;0,02)	0,33	0,27	(-0,29; -0,26)	0,13	0,46	(-0,46;-0,45)	0,39	-0,23	(-0,25;-0,22)	0,27	-0,36	(-0,37; -0,34)	0,45
ITAMED	**0,43**	**(0,42;0,45)**	**0,24**	0,08	(0,07;0,10)	0,34	0,29	(0,27;0,31)	0,14	**0,47**	**(0,46;0,48)**	**0,40**	**0,26**	**(0,25;0,28)**	**0,28**	0,34	(0,33;0,36)	0,44
Amed	0,40	(0,39;0,42)	0,22	**0,21**	**(0,20;0,22)**	**0,38**	**0,34**	**(0,32;0,35)**	**0,17**	0,42	(0,41;0,44)	0,36	0,20	(0,25;0,28)	0,25	**0,36**	**(0,35;0,37)**	**0,45**
Rmed	0,41	(0,39;0,42)	0,20	0,04	(0,03;0,06)	0,33	0,32	(0,30;0,34)	0,14	0,43	(0,42;0,45)	0,34	0,19	(0,17;0,21)	0,24	**0,39**	**(0,38;0,41)**	**0,45**
MD Score-2001	0,36	(0,34;0,37)	0,18	0,09	(0,07;0,10)	0,34	0,27	(0,25;0,29)	0,13	0,43	(0,42;0,44)	0,36	0,18	(0,16;0,19)	0,24	0,28	(0,27;0,29)	0,40
MD Score-2004	0,41	(0,39;0,43)	0,18	**0,21**	**(0,19;0,22)**	**0,36**	0,31	(0,29;0,33)	0,12	0,45	(0,44;0,47)	0,33	0,15	(0,13;0,17)	0,23	0,33	(0,31;0,34)	0,40
MD Score-2005	0,23	(0,21;0,24)	0,11	-0,06	(-0,07; -0,04)	0,34	0,17	(0,15;0,18)	0,08	0,24	(0,22;0,25)	0,24	0,11	(0,10;0,12)	0,23	0,25	(0,23;0,26)	0,38
MD Score-2007	**0,46**	**(0,44;0,47)**	**0,26**	0,02	(0,01;0,04)	0,33	**0,35**	**(0,34;0,37)**	**0,17**	**0,47**	**(0,46;0,48)**	**0,40**	0,17	(0,16;0,19)	0,24	0,34	(0,33;0,35)	0,44
Cardio	**0,49**	**(0,48;0,50)**	**0,28**	0,05	(0,04;0,06)	0,34	**0,34**	**(0,33;0,36)**	**0,16**	**0,50**	**(0,49;0,51)**	**0,41**	**0,21**	**(0,20;0,23)**	**0,26**	0,35	(0,33;0,36)	0,44
PREDIMED	0,39	(0,38;0,41)	0,19	0,01	(0,01;0,03)	0,33	0,31	(0,29;0,33)	0,13	0,41	(0,40;0,43)	0,32	**0,27**	**(0,26;0,29)**	**0,27**	**0,45**	**(0,44;0,46)**	**0,49**
L-based	0,39	(0,38;0,41)	0,21	0,04	(0,03;0,06)	0,33	0,27	(0,26;0,29)	0,13	0,43	(0,41;0,44)	0,36	0,19	(0,18;0,21)	0,25	0,32	(0,30;0,33)	0,42
MEDLIFE	0,28	(0,27;0,30)	0,14	0,06	(0,04;0,07)	0,34	0,25	(0,23;0,27)	0,11	0,32	(0,32;0,34)	0,29	0,16	(0,15;0,17)	0,24	0,31	(0,29;0,32)	0,41
MDSS	0,22	(0,21;0,24)	0,11	-0,03	(-0,04;-0,01)	0,33	0,13	(0,12;0,15)	0,07	0,20	(0,18;0,22)	0,22	0,08	(0,07;0,10)	0,22	0,22	(0,21;0,24)	0,37

[a]Perfil antioxidante dietético:CAT, Capacidad Antioxidante Total; PT, Polifenoles Totales; PAC Score, Polyphenol Antioxidant Content Score; TRAP, Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter; TE, Trolox Equivalents; FRAP, Ferric-Reducing.Antioxidant Power; TEAC-ABTS, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; ORAC, Oxygen Radical Antioxidant Capacity. [b]EPIC-España (European Prospective into Cancer and Nutrition-Spain). [c]Resultados presentados como beta, coeficientes estandarizados (por incremento de DE), 95% IC, intervalo de confianza y R cuadrado (R^2). Todos los p fueron estadísticamente significativos, corrección por Benjamini-Hochberg (p-valor <0,001) y MDP-06 para TRAP (p-valor <0,05), excepto MDQI y PREDIMED para α-tocoferol (p-valor >0,05). Los estimadores fueron ajustados por edad (continua), sexo, centro, ingesta energética total (continua), Índice de Masa Corporal, IMC (continuo), hábito tabáquico (nunca, exfumador y fumador, 7 valores perdidos) y actividad física (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo). Los 5 mayores incrementos de ingesta de antioxidantes se muestran en negrita. [d]Índices de DM:, índices de Dieta Mediterránea; MDS, MD Scale; MMD, Modified MD; MDP, Mediterranean Dietary Pattern; MSDPS, Mediterranean-Style Dietary Pattern Score; MDQI, MD Quality Index; ITAMED, Italian Mediterranean Index; aMED, alternate MD Index; rMED, Relative MD Score; MD Score, Mediterranean Diet Score; Cardio, Cardioprotective MD Score; PREDIMED, Prevention with MD; L-based adherence to the MD, Literature-based adherence score to the MD; MEDLIFE, Mediterranean Lifestyle Index; MDSS, MD Serving Score. [e]MDQI puntúa de forma inversa (una puntuación alta refleja una alta adhesión a la DM).

5.4 REVISIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBSs) (objetivo específico 4)

La estrategia de búsqueda en las bases de datos bibliográficas generó 1.754 artículos. Tras aplicar los criterios de selección y de revisar las referencias bibliográficas incluidas en los artículos previamente seleccionados, se identificaron 21 IBO[104–106,219–236] Estos IBO presentaron numerosas diferencias en relación con los componentes seleccionados para su desarrollo, el sistema de puntuación y los puntos de corte, así como en cuanto a la asociación con algunos determinantes de salud y riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. En los siguientes apartados se describen las características de estos IBO.

5.4.1 Principales consideraciones metodológicas en el estudio de los Índices de Balance Oxidativo (IBO): componentes y sistemas de puntuación de los IBO

5.4.1.1 Componentes seleccionados en el desarrollo de los Índices de Balance Oxidativo (IBO)

El número de componentes de los IBO fue variable, al igual que el sistema de puntuación que se aplicó. Se muestra en la **Tabla 19** una descripción de estos aspectos**.** El número de componentes oscila según los IBO, entre 3 y 20 componentes:

- 5 índices con 13 componentes[221,224,226,232,233].
- 4 índices con 14 componentes[106,219,225,231].
- 2 índices con 12 componentes[104,230].
- 2 índices con 15 componentes[227,235].
- 2 índices con 8 componentes[228,234].
- Un solo índice con 20 componentes[222]; con 16 componentes[223]; con 11 componentes[236]; con 7 componentes[229]; con 6 componentes[220] o con 3 componentes[105].

Una de las principales características de este tipo de índices, es que reflejan un balance del estado oxidativo individual y, por lo tanto, contienen una serie de componentes que son considerados como antioxidantes y otros denominados prooxidantes. Todos los IBO encontrados en esta revisión presentan los dos tipos de componentes. Por otra parte, la mayor parte de los IBO consideran distintos tipos de componentes para valorar este estatus o balance oxidativo. Se resumen en la **Tabla 20** los componentes de cada IBO. Todos los componentes dietéticos, son estimados a través de cuestionarios de dieta de diferentes tipos.

Tabla 19. Descripción de los Índices de Balance Oxidativo (IBO): características de los componentes y sistemas de puntuación

	Características de los componentes				
Autores, año	**Número de componentes**	**Balance oxidativo**	**Tipo de componentes**	**Puntuación de cada componente**	**Rango de puntuación**
Van Hoydonck et al., 2002[105]	3	2 antioxidantes / 1 prooxidante	Dieta	1-3	3-9
Goodman et al., 2007[104]	12	3 antioxidantes / 1 prooxidante	Dieta, biomarcadores, estilos de vida y medicación	0-1	0-12
Goodman et al., 2008[230]	12	8 antioxidantes / 5 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-2	0-24
Goodman et al., 2010[231]	14	11 antioxidantes / 3 prooxidantes	Dieta, biomarcadores, estilos de vida y medicación	0-2	0-28
Agalliu et al., 2011[232]	13	8 antioxidantes / 5 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	0-4	0-52
Slattery et al., 2012[233]	13	10 antioxidantes / 3 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-2	0-26
Geybels et al., 2012[234]	8	5 antioxidantes / 3 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	0-3	0-24
Dash et al., 2013[235]	15	9 antioxidantes / 6 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	-1-1	-6-9
Labadie et al., 2013[236]	11	7 antioxidantes / 4 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-2	0-24
Kong et al., 2014[219]	14	10 antioxidantes / 4 prooxidantes	Dieta, biomarcadores, estilos de vida y medicación	0-2	0-28
Slattery et al., 2014[220]	6	5 antioxidantes / 1 prooxidantes	Dieta	0-2	0-12
Lakkur et al., 2014a[221]	13	10 antioxidantes / 3 prooxidantes	Dieta. biomarcadores, estilos de vida y medicación	0-2	0-26
Lakkur et al., 2014b[222]	20	14 antioxidantes / 6 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-3	0-60
Dash et al., 2015[223]	16	10 antioxidantes / 6 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	-1-1	-6-10
Kong et al., 2015[106]	14	10 antioxidantes / 4 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-2	0-28
Annor et al, 2015[224]	13	9 antioxidantes / 4 prooxidantes	Dieta, biomarcadores, estilos de vida y medicación	0-2	0-26
Lakkur et al., 2015[225]	14	10 antioxidantes / 4 prooxidantes	Dieta, estilos de vida y medicación	0-2	0-28
Ilori et al., 2015[226]	13	10 antioxidantes / 3 prooxidantes	Dieta y medicación	0-2	0-26
Wang et al., 2017[227]	15	9 antioxidantes / 6 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	0-2	0-30
Cho et al., 2017[228]	8	3 antioxidantes / 5 prooxidantes	Dieta y estilos de vida	0-3	0-24
Lee et al., 2017[229]	7	4 antioxidantes / 3 `prooxidantes	Dieta y estilos de vida	0-2	0-14

Sólo cinco IBO presentan biomarcadores de nutrientes antioxidantes o prooxidantes, si bien también incluyen componentes de los estilos de vida y medicación[104,219,221,224,231]. Los demás IBO incluyen componentes de dieta junto con: componentes de los estilos de vida[227–229,232,234,235], o componentes de medicación[226], o bien con ambos tipos de componentes, de los FEV y de la medicación[104,106,219,221,222,224,225,230,231,233,236]. Sólo dos IBO están basados en componentes de dieta exclusivamente[105,220].

Componentes dietéticos antioxidantes

Existen varios componentes antioxidantes incluidos en la mayor parte de los IBO (**Tabla 20a**), destacan la vitamina C, el β-caroteno, el licopeno, la luteína, la zeaxantina, la vitamina E y el selenio. Otros componentes que se incluyen en algunos IBO son la vitamina B_9[220,233], el retinol[229], la vitamina D[233], el zinc[222], el calcio[233] o las catequinas totales[234].

Componentes dietéticos prooxidantes

El componente prooxidante más incluido en los IBO es la ingesta de hierro (**Tabla 20a**). Únicamente uno de los IBO consideró el hierro hemo de manera específica[234]. Con respecto a las grasas, los ácidos grasos poliinsaturados (AGP) son el componente incluido en más índices, seguido de los ácidos grasos saturados (AGS) y por último los grasas totales como macronutriente, considerado en un sólo índice IBO[228].

Componentes biomarcadores

Como se ha descrito anteriormente, los biomarcadores de nutrientes antioxidantes o prooxidantes medidos en muestras biológicas (suero o plasma) se consideran en 5 índices IBO[104,219,221,224,231] Algunos IBO incluyen varios de estos componentes como biomarcadores, entre los que son destacables algunas vitaminas como la C, α-tocoferol o β-caroteno o algunos minerales como el hierro[221,231].

Grupos de alimentos y alimentos

Sólo uno de los IBO identificados considera alimentos como componente. En particular, contiene un componente de alimentos antioxidantes (verduras crucíferas) y otro de alimentos prooxidantes (carnes rojas)[232].

Componentes factores de los estilos de vida

Los componentes relacionados con los FEV se consideran en la mayor parte de los IBO (**Tabla 20c)**. El hábito tabáquico es el principal componente; uno de los principales factores que aumentan el estatus oxidativo en el organismo humano. Cabe destacar que éste componente no se considera en dos IBO[220,226]. Por otra parte, en muchos IBO también se considera la actividad física y/o la obesidad a través de la medida del IMC[221,223,224,227–229,235].

Componentes de medicación

Los componentes que consideran el consumo de algunos tipos de fármacos (principalmente aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos) aparecen en más de la mitad de los IBO[104,219,221,222,224–226,230,231,236].

Tabla 20a. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori:* componentes dietéticos

Autor, año	Componentes dietéticos[a]																				
	Antioxidantes																Prooxidantes				
	C	B_9	β-car	Lico	β-crip	Lute/ zeaxan	Retinol	D	E	Se	Zn	Ca	Fibra	Flav	Gluco	Catequina	Gr	AGP	AGS	Fe	Alcohol
Van Hoydonck et al., 2002[105]	X		X																	X	
Goodman et al., 2007[104]	X		X[a,b]	X	X	X[c]			X[d]	X[e]									X	X[f]	
Goodman et al., 2008[230]	X[f]		X[f,g]	X		X			X[f]	X[e]								X		X[f]	X
Goodman et al., 2010[231]	X									X[e]								X			
Agalliu et al., 2011[232]	X[f]		X[f]	X	X	X[c]			X[f]	X[e]								X		X[f]	X
Slattery et al., 2012[233]	X	X	X			X		X	X	X		X						X		X	
Geybels et al., 2012[234]	X		X	X					X							X				X[n]	
Dash et al., 2013[235]	X		X[g]	X	X	X			X					X	X			X[h]	X	X	X
Labadie et al., 2013[236]	X[f]		X[f,i]	X		X[c]			X										X	X	X
Kong et al., 2014[219]	X[f]									X[e]								X			X
Slattery et al., 2014[220]	X	X	X						X				X								X
Lakkur et al., 2014a[221]																					X
Lakkur et al., 2014b[222]	X[f]		X[j]	X	X	X			X[f]	X[f]	X			X	X			X	X	X[f]	X
Dash et al., 2015[223]	X		X[g]	X	X	X			X	X[e]				X	X			X[h]	X	X	X
Kong et al., 2015[106]	X[f]		X[f,j]	X[f]	X[f]	X[f]			X[f,k]	X								X		X[f]	X
Annor et al, 2015[224]																					X
Lakkur et al., 2015[225]	X[f]		X[j]	X	X	X			X[f]	X[f]								X		X[f]	X
Ilori et al., 2015[226]	X[f]		X[a,j]	X	X[l]	X			X[f]	X								X		X[f]	X
Wang et al., 2017[227]	X[f]		X[g]	X		X[m]			X[f]					X	X			X[h]	X	X	X
Cho et al., 2017[228]	X		X														X			X	X
Lee et al., 2017[229]	X		X[g]				X													X	X

[a]Componentes dietéticos: β-car: β-caroteno; lico: licopeno; β-crip: β-criptoxantina; lute/ zeaxan: luteina/ zeaxantina; flavon: flavonoides; gluco: glucosinolatos; AGP: ácidos grasos polinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados. [b]Ingesta de α y β-caroteno en el estudio MAP y β caroteno en plasma en el estudio MPC. [c]Luteína/ zeaxantina en el estudio MAP y sólo la ingesta de luteína en el estudio MPC. [d]Ingesta de subtipos α, β, γ y-tocoferol para el estudio MPA y el plasma, α-tocoferol para el MPC estudio. [e]Ingesta de suplementos. [f]Ingesta total = ingesta dietética e ingesta suplementos [g]Carotenos: incluye la ingesta total y la ingesta de provitamina A. [h]AGP-6 (componente prooxidante) y AGP-3 (componente antioxidante), inclusión como componentes independientes. [i]Inclusión de carotenoides. [j]Incluye α y β-caroteno (ingesta dietética y de suplementos) como componentes separados.[k]Sólo incluye α-tocoferoles. [l]Criptoxatina total. [m]Sólo incluye la ingesta de luteina.[n]Ingesta de hierro hemo.

Tabla 20b. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*: componentes biomarcadores y componentes alimentos

Autor, año	Componentes biomarcadores[a]									Componentes alimentos	
	Antioxidante								Prooxidante	Antioxidante	Prooxidante
	α-caroteno	β-caroteno	Licopeno	Criptoxantina	Zeaxantina	Luteína	α-tocoferol	γ-tocoferol	Ferritina	Crucíferas	Carne roja
Van Hoydonck et al., 2002[105]											
Goodman et al., 2007[104]	X	X[b]					x[c]				
Goodman et al., 2008[230]											
Goodman et al., 2010[231]	X	X	x	x[d]	x[e]	x	x	x	x[f]		
Agalliu et al., 2011[232]										x	x
Slattery et al., 2012[233]											
Geybels et al., 2012[234]											
Dash et al., 2013[235]											
Labadie et al., 2013[236]											
Kong et al., 2014[219]	X	X	x	x[d]		x	x		x[f]		
Slattery et al., 2014[220]											
Lakkur et al., 2014a[221]	X	X	X	X	X	x	x	x	x[f]		
Lakkur et al., 2014b[222]											
Dash et al., 2015[223]											
Kong et al., 2015[106]											
Annor et al, 2015[224]	X	X	X	X	X		x		x[f]		
Lakkur et al., 2015[225]											
Ilori et al., 2015[226]											
Wang et al., 2017[227]											
Cho et al., 2017[228]											
Lee et al., 2017[229]											

[a]Medida estimada en plasma. [b]β-caroteno medido en plasma sólo incluido en el IBO aplicado al estudio de cáncer de próstata (estudio MPC). [c]α-tocoferol sólo fue incluido en el IBO del estudio de cáncer de próstata, (estudio MPC.) [d]Sólo incluye β-criptoxantina. [e]Incluye zeaxantina y luteína en el mismo componente. .[f]Medida determinada en suero.

Tabla 20c. Componentes dietéticos, biomarcadores, factores de los estilos de vida y medicación incluidos en cada Índice de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*: componentes factores de los estilos de vida y componentes de medicación

Autor, año	Componentes factores de los estilos de vida			Componentes de medicación	
	Antioxidante	Prooxidante		Antioxidante	
	Actividad física	Hábito tabáquico	Obesidad /IMC[a]	Aspirina	Otros AINE[b]
Van Hoydonck et al., 2002[105]					
Goodman et al., 2007[104]		X		x	x
Goodman et al., 2008[230]		X		x	x
Goodman et al., 2010[231]		X		x	x
Agalliu et al., 2011[232]		X			
Slattery et al., 2012[233]		X			x
Geybels et al., 2012[234]		X			
Dash et al., 2013[235]	X	X	x[a]		
Labadie et al., 2013[236]		X		x	x
Kong et al., 2014[219]		X		x	x
Slattery et al., 2014[220]					
Lakkur et al., 2014a[221]	X	X		x	x
Lakkur et al., 2014b[222]		X		x	x
Dash et al., 2015[223]	X	X	x[a]		
Kong et al., 2015[106]	X	X	X	x	x
Annor et al, 2015[224]		X		x	x
Lakkur et al., 2015[225]		X		x	x
Ilori et al., 2015[226]				x	x
Wang et al., 2017[227]	X	X	x[a]		
Cho et al., 2017[228]	X	X	X		
Lee et al., 2017[229]	X	X			

[a]Definido como obesidad, incluye IMC y ratio circunferencia de la cintura/cadera.[b]AINE: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (no incluyendo aspirina).

5.4.1.2 Sistemas de puntuación y puntos de corte

Otra diferencia notable entre los IBO es el sistema de puntuación aplicado (**Tabla 19**). Por ejemplo, en algunos de ellos se pondera cada componente según su contribución al estado oxidativo/antioxidante individual[106,222,229,235] En otros IBO se emplea un sistema de puntuación equitativo para todos los componentes de un mismo IBO. Las puntuaciones de los componentes en los IBO son también muy variados: Puntuación de 0-2 por cada componente, en la mayor parte de los IBO de esta revisión[106,220,221,224–226,228,230,233,236].

- Puntuación de -1,-0,+1, en 3 de los IBO[104,223,235].
- Puntuación de 0-3 en 3 de los IBO[222,228,234].
- Puntuación de 0-4[232] o de 1-3[105].

Rango de puntuación total

Los rangos de puntuación total oscilan entre -6 a 9[235], -6 a 10[223], 3 a 9[105], 0 a 12[104,220], 0 a 14[229], 0 a 24[228,230,234,236], 0 a 26[221,224,226,233], 0 a 28[106,225], 0 a 52[232], ó de 0 a 60[222].

Principales consideraciones metodológicas en el estudio de los Índices de Balance Oxidativo (IBO)

En la **Tabla 21** se describen los principales criterios metodológicos aplicados en el desarrollo de los IBO. Los autores de los IBO consideran diferentes criterios a la hora de establecer los puntos de corte para clasificar a la población y asignar las puntuaciones en el IBO.

Puntos de corte

Los criterios utilizados para la categorización son dos: 1) puntos de corte dependientes de la población de estudio (según la distribución de los componentes en la población); o 2) puntos de corte predefinidos. La mayor parte de los IBO combinan los dos criterios anteriormente descritos, exceptuando tres IBO que sólo establecen puntos de corte dependientes de la muestra de población[105,220,232]

Respecto a los puntos de corte dependientes de la población en la que se desarrolle y aplique el IBO, también existen diferencias dependiendo de las categorías en las que se divide el componente:

- Medianas[104,223,235].
- Terciles[105,106,219,221,224–226,229–231,233,236].
- Cuartiles[220,222,228,232,234]. Un IBO incluso combina algunos componentes en cuartiles y en quintiles[232].
- Cuartiles específicos por sexo[106,226,228,230,236]

En relación con los componentes que presentan puntos de corte predefinidos, en general, los principales componentes son los factores relacionados con los estilos de vida y con el consumo

de fármacos. Éstos suelen estar divididos en tres categorías de puntuación, excepto en algunos IBO en los que los componentes son divididos en dos categorías[233,235,236] en cuatro categorías predefinidas[228]. Una excepción es el caso del consumo de alcohol, en el que se consideran también puntos de corte diferentes según el sexo para cumplir con las recomendaciones de consumo de alcohol que se establecen generalmente según sexo[225,226].

Valoración de la puntuación de los Índices de Balance Oxidativos (IBO)

La suma de puntuaciones de cada componente confiere una puntuación global del IBO. La mayor parte de los IBO establecen que las puntuaciones más altas suponen una mayor protección frente al daño oxidativo a nivel individual, y viceversa: menores puntuaciones en estos IBO se relacionan con un mayor estatus prooxidante. Por lo tanto, las puntuaciones elevadas en las escalas IBO indican un balance oxidativo más antioxidante, con un predominio de puntuaciones en los factores antioxidantes.

Uno de los aspectos más discutibles en estos índices es el relacionado con el ajuste de energía de los componentes dietéticos, que es considerado en gran parte de los IBO[227,232,233,235,236]. Cabe destacar que varios autores han desarrollado IBO aplicando diferentes sistemas de ponderación de los componentes, según determinados criterios[106,223,235]. Concretamente, estos autores desarrollan y comparan 4 sistemas de ponderación: ponderación igual de cada componente respecto a la puntuación total, ponderación basada en la literatura (según el conocimiento disponible sobre la relación entre los antioxidantes/prooxidantes con la salud), metodología *a posteriori* y metodología *Bayesiana,* ambas basadas en métodos estadísticos.

Tabla 21. Principales criterios metodológicos de los Índices de Balance Oxidativo (IBO) *a priori*

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
Van Hoydonck et al., 2002[105]	Dependiente de la población	3 componentes dietéticos dependientes de la población (basado en terciles de ingesta).	Las ingestas son puntuadas de 1-3 para factores prooxidantes y de 3-1 para factores antioxidantes, según los terciles de ingesta.	La puntuación total oscila entre 3-9 puntos. Las puntuaciones son divididas en 3 grupos: grupo más antioxidante (puntuación 3-5), intermedio (puntuación 6) y menos antioxidante (puntuación 7-9). Valores bajos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en un cuestionario dietético (R24h)[a] El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Goodman et al., 2007[104]	Predefinido y dependiente de la población	8 componentes dietéticos/biomarcadores dependientes de la población (basados en ingestas medias) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, siempre), suplementos de selenio (si, no), y medicación (AINE o aspirina uso regular, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en categorías dicotómicas basadas en los valores medios. Para antioxidantes, se otorga 1 punto para altos niveles de exposición y 0 puntos para niveles de exposición bajos. La puntuación es la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan mayores puntuaciones a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios de AINE), y de manera inversa, bajas puntuaciones son asignadas a categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-24 puntos. La puntuación se divide en 3 grupos: grupo menos antioxidante (puntuación ≤2), intermedio (puntuación 3-6) y más antioxidante (puntuación ≥7). Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en biomarcadores y cuestionarios. El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Goodman et al., 2008[230]	Predefinido y dependiente de la población	7 componentes dietéticos dependientes de la población (basados en terciles específicos según sexo y 5 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente), suplementos de selenio (si, no), consumo de alcohol (bajo, moderado y alto), y medicación (AINE o aspirina consumo regular, no consumo).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías basadas en los valores de los terciles. Para antioxidantes, 2 puntos son otorgados para el más alto nivel de exposición, 1 punto para el intermedio y 0 puntos para un bajo nivel de exposición. La puntuación se invirtió en el caso de los componentes prooxidantes. Se otorgan mayores puntuaciones a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios de AINE), y de manera inversa, bajas puntuaciones son asignadas a las categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-24 puntos. Los IBO se consideran como una variable continua. Altos valores de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Los componentes dietéticos son ajustados por la ingesta energética total.
Goodman et al., 2010[231]	Predefinido y dependiente de la población	10 componentes dietéticos/biomarcadores dependientes de la población (basados en terciles) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente), suplementos de Se (si, no), y medicación (AINE o aspirina uso regular, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías basadas en los valores de los terciles. Para antioxidantes, 2 puntos son otorgados para el mayor nivel de exposición, 1 punto para el intermedio y 0 puntos para el nivel más bajo de exposición. La puntuación se invierte para los componentes prooxidantes. Se otorgan mayores puntuaciones a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios	La puntuación total oscila entre 0-24 puntos. La puntuación total se divide en 3 categorías iguales: grupo menos antioxidante, intermedio y más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en biomarcadores y cuestionarios dietéticos (CFC)[b]. El ajuste por la ingesta energética no se considera.

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
			de AINE), y de manera inversa, bajas puntuaciones son otorgadas para las categorías prooxidantes.		
Agalliu et al., 2011[232]	Dependiente de la población	11 componentes dietéticos dependientes de la población (basados en quintiles) y 2 componentes de estilo de vida dependientes de la población para hábito tabáquico en paquetes-año, y para la ingesta de alcohol (basada en cuartiles).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 5 categorías basadas en los valores de los quintiles. Para los antioxidantes se otorgan 4 puntos para altos niveles de exposición, de 3 a 1 puntos para niveles intermedios y 0 puntos para los bajos niveles de exposición. La puntuación es la inversa para componentes prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-52 puntos. La puntuación se divide en 3 categorías iguales: grupo menos antioxidante, intermedio y más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Todos los valores de nutrientes son ajustados por la energía. Los componentes de nutrientes incluyen fuentes dietéticas y suplementos.
Slattery et al., 2012[233]	Predefinido y dependiente de la población	11 componentes dietéticos dependientes de la población (3 categorías para cada componente) y 2 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, fumadores actualmente) y medicación (uso de AINE: nunca o no recientemente, uso actual).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías basadas en los valores de los terciles. Para antioxidantes, se otorgan 2 puntos para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedios y 0 puntos para bajos niveles de exposición. La puntuación es inversa para componentes prooxidantes. Se adjudican puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios de AINE) y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-26 puntos. La puntuación se divide en cuartiles: grupo menos antioxidante, intermedio y más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Se considera el ajuste por la ingesta energética en los análisis evaluando algunas interacciones por variables dietéticas.
Geybels et al., 2012[234]	Predefinido y dependiente de la población	5 componentes dietéticos dependientes de la población (basados en cuartiles para cada componente) y 2 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, fumadores actualmente) y alcohol (abstemios, niveles predefinidos de ingesta).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 4 categorías basadas en los valores de los cuartiles. Para antioxidantes, se otorgan 2 puntos para el nivel de exposición más alto, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para bajos niveles de exposición. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores y no bebedores), y a la inversa, bajas puntuaciones para categorías prooxidantes.	La puntuación total varía entre 0-26 puntos. La puntuación se divide en cuartiles: grupo menos antioxidante, intermedio y más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Dash et al., 2013[235]	Predefinido y dependiente de la población	11 componentes dietéticos dependientes de la población (2 categorías para cada componente) y 4 componentes no dietéticos para hábito tabáquico, ingesta de alcohol, obesidad y actividad física.	Se usan 4 métodos para ponderar el peso de los componentes: IBO-ponderaciones iguales, IBO-revisión literatura, IBO-a posteriori y IBO-Bayesiano. Para el IBO-ponderaciones iguales, todos los componentes se transforman para que sigan una distribución normal y multiplicados por sus puntuaciones, +1 en el caso de antioxidantes y -1 para prooxidantes. Para los otros IBO, los pesos se calculan basándose en los riesgos estimados obtenidos de otros estudios o análisis Bayesiano.	Las variables son transformadas multplicándose por los pesos correspondientes y sumadas para obtener la puntuación total IBO. Las puntuaciones de cada componente son categorizadas según terciles en bajo, intermedio y alto (más antioxidante). Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Todos los valores de nutrientes son ajustados por la energía. Los valores de nutrientes incluyen fuentes dietéticas y de suplementos.

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
Labadie et al., 2013[236]	Predefinido y dependiente de la población	7 componentes dietéticos población dependientes (basados en terciles de sexo específico) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador), consumo de alcohol (bajo, moderado y alto), y medicación (uso regular de AINE o aspirina, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 4 categorías basadas en los valores de los cuartiles. Para antioxidantes, se otorgan 2 puntos para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para bajos niveles de exposición. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a las variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios de AINE), y a la inversa, se adjudican bajas puntuaciones a la categoría más prooxidante.	La puntuación total oscila entre 0-24 puntos. La puntuación se divide en 3 categorías iguales: grupo menos antioxidante, grupo intermedio y grupo más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Los componentes dietéticos fueron ajustados por ingesta energética total.
Kong et al., 2014[219]	Predefinido y dependientes de la población	9 componentes dependientes de la población (terciles para cada componente) y 5 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador), suplementos de Se (si, no), consumo de alcohol (bajo, moderado y alto), y medicación (uso regular de AINE o aspirina, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías basadas en los terciles. Para antioxidantes, se otorgan 2 puntos para los altos niveles de exposición, 1 punto para el nivel intermedio y 0 puntos para el nivel más bajo de exposición. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, y usuarios de AINE) y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-28 puntos. La puntuación se divide en 3 categorías iguales: grupo menos antioxidante, grupo intermedio y grupo más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en biomarcadores y cuestionarios (CFC)[b]. El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Slattery et al., 2014[220]	Dependiente de la población	6 componentes dietéticos dependientes de la población (cuartiles para cada componente) incluyendo alcohol.	Todos los componentes dietéticos se dividen en 4 categorías basadas en el valor de los cuartiles. Para antioxidantes, se adjudican 2 puntos para altos niveles de exposición, cuarto cuartil y 0 puntos para bajos niveles de exposición, primer cuartil. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-12 puntos. La puntuación se divide en 4 categorías iguales: grupo menos antioxidante, dos grupos intermedios y grupo más antioxidante. Valores altos de IBO reflejan una predominancia de exposición antioxidante.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Ajuste energético de nutrientes por 1000 calorías.
Lakkur et al., 2014a[221]	Predefinido y dependiente de la población	15 componentes dietéticos dependientes de la población (cuartiles para cada componente) y 5 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador), alcohol, IMC (normopeso, sobrepeso, obesidad), actividad física y uso de medicación (uso de AINE, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 4 categorías basadas en el valor de los cuartiles. Para antioxidantes, se adjudican 2 puntos para altos niveles de exposición, cuarto cuartil y 0 puntos para bajos niveles de exposición, primer cuartil. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-60 puntos. La puntuación se divide en 6 categorías iguales o cuartiles.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Se aplican 2 métodos de ponderación: ponderaciones equitativas y ponderaciones basadas en la literatura. No se considera el ajuste por energía. Las ponderaciones equitativas asumen que cada componente

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
					contribuye de igual forma al estrés oxidativo.
Lakkur et al., 2014b[222]	Predefinido y dependiente de la población	8 componentes dietéticos dependientes de la población (terciles para cada componente) y 1 componente de estilo de vida dependientes de la población (terciles de actividad física) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (no fumadores y fumadores actualmente), consumo de alcohol (no bebedores y bebedores actualmente), y medicación con aspirina o AINE (uso regular, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen según los valores de los terciles. Para componentes antioxidantes: 2 para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para baja exposición. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, no bebedores y consumidores de AINE), y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-24 puntos. La puntuación se divide en 3 grupos basados en los terciles.	Se consideran componentes dietéticos basados en biomarcadores-
Dash et al., 2015[223]	Predefinido y dependiente de la población	11 componentes dietéticos dependientes de la población (2 categorías para cada componente) y 4 componentes no dietéticos para fumar, ingesta de alcohol, obesidad y actividad física.	Fueron usados 4 métodos para ponderar el peso de los componentes: IBO-ponderaciones iguales, IBO-revisión literatura, IBO-a posteriori y IBO-Bayesiano. Para el IBO-ponderaciones iguales, todos los componentes son multiplicados por sus puntuaciones, +1 en el caso de antioxidantes y -1 para prooxidantes. Para los IBO calculados por pesos, éstos se basan en el efecto de los componentes sobre la salud, estimados a partir de estudios previos y revisiones/metaanálisis, o de datos procedentes de otros estudios (estudio de cohortes CPS-II Nutrition), o incluso del análisis Bayesiano.	Todos los componentes fueron multiplicados por sus pesos y sumados para generar una puntuación total de IBO. Las puntuaciones se dividen en quintiles.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Todos los valores de nutrientes se ajustan por ingesta de energía. Los componentes de nutrientes incluyen fuentes dietéticas y de suplementos, excepto ingesta dietética de selenio (sólo suplementación con selenio).
Kong et al., 2015[106]	Predefinido y dependiente de la población	10 componentes dietéticos dependientes de la población (terciles de sexo específico para cada componente) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador), consumo de alcohol (no bebedores, consumo moderado y consumo alto), y medicación con AINE (uso regular, no uso)	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías según terciles. Para componentes antioxidantes: 2 para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación fue a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgaron puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, no bebedores y usuarios de AINE), y a la inversa, se otorgaron bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	El IBO varía entre 0-28 puntos. La puntuación se divide en 4 grupos basados en los cuartiles.	Se consideraron componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Se calcularon 4 métodos (ponderaciones equitativas, ponderaciones basadas en la literatura, ponderaciones basadas en la asociación entre los niveles de FOP y ponderaciones basadas en los niveles de FIP. Las ponderaciones equitativas asumieron la misma contribución de cada componente al estrés oxidativo.

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
Annor et al, 2015[224]	Predefinido y dependiente de la población	7 componentes dietéticos dependientes de la población (terciles para cada componente) y 1 factor de estilo de vida dependientes de la población (terciles de actividad física) y 5 componentes predefinidos para hábito tabáquico (no fumadores y actualmente fumadores), consumo de alcohol (no bebedores y actualmente bebedores), y medicación con aspirina o AINE (consumo regular, no consumo), e IMC (normal, sobrepeso, obeso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías según terciles. Para componentes antioxidantes: 2 para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, no bebedores, normopeso y usuarios de AINE), y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	La puntuación total varía entre 0-26 puntos. La puntuación se divide en 3 grupos basados en los terciles.	Se consideraron componentes dietéticos basados en biomarcadores.
Lakkur et al., 2015[225]	Predefinido y dependiente de la población	10 componentes dietéticos dependientes de la población (terciles para cada componente) y 4 componentes predefinidos para hábito tabáquico (no fumadores y actualmente fumadores), consumo de alcohol (no bebedores, consumo moderado y consumo abundante), y medicación con aspirina o AINE (uso regular, no uso).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 categorías según terciles. Para componentes antioxidantes: 2 puntos para altos niveles de exposición, 1 punto para el nivel intermedio y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores, no bebedores y usuarios de AINE), y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	La puntuación total oscila entre 0-28 puntos. La puntuación se divide en 3 grupos iguales.	Se consideran componentes dietéticos basados con cuestionarios (CFC)[b]. El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Ilori et al., 2015[226]	Predefinido y dependiente de la población	10 componentes dependientes de la población (terciles específicos por sexo para cada componente) y 3 componentes predefinidos para alcohol (no bebedores, consumo moderado y consumo abundante) y medicación con aspirina o AINE (consumo regular, desconocido, no consumo).	Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 según terciles. Para componentes antioxidantes: 2 puntos para altos niveles de exposición, 1 punto para nivel intermedio y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se adjudican puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (no bebedores y usuarios de AINE), y a la inversa, se otorgan bajas puntuaciones a categorías prooxidantes.	El IBO oscila entre 0-26 puntos. La puntuación se divide en cuartiles. Valores altos de IBO representan una predominancia de exposición antioxidante frente a exposición de prooxidantes.	Se consideraron componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. El ajuste por la ingesta energética no se considera. Fumar se excluyó de la puntuación IBO original debido a que es un factor de riesgo conocido para la ERC[c].
Wang et al., 2017[227]	Predefinido y dependiente de la población	Componentes de IBO similares a Dash et al, 2013: 11 componentes dietéticos dependientes de la población (3 categorías para cada componente) y 4 componentes no dietéticos para	Los IBO se desarrollan según los métodos de ponderaciones aplicados en Dash et al., 2013, pero con diferentes puntuaciones dentro de cada componente: Todos los componentes dietéticos se dividen en 3 puntos.	El IBO oscila entre 0-30 puntos. La puntuación se divide en 3 grupos iguales. frente a exposición de prooxidantes.	Se consideran componentes dietéticos basados en cuestionarios (CFC)[b]. Los componentes dietéticos se ajustan por la ingesta energética total.

Autor (es), año	Puntos de corte		Sistema de puntuación para cada componente	Puntuación total	Ajuste de la ingesta energética y otras cuestiones metodológicas
		fumar, ingesta de alcohol, obesidad y actividad física.	Para los componentes antioxidantes, 2 puntos (máximo nivel antioxidante, 1 nivel intermedio y 0 puntos, nivel menos antioxidante) y la puntuación inversa para los componentes prooxidantes. Las altas puntuaciones se asignan para las variables categorías antioxidantes (no fumadores, no bebedores, normopeso y físicamente activos) y las menores puntuaciones son otorgadas para las categorías más prooxidantes.		Los componentes de nutrientes incluyen fuentes dietéticas y de suplementos.
Cho et al., 2017[228]	Predefinido y dependiente de la población	6 componentes dependientes de la población (cuartiles específicos por sexo para cada componente), incluyendo 4 componentes dietéticos y 2 no dietéticos (IMC y actividad física), y 2 componentes no dietéticos predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador), ingesta de alcohol (niveles de ingesta de alcohol).	Para componentes antioxidantes: 3 puntos para altos niveles de exposición, 1 y 2 para niveles intermedios y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se otorgan puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores y no bebedores), y a la inversa, se adjudican bajas puntuaciones a las categorías prooxidantes.	El IBO oscila entre 0-24 puntos. La puntuación se divide en 5 grupos iguales. frente a exposición de prooxidantes.	Se consideran componentes dietéticos basados recordatorio de 24 horas. El ajuste por la ingesta energética no se considera.
Lee et al., 2017[229]	Predefinido y dependiente de la población	5 componentes dependientes de la población incluyendo 4 componentes ditéticos y 1 factor de estilo de vida (terciles para cada componente) y 2 componentes predefinidos para hábito tabáquico (nunca, exfumador, actualmente fumador) e ingesta de alcohol (niveles de ingesta de alcohol).	Para componentes antioxidantes: 3 puntos para altos niveles de exposición, 1 y 2 para niveles intermedios y 0 puntos para baja predominancia de antioxidantes. La puntuación es a la inversa para componentes prooxidantes. Se adjudican puntuaciones más altas a variables categóricas antioxidantes (nunca fumadores y no bebedores), y a la inversa, se adjudican bajas puntuaciones a las categorías prooxidantes.	El IBO oscila entre 0-14 puntos. La puntuación se divide en cuartiles.frente a exposición de prooxidantes.	Se consideran componentes dietéticos basados en R24h. Se aplican tres métodos de ponderaciones: ponderaciones equitativas, ponderaciones basadas en la asociación entre el IBO y los componentes del síndrome metabólico y ponderaciones basadas en análisis *a posteriori* (análisis de componentes principales). La aproximación de ponderaciones equitativas asume una contribución igual de cada componente (peso=1) al estrés oxidativo.

[a]R24h: recordatorio de 24 horas. [b]CFC: cuestionario de frecuencia de consumo. [c]ERC: enfermedad renal crónica.

5.4.2 Justificación de la inclusión de los componentes antioxidantes y prooxidantes en los Índices de Balance Oxidativo (IBO)

Se muestra en la **Tabla 22** una breve justificación de la consideración de cada componente en los IBO dada su relación con el balance oxidativo individual**.**

Tabla 22. Principales fundamentos para la inclusión de los componentes incluidos de forma mayoritaria en los Índices de Balance Oxidativo (IBO) *a priori* en relación con la modificación del estatus oxidativo individual

Componentes dietéticos y biomarcadores	
Antioxidantes	
Vitamina C[55]	Agente reductor, capaz de reducir la mayoría de los radicales ROS[a] y RNS[b] Efecto protector frente a la peroxidación lipídica en el plasma Regeneración del α-tocoferol y participación en el mecanismo protector frente a la peroxidación lipídica
Carotenoides totales, β-caroteno, licopeno, β-criptoxantina, luteína, zeaxantina[58,61,66]	Inhibidores o desactivadores del oxígeno singlete por procedimientos tanto físicos como químicos Antioxidantes sinérgicos en las membranas biológicas inhibiendo la peroxidación lipídica Protección sinérgica frente a la peroxidación lipídica fotosensibilizada debida al oxigeno singlete y los radicales libres
Vitamin E (α-tocoferol)[56,57]	Antioxidante lipofílico, supresor del daño oxidativo de ácidos grasos poliinsaturados presentes en lipoproteínas, membranas biológicas, y tejidos, mediante la eliminación de radicales libres como el radical peróxido Protección de la membrana celular, así como a diversas membranas subcelulares de los efectos de la peroxidación lipídica Antioxidantes sinérgicos en las membranas biológicas inhibiendo la peroxidación lipídica Desintoxicación de radicales libres de sustancias directamente Protección frente a la oxidación de colesterol-LDL[c] Protección frente al estrés oxidativo Prevención de factores de riesgo o enfermedades iniciados o promovidas por radicales de oxígeno
Flavonoides[39,76]	Donación de hidrógeno a radicales libres Prevención de la formación de radicales libres, quelantes de metales Protección frente a la peroxidación lipídica
Glusosinolatos[73]	Elemento sensible a electrófilos de inducción como a AGP omega-3[d], la hemoxigenasa-1, que cataliza el hemo a biliverdina y la inducción de la glutatión peroxidasa
Prooxidantes	
Grasa total[237]	Ingesta de grasa podría incrementar el estrés oxidativo Contribución al estrés oxidativo mediante la peroxidación lipídica
AGP[e] [238,239]	Incrementa la formación de radicales libres debido a la contribución al estrés oxidativo mediante el incremento en la formación de peróxidos lipídicos Regulación de los genes responsables de la regulación de la transcripción de enzimas antioxidantes, y tienen propiedades antiinflamatorias y descenso indirecto del estrés oxidativo Aumento del estrés oxidativo ya que aumenta la producción de radicales libres; a diferencia de los ácidos grasos n-3, no inducen elemento electrófilo sensible
AGS[e][240]	Daño oxidativo del ADN[f]
Hierro/ferritina[241]	Asociación con transporte de oxígeno y podría catalizar reacciones oxidativas de formación de radicales libres Promoción de aterogénesis mediante el incremento de la formación de radicales libres y estrés oxidativo que induce la peroxidación de proteínas y lípidos Podría también conducir a daños en el ADN[f] y otros ácidos nucleicos, y a la activación oxidativa de procarcinógenos y de la proliferación celular Posible intensificación del estrés oxidativo al catalizar la producción de radicales hidroxilo altamente reactivos a través de la reacción de Haber-Weiss
Carnes rojas[241]	Posible intensificación de estrés oxidativo mediante el incremento en la ingesta de hierro, el cuál cataliza la producción de radicales hidroxilo altamente reactivos a través de la reacción de Haber-Weiss

Componentes de Factores de los Estilos de Vida	
Antioxidantes	
Actividad física[242]	Incremento en la respuesta adaptativa al estrés oxidativo al activar los sistemas celulares de señalización antioxidante y mejorar la expresión de enzimas antioxidantes
Prooxidantes	
Consumo de alcohol[243,244]	Posible incremento de la generación de ROS[a] y aumento del proceso inflamatorio Inducción del estrés oxidativo mediante la oxidación de etanol a acetaldehído, el cuál puede conducir a la producción de ROS[a] y RNS[b], oxidación de ácidos nucleicos y descenso en la actividad de enzimas antioxidantes
Hábito tabáquico[245]	Prooxidante exógeno: incremento del estrés oxidativo y del desequilibrio oxidativo en los tejidos celulares Influye en las concentraciones de algunos antioxidantes en plasma El incremento directo de la carga de estrés oxidativo del humo del tabaco inhalado podría aumentar a través de la liberación secundaria de radicales de oxígeno desde las células inflamatorias Incremento de marcadores de estrés oxidativo en sangre y tejidos Regulación de ROS[a], RNS[b], inflamación y daño celular produciendo estrés oxidativo
IMC[g], obesidad[246]	La obesidad está asociada con el incremento de marcadores de ROS[a] Deterioro del equilibrio redox en suero y aumento de la peroxidación lipídica que puede conducir al aumento del estrés a través de un aumento en la producción de ROS[a]
Componentes relacionados con el consumo de fármacos	
Antioxidantes	
Aspirina[247]	Inhibición de la producción de ROS[a] en células endoteliales humanas expuestas a colesterol-LDL[c] oxidada Regulación de ROS[a] y RNS[b] y la consecuente inflamación y daño celular
AINE[h] [248,249]	Regulación de ROS[a] y RNS[b] y la consecuente inflamación y daño celular.

[a]ROS: especies reactivas de oxígeno. [b]RNS: especies reactivas de nitrógeno. [c]Colesterol-LDL: colesterol-lipoproteínas de baja densidad. [d]AGP: ácidos grasos poliinsaturados. [e]AGS: ácidos grasos saturados [f]ADN: ácido desoxirribonulecido. [g]IMC: Índice de Masa Corporal [h]AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

5.4.3 Principales asociaciones entre la adhesión a Índices de Balance Oxidativo (IBO), factores de riesgo y enfermedades crónicas

En numerosos estudios se ha relacionado el impacto que tiene una mayor o menor adhesión a un IBO con el aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad. Los principales resultados de los estudios epidemiológicos que han analizado la asociación entre los IBO con la salud (determinantes de salud, enfermedades crónicas y mortalidad) se muestran en la **Tabla 23**. A continuación se describen los principales resultados de estos estudios.

5.4.3.1 Asociaciones con riesgo de desarrollar adenoma colorrectal

Uno de los primeros IBO publicado en la literatura fue el desarrollado por Goodman et al., en 2007[104], que fue denominado como Oxidative Stress Score (OSS). Fue desarrollado y aplicado en dos estudios de caso-control sobre adenoma colorrectal y cáncer de próstata, el estudio MAP pólipos adenomatosos (marcadores de pólipos adenomatosos) y el estudio MPC (marcadores de cáncer de próstata), respectivamente. Este OSS consta de 12 componentes (dietéticos y biomarcadores). Contempla como componentes prooxidantes la ingesta de AGS y la medida de ferritina en suero, así como numerosos componentes relacionados con los estilos de vida y con el consumo de fármacos. A los sujetos que se sitúan en la categoría de mayor ingesta de antioxidantes, se les otorga 1 punto y a los que presentan menores ingestas se les da 0 puntos.

En el caso de los componentes prooxidantes la valoración se realiza de manera inversa. En el estudio MAP, en el que se incluyeron 170 casos de la enfermedad y 230 controles, se compararon entre los casos y los controles los sujetos que tenían una mayor puntuación en el IBO frente a los que tenían la menor puntuación IBO, observándose como una alta puntuación a este índice se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar adenomas (OR=0,45: IC 95%: 0,21-0,99). Este índice se actualizó en 2008[230], reconsiderándose algunos aspectos metodológicos, como la asignación de puntaciones de 0 a 2, el ajuste por energía de los componentes dietéticos y la consideración de suplementos dietéticos para estimar la ingesta dietética de algunos componentes. El IBO se aplicó a 2305 sujetos, encontrándose que una alta puntuación en comparación con una menor puntuación se asociaba con una disminución del riesgo de desarrollar adenomas (OR = 0,19, IC 95%: 0,06–0,57; p-trend = <0,001) para controles endoscopia y OR= 0,24 (IC 95%: 0,06–0,94; p-trend = 0,002) para controles comunidad. Se produjo otra modificación posterior mediante la introducción de algunos componentes como el α y β-caroteno, el α y γ-tocoferol y los AGP, así como la categorización de la mayor parte de los componentes en forma de terciles, y la inclusión de componentes biomarcadores[250]. Otra modificación posterior, eliminó como componente el consumo de alcohol. Otro de los resultados más relevantes en el estudio MAP fue la asociación encontrada entre las altas puntuaciones del IBO (en comparación con puntuaciones bajas) y la disminución de un 34% del riesgo de desarrollar adenomas (IC 95%, 0,13-0,88), así como una reducción del 10% del riesgo por cada punto de aumento en la adhesión a este IBO (IC 95%, 0,83-0,97).

Uno de los IBO más completos fue el publicado por Dash en el año 2013[235]. En su desarrollo se tuvieron en cuenta 4 métodos diferentes de asignación de puntuaciones de los componentes[235]. Por ejemplo, se aplicaron 2 métodos mediante metodología *a priori* (IBO-puntuaciones equitativas por componente y otro IBO-puntuaciones ponderadas dependiendo de las asociaciones encontradas previamente en la literatura), un método *a posteriori* (IBO basado en el estudio de los datos de la población de estudio, estimado por ejemplo mediante análisis de componentes principales) y un IBO-Bayesiano. Estos IBO se desarrollaron en algunos estudios de casos y controles, como el estudio Cancer Prevention Research Unit (CPRU study) y en los estudios MAP I y MAP II (Markers of Adenomatous Polyps study I y II). Todos estos IBO están constituidos por 15 componentes, con algunas particularidades como la inclusión de diferentes subtipos de carotenoides, como el α-caroteno, el β-caroteno y la β-criptoxantina, algunas vitaminas y algunos ácidos grasos (diferentes tipos de ácidos grasos, poliinsaturados y saturados), flavonoides y glucosinolatos, muchos de ellos ajustados por la ingesta energética mediante el método de residuales[149] y 4 componentes relacionados con los FEV (hábito tabáquico, consumo de alcohol, obesidad y actividad física). Los principales resultados a destacar son que en la comparación entre el tercil de máxima adhesión frente al de baja adhesión (tercil primero), se encontró que los 4 IBO se asociaban con una reducción del riesgo de desarrollar adenomas estadísticamente significativa (OR = 0,38-0,54, p-valor <0,05). Por otro lado, se observó cómo los IBO que no incluían componentes relacionados con los estilos de vida estaban, en general, menos asociados a una disminución del riesgo de desarrollar adenomas

(sobre todo los IBO basados en la literatura y el Bayesiano). Sin embargo, los IBO centrados también en la valoración de componentes de los estilos de vida mostraban asociaciones inversas más fuertes con el riesgo de desarrollar adenoma colorrectal. No se encontraron diferencias en la asociación entre los IBO y el aumento del riesgo de desarrollar adenoma entre el colon y el recto.

En el contexto de los estudios CPRU y MAP I/II, con un muestra de 472 casos y 578 controles[236], se desarrolló un IBO con 11 componentes, similar al desarrollado por Goodman et al., en 2008, pero sin la inclusión del componente de consumo de suplementos de selenio y añadiendo como componente el consumo de AGS. Un aspecto metodológico a destacar es que todos los componentes relacionados con la ingesta dietética y con los suplementos, están ajustados por la ingesta energética mediante el método de residuales[149]. Las asociaciones estudiadas entre la adhesión a este IBO y el riesgo de desarrollar adenoma colorrectal fueron analizadas considerando interacciones potenciales de los antioxidantes endógenos. Para ello se consideró un *score* de polimorfismos de genes (SNPs) del sistema endógeno de óxido-reducción con el gen SOD2 (con 8 SNPs), el gen CAT (con 11 SNPs) y el gen GSTP1 (con 5 SNPs), considerando además un modelo de asociación aditiva (otorgándose 0, 1 y 2 puntos, dependiendo del alelo de menor frecuencia). Este IBO no se asoció con el riesgo de adenoma colorrectal por los polimorfismos genéticos, individualmente o con las puntuaciones genéticas combinadas.

Kong et al., desarrollaron otro IBO modificado en los estudios MAP I y MAP II[219]. A diferencia de otros IBO publicados anteriormente[104,230,231], este IBO se caracteriza por la inclusión de componentes dietéticos y biomarcadores (exceptuando λ-tocoferol), los mismos componentes dietéticos (vitamina C y AGP), componentes relacionados con los estilos de vida (hábito tabáquico y consumo de suplementos de selenio), así como el consumo de fármacos (aspirina y otros AINE). La alta adhesión a este IBO se asoció con una reducción del 61% (IC 95%: 0,17-0,89) del riesgo de desarrollar adenoma. Una alta puntuación a este IBO también se asoció con una reducción de los niveles de algunos biomarcadores de inflamación y del estatus oxidativo como los isoprostanos F2 (FIP), los productos de la oxidación fluorescente (FOP) y la PCR, biomarcadores de inflamación y del estatus oxidativo).

Por último, el IBO desarrollado por Goodman et al.[104,230,231], incluyendo las modificaciones introducidas por Dash et al.[235], estudió la asociación entre el IBO con el riesgo de desarrollar adenoma colorrectal en los mismos estudios, CPRU, MAP I y MAP II[227]. La posible modificación del efecto de genes relacionados con la escisión de los pares de bases del ADN se analizó considerando 16 variantes genéticas (SNPs) de estos genes en un *score* genético y considerando un modelo genético aditivo. Un bajo nivel de adhesión al IBO en combinación con un *score* genético alto se asoció con un mayor riesgo de desarrollar adenomas. Sin embargo, no se encontró una interacción estadísticamente significativa entre el IBO y el score genético (IBO*gen) (p-valor de interacción = 0.42).

5.4.3.2 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal

Un total de tres estudios han evaluado la asociación entre el IBO y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. En uno de estos estudios, se consideraron dos estudios KPMCP y Utah, el estudio *Kaiser Permanente Care Program of Northern California*, con 555 casos de cáncer de colon y 1.956 controles, y 754 casos de cáncer rectal y 9.959 controles, respectivamente[233]. Este IBO incluye β-caroteno, vitamina D, calcio y ácido fólico y como componentes de los factores de los estilos de vida y medicación, el consumo de AINE y el hábito tabáquico, Por el contrario, se descarta el componente del consumo de alcohol. Este IBO se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de colon y de recto (IBO baja adhesión versus, alta adhesión, OR = 0,52, IC 95%, 0,41-0,66 y OR = 0,49, IC 95%, 0,35-0,70, respectivamente). Por otro lado, se consideró un *score* genético de genes relacionados con los mecanismos de neutralización del estrés oxidativo (SNPs de los genes OS2A, MPO, EPX y H1F1A), en modelos aditivos y recesivos. En el análisis de la interacción IBO*gen en un *score* genético con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal se encontró una interacción estadísticamente significativa (p-valor <0,001 y p-valor <0,002 para cáncer de colon y cáncer de recto, respectivamente), de tal manera que un genotipo de alto riesgo según el score genético y un IBO de baja puntuación se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de colon (OR = 2,18, IC 95%, 1,36-3,50) y cáncer rectal (OR = 1,95, IC 95%, 1,02-3,75). La principal conclusión de este estudio fue que los componentes de la dieta, los factores de los estilos de vida y los factores genéticos, estaban asociados con el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto, debido a un aumento del estrés oxidativo y de un aumento del riesgo debido a la susceptibilidad genética, siendo también destacable la interacción de algunos genes (como SNPs de los NOS2A) con algunas variables dietéticas (como el calcio o el ácido fólico) en el cáncer rectal.

Dash et al., aplicaron un IBO en diferentes versiones muy similar a otro anteriormente publicado por los mismos autores[223,235]. Estos autores propusieron de nuevo 4 versiones de IBO (ponderaciones equitativas, ponderaciones basadas en la revisión de la literatura, ponderaciones basadas en métodos *a posteriori* y ponderaciones mediante análisis Bayesiano), aplicándose este IBO en un estudio con una muestra de 80.063 sujetos (1109 sujetos con diagnóstico de cáncer colorrectal). Estas nuevas versiones de IBO presentan 16 componentes: los mismos 15 componentes que las versiones anteriores junto con la ingesta de selenio en forma de suplementos (la información sobre la ingesta dietética total no estaba disponible). Estos IBO fueron desarrollados en el *Cancer Prevention Study II* (CPS-II). En el estudio se observó cómo los valores más altos de puntuación en las 4 versiones de los IBO (con respecto a los valores bajos) se asociaron con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal de entre el 41-53%. Comparando el cuartil más alto con respecto al cuartil más bajo del IBO (alta con respecto a baja adhesión al IBO), se observaron los siguientes riesgos relativos asociados al desarrollo de cáncer de colon y recto: IBO-ponderaciones equitativas 0,59 (95% CI, 0,49-0,70), IBO-revisión de la literatura 0,60 (95% CI, 0,50-0,73), IBO-*a posteriori* 0,47 (95% CI, 0,39-0,57) e IBO-Bayesiano 0,50 (95% CI, 0,41-0,61). Estas asociaciones fueron más moderadas en las versiones

de los IBO en las que sólo se tuvieron en consideración los componentes dietéticos o los componentes de los factores de los estilos de vida. Por lo tanto, los resultados de este estudio sugirieron que ambos tipos de componentes, dietéticos y los FEV, previenen de manera conjunta el desarrollo del cáncer de colon y recto.

5.4.3.3 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer de mama

En un IBO desarrollado en 2013 por Slaterry et al.[220] se analizó la asociación entre la adhesión al mismo con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los autores de este IBO evaluaron las posibles interacciones entre diferentes componentes dietéticos incluidos en el IBO y algunas variantes genéticas relacionadas con la angiogénesis y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Este IBO se desarrolló en el estudio Breast Cancer Health Disparities (BCHD study), en el contexto de un estudio de casos y controles con sujetos de entre 25-79 años (personas hispánicas, 2.111 casos y 2.597 controles y no hispánicos, 1.481 casos y 1.586 controles). Este IBO incluye 5 componentes dietéticos y un solo componente relacionado con los estilos de vida (consumo de alcohol). El principal resultado de este estudio mostró que una alta adhesión a este IBO (con respecto a una baja) se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama (OR = 0,74, IC 95%, 0,64-0,84), encontrándose una asociación más fuerte en mujeres indígenas americanas (OR = 0,44, IC 95%, 0,30-0,65). Las asociaciones fueron también estadísticamente significativas entre los diferentes componentes del IBO, considerados de manera separada, y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por otra parte, se encontraron pocas interacciones estadísticamente significativas entre las variables genéticas seleccionadas y el IBO; concretamente solo la interacción entre el IBO con el gen VEGFA (SNP: rs3025033) mantuvo la significación estadística tras la corrección por tests múltiples. Por lo tanto, los genes evaluados tuvieron poco impacto entre la asociación entre el IBO y el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

5.4.3.4 Asociaciones con riesgo de desarrollar cáncer de próstata

Varios estudios han explorado la asociación entre un IBO y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, si bien los resultados son muy contradictorios entre ellos. El IBO desarrollado por Goodman et al., 2007, descrito como Oxidative Stress Score, OSS en el estudio de adenomas colorrectales, también se aplicó para valorar la asociación entre este IBO con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en el estudio MPC incluyendo a 112 casos y 258 controles. En este estudio se encontró que una alta frente a una baja adhesión al IBO se asoció con una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de próstata, (OR = 0,28, IC 95%, 0,28-0,82), aunque no observaron asociaciones estadísticamente significativas cuando se evaluaba la asociación entre el IBO como variable continua con el riesgo de la enfermedad.

Posteriormente, otro estudio también ha observado esta asociación mediante diferentes metodologías aplicadas a la valoración de los componentes (ponderaciones equitativas o ponderaciones basadas en la literatura), siendo el estudio de Lakkur et al., 2014 uno de los estudios más destacables[222]. Estos IBO presentan 15 componentes, entre los que destacan

algunos poco comunes a otros IBO como son los flavonoides, los glucosinolatos, diferentes tipos de ácidos grasos o el zinc. Estos IBO se desarrollaron en 43.325 hombres participantes en el estudio Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, en el que se identificaron 3.386 casos de cáncer de próstata durante el seguimiento. El estudio mostró que los sujetos en el cuartil más alto de adhesión al IBO frente a los situados en el cuartil más bajo presentaban un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata (IBO ponderaciones equitativas, HR = 1,17, IC 95%, 1,04-1,32 e IBO ponderaciones basadas en la literatura, HR = 1,15, IC 95% 1,03-1,30).

Por otro lado, el IBO desarrollado en el estudio de caso-cohorte del estudio Canadian Study of Diet, Lifestyle and Health cohort (CSDLH)[232], incluyó 661 casos de cáncer de próstata (subcohorte n=1864). Este IBO consta de 8 componentes dietéticos antioxidantes y 5 componentes prooxidantes y de los estilos de vida, siendo los componentes dietéticos ajustados por la ingesta energética por el método de residuales[149]. En este estudio no se observaron asociaciones estadísticamente significativas con cáncer de próstata al comparar los sujetos que presentaron una mayor adhesión al IBO frente a los de menor, o al considerar el IBO en escala continua por aumentos de 1 unidad de incremento de este índice, o al evaluar cada componente de los IBO por separado.

En otro estudio caso-cohorte perteneciente al Netherlands cohort study (NLCS) se estudiaron 3451 casos de cáncer de próstata y 2191 controles. El IBO desarrollado consta de 5 componentes dietéticos entre los que es destacable la inclusión de la ingesta de catequinas y de hierro hemo. En este estudio tampoco se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la adhesión al IBO (alta frente a baja) con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, excepto una asociación inversa entre la ingesta de catequinas totales con una disminución del riesgo de desarrollar este cáncer (HR = 0,76, IC 95% 0,59-0,98, p-trend =0,019) comparándose el grupo de mayor adhesión frente al de menor).

5.4.3.5 Asociaciones con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Con respecto a los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, algunos estudios han examinado la asociación entre algunos IBO y los factores de riesgo de esta enfermedad: hipertensión arterial, componentes del perfil lipídico, criterios de síndrome metabólico, así como las complicaciones relacionadas con las enfermedades crónicas renales.

La asociación entre un IBO e hipertensión fue estudiada en 317 sujetos pertenecientes al Study of Rance, Stress and Hypertension (SRSH) considerando medidas de la presión sanguínea y un IBO similar al desarrollado por Lakkur[221]. Este IBO ha sido modificado posteriormente mediante la inclusión de otros componentes como biomarcadores antioxidantes y algunos factores relacionados con los estilos de vida como el peso corporal. El sistema de puntuación está basado en terciles específicos por sexos. El principal resultado que se reportó es una asociación estadísticamente significativa entre la adhesión a este IBO y la hipertensión arterial. Concretamente, en el modelo multivariante se observó una OR de disminución del riesgo de un 17% (IC 95%, 0,79-0,96) comparando la categoría de alta adhesión al IBO frente a la de baja

adhesión, y cómo el incremento en un 1 punto de este IBO suponía una reducción del 13% del riesgo de desarrollar hipertensión (IC 95%, 0,79-0,96). Sin embargo, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre biomarcadores del estrés oxidativo (FIP, FOP y mtDNA) en relación con una reducción de la presión arterial.

Con respecto al perfil lipídico y a otros determinantes de salud cardiovascular, Lakkur et al., desarrollaron otra versión del IBO modificando la versión propuesta anteriormente por Dash et al.[225,235]. Algunas de las modificaciones más importantes son la valoración detallada de los carotenoides, algunos componentes relacionados con la ingesta de ácidos grasos y la valoración de los polifenoles en los componentes. Otras adaptaciones del IBO son referentes a los componentes de los factores de los estilos de vida (la eliminación de la actividad física y del IMC) y el consumo de fármacos (consumo de aspirina y otros AINE). Este IBO fue aplicado en 19.825 sujetos mayores de 45 años pertenecientes a la cohorte REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Difference in stroke). Las OR resultantes de comparar las categorías de mayor adhesión al IBO frente a las de menor adhesión reflejaron una reducción del riesgo del 50% (OR = 0,50, IC 95%, 0,36-0,71) en relación con la circunferencia de la cintura y una OR = 0,75 (IC 95%, 0,58-0,98), es decir, una reducción del riesgo del 25%, en el caso del colesterol LDL. La asociación entre el IBO con el colesterol HDL fue estadísticamente significativa e inversa en las mujeres (OR = 0,48, IC 95%, 0,28-0,83), pero positiva en el caso de los hombres (OR = 1,63, IC 95%, 1,09-2,45, p-valor de interacción por sexo <0,01). Por otro lado, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en relación con la medida de la albúmina en suero, el colesterol total y los triglicéridos.

La asociación entre el IBO con el síndrome metabólico (SM) fue valorada en el estudio Korea Association Resource (KARE) con datos de 6417 sujetos[228]. Este IBO incluye 7 componentes: 4 antioxidantes (β-caroteno, vitamina C, retinol y actividad física) y 3 prooxidantes (hábito tabáquico, consumo de alcohol y hierro). Es destacable que los datos de dieta fueron estimados mediante la realización de un único recordatorio de 24 horas. En este trabajo, se observó cómo puntaciones altas en este IBO en comparación con el cuartil más bajo, se asociaron con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollar síndrome metabólico (SM). La asociación se mantenía de manera similar cuando se excluían de los análisis a los pacientes diabéticos tipo 2. Además, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre este IBO con ningún componente específico del SM, excepto con la circunferencia de la cintura, en la que una adhesión al IBO alta frente a una adhesión baja se asoció con una disminución en los valores de la circunferencia de cintura (β alto vs. bajo cuartil de adhesión al IBO= -0,98, p =<0,01). Estos autores además realizaron otro estudio empleando información de genoma completa (GWAS – *whome genome sequencing study*) del estudio, en el que se puso de manifiesto que algunas variantes genéticas (SNPs) están involucradas en los procesos de angiogénesis, estrés oxidativo e inflamación.

La asociación entre la enfermedad renal crónica (ECR) y el balance oxidativo también ha sido examinada mediante un IBO que comparte algunas características con otros IBO previamente

publicados en la literatura[104,222,233], y que fue actualizado incluyendo la criptoxantina como componente[226]. Cabe destacar que como componentes de los FEV únicamente incluye el consumo de alcohol, y la ingesta de varios fármacos. Todos los componentes dietéticos se basaron en información de dieta recogida mediante un cuestionario dietético, considerando la ingesta de suplementos. Este estudio se llevó acabo en la cohorte prospectiva REGARDS con 19.461 sujetos de los cuales aproximadamente el 12% presentaban albuminuria o ERC al iniciar el estudio. El estudio mostró que las puntuaciones del IBO en el cuartil más alto en comparación con el más bajo se asociaron con una reducción del 21% del riesgo de desarrollar ERC (IC 95%: 0,67-0,92) y con una reducción del riesgo de desarrollar albuminuria (OR= 0,67, IC 95%: 0,49-0,92). Por otra parte, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas cuando se consideraba un aumento de 5 o 10 unidades en la adhesión a IBO en relación con la disminución de la prevalencia de ERC y de macroalbuminuria en la población de estudio (OR = 0,90, IC 95%, 0,84-0,97).

5.4.3.6 Asociaciones con el estrés oxidativo y biomarcadores de la inflamación

En 2014, Lakkur et al. desarrollaron otro IBO de 13 componentes incluyendo medidas de nutrientes antioxidantes en plasma (licopeno, α-caroteno, β-caroteno, β-criptoxantina, zeaxantina, luteína, α-tocoferol y γ-tocoferol) y de la ferritina en suero, así como otros factores de los estilos de vida (actividad física, hábito tabáquico y consumo de alcohol) y el consumo de fármacos (AINE y aspirina)[221]. Este IBO fue desarrollado en el estudio Study of Race, Stress, and Hypertension (SRSH) incluyendo 321 individuos de entre 25 a 74 años. Los autores encontraron una asociación inversa y estadísticamente significativa entre el IBO y los niveles de FIP (OR categoría alta *versus* baja adhesión al IBO = 0,04, IC 95%, 0,01-0,17) y una asociación positiva con los niveles de FOP (OR categoría alta *versus* baja adhesión al IBO = 5,64, IC 95%, 2,35-13,54). Los resultados de la asociación entre el IBO con las copias de ADN mitocondrial (ADNmt) no fueron consistentes, y variaron de manera considerable entre los sujetos con información incompleta o con información imputada. Un aspecto importante fue que los tres biomarcadores no se correlacionaron entre sí. De hecho, utilizando una versión modificada de este IBO[224], se encontró también una correlación negativa con el FIP (rho = - 0,18) pero positiva con el FOP (rho = 0,30). Similares resultados fueron encontrados por Kong et al.[219] aplicando un IBO basado en datos de dieta estimados mediante cuestionarios y biomarcadores nutricionales, observándose una asociación inversa y estadísticamente significativa con FIP (OR categoría más alta frente a la categoría de baja de adhesión al IBO= 0,25, IC 95%, 0,10-0,65) y una asociación positiva en relación con los niveles de FOP (OR categoría más alta *versus* más baja de adhesión al IBO = 3,48, IC 95%: 1,51-8,02). En este estudio, altas puntuaciones en el IBO también se asociaron con niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) (OR categoría alta *versus* baja de adhesión al IBO = 0,21, IC 95%, 0,09-0,49). Por otro lado, el IBO desarrollado por Lakkur et al., 2015 también mostró una asociación inversa y estadísticamente significativa con la PCR (OR alta *versus* baja categoría de adhesión al IBO = 0,50, IC 95%, 0,38-0,66). En el estudio de Lee et al., también se observó que un incremento en la puntuación del IBO, comparando el cuartil de mayor

puntuación frente al de menor, se asoció con una disminución de los niveles de PCR (β = -0,28, p-valor <0,01)[229]. Otro de los IBO[235] también se asoció con algunos biomarcadores de estrés oxidativo. En particular, los IBO basados en la ponderación de los componentes a partir de datos de revisión de la literatura y en el análisis Bayesiano se asociaron con una disminución de los niveles en plasma de FIP y con el IBO que sólo incluyó componentes dietéticos, siendo esta asociación con el biomarcador del estrés oxidativo más fuerte después de controlar por los componentes relacionados con los estilos de vida. Los principales resultados encontrados mostraron una disminución de riesgo de desarrollar adenomas entre el 46-62% (OR = 0,38-0,54 para las 4 metodologías de los IBO, OR-puntuaciones equitativas = 0,54, IC 95%, 0,43-0,69; OR-revisión de la literatura = 0,45, IC 95%, 0,35-0,58; OR-*a posteriori* = 0,38, IC 95%, 0,29-0,49 y OR-Bayesiano = 0,45, IC 95%, 0,35-0,58).

Otro de los biomarcadores de estrés oxidativo que ha sido considerado en un estudio de IBO es la glutamiltransferasa (GGT). El IBO que consideró evaluar este biomarcador fue el desarrollado en el estudio de población coreana (Korea National Health and Nutrition Examination survey study, KNHANES-V) en 2087 hombres y 2071 mujeres de entre 19-65 años[228]. Este IBO contiene pocos componentes, incluyéndose la grasa total como prooxidante, pero no otros componentes antioxidantes como la vitamina E o el consumo de medicamentos. La ingesta dietética para la valoración de los componentes dietéticos de este IBO se estimó a partir de un único recuerdo de 24 horas. En los componentes de los estilos de vida se considera el hábito tabáquico, el consumo del alcohol, el IMC y los niveles de actividad física. El principal resultado en relación con los niveles de GGT según sexo fue que una alta con respecto a una baja adhesión al IBO se asoció de manera estadísticamente significativa con una disminución de los niveles de GGT, OR = 0,05 (IC 95%, 0,01-0,19) y OR = 0,27 (IC 95%, 0,09-0,78) en hombres y mujeres, respectivamente. Tal y como se ha observado en otros estudios, únicamente fue estadísticamente significativa la asociación entre los componentes FEV del IBO (y no los componentes dietéticos) con los niveles de GGT.

Tabla 23. Características de los Índices de Balance Oxidativos (IBO) *a priori* y resultados en salud en relación con factores de riesgo, enfermedades crónicas y mortalidad

Autor, año	País, Población (N), Año de reclutamiento, Edad al ingreso	Nombre del estudio/ Acrónimo, Diseño, Tiempo de seguimiento (Años)	Resultado principal	Variables confusoras en los modelos ajustados	OR/ HR / RR (95% IC[a], modelo multivariable ajustado
Van Hoydonck et al., 2002[105]	Bélgica 2.814 hombres fumadores 1980-1984 25-74 años	Estudio BIRNH[b] Estudio prospectivo de cohortes (10 años)	Mortalidad por cualquier causa Mortalidad por cáncer Mortalidad por ECV[c] Evaluación: Registro nacional de defunciones	Edad, nivel educativo, IMC[d], ingesta energética total, fumar (paquetes-año)	RR puntuación alta vs baja IBO : 1,44 (1,13-1,82) para mortalidad por cualquier causa; 1,62 (1,07-2,45) para mortalidad por cáncer; 1,31 (0,86-2,00) para mortalidad por ECV (no significativo)
Goodman et al., 2007[104]	E.E.U.U.[e] Estudio MAP[f] 170 casos y 230 controles 1995-1997; ≥ 50 años Estudio MPC[g] 89 casos y 197 controles 1994-1996; ≥ 50 años	MAP y MCP[f,g] Estudios de casos y controles	Pólipos adenomatosos Cáncer de próstata	Edad, sexo, raza, ingesta energética	Estudio MAP (adenomas)[f] OR puntuación alta vs baja OSS = 0,45, (0,21-0,99) Estudio MPC (cáncer de próstata)[g] OR puntuación alta vs baja OSS = 0,28, (0,28-0,82)
Goodman et al., 2008[230]	E.E.U.U.[e] 574 casos, 1.227 controles endoscopia y 550 controles comunidad 1991-1994 30-74 años	Minnesota Digestive Healthcare Estudio de casos y controles	Adenoma colorectal	Edad, sexo, terapia hormonal, raza, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, ingesta energética, IMC[d], consumo de alcohol, calcio, vitamina D, ácido fólico, carne roja, suplementos multivitamínico, fibra dietética	OR puntuación alta vs baja IBO = 0,19 (0,06–0,57; p-trend = <0,001) para controles endoscopia y 0,24 (0,06–0,94; p-trend = 0,002) para controles comunidad
Goodman et al., 2010[231]	E.E.U.U.[e] Estudio MAP[f] 111 casos y 115 controles 1995-1997; ≥ 50 años Estudio MPC[g] 97 casos y 226 controles 1994-1996; ≥ 50 años	Estudios MAP[f] y MPC[g] Estudios de casos y controles	Adenoma colorrectal Cáncer de próstata	Edad, raza, ingesta energética total, colesterol en sangre, IMC[d], e historial familiar de cáncer de próstata o cáncer colorrectal. En el estudio MAP[f] por sexo, terapia de reemplazo hormonal (mujeres)	IBO[h] (1 unidad de incremento) OR: 0,90 (0,83, 0,97) en ambos estudios Estudio MAP (adenomas) OR puntuación alta vs baja IBO = 0,34 (0,13-0,88) Estudio MPC (cáncer de próstata) OR puntuación alta vs baja IBO = 0,34 (0,14-0,86)
Agalliu et al., 2011[232]	Canadá 661 casos y 1.864 subcohorte 1992-2003 66,2 años (edad media casos) y 6,3 años (edad media subcohorte)	Estudio CSDLH[i] Caso-cohorte (4,3 a. 7,7 años)	Cáncer de próstata	Edad, raza, IMC[d], ejercicio físico, educación	No asociación HRs puntuación alta vs baja IBO según quintiles: 1,02, 1,03, 0,97 y 1,01; p-trend = 0,71 No asociación según tipos de agresividad
Slattery et al., 2012[233]	Utah E.E.U.U.[e] KPMCP[j] Cáncer de colon	Estudio de casos y controle	Cáncer de colon Cancer rectal	Ingesta energética total en análisis de variables dietéticas	OR puntuación alta vs baja IBO 0,52 (95% IC, 0,41- 0,66) para cáncer de colon 0,49 (95% IC, 0,35- 0,70) para cáncer rectal

Autor, año	País, Población (N), Año de reclutamiento, Edad al ingreso	Nombre del estudio/ Acrónimo, Diseño, Tiempo de seguimiento (Años)	Resultado principal	Variables confusoras en los modelos ajustados	OR/ HR / RR (95% IC[a], modelo multivariable ajustado
	1.555 casos cáncer de colon y 1.956 controles: 1991-1994 Cáncer rectal 974 casos de cáncer rectal y controles; 1997-2001 30-79 años				
Geybels et al., 2012[234]	Países Bajos 3.451 casos y 2,191 subcohorte 62,8 años (media casos)	Estudio NLCS Estudio de caso-cohorte (17,3 años)	Cáncer de próstata	Edad, fumar (duración e intensidad)	HRs puntuación alta vs baja IBO: 1,16 (95% IC: 0,98-1,37) No asociación según etapa de la enfermedad
Dash et al., 2013[235]	E.E.U.U.[e] 789 casos y 1.500 controles 1991-2002; 30-74 años	Estudio CPRU[ñ], estudio MAP I[f] y estudio MAP II[g] Estudio de casos y controles	Estudio de validación con niveles de FIP[o]	Edad, sexo, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, calcio, vitamina D, folato, fibra, ingesta energética, exposición cumulativa a estrógenos, excluyendo el uso de contraceptivos orales y el uso de la terapia hormonal para la menopausia.	ORs puntuación alta vs baja IBO: oscila entre 0,38-0,54 para los 4 IBO (todos fueron estadísticamente significativos). OR-ponderaciones equitativas = 0,54 (0,43-0,69) OR-revisión literatura = 0,45 (0,35-0,58) OR-*a posteriori* = 0,38 (0,29-0,49) OR-Bayesiano = 0,45 (0,35-0,58) Asociaciones de biomarcadores entre la IBO y la FIP (negativa).
Labadie et al., 2013[236]	E.E.U.U.[e] 472 casos y 578 controles 1991-2002 59 años en casos y 54 años en controles	Estudio CPRU [ñ]estudio MAP I, y estudio MAP II[f,g] Estudios de casos y controles	Adenomas colorrectales por polimorfismos genéticos de genes antioxidantes (SOD2, CAT y GSTP1)	Edad, sexo, terapia hormonal, historia familiar de cáncer colorrectal, composición corporal, ingesta energética, actividad física, calcio, fibra, carne roja, vitamina D (dieta + suplementos)	El IBO no se asoció con el riesgo de adenoma colorrectal por los polimorfismos genéticos, individualmente o en puntuaciones genéticas combinadas.
Kong et al., 2014[219]	E.E.U.U.[e] 139 casos y 201 controles 1991-2002 56,9 años en casos y 55,9 años en controles	MAP I[f] MAP II[f] Estudios de casos y controles	Adenoma colorrectal Estudio de validación con niveles de FIP, FOP y CRP[o].	Edad, raza, sexo, IMC[d], ingesta energética, colesterol plasmático, historia familiar de cáncer colorrectal en relación de primer grado, terapia de reemplazo hormonal, fibra, actividad física y estudio (MAP I o MAP II)[f]	OR puntuación alta vs baja IBO = 0,39 (0,17-0,89) Asociaciones de biomarcadores[o] entre IBO y CRP (negativo), FOP (positivo) y FIP (negativo).
Slattery et al., 2014[220]	E.E.U.U.[e] Hispanos: 2.111 casos y 2.597 controles No-Hispanos: 1.481 casos y 1586 controles 1995-2007; 25-79 a	Breast Cancer Health Disparities Estudio de casos y controles	Cáncer de mama	Edad, centro de estudios, ascendencia genética[p], IMC, año de referencia, paridad y mezcla genética.	OR puntuación alta vs baja IBO = 0,74 (0,64-0,84)
Lakkur et al., 2014a[221]	E.E.U.U. 43.325 hombres y 3.386 casos 1999-2007	CP Study II Nutrition[s] Cohort Estudio de cohortes (8)	Cáncer de próstata Enfermedad agresiva Enfermedad no agresiva	Edad, ingesta energética, calcio total, ingesta de vitamina D y folato, raza, educación, historia familiar de cáncer de	HRs for puntuación alta vs baja IBO: HR-ponderaciones equitativas = 1,17 (1,04-1,32)

Autor, año	País, Población (N), Año de reclutamiento, Edad al ingreso	Nombre del estudio/ Acrónimo, Diseño, Tiempo de seguimiento (Años)	Resultado principal	Variables confusoras en los modelos ajustados	OR/ HR / RR (95% IC[a], modelo multivariable ajustado
	70 años (media)			próstata, consumo de fármacos antihipercolesterolemiantes, consumo de finasteridina e historial de detección del cáncer de próstata.	HR-ponderaciones basadas en la literatura = 1,15 (1,03-1,30) (p para interacción por grado de agresividad >0,05)
Lakkur et al., 2014b[222]	E.E.U.U. 321 participantes 25-74 años	Estudio SRSH[r] Estudio transversal	FIP[o], FOP, ADNmt[o]	Edad, sexo, IMC y raza/ origen	Asociación negativa con FIP (OR puntuación alta vs baja IBO = 0,04; 95% CI: 0,01-0,17) pero positiva con FOP (OR puntuación alta vs baja IBO = 5,64 (95% CI: 2,35-13,54). No asociación para el número de copia de ADNmt Varias asociaciones entre individuos con FIP, FOP o ANDmt
Dash et al., 2015[223]	E.E.U.U. 80.063 1999-2009 68-70 a	CP Study II Nutrition[s] Estudio de cohortes prospectivo (10 años)	Cáncer colorrectal	Edad, sexo, educación, historia familiar de cáncer colorrectal en relación de primer grado, screening de cáncer colorrectal, antiinflamatorios no esteroideos, calcio, vitamina D, ingesta energética y terapia de reemplazo hormonal	RR para puntuación alta vs baja cuartil: IBO -ponderaciones equitativas 0,59 (0,49-0,70) IBO -revisión literatura 0,60 (0,50-0,73) IBO -*a posteriori* 0,47 (0,39-0,57) IBO -Bayesiano 0,50 (0,41-0,61)
Kong et al., 2015[106]	E.E.U.U. 21.031 2003-2007 ≥ 45 años	Estudio REGARDs[t] Estudio de cohortes prospectivo (5,8 años)	Mortalidad por todas las causas Mortalidad por cáncer Mortalidad no por cáncer Mortalidad por ECV	Edad, sexo, raza, ES [u], región, IMC [d], ingesta energética y actividad física	HR puntuación alta vs baja IBO: 0,70 (0,61-0,81) para mortalidad por cualquier causa; 0,50 (0,37-0,67) para mortalidad por cáncer; 0,77 (0,66-0,89) para mortalidad no por cáncer; No significativo para mortalidad por enfermedad cardiovascular
Annor et al, 2015[224]	E.E.U.U. 317 25-74 años	Estudio SRSH[r] Estudio transversal	Hipertensión Marcadores de estrés oxidativo[o]: FIP, FOP y ADNmt	Edad, sexo, educación y raza/origen	OR para puntuación alta vs baja IBO = 0,17 (0,79-0,96) OR IBO[h] = 0,87 (0,79-0,96) Correlación negativa entre IBO y FIP[o], pero positiva para FOP[o]
Lakkur et al., 2015[225]	E.E.U.U. 19.825 participantes 2003-2007 ≥ 45 años	Estudio REGARDs[t] Estudio de cohortes (4 años)	PCR[o] Circunferencia de la cintura[v] Colesterol-LDL[w] Colesterol-HDL[w] Colesterol total Albúmina sérica Triglicéridos	Edad, sexo, ingesta energética, IMC, raza, nivel educativo, región y actividad física	OR para puntuación alta vs baja IBO: 0,50 (0,38-0,66) para PCR[o]; 0,50 (0,36-0,71) para circunferencia de la cintura; 0,75 (0,58-0,98) para colesterol-LDL[w] 0,48 (0,28-0,83) para colesterol-HDL[w] en mujeres y 1,63 (1,09-2,45) en varones Sin asociaciones significativas para albúmina sérica, colesterol total y triglicéridos
Ilori et al., 2015[226]	E.E.U.U. 19.461 participantes (90 casos incidentes de EREF; 2.519	Estudio REGARDs[t] Estudio de cohortes prospectivo (3,5 años)	EREF[y] IRC[x] Albuminuria	Edad, sexo, raza, región, ingesta energética, IMC, fumar, circunferencia de la cintura, actividad física, educación, ingresos,	OR/HR para puntuación alta vs baja IBO: 0,67 (0,49-0,92) para macroalbuminuria; 0,79 (0,67-0,92) para IRC

Autor, año	País, Población (N), Año de reclutamiento, Edad al ingreso	Nombre del estudio/ Acrónimo, Diseño, Tiempo de seguimiento (Años)	Resultado principal	Variables confusoras en los modelos ajustados	OR/ HR / RR (95% IC[a], modelo multivariable ajustado
	prevalentes albuminuria; 1.957 prevalentes IRC) 2003-2007 ≥ 45 años	y transversal. Estudio de marcadores basales de la enfermedad renal crónica.	Macroalbuminuria EREF incidente[y]	PSS[z], PSD[aa], colesterol total, EAC[bb], medicacIón para diabetes y estatinas	OR por 5 unidades IBO: 0,83 (0,72-0,96) para macroalbuminuria; 0,90 (0,84-0,97) para IRC No significativo para EREF y albuminuia.
Wang et al., 2017[227]	E.E.U.U. 488 casos y 604 controles 1991-2002 30-74 años	CPRU, MAP I, MAP II Estudios de casos y controles	Interacción entre los genes de reparación del ADN por escisión basada en las puntuaciones de riesgo genético[cc] e IBO con riesgo de adenoma colorrectal	Edad, sexo, historia familiar de cáncer colorrectal de primer grado, consumo de AINE[n], ingesta energética, fibra, concentración de 25-OH-vitamina D3 circulante	En comparación con la puntuación BER ponderada baja, IBO alta: OR para puntuación BER ponderada alta y baja IBO = 2,19 (1,19-3,99) OR para baja puntuación BER ponderada y baja IBO = 1,07 (0,61-1,93) OR para puntuación BER alta ponderada e IBO alta = 1,38 (0,75-2,53) P para interacción=0,42
Cho et al., 2017[228]	Corea 2.087 hombres y 2.071 mujeres 2010-2011 19-65 a	Estudio KNHANES-V[ee] Estudio transversal	GGT[ff]	Edad, ingesta energética, glucosa plasmática en ayunas, colesterol total, PAS[z] y alanina aminotransferasa.	OR para puntuación alta vs baja: IBO = 0,05 (0,01-0,19) para varones y 0,27 (0,09-0,78) para mujeres (p trend <0,01).
Lee et al., 2017[229]	Corea 6.414 sujetos 2001-2002 ≥ 40 a	KARE cohort study[gg] Estudio transversal	SM[hh] Marcadores inflamatorios: PCR[o]	Edad, área geográfica, sexo e IMC[d].	OR puntuación alta vs baja IBO Para ponderaciones equitativas = 0,65 (0,51-0,83); Para ponderaciones beta-coeficientes = 0,56 (0,76-0,41); Para ponderaciones componentes principales = 0,55 (0,40-0,75) No asociación entre el IBO con cualquiera de los componentes de SM excepto para circunferencia de la (β = -0,98; p-valor=<0,01).

[a]RR: riesgo relativo, OR: Odds Ratio y HR, Hazard ratio fueron calculados comparando la categoría de IBO más baja con la categoría de IBO más alta (categorías definidas como terciles, cuartiles o quintiles). [b]Estudio BIRNH: Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. [c]ECV: enfermedad cardiovascular. [d]IMC: Índice de Masa Corporal. [e]E.E.U.U, Estados Unidos. [f]Estudio MAP: Markers of Adenomatous Polyps study. [g]Estudio MPC, Markers of Prostate Cancer study. [h]IBO: Índice de Balance Oxidativo escala continua. [i]Estudio CSDLH: Canadian Study of Diet, Lifestyle and Health cohort. [j]KPMCP: Kaiser Permanente Care Program of Northern California. [k]NOS2A: sintasa de óxido nítrico. [l]*EPX rs2302313:* eosinófilo peroxidasa. [m]*MPO rs2243828:* mieloperoxidasa. [n]AINE: antiinflamatorios no esteroideos. [ñ]Estudio CPRU: Cancer Prevention Research Unit. [o]CRP, FIP, FOP: proteína C-reactiva, F2-isoprostanos, productos oxidativos de fluorescencia. [p]NA ancestry: herencia ancestral. [q]Estudio SRSH : Study of Race, Stress, and Hypertension. [r]SEER summary stage: Surveillance Epidemiology and End Results. [s]CP study II Nutrition Cohort: Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. [t]Estudio REGARDs: Reasons for Geographic and Racial Difference in stroke study. [u]ES: estatus socioeconómico. [v]WBC count: circunferencia de la cintura. [w]Colesterol HDL-LDL: colesterol-lipoporteínas de baja densidad y de alta densidad. [x]IRC: insuficiencia renal crónica. [y]Incidencia EREF: incidencia de enfermedad crónica renal en estadio final [z]PAS: presión arterial sistólica. [aa]PAD presión arterial diastólica. [bb]EAC: Enfermedad arterial coronaria. [cc]BER GRS: escisión base reparan puntuaciones de riesgo genético [dd]PRG: puntuaciones de riesgo genético. [ee]Estudio KNHANES-V: Korea National Health and Nutrition Examination survey. [ff]GGT: γ-glutamiltransferasa. [gg]Estudio KARE: Korea Association Resource study. [hh]SM: síndrome metabólico.

5.5 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO (IBO) Y SUS VERSIONES MODIFICADAS (objetivo específico 5)

En las cohortes EPIC Granada-Gipuzkoa se desarrollaron dos Índices de Balance Oxidativo (IBO) y sus diferentes versiones. Se seleccionaron *a priori* los componentes (antioxidantes y prooxidantes), en base a su impacto sobre el estado oxidativo individual. Los componentes seleccionados según la literatura y otras consideraciones (componentes seleccionados según el objetivo específico 4) fueron:

- 1) nutrientes y otros componentes de la dieta
- 2) alimentos y/o submuestras de alimentos
- 3) factores relacionados con los estilos de vida, FEV (se describen con mayor detalle en los apartados 4.5 y 4.6 de la metodología).

Una descripción de la construcción de los IBO se adjunta en el **Anexo 3** (sintaxis en R).

A continuación, se exponen los principales resultados de cada uno de los IBO desarrollados: 1) tradicional-dietético con componentes dietéticos y factores de los estilos de vida, denominado IBO TRA-DIE y sus versiones modificadas: IBO-DIE sólo con componentes dietéticos, e IBO-FEV sólo con componentes de los estilos de vida; 2) alimentos y estilos de vida, IBO ALIM-FEV, así como de su versión modificada que sólo incluye componentes de alimentos, IBO-ALIM. Por lo tanto, sólo IBO TRA-DIE e IBO ALIM-FEV son los índices IBO completos al incluir factores dietéticos y de los estilos de vida, antioxidantes y prooxidantes

Los análisis descriptivos de los diferentes IBO y sus versiones modificadas se muestran en las **Tablas 24-41.** Todos los análisis se recogen según sexo (hombres y mujeres), centro (Granada y Gipuzkoa) y las diferentes categorías de adhesión (tercil 1: T1, tercil 2: T2, y tercil 3: T3). Otras características de la población de estudio relativas a la ingesta de nutrientes y alimentos se han mostrado en la **Tabla 9**. El T1 corresponde a la muestra de la población que presenta unas puntuaciones de IBO más prooxidantes, y el T3 corresponde al más antioxidante.

5.5.1 Índices de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y sus versiones modificadas en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa

IBO TRA-DIE

Los resultados del análisis descriptivo según sexo y centro se recogen en la **Tabla 24.** El 72% de los hombres corresponde a EPIC-Gipuzkoa, y el 27,7% de hombres EPIC-Granada. La edad media fue de 51 años en hombres y de 49 años en mujeres. La ingesta energética media fue más baja en mujeres (1779 kcal/día) que en hombres (2521 kcal/día) (p-valor <0,001). En cuanto a la distribución en quintiles o categorías de los 14 componentes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en todos los componentes incluidos en

el IBO TRA-DIE (p-valor <0,001). Cabe destacar diferencias entre hombres y mujeres, por ejemplo, en el componente de alcohol (un 77% de las mujeres se clasificaron en el quintil 5, más antioxidante) y en el componente del hierro hemo (un 28% de las mujeres se clasificaron en el quintil 5, más prooxidante).

La puntuación global del IBO TRA-DIE (rango 14-70 puntos) fue de 48,6 puntos para hombres y de 45,2 para mujeres, siendo esta diferencia en la puntuación media del IBO estadísticamente significativa entre ambos sexos (p-valor <0,001). El análisis según centro también mostró diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes incluidos en el índice (p-valor <0,001). En general, la cohorte de EPIC-Gipuzkoa presentó una mayor proporción de sujetos clasificados en el quintil de máxima puntuación en los componentes de vitaminas (vitamina C, α-tocoferol y β-caroteno) y CAT. Con respecto a los componentes de los estilos de vida, la cohorte de EPIC-Granada recibió mayores puntuaciones en los componentes consumo de alcohol (80% de los sujetos en categoría 5, bajo consumo de alcohol, más antioxidante), el hábito tabáquico (66,8% de los sujetos en categoría 3, fumadores, más prooxidante) y la diferencia de la ingesta energética estimada frente a la requerida (84,4% de los sujetos, más antioxidante), que la de EPIC-Gipuzkoa. En el caso de EPIC-Gipuzkoa, la población fue físicamente más activa (14,3% de los sujetos, más activos, antioxidante), y presentaba IMC (26,8% de los sujetos, normopeso, más antioxidante) y circunferencia de la cintura (69,1% de los sujetos, normal, más antioxidante) menores, que en la cohorte de EPIC-Granada. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Como resultado, las puntuaciones medias del IBO TRA-DIE fueron superiores en la cohorte de EPIC-Gipuzkoa (47,7 puntos) con respecto a EPIC-Granada (45 puntos), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,001). Ademas, una mayor proporción de hombres se clasificaron en el T3 (40,3%), mientras que las mujeres se clasificaron con mayor frecuencia en el T1 (41,9%). El índice como variable categórica en terciles mostró el valor más alto para el T1 (43,6 %) en EPIC-Granada, mientras que la mayor parte de la cohorte de Gipuzkoa se clasificó en el T2 y en el T3, mayor adhesión. Estas diferencias también fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

La **Tabla 25** muestra las características de la población de estudio según el índice IBO TRA-DIE categorizado en terciles. Los sujetos situados en el tercil de mayor adhesión (T3) consumían más energía (2278 kcal/día) y eran más jóvenes (edad media: 48,6 años) que los sujetos clasificados en el T1 (1798 kcal/día y 50,9 años) (p-valor <0,001).

En los componentes dietéticos antioxidantes (vitaminas, CAT y PAC score) la mayor parte de los sujetos (mayor al 30%) se clasificaron en el quintil 5 de mayor consumo, y en el quintil de menor consumo (40%) para el caso de los prooxidantes. En cuanto a los factores de los estilos de vida, la mayoría de los sujetos del T3 se situaron en el quintil de mayor puntuación (5 puntos). Por ejemplo, en el componente del IMC en el T3, un 35,5% de los sujetos la mayor parte de los sujetos corresponden a la categoría 5 (normopeso, puntuación 5, más antioxidante), y en el componente de la circunferencia de la cintura se clasificaron casi el 90% de los sujetos. En

relación con las puntuaciones globales del IBO TRA-DIE según los terciles, en el T1 la media de puntuación fue de 38,7 puntos, en el T2 de 47 puntos y en el T3 de 54,5 puntos (p-valor <0,001).

Tabla 24. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (N=14.756)

	Hombres N=5517		**Mujeres N=9239**			**Granada N=6625**		**Gipuzkoa N=8131**		
	N/ media (%/DE)		N/ media (%/DE)		P-valor[a]	N/ media (%/DE)		N/ media (%/DE)		P-valor[a]
Granada	1526	(27,7%)	5099	(55,2%)	<0,001	1526	(23%)	3991	(49,1%)	<0,001
Gipuzkoa	3991	(72,3%)	4140	(44,8%)		5099	(77%)	4140	(50,9%)	
Edad (años)	51,2	(7,30)	48,8	(8,46)	<0,001	49,8	8,6	49,6	7,73	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	2521	601	1779	491	<0,001	1820	565	2248	640	<0,001
Componentes dietéticos del IBO TRA-DIE										
	N (%)		N (%)		P-valor[a]	N (%)		N (%)		P-valor[a]
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)[γ]					0,007					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1095	(19,8%)	1857	(20,1%)		1093	(16,5%)	1859	(22,9%)	
Quintil 2 (2 puntos)	1044	(18,9%)	1907	(20,6%)		1462	(22,1%)	1489	(18,3%)	
Quintil 3 (3 puntos)	1077	(19,5%)	1874	(20,3%)		1441	(21,8%)	1510	(18,6%)	
Quintil 4 (4 puntos)	1172	(21,2%)	1779	(19,3%)		1345	(20,3%)	1606	(19,8%)	
Quintil 5 (5 puntos)	1129	(20,5%)	1822	(19,7%)		1284	(19,4%)	1667	(20,5%)	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	998	(18,1%)	1954	(21,1%)		1460	(22,0%)	1492	(18,3%)	
Quintil 2 (2 puntos)	1079	(19,6%)	1872	(20,3%)		1456	(22,0%)	1495	(18,4%)	
Quintil 3 (3 puntos)	1114	(20,2%)	1837	(19,9%)		1363	(20,6%)	1588	(19,5%)	
Quintil 4 (4 puntos)	1139	(20,6%)	1812	(19,6%)		1214	(18,3%)	1737	(21,4%)	
Quintil 5 (5 puntos)	1187	(21,5%)	1764	(19,1%)		1132	(17,1%)	1819	(22,4%)	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	523	(9,48%)	2429	(26,3%)		2028	(30,6%)	924	(11,4%)	
Quintil 2 (2 puntos)	795	(14,4%)	2156	(23,3%)		1688	(25,5%)	1263	(15,5%)	
Quintil 3 (3 puntos)	1066	(19,3%)	1885	(20,4%)		1348	(20,3%)	1603	(19,7%)	
Quintil 4 (4 puntos)	1375	(24,9%)	1576	(17,1%)		1014	(15,3%)	1937	(23,8%)	
Quintil 5 (5 puntos)	1758	(31,9%)	1193	(12,9%)		547	(8,26%)	2404	(29,6%)	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	460	(8,34%)	2492	(27,0%)		1836	(27,7%)	1116	(13,7%)	
Quintil 2 (2 puntos)	631	(11,4%)	2320	(25,1%)		1669	(25,2%)	1282	(15,8%)	
Quintil 3 (3 puntos)	878	(15,9%)	2073	(22,4%)		1399	(21,1%)	1552	(19,1%)	
Quintil 4 (4 puntos)	1331	(24,1%)	1620	(17,5%)		1128	(17,0%)	1823	(22,4%)	
Quintil 5 (5 puntos)	2217	(40,2%)	734	(7,94%)		593	(8,95%)	2358	(29,0%)	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	407	(7,38%)	2545	(27,5%)		1772	(26,7%)	1180	(14,5%)	
Quintil 2 (2 puntos)	620	(11,2%)	2331	(25,2%)		1615	(24,4%)	1336	(16,4%)	
Quintil 3 (3 puntos)	924	(16,7%)	2027	(21,9%)		1439	(21,7%)	1512	(18,6%)	

	Hombres N=5517		Mujeres N=9239			Granada N=6625		Gipuzkoa N=8131		
Quintil 4 (4 puntos)	1382	(25,0%)	1569	(17,0%)		1140	(17,2%)	1811	(22,3%)	
Quintil 5 (5 puntos)	2184	(39,6%)	767	(8,30%)		659	(9,95%)	2292	(28,2%)	
Componente PAC score, -28 a 28 (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	485	(8,79%)	2609	(28,2%)		1760	(26,6%)	1334	(16,4%)	
Quintil 2 (2 puntos)	719	(13,0%)	2396	(25,9%)		1660	(25,1%)	1455	(17,9%)	
Quintil 3 (3 puntos)	993	(18,0%)	2007	(21,7%)		1402	(21,2%)	1598	(19,7%)	
Quintil 4 (4 puntos)	1339	(24,3%)	1504	(16,3%)		1078	(16,3%)	1765	(21,7%)	
Quintil 5 (5 puntos)	1981	(35,9%)	723	(7,83%)		725	(10,9%)	1979	(24,3%)	
Componente AGP, g/ día (quintiles)[≠]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (5 puntos)	1836	(33,3%)	1115	(12,1%)		467	(7,05%)	2484	(30,5%)	
Quintil 2 (4 puntos)	1406	(25,5%)	1545	(16,7%)		1029	(15,5%)	1922	(23,6%)	
Quintil 3 (3 puntos)	1176	(21,3%)	1775	(19,2%)		1396	(21,1%)	1555	(19,1%)	
Quintil 4 (2 puntos)	747	(13,5%)	2204	(23,9%)		1732	(26,1%)	1219	(15,0%)	
Quintil 5 (1 punto)	352	(6,38%)	2600	(28,1%)		2001	(30,2%)	951	(11,7%)	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)[≠]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (5 puntos)	2114	(38,3%)	837	(9,06%)		521	(7,86%)	2430	(29,9%)	
Quintil 2 (4 puntos)	1425	(25,8%)	1526	(16,5%)		804	(12,1%)	2147	(26,4%)	
Quintil 3 (3 puntos)	981	(17,8%)	1970	(21,3%)		1274	(19,2%)	1677	(20,6%)	
Quintil 4 (2 puntos)	643	(11,7%)	2308	(25,0%)		1752	(26,4%)	1199	(14,7%)	
Quintil 5 (1 punto)	354	(6,42%)	2598	(28,1%)		2274	(34,3%)	678	(8,34%)	

Componentes de estilos de vida del IBO TRA-DIE

Componente actividad física, METs/ día (categorias) [γ]	N (%)		N (%)		P-valor[a]	N (%)		N (%)		P-valor[a]
					<0,001					<0,001
Activo (5 puntos)	3486	(52,6%)	2250	(27,7%)		3486	(52,6%)	2250	(27,7%)	
Moderadamente activo (3 puntos)	2705	(40,8%)	4715	(58,0%)		2705	(40,8%)	4715	(58,0%)	
Sedentario/inactivo (1 punto)	434	(6,55%)	1166	(14,3%)		434	(6,55%)	1166	(14,3%)	
Componente consumo de alcohol, g/día (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	338	(6,13%)	29	(0,31%)		27	(0,41%)	340	(4,18%)	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	641	(11,6%)	325	(3,52%)		101	(1,52%)	865	(10,6%)	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	1855	(33,6%)	486	(5,26%)		516	(7,79%)	1825	(22,4%)	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	838	(15,2%)	1208	(13,1%)		681	(10,3%)	1365	(16,8%)	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	1845	(33,4%)	7191	(77,8%)		5300	(80,0%)	3736	(45,9%)	
Componente IMC, kg/m^2 (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	180	(3,26%)	852	(9,22%)		688	(10,4%)	344	(4,23%)	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	1306	(23,7%)	2112	(22,9%)		1923	(29,0%)	1495	(18,4%)	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	2006	(36,4%)	2135	(23,1%)		1793	(27,1%)	2348	(28,9%)	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	1194	(21,6%)	1576	(17,1%)		1004	(15,2%)	1766	(21,7%)	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	831	(15,1%)	2564	(27,8%)		1217	(18,4%)	2178	(26,8%)	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	1814	(32,9%)	3927	(42,5%)		3229	(48,7%)	2512	(30,9%)	

	Hombres N=5517		Mujeres N=9239			Granada N=6625		Gipuzkoa N=8131		
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	3703	(67,1%)	5312	(57,5%)		3396	(51,3%)	5619	(69,1%)	
Componente hábito tabáquico (categorías)					<0,001					<0,001
No fumador (5 puntos)	1674	(30,3%)	6835	(74,0%)		4423	(66,8%)	4086	(50,3%)	
Exfumador (3 puntos)	1679	(30,4%)	942	(10,2%)		996	(15,0%)	1625	(20,0%)	
Fumador (1 punto)	2164	(39,2%)	1462	(15,8%)		1206	(18,2%)	2420	(29,8%)	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)					<0,001					<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	296	(5,37%)	322	(3,49%)		170	(2,57%)	448	(5,51%)	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	317	(5,75%)	292	(3,16%)		155	(2,34%)	454	(5,58%)	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	485	(8,79%)	468	(5,07%)		270	(4,08%)	683	(8,40%)	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	735	(13,3%)	769	(8,32%)		439	(6,63%)	1065	(13,1%)	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	3684	(66,8%)	7388	(80,0%)		5591	(84,4%)	5481	(67,4%)	
Descripción de la distribución del IBO TRA-DIE										
	Según sexo					**Según centro**				
IBO TRA-DIE (puntuación total, continua)	48,6	(6,16)	45,2	(7,14)	<0,001	45,0	(7,17)	47,7	(6,56)	<0,001
IBO TRA-DIE (distribución según terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 1	1117	(20,2%)	3874	(41,9%)		2891	(43,6%)	2100	(25,8%)	
Tercil 2	2178	(39,5%)	3077	(33,3%)		2154	(32,5%)	3101	(38,1%)	
Tercil 3	2222	(40,3%)	2288	(24,8%)		1580	(23,8%)	2930	(36,0%)	

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida). Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[Y]Componentes antioxidante
≠Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.
Abreviaturas: TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score AGP: ácidos grasos polinsaturados.

Tabla 25. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (N=14.756)

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		
	N o media	% o DE	N o media	% o DE	N o media	% o DE	P-valor[a]
Edad (años)	50,9	8,39	49,5	8,14	48,6	7,66	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	1798	584	2111	641	2278	612	<0,001
Componentes dietéticos del IBO TRA-DIE							
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2052	41,10%	796	15,10%	104	2,31%	
Quintil 2 (2 puntos)	1491	29,90%	1159	22,10%	301	6,67%	
Quintil 3 (3 puntos)	929	18,60%	1318	25,10%	704	15,60%	
Quintil 4 (4 puntos)	410	8,21%	1213	23,10%	1328	29,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	109	2,18%	769	14,60%	2073	46,00%	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2069	41,50%	762	14,50%	121	2,68%	
Quintil 2 (2 puntos)	1360	27,20%	1179	22,40%	412	9,14%	
Quintil 3 (3 puntos)	865	17,30%	1297	24,70%	789	17,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	469	9,40%	1153	21,90%	1329	29,50%	
Quintil 5 (5 puntos)	228	4,57%	864	16,40%	1859	41,20%	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1943	38,90%	821	15,60%	188	4,17%	
Quintil 2 (2 puntos)	1120	22,40%	1159	22,10%	672	14,90%	
Quintil 3 (3 puntos)	765	15,30%	1130	21,50%	1056	23,40%	
Quintil 4 (4 puntos)	603	12,10%	1069	20,30%	1279	28,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	560	11,20%	1076	20,50%	1315	29,20%	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2474	49,60%	473	9,00%	5	0,11%	
Quintil 2 (2 puntos)	1419	28,40%	1261	24,00%	271	6,01%	
Quintil 3 (3 puntos)	594	11,90%	1382	26,30%	975	21,60%	
Quintil 4 (4 puntos)	293	5,87%	1103	21,00%	1555	34,50%	
Quintil 5 (5 puntos)	211	4,23%	1036	19,70%	1704	37,80%	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2469	49,50%	476	9,06%	7	0,16%	
Quintil 2 (2 puntos)	1471	29,50%	1256	23,90%	224	4,97%	

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		
	N o media	% o DE	N o media	% o DE	N o media	% o DE	P-valor[a]
Quintil 3 (3 puntos)	615	12,30%	1421	27,00%	915	20,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	261	5,23%	1138	21,70%	1552	34,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	175	3,51%	964	18,30%	1812	40,20%	
Componente PAC score, -28 a 28 (quintiles)[γ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2453	49,10%	606	11,50%	35	0,78%	
Quintil 2 (2 puntos)	1497	30,00%	1291	24,60%	327	7,25%	
Quintil 3 (3 puntos)	698	14,00%	1407	26,80%	895	19,80%	
Quintil 4 (4 puntos)	227	4,55%	1145	21,80%	1471	32,60%	
Quintil 5 (5 puntos)	116	2,32%	806	15,30%	1782	39,50%	
Componente AGP, g/ día (quintiles)[≠]							
Quintil 1 (5 puntos)	692	13,90%	1155	22,00%	1104	24,50%	
Quintil 2 (4 puntos)	794	15,90%	1105	21,00%	1052	23,30%	
Quintil 3 (3 puntos)	915	18,30%	1039	19,80%	997	22,10%	
Quintil 4 (2 puntos)	1084	21,70%	1051	20,00%	816	18,10%	
Quintil 5 (1 punto)	1506	30,20%	905	17,20%	541	12,00%	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)[≠]							<0,001
Quintil 1 (5 puntos)	822	16,50%	1173	22,30%	956	21,20%	
Quintil 2 (4 puntos)	875	17,50%	1147	21,80%	929	20,60%	
Quintil 3 (3 puntos)	992	19,90%	1024	19,50%	935	20,70%	
Quintil 4 (2 puntos)	1059	21,20%	992	18,90%	900	20,00%	
Quintil 5 (1 punto)	1243	24,90%	919	17,50%	790	17,50%	
Componentes de estilos de vida del IBO TRA-DIE							
Componente actividad física, METs/ día (categorias) [γ]							<0,001
Activo (5 puntos)	2888	57,90%	1926	36,70%	922	20,40%	
Moderadamente activo (3 puntos)	1934	38,70%	2821	53,70%	2665	59,10%	
Sedentario/inactivo (1 punto)	169	3,39%	508	9,67%	923	20,50%	
Componente consumo de alcohol, g/día (categorías)[≠]							<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	80	1,60%	216	4,11%	71	1,57%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	228	4,57%	434	8,26%	304	6,74%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	440	8,82%	939	17,90%	962	21,30%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	547	11,00%	745	14,20%	754	16,70%	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	3696	74,10%	2921	55,60%	2419	53,60%	
Componente IMC, kg/m^2 (categorías)[≠]							<0,001

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		
	N o media	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**P-valor[a]**
≥35 kg/m^2 (1 punto)	752	15,10%	249	4,74%	31	0,69%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	1841	36,90%	1180	22,50%	397	8,80%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	1309	26,20%	1556	29,60%	1276	28,30%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	560	11,20%	1009	19,20%	1201	26,60%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	529	10,60%	1261	24,00%	1605	35,60%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]							<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	3353	67,20%	1900	36,20%	488	10,80%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	1638	32,80%	3355	63,80%	4022	89,20%	
Componente hábito tabáquico (categorías)							<0,001
Fumadores (1 punto)	3569	71,50%	2828	53,80%	2112	46,80%	
Exfumador (3 puntos)	551	11,00%	984	18,70%	1086	24,10%	
No fumadores (5 puntos)	871	17,50%	1443	27,50%	1312	29,10%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)							<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	135	2,70%	230	4,38%	253	5,61%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	115	2,30%	227	4,32%	267	5,92%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	180	3,61%	356	6,77%	417	9,25%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	283	5,67%	559	10,60%	662	14,70%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	4278	85,70%	3883	73,90%	2911	64,50%	
Descripción de las puntuaciones según terciles del IBO TRA-DIE							
IBO TRA-DIE (puntaciones en cada tercil, continua)	38,7	3,46	47	1,98	54,5	2,97	<0,001

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida). Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.

[ɣ]Componentes antioxidante.

[≠]Componentes prooxidantes.

Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.

[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas) según la distribución de la variable.

Abreviaturas: TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score AGP: ácidos grasos polinsaturados.

IBO-DIE e IBO-FEV (versiones modificadas del IBO TRA-DIE)

Las versiones modificadas del IBO TRA-DIE fuero la versión IBO-DIE, en la que se consideraron sólo los 8 componentes dietéticos, y la versión IBO-FEV, en la que se consideraron sólo los 6 componentes de factores relacionados con los estilos de vida. El análisis descriptivo según sexo y centro referente a estos componentes, dietéticos y de los estilos de vida, se recoge en la **Tabla 24**, ya que estos componentes se comparten con el IBO TRA-DIE. Las características de estos IBO según terciles de adhesión, se recogen en la **Tabla 26** (IBO-DIE) y en la **Tabla 27** (IBO-FEV). En la **Tabla 28** se muestra, además, la distribución en escala continua y en categorías (terciles) de estas versiones modificadas.

Como se ha descrito anteriormente el análisis según sexo y centro (**Tabla 24**) mostró diferencias estadísticamente significativas de todos los componentes (dietéticos en IBO-DIE y de los estilos de vida en IBO-FEV) entre hombres y mujeres, y entre ambos centros (p-valor <0,001).

En la versión modificada del IBO-DIE categorizada en terciles (**Tabla 26**) se observó que el T3 presentó una mayor proporción (30-50%) de sujetos clasificados en el quintil 5, de máxima puntuación en el caso de los componentes antioxidantes, y al contrario en el caso de los componentes prooxidantes (por ejemplo, 13,3% de sujetos en quintil 5 de AGP, y 19,1% de sujetos en el quintil 5 de hierro hemo). Además, la distribución de los componentes según terciles de adhesión al IBO-DIE varió de manera estadísticamente significativa (p-valor <0,001). La puntuación media del IBO-DIE (rango 8-40 puntos) fue de 17,6 puntos (T1), 24,6 puntos (T2) y 30,6 puntos (T3), siendo las diferencias entre los tres grupos estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

De manera similar, en la versión modificada del IBO-FEV según terciles (**Tabla 27**) se observó que los sujetos situados en el T3 se caracterizaban por presentar bajas puntuaciones en los componentes prooxidantes, como el consumo de alcohol, el IMC, la circunferencia de la cintura, el hábito tabáquico y la ingesta de energía en exceso. Las puntuaciones medias del IBO-FEV (rango 6-30 puntos) fueron de 15,8 puntos, 20,7 puntos y 24,2 puntos en los terciles T1, T2 y T3, respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,001). La distribución de los componentes según los terciles del adhesión al IBO-FEV también variaron de manera estadísticamente significativa (p-valor <0,001).

En cuanto a otras diferencias destacables de estas versiones modificadas del IBO-TRA-DIE según sexo y centro, en el *IBO-DIE* en terciles (**Tabla 28**) se encontró que la mayor parte de los hombres se clasificaron en el tercil T3 de mayor adhesión al IBO (39,90%), mientras que el 42,90% de las mujeres se situaron en la categoría de menor adhesión T1. La puntuación media de éste IBO fue de 25,4 puntos en los hombres y de 23 puntos en las mujeres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,001). Según centro, el 40,9% y 30,8% de los sujetos de EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa, respectivamente, se clasificaron en T1. Como consecuencia, en EPIC-Granada la puntuación media del IBO fue de 23 puntos, y en EPIC-Gipuzkoa de 24,4 puntos, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos centros

(p-valor <0,001). En el IBO-FEV, se observó un patrón similar: en el T1 se clasificaron con mayor frecuencia las mujeres (42,8%) y los sujetos de EPIC-Granada (47,2%). La puntuación media de éste IBO fue por ello mayor en hombres (19,9 puntos) que en mujeres (19,3 puntos), y en EPIC-Gipuzkoa (20 puntos) frente a EPIC-Granada (19 puntos). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 26. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-DIE (N=14.756)

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		P-valor[a]
Edad (años)	49,1	8,48	49,7	8,01	50,4	7,79	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	1781	530	2109	627	2317	660	<0,001
Componentes dietéticos del IBO-DIE							
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)[v]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2312	44,40%	586	11,60%	54	1,21%	
Quintil 2 (2 puntos)	1764	33,80%	968	19,10%	219	4,89%	
Quintil 3 (3 puntos)	876	16,80%	1541	30,40%	534	11,90%	
Quintil 4 (4 puntos)	235	4,51%	1434	28,30%	1282	28,60%	
Quintil 5 (5 puntos)	26	0,50%	539	10,60%	2386	53,30%	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)[v]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2206	42,30%	676	13,30%	70	1,56%	
Quintil 2 (2 puntos)	1466	28,10%	1142	22,50%	343	7,66%	
Quintil 3 (3 puntos)	879	16,90%	1307	25,80%	765	17,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	450	8,63%	1181	23,30%	1320	29,50%	
Quintil 5 (5 puntos)	212	4,07%	762	15,00%	1977	44,20%	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)[v]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2048	39,30%	722	14,20%	182	4,07%	
Quintil 2 (2 puntos)	1146	22,00%	1204	23,80%	601	13,40%	
Quintil 3 (3 puntos)	795	15,30%	1126	22,20%	1030	23,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	667	12,80%	990	19,50%	1294	28,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	557	10,70%	1026	20,20%	1368	30,60%	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)[v]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2886	55,40%	66	1,30%	0	0,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	1536	29,50%	1385	27,30%	30	0,67%	
Quintil 3 (3 puntos)	549	10,50%	1690	33,30%	712	15,90%	
Quintil 4 (4 puntos)	217	4,16%	1074	21,20%	1660	37,10%	
Quintil 5 (5 puntos)	25	0,48%	853	16,80%	2073	46,30%	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)[v]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2868	55,00%	84	1,66%	0	0,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	1639	31,40%	1285	25,40%	27	0,60%	
Quintil 3 (3 puntos)	541	10,40%	1769	34,90%	641	14,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	148	2,84%	1196	23,60%	1607	35,90%	

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		P-valor[a]
Quintil 5 (5 puntos)	17	0,33%	734	14,50%	2200	49,20%	
Componente PAC score, -28 a 28 (quintiles)[γ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2891	55,50%	202	3,99%	1	0,02%	
Quintil 2 (2 puntos)	1757	33,70%	1274	25,10%	84	1,88%	
Quintil 3 (3 puntos)	500	9,59%	1903	37,50%	597	13,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	64	1,23%	1210	23,90%	1569	35,10%	
Quintil 5 (5 puntos)	1	0,02%	479	9,45%	2224	49,70%	
Componente AGP, g/ día (quintiles)[≠]							
Quintil 1 (5 puntos)	713	13,70%	1116	22,00%	1122	25,10%	
Quintil 2 (4 puntos)	874	16,80%	1037	20,50%	1040	23,20%	
Quintil 3 (3 puntos)	983	18,90%	1034	20,40%	934	20,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	1158	22,20%	1009	19,90%	784	17,50%	
Quintil 5 (1 punto)	1485	28,50%	872	17,20%	595	13,30%	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)[≠]							<0,001
Quintil 1 (5 puntos)	828	15,90%	1136	22,40%	987	22,10%	
Quintil 2 (4 puntos)	1006	19,30%	1071	21,10%	874	19,50%	
Quintil 3 (3 puntos)	1072	20,60%	1010	19,90%	869	19,40%	
Quintil 4 (2 puntos)	1099	21,10%	962	19,00%	890	19,90%	
Quintil 5 (1 punto)	1208	23,20%	889	17,50%	855	19,10%	
Descripción de la distribución y de las puntuaciones según terciles del IBO-DIE							
IBO-DIE (distribución según terciles)							<0,001
Tercil 1	3918	75,20%	1045	20,60%	33	0,74%	
Tercil 2	1289	24,70%	2934	57,90%	1173	26,20%	
Tercil 3	6	0,12%	1089	21,50%	3269	73,10%	
IBO-DIE (puntuación total, continua)	17,6	2,51	24,6	1,7	30,6	2,17	<0,001

IBO-DIE: índice de Balance Oxidativo-Dietético (8 componentes, 8 componentes dietéticos)
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[γ]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas) según la distribución de la variable.
Abreviaturas: TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score, AGP: ácidos grasos polinsaturados.

Tabla 27. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-FEV (N=14.756)

	Tercil 1 (T1) N=4991		**Tercil 2 (T2) N=5255**		**Tercil 3 (T3) N=4510**		**P-valor[a]**
Edad (años)	52,4	7,81	48,8	7,84	46,4	7,57	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	2060	713	2141	630	1923	508	<0,001
Componentes de estilos de vida IBO-FEV							
Componente actividad física, METs/ día (categorias) ¥							<0,001
Sedentario/inactivo (1 punto)	3121	53,20%	2262	42,40%	353	9,93%	
Moderadamente activo (3 puntos)	2537	43,30%	2564	48,00%	2319	65,30%	
Activo (5 puntos)	204	3,48%	514	9,63%	882	24,80%	
Componente consumo de alcohol, g/día (categorías)≠							<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	260	4,44%	104	1,95%	3	0,08%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	510	8,70%	390	7,30%	66	1,86%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	902	15,40%	1070	20,00%	369	10,40%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	631	10,80%	831	15,60%	584	16,40%	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	3559	60,70%	2945	55,10%	2532	71,20%	
Componente IMC, kg/m^2 (categorías)≠							<0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	1019	17,40%	13	0,24%	0	0,00%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	2757	47,00%	593	11,10%	68	1,91%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	1611	27,50%	2012	37,70%	518	14,60%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	311	5,31%	1364	25,50%	1095	30,80%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	164	2,80%	1358	25,40%	1873	52,70%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)≠							<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	5209	88,90%	529	9,91%	3	0,08%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	653	11,10%	4811	90,10%	3551	99,90%	
Componente hábito tabáquico (categorías)							<0,001
Fumador (1 punto)	4122	70,30%	3180	59,60%	1207	34,00%	
Exfumador (3 puntos)	814	13,90%	915	17,10%	892	25,10%	
No fumador (5 puntos)	926	15,80%	1245	23,30%	1455	40,90%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)							<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	357	6,09%	246	4,61%	15	0,42%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	258	4,40%	313	5,86%	38	1,07%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	346	5,90%	495	9,27%	112	3,15%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	442	7,54%	695	13,00%	367	10,30%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	4459	76,10%	3591	67,20%	3022	85,00%	

	Tercil 1 (T1) N=4991		Tercil 2 (T2) N=5255		Tercil 3 (T3) N=4510		P-valor[a]
Descripción de las puntuaciones según terciles de adhesión del IBO-FEV							
IBO-FEV (puntuación total, continua)	15,8	1,68	20,7	1,09	24,1	1,1	<0,001

IBO-FEV: índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (6 componentes de los estilos de vida).
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[γ]Componentes antioxidante
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), (variables continuos), según la distribución de la variable.

Tabla 28. Análisis descriptivo de las puntuaciones total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en la cohorte Granada-Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO TRA-DIE, IBO-DIE, IBO-FEV) (N=14.756)

	Según sexo					**Según centro**				
	Hombres		Mujeres			Granada		Gipuzkoa		
	N o media	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**P-valor[a]**	**N o media**	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**P-valor[a]**
IBO TRA-DIE (puntuación total, continua)	48,6	6,16	45,2	7,14	<0,001	45,0	7,17	47,7	6,56	<0,001
IBO TRA-DIE (distribución según terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 1	1117	(20,2%)	3874	(41,9%)		2891	(43,6%)	2100	(25,8%)	
Tercil 2	2178	(39,5%)	3077	(33,3%)		2154	(32,5%)	3101	(38,1%)	
Tercil 3	2222	(40,3%)	2288	(24,8%)		1580	(23,8%)	2930	(36,0%)	
IBO-DIE (puntuación total, continua)	25,4	5,34	23	5,76	<0,001	23,3	5,71	24,4	5,69	<0,001
IBO-DIE (distribución según terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 1	1245	(22,60%)	3968	(42,90%)		2710	(40,90%)	2503	-(30,80%)	
Tercil 2	2071	(37,50%)	2997	(32,40%)		2188	(33,00%)	2880	(35,40%)	
Tercil 3	2201	(39,90%)	2274	(24,60%)		1727	(26,10%)	2748	(33,80%)	
IBO-FEV (puntuación total, continua)	19,9	3,46	19,3	3,65	<0,001	19	3,63	20	3,5	<0,001
IBO-FEV (distribución según terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 1	1909	(34,60%)	3953	(42,80%)		3124	(47,20%)	2738	(33,70%)	
Tercil 2	2205	(40,00%)	3135	(33,90%)		2145	(32,40%)	3195	(39,30%)	
Tercil 3	1403	(25,40%)	2151	(23,30%)		1356	(20,50%)	2198	(27,00%)	

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes Factores de los Estilos de Vida.
IBO-DIE: Índice de Balance Oxidativo-dietético (8 componentes, 8 componentes dietéticos).
IBO-FEV: Índice de Balance Oxidativo-Factores de los estilos de vida (6 componentes, 6 FEV).
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

5.5.2 Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y su versión modificada en la cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa

Los principales resultados de los análisis descriptivos relativos al IBO-ALIM-FEV versión original y versión modificada, IBO-ALIM, se presentan en las **Tablas 32-35**.

IBO ALIM-FEV

Se desarrolló un IBO de componentes de alimentos, denominado IBO ALIM-FEV, en el que se incluyeron componentes de alimentos y componentes de los estilos de vida. La descripción de este índice se recoge en las **Tablas 32-33**. Los componentes de los estilos de vida de este índice se han mostrado en la **Tabla 24**, ya que son comunes entre los IBO TRA-DIE y el IBO ALIM-FEV. En la **Tabla 31** se muestra además la descripción del IBO ALIM-FEV categorizado en terciles.

Los resultados del análisis descriptivo del IBO ALIM-FEV según sexo y centro se recogen en la **Tabla 29.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en todos los componentes incluidos en el IBO ALIM-FEV (p-valor <0,001). La proporción de sujetos en el quintil 5 de componentes de alimentos fue, en general, mayor en hombres (por ejemplo, más del 30% de los hombres se clasificaron en el quintil 5 de pescado azul y aceite de oliva, más antioxidante), ya que éstos, a su vez, presentaron una mayor ingesta energética con respecto a las mujeres (p-valor <0,001). Las mujeres, en cambio, contribuyeron con mayor puntuación al IBO en los componentes de alimentos de café y té (23,7% de las mujeres, quintil 5, más antioxidante), carnes (27,2% de las mujeres, quintil 1, menos prooxidante), aperitivos y salsas (36,9% de las mujeres, quintil 1, menos prooxidante), cereales y productos derivados (26,5% de las mujeres, quintil 1). En cuanto a la puntuación total, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres con respecto a la puntuación media (50,2 puntos en ambos; p-valor=0,944) y en la comparación del IBO en terciles según sexo (p-valor: 0,286).

Con respecto a las diferencias del IBO ALIM-FEV según centro, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes (p-valor <0,001), excepto para la ingesta de verduras y hortalizas (p-valor=0,073). En general, en EPIC-Gipuzkoa, más de un 20% de los sujetos se clasificaron en el quintil 5 de los componentes de alimentos más antioxidantes (por ejemplo, frutas y zumos, y aceite de oliva). La puntuación total de EPIC-Granada fue de 49,5 puntos y en Gipuzkoa de 50,7 puntos, situándose la mayor parte de EPIC-Granada en el tercil T1 más bajo (37,7 %) y en el caso de Gipuzkoa en el tercil medio T2 (38 %). Estas diferencias fueron todas estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Las mujeres y los sujetos de EPIC-Granada mostraron un menor consumo de alcohol y de tabaco con respecto a los hombres o los sujetos de EPIC-Gipuzkoa (p-valor <0,001). Otras diferencias según sexo y centro con respecto a los componentes de los estilos de vida han sido descritas en el apartado anterior (**Tabla 24**).

En cuanto a las características más destacables de los terciles de adhesión del IBO ALIM-FEV (**Tabla 30**), en la adhesión del IBO más alta (T3) se dieron las puntuaciones más elevadas (quintil 5) en relación con los componentes antioxidantes (alimentos: verduras, frutas-zumos, aceite de oliva, café y té; estilos de vida: actividad física). El bajo consumo (quintil 1) de los componentes prooxidantes (alimentos: galletas y bollería, aceites y grasas, aperitivos y salsas) contribuyó también a una elevada adhesión del IBO ALIM-FEV. Las puntuaciones medias fueron de 43,5 puntos (T1), 50,5 puntos (T2) y de 57,3 puntos (T3) del IBO ALIM-FEV; la distribución de esas puntuaciones varió significativamente según terciles (p-valor <0,001).

Tabla 29. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida (IBO ALIM-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (N=14.756)

	Hombres N=5517		Mujeres N=9239		P-valor[a]	Granada N=6625		Gipuzkoa N=8131		P-valor[a]
Edad (años)	51,2	7,3	48,8	8,46	<0,001	49,8	8,6	49,6	7,73	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	2521	601	1779	491	<0,001	1820	565	2248	640	<0,001
Componentes alimentos del IBO ALIM-FEV										
Componente: verduras y hortalizas[v], g/día (quintiles)					<0,001					0,073
Quintil 1 (1 punto)	1035	18,80%	1917	20,70%		1378	20,80%	1574	19,40%	
Quintil 2 (2 puntos)	1011	18,30%	1940	21,00%		1335	20,20%	1616	19,90%	
Quintil 3 (3 puntos)	1084	19,60%	1867	20,20%		1289	19,50%	1662	20,40%	
Quintil 4 (4 puntos)	1132	20,50%	1819	19,70%		1341	20,20%	1610	19,80%	
Quintil 5 (5 puntos)	1255	22,70%	1696	18,40%		1282	19,40%	1669	20,50%	
Componente: frutas y zumos[v] g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1147	20,80%	1805	19,50%		1214	18,30%	1738	21,40%	
Quintil 2 (2 puntos)	1033	18,70%	1972	21,30%		1616	24,40%	1389	17,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	1007	18,30%	1890	20,50%		1438	21,70%	1459	17,90%	
Quintil 4 (4 puntos)	1121	20,30%	1830	19,80%		1299	19,60%	1652	20,30%	
Quintil 5 (5 puntos)	1209	21,90%	1742	18,90%		1058	16,00%	1893	23,30%	
Componente: legumbres[v], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	599	10,90%	2354	25,50%		1640	24,80%	1313	16,10%	
Quintil 2 (1 punto)	672	12,20%	2296	24,90%		1618	24,40%	1350	16,60%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	897	16,30%	2103	22,80%		1622	24,50%	1378	16,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	1311	23,80%	1580	17,10%		1104	16,70%	1787	22,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	2038	36,90%	906	9,81%		641	9,68%	2303	28,30%	
Componente: aceite de oliva[v], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1469	26,60%	1483	16,10%		426	6,43%	2526	31,10%	
Quintil 2 (1 punto)	663	12,00%	2288	24,80%		1755	26,50%	1196	14,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	705	12,80%	2246	24,30%		1822	27,50%	1129	13,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	991	18,00%	1960	21,20%		1487	22,40%	1464	18,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	1689	30,60%	1262	13,70%		1135	17,10%	1816	22,30%	
Componente: pescado azul[v], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	660	12,00%	2301	24,90%		1969	29,70%	992	12,20%	
Quintil 2 (1 punto)	745	13,50%	2197	23,80%		1576	23,80%	1366	16,80%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	981	17,80%	1970	21,30%		1250	18,90%	1701	20,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	1301	23,60%	1650	17,90%		1081	16,30%	1870	23,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	1830	33,20%	1121	12,10%		749	11,30%	2202	27,10%	
Componente: café y té[v], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1052	19,10%	1900	20,60%		1938	29,30%	1014	12,50%	

	Hombres N=5517		Mujeres N=9239		P-valor[a]	Granada N=6625		Gipuzkoa N=8131		P-valor[a]
Quintil 2 (2 puntos)	1437	26,00%	1518	16,40%		1270	19,20%	1685	20,70%	
Quintil 3 (3 puntos)	1352	24,50%	1912	20,70%		1390	21,00%	1874	23,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	923	16,70%	1715	18,60%		1046	15,80%	1592	19,60%	
Quintil 5 (5 puntos)	753	13,60%	2194	23,70%		981	14,80%	1966	24,20%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 1 (5 puntos)	2184	39,60%	767	8,30%		617	9,31%	2334	28,70%	
Quintil 2 (4 puntos)	1394	25,30%	1557	16,90%		904	13,60%	2047	25,20%	
Quintil 3 (3 puntos)	903	16,40%	2048	22,20%		1273	19,20%	1678	20,60%	
Quintil 4 (2 puntos)	596	10,80%	2355	25,50%		1754	26,50%	1197	14,70%	
Quintil 5 (1 punto)	440	7,98%	2512	27,20%		2077	31,40%	875	10,80%	
Componente: galletas y bollería[≠], g/día (terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 3 (0,5 puntos)	1520	27,60%	3399	36,80%		2525	38,10%	2394	29,40%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	1748	31,70%	3111	33,70%		1961	29,60%	2898	35,60%	
Tercil 1 (2,5 puntos)	2249	40,80%	2729	29,50%		2139	32,30%	2839	34,90%	
Componente: grasas y aceites[≠], g/día (mediana)					<0,001					<0,001
Menor de la mediana (5 puntos)	2620	47,50%	4767	51,60%		4221	63,70%	3166	38,90%	
Mayor de la mediana (1 punto)	2897	52,50%	4472	48,40%		2404	36,30%	4965	61,10%	
Componente: aperitivos y salsas[≠], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	1691	30,70%	1260	13,60%		758	11,40%	2193	27,00%	
Quintil 4 (1 punto)	1099	19,90%	1848	20,00%		1393	21,00%	1554	19,10%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	884	16,00%	2070	22,40%		1334	20,10%	1620	19,90%	
Quintil 2 (2 puntos)	209	3,79%	656	7,10%		565	8,53%	300	3,69%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	1634	29,60%	3405	36,90%		2575	38,90%	2464	30,30%	
Componente: cereales y productos derivados refinados[≠] , g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	2012	36,50%	939	10,20%		863	13,00%	2088	25,70%	
Quintil 4 (1 punto)	1374	24,90%	1576	17,10%		1188	17,90%	1762	21,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	909	16,50%	1958	21,20%		1373	20,70%	1494	18,40%	
Quintil 2 (2 puntos)	718	13,00%	2317	25,10%		1504	22,70%	1531	18,80%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	504	9,14%	2449	26,50%		1697	25,60%	1256	15,40%	
Componentes de estilos de vida del IBO ALIM-FEV										
Componente actividad física, METs/ día (categorías)[ɣ]					<0,001					<0,001
Sedentario/inactivo (1 punto)	1132	20,50%	4604	49,80%		3486	52,60%	2250	27,70%	
Moderadamente activo (3 puntos)	3174	57,50%	4246	46,00%		2705	40,80%	4715	58,00%	
Activo (5 puntos)	1211	22,00%	389	4,21%		434	6,55%	1166	14,30%	
Componente consumo de alcohol, g/día (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	338	6,13%	29	0,31%		27	0,41%	340	4,18%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	641	11,60%	325	3,52%		101	1,52%	865	10,60%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	1855	33,60%	486	5,26%		516	7,79%	1825	22,40%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	838	15,20%	1208	13,10%		681	10,30%	1365	16,80%	

	Hombres N=5517		Mujeres N=9239		P-valor[a]	Granada N=6625		Gipuzkoa N=8131		P-valor[a]
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	1845	33,40%	7191	77,80%		5300	80,00%	3736	45,90%	
Componente IMC, kg/m^2 (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	180	3,26%	852	9,22%		688	10,40%	344	4,23%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	1306	23,70%	2112	22,90%		1923	29,00%	1495	18,40%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	2006	36,40%	2135	23,10%		1793	27,10%	2348	28,90%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	1194	21,60%	1576	17,10%		1004	15,20%	1766	21,70%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	831	15,10%	2564	27,80%		1217	18,40%	2178	26,80%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]					<0,001					<0,001
>102 cm/hombres; >88 cm/mujeres (1 punto)	1814	32,90%	3927	42,50%		3229	48,70%	2512	30,90%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	3703	67,10%	5312	57,50%		3396	51,30%	5619	69,10%	
Componente hábito tabáquico (categorías)					<0,001					<0,001
No fumador (5 puntos)	1674	30,30%	6835	74,00%		4423	66,80%	4086	50,30%	
Exfumador (3 puntos)	1679	30,40%	942	10,20%		996	15,00%	1625	20,00%	
Fumador (1 punto)	2164	39,20%	1462	15,80%		1206	18,20%	2420	29,80%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)					<0,001					<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	296	5,37%	322	3,49%		170	2,57%	448	5,51%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	317	5,75%	292	3,16%		155	2,34%	454	5,58%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	485	8,79%	468	5,07%		270	4,08%	683	8,40%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	735	13,30%	769	8,32%		439	6,63%	1065	13,10%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	3684	66,80%	7388	80,00%		5591	84,40%	5481	67,40%	
Descripción de las puntuaciones y de la distribución según sexo y centro del IBO ALIM-FEV										
	Según sexo					**Según centro**				
IBO ALIM-FEV (puntuación total, continua)	50,2	6,03	50,2	6,08	0,944	49,5	6,03	50,7	6,03	<0,001
IBO ALIM-FEV (distribución según terciles)					0,286					<0,001
Tercil 1	1805	32,70%	3092	33,50%		2500	37,70%	2397	29,50%	
Tercil 2	2108	38,20%	3410	36,90%		2432	36,70%	3086	38,00%	
Tercil 3	1604	29,10%	2737	29,60%		1693	25,60%	2648	32,60%	

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos- Factores de los Estilos de vida (17 componentes, 11 componentes alimentos y 6 componentes de los Factores de los Estilos de Vida)

Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.

[γ]Componentes antioxidante

[≠]Componentes prooxidantes

Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.

[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Tabla 30. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida (IBO ALIM-FEV) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV (N=14.756)

	Tercil 1 (T1) N=4897		Tercil 2 (T2) N=5518		Tercil 3 (T3) N=4341		P-valor[a]
Edad (años)	51,2	8,1	49,6	8,13	48,1	7,86	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	2134	706	2056	637	1969	563	<0,001
Componentes dietéticos del IBO ALIM-FEV							
Componente: verduras y hortalizas[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1744	35,60%	949	17,20%	259	5,97%	
Quintil 2 (2 puntos)	1225	25,00%	1205	21,80%	521	12,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	928	19,00%	1224	22,20%	799	18,40%	
Quintil 4 (4 puntos)	649	13,30%	1154	20,90%	1148	26,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	351	7,17%	986	17,90%	1614	37,20%	
Componente: frutas y zumos[γ] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1574	32,10%	988	17,90%	390	8,98%	
Quintil 2 (2 puntos)	1263	25,80%	1160	21,00%	582	13,40%	
Quintil 3 (3 puntos)	890	18,20%	1206	21,90%	801	18,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	709	14,50%	1119	20,30%	1123	25,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	461	9,41%	1045	18,90%	1445	33,30%	
Componente: legumbres[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1205	24,60%	1028	18,60%	720	16,60%	
Quintil 2 (1 punto)	1131	23,10%	1069	19,40%	768	17,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1009	20,60%	1151	20,90%	840	19,40%	
Quintil 4 (2 puntos)	784	16,00%	1138	20,60%	969	22,30%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	768	15,70%	1132	20,50%	1044	24,00%	
Componente: aceite de oliva[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1454	29,70%	1014	18,40%	484	11,10%	
Quintil 2 (1 punto)	1264	25,80%	1131	20,50%	556	12,80%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	975	19,90%	1141	20,70%	835	19,20%	
Quintil 4 (2 puntos)	685	14,00%	1141	20,70%	1125	25,90%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	519	10,60%	1091	19,80%	1341	30,90%	
Componente: pescado azul[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1488	30,40%	1006	18,20%	467	10,80%	
Quintil 2 (1 punto)	1148	23,40%	1135	20,60%	659	15,20%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	875	17,90%	1189	21,50%	887	20,40%	
Quintil 4 (2 puntos)	789	16,10%	1132	20,50%	1030	23,70%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	597	12,20%	1056	19,10%	1298	29,90%	
Componente: café y té[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1495	30,50%	1006	18,20%	451	10,40%	
Quintil 2 (2 puntos)	1131	23,10%	1189	21,50%	635	14,60%	

	Tercil 1 (T1) N=4897		Tercil 2 (T2) N=5518		Tercil 3 (T3) N=4341		P-valor[a]
Quintil 3 (3 puntos)	1072	21,90%	1297	23,50%	895	20,60%	
Quintil 4 (4 puntos)	665	13,60%	1003	18,20%	970	22,30%	
Quintil 5 (5 puntos)	534	10,90%	1023	18,50%	1390	32,00%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (1 punto)	1397	28,50%	1075	19,50%	479	11,00%	
Quintil 4 (2 puntos)	1052	21,50%	1155	20,90%	744	17,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	889	18,20%	1180	21,40%	882	20,30%	
Quintil 2 (4 puntos)	781	15,90%	1133	20,50%	1037	23,90%	
Quintil 1 (5 puntos)	778	15,90%	975	17,70%	1199	27,60%	
Componente: galletas y bollería[≠], g/día (terciles)							<0,001
Tercil 3 (0,5 puntos)	1874	38,30%	1762	31,90%	1283	29,60%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	1566	32,00%	1906	34,50%	1387	32,00%	
Tercil 1 (2,5 puntos)	1457	29,80%	1850	33,50%	1671	38,50%	
Componente: grasas y aceites[≠], g/día (mediana)							<0,001
Menor de la mediana (5 puntos)	2280	46,60%	2747	49,80%	2360	54,40%	
Mayor de la mediana (1 punto)	2617	53,40%	2771	50,20%	1981	45,60%	
Componente: aperitivos y salsas[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	1359	27,80%	1098	19,90%	494	11,40%	
Quintil 4 (1 punto)	1064	21,70%	1169	21,20%	714	16,40%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	984	20,10%	1135	20,60%	835	19,20%	
Quintil 2 (2 puntos)	273	5,57%	319	5,78%	273	6,29%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	1217	24,90%	1797	32,60%	2025	46,60%	
Componente: cereales y productos derivados refinados[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	1353	27,60%	1106	20,00%	492	11,30%	
Quintil 4 (1 punto)	1127	23,00%	1107	20,10%	716	16,50%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	955	19,50%	1098	19,90%	814	18,80%	
Quintil 2 (2 puntos)	825	16,80%	1148	20,80%	1062	24,50%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	637	13,00%	1059	19,20%	1257	29,00%	
Componentes de estilos de vida del IBO ALIM-FEV							
Componente actividad física, METs/ día (categorías)[γ]							<0,001
Sedentario/inactivo (1 punto)	2566	52,40%	2115	38,30%	1055	24,30%	
Moderadamente activo (3 puntos)	2052	41,90%	2859	51,80%	2509	57,80%	
Activo (5 puntos)	279	5,70%	544	9,86%	777	17,90%	
Componente consumo de alcohol, g/día (categorías)[≠]							<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	249	5,08%	100	1,81%	18	0,41%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	495	10,10%	349	6,32%	122	2,81%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	871	17,80%	931	16,90%	539	12,40%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	578	11,80%	798	14,50%	670	15,40%	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	2704	55,20%	3340	60,50%	2992	68,90%	

	Tercil 1 (T1) N=4897		Tercil 2 (T2) N=5518		Tercil 3 (T3) N=4341		P-valor[a]
Componente IMC, kg/m^2 (categorías)[≠]							<0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	691	14,10%	286	5,18%	55	1,27%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	1830	37,40%	1204	21,80%	384	8,85%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	1372	28,00%	1619	29,30%	1150	26,50%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	515	10,50%	1092	19,80%	1163	26,80%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	489	9,99%	1317	23,90%	1589	36,60%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]							<0,001
>102 cm/hombres; >88 cm/mujeres (1 punto)	3369	68,80%	1894	34,30%	478	11,00%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	1528	31,20%	3624	65,70%	3863	89,00%	
Componente hábito tabáquico (categorías)							<0,001
Fumadores (1 punto)	3258	66,50%	3185	57,70%	2066	47,60%	
Exfumador (3 puntos)	667	13,60%	987	17,90%	967	22,30%	
No fumadores (5 puntos)	972	19,80%	1346	24,40%	1308	30,10%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)							<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	300	6,13%	233	4,22%	85	1,96%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	263	5,37%	209	3,79%	137	3,16%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	374	7,64%	363	6,58%	216	4,98%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	483	9,86%	594	10,80%	427	9,84%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	3477	71,00%	4119	74,60%	3476	80,10%	
Descripción de las puntuaciones según terciles de adhesión del IBO ALIM-FEV							
IBO ALIM-FEV (puntuaciones en cada tercil, continua)	43,5	3,11	50,5	1,7	57,3	2,94	<0,001

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos- Factores de los Estilos de Vida (17 componentes, 11 componentes dietéticos + 6 componentes Factores de los Estilos de Vida).
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[ν]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

IBO-ALIM (versión modificada del IBO ALIM-FEV)

En la **Tabla 29** se recogen las características del IBO-ALIM según sexo y centro de todos los componentes incluidos en este índice (11 componentes de alimentos), ya que estos componentes se comparten con el IBO ALIM-FEV. En la **Tabla 31** se muestra la descripción del IBO-ALIM categorizado en terciles. En la **Tabla 32** se muestra, además, la distribución en escala continua y en categorías (terciles) de estas versiones modificadas.

Como se ha descrito anteriormente, el análisis según sexo y centro (**Tabla 29**) mostró diferencias estadísticamente significativas de todos los componentes, entre hombres y mujeres, y entre ambos centros (p-valor <0,001).

En relación con el análisis descriptivo según la adhesión del IBO-ALIM en terciles **(Tabla 31),** en el T3 (más antioxidante) las mayores puntuaciones fueron dadas por la alta ingesta de los componentes (antioxidantes) de verduras, frutas-zumos, aceite de oliva, pescado azul, y al bajo consumo de los componentes (prooxidantes) de galletas y bollería, grasas y aceites, aperitivos y salsas. De hecho, más del 35% de los sujetos se clasificaron en el quintil de máxima puntación (tanto en los componentes antioxidantes (quintil 5, 5 puntos) como en los prooxidantes (quintil 1, puntos 5). Las puntuaciones medias del IBO-ALIM variaron de manera estadísticamente significativa (p-valor <0,001) según los terciles de 26,2, 31,4 y 36,3 puntos en T1, T2 y T3, respectivamente.

El análisis descriptivo de las distribuciones del IBO-ALIM en terciles/categorías y en escala continua según sexo y centro (**Tabla 32**) reveló que la puntuación media fue de 30,3 puntos en el caso de los hombres y de 30,8 puntos en el caso de las mujeres; esta diferencia en la puntación media del IBO-ALIM fue estadísticamente significativa (p-valor <0,001). En este índice, la mayor parte de los hombres (43,8%) se situaron en el tercil de menor adhesión (más prooxidante), mientras que el 39,1 % de las mujeres se clasificaron en el tercil 1. Esta diferencia en la distribución del IBO en terciles según sexo también fue estadísticamente significativa (p-valor 0,001). Según centro, la puntuación media de éste IBO ésta fue similar fue de 30,5 y 30,7 puntos, en Granada y Gipuzkoa, respectivamente, situándose en el tercil T1 (menos antioxidante) un 42,2% de los sujetos de EPIC-Granada y un 39,8% de los sujetos de EPIC-Gipuzkoa. Estas diferencias entre los centros fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,05).

Tabla 31. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-ALIM (N=14.756)

	Tercil 1 (T1) N=6033		Tercil 2 (T2) N=4713		Tercil 3 (T3) N=4010		P-valor[a]
Edad (años)	49,4	8,24	49,8	8,11	50	7,97	<0,001
Ingesta energética total (kcal/día)	2107	654	2051	659	1985	603	<0,001
Componentes alimentos del IBO-ALIM							
Componente: verduras y hortalizas[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2197	36,40%	602	12,80%	153	3,82%	
Quintil 2 (2 puntos)	1623	26,90%	965	20,50%	363	9,05%	
Quintil 3 (3 puntos)	1157	19,20%	1141	24,20%	653	16,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	720	11,90%	1106	23,50%	1125	28,10%	
Quintil 5 (5 puntos)	336	5,57%	899	19,10%	1716	42,80%	
Componente: frutas y zumos[γ] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	2022	33,50%	703	14,90%	227	5,66%	
Quintil 2 (2 puntos)	1590	26,40%	943	20,00%	472	11,80%	
Quintil 3 (3 puntos)	1100	18,20%	1074	22,80%	723	18,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	815	13,50%	1059	22,50%	1077	26,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	506	8,39%	934	19,80%	1511	37,70%	
Componente: legumbres[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1516	25,10%	866	18,40%	571	14,20%	
Quintil 2 (1 punto)	1389	23,00%	926	19,60%	653	16,30%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1224	20,30%	954	20,20%	822	20,50%	
Quintil 4 (2 puntos)	994	16,50%	939	19,90%	958	23,90%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	910	15,10%	1028	21,80%	1006	25,10%	
Componente: aceite de oliva[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1811	30,00%	812	17,20%	329	8,20%	
Quintil 2 (1 punto)	1661	27,50%	861	18,30%	429	10,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1215	20,10%	994	21,10%	742	18,50%	
Quintil 4 (2 puntos)	836	13,90%	1037	22,00%	1078	26,90%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	510	8,45%	1009	21,40%	1432	35,70%	
Componente: pescado azul[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	1843	30,50%	787	16,70%	331	8,25%	
Quintil 2 (1 punto)	1478	24,50%	940	19,90%	524	13,10%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1176	19,50%	1022	21,70%	753	18,80%	
Quintil 4 (2 puntos)	914	15,20%	1023	21,70%	1014	25,30%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	622	10,30%	941	20,00%	1388	34,60%	
Componente: café y té[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	1673	27,70%	839	17,80%	440	11,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	1457	24,20%	920	19,50%	578	14,40%	
Quintil 3 (3 puntos)	1378	22,80%	1076	22,80%	810	20,20%	
Quintil 4 (4 puntos)	857	14,20%	900	19,10%	881	22,00%	
Quintil 5 (5 puntos)	668	11,10%	978	20,80%	1301	32,40%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (1 punto)	1684	27,90%	832	17,70%	435	10,80%	
Quintil 4 (2 puntos)	1389	23,00%	944	20,00%	618	15,40%	
Quintil 3 (3 puntos)	1155	19,10%	1014	21,50%	782	19,50%	

	Tercil 1 (T1) N=6033		Tercil 2 (T2) N=4713		Tercil 3 (T3) N=4010		P-valor[a]
Quintil 2 (4 puntos)	997	16,50%	965	20,50%	989	24,70%	
Quintil 1 (5 puntos)	808	13,40%	958	20,30%	1186	29,60%	
Componente: galletas y bollería[≠], g/día (terciles)							<0,001
Tercil 3 (0,5 puntos)	2358	39,10%	1523	32,30%	1038	25,90%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	2028	33,60%	1557	33,00%	1274	31,80%	
Tercil 1 (2,5 puntos)	1647	27,30%	1633	34,60%	1698	42,30%	
Componente: grasas y aceites[≠], g/día (mediana)							<0,001
Menor de la mediana (5 puntos)	2717	45,00%	2415	51,20%	2255	56,20%	
Mayor de la mediana (1 punto)	3316	55,00%	2298	48,80%	1755	43,80%	
Componente: aperitivos y salsas[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	1772	29,40%	832	17,70%	347	8,65%	
Quintil 4 (1 punto)	1494	24,80%	930	19,70%	523	13,00%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1261	20,90%	1008	21,40%	685	17,10%	
Quintil 2 (2 puntos)	304	5,04%	288	6,11%	273	6,81%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	1202	19,90%	1655	35,10%	2182	54,40%	
Componente: cereales y productos derivados refinados[≠], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	1660	27,50%	864	18,30%	427	10,60%	
Quintil 4 (1 punto)	1392	23,10%	945	20,10%	613	15,30%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	1204	20,00%	953	20,20%	710	17,70%	
Quintil 2 (2 puntos)	1013	16,80%	980	20,80%	1042	26,00%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	764	12,70%	971	20,60%	1218	30,40%	
Descripción de las puntuaciones por terciles de adhesión al IBO-ALIM							
IBO-ALIM (puntuaciones en cada tercil, continua)	26,2	2,5	31,4	1,11	36,3	2,23	<0,001

IBO-ALIM: Índice de Balance Oxidativos-alimentos (11 componentes de alimentos).
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[∨]Componentes antioxidantes.
[≠]Componentes prooxidantes.
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Tabla 32. Análisis descriptivo de las puntuaciones total y de la distribución en terciles de los IBO basados en alimentos desarrollados en la cohorte Granada-Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO ALIM-FEV e IBO ALIM) (N=14.756)

	Según sexo					Según centro				
	Hombres		Mujeres			Granada		Gipuzkoa		
	N o media	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**P-valor[a]**	**N o media**	**% o DE**	**N o media**	**% o DE**	**P-valor[a]**
IBO ALIM-FEV (puntuación total, continua)	50,2	6,03	50,2	6,08	0,944	49,5	6,03	50,7	6,03	<0,001
IBO ALIM-FEV (distribución según terciles)					0,286					<0,001
Tercil 1	1805	32,70%	3092	33,50%		2500	37,70%	2397	29,50%	
Tercil 2	2108	38,20%	3410	36,90%		2432	36,70%	3086	38,00%	
Tercil 3	1604	29,10%	2737	29,60%		1693	25,60%	2648	32,60%	
IBO-ALIM (puntuación total, continua)	30,3	4,69	30,8	4,6	<0,001	30,5	4,58	30,7	4,68	0,006
IBO-ALIM (distribución según terciles)					<0,001					<0,001
Tercil 1	2419	43,80%	3614	39,10%		2795	42,20%	3238	39,80%	
Tercil 2	1718	31,10%	2995	32,40%		2105	31,80%	2608	32,10%	
Tercil 3	1380	25,00%	2630	28,50%		1725	26,00%	2285	28,10%	

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos Factores de los Estilos de Vida (17 componentes, 11 componentes dietéticos + 6 componentes Factores de los Estilos de Vida).
IBO-ALIM: Índice de Balance Oxidativo Alimentos (11 componentes, 11 alimentos).
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi-cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

5.5.3 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y sus versiones modificadas en un submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa

Las **Tablas 33-41** recogen los resultados encontrados relativos a los análisis descriptivos del IBO TRA-DIE y sus versiones modificadas (IBO-DIE e IBO-FEV) en un submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa (n=210) con medidas de biomarcadores.

Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)

El análisis descriptivo del IBO TRA-DIE según sexo y centro se muestra en la **Tabla 33**. Las mujeres representaron el 70% de la muestra (n=147). La mediana de la edad de las mujeres fue de 46,3 años y la de los hombres de 51,9 años (p-valor <0,001). Respecto a las características dietéticas y de los estilos de vida, se observaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo en todos los factores evaluados (p-valor <0,01), excepto en la ingesta de vitamina C y β-caroteno. La puntuación total en el IBO-TRA-DIE de los hombres refleja la mayor ingesta de alimentos relacionados con los componentes antioxidantes de la dieta y menores puntuaciones en los componentes de los FEV, debido a un mayor consumo de alcohol y tabaco (39,7% de los hombres y 71,4% de las mujeres eran no fumadores). A pesar de que se encontraron diferencias en las medidas antropométricas de IMC y circunferencia de cintura, al categorizar estas medidas como componentes, sólo se observaron diferencias significativas en las puntuaciones entre hombres y mujeres para el IMC (p-valor=0,017). Fueron también significativamente diferentes las puntuaciones en el componente de ingesta excesiva de energía

entre hombres (5% en categoría de 5 puntos) y mujeres (26,5% en categoría de 5 puntos) (p-valor<0,001). Las puntuaciones de éste IBO fueron muy similares entre hombres y mujeres (44 puntos y 46 puntos, respectivamente, p-valor=0,513). Además, aproximadamente el 32% de los hombres y mujeres se clasificaron en el T3 del IBO.

En el análisis según centro, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en características como el IMC (27,7 kg/m^2 en Granada respecto a 26,6 kg/m^2 en Gipuzkoa, p valor= 0,041), y en el ratio cintura/cadera (0,83 en Granada respecto a 0,87 en Gipuzkoa, p-valor=0,002), así como en la ingesta energética (1633 kcal/día en Granada respecto a 2178 kcal/día en Gipuzkoa, p-valor <0,001). Consecuentemente, la ingesta de β-caroteno, vitamina E, hierro y hierro hemo fue más elevada en la cohorte Gipuzkoa, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,01). Con respecto a los FEV, la proporción de población no fumadora fue más elevada en la cohorte de Granada 71,4% en comparación con la de Gipuzkoa 50,5% (p-valor=0,003).

La puntuación total del índice para ambos submuestras, Granada y Gipuzkoa fue la misma 46 puntos (p-valor=0,679). La puntuación del índice de la población de Granada se caracterizó por menores puntuaciones en los componentes de β-caroteno, vitamina E, hierro hemo y métodos de CAT, con diferencias estadísticamente significativas para el hierro y para la vitamina E, con respecto a la puntación de EPIC-Gipuzkoa (p-valor <0,01). Los sujetos de Granada fueron más sedentarios (50,5% de los sujetos frente al 23,8% de EPIC-Gipuzkoa) menos consumidores de alcohol (84,8% clasificados en la categoría de menor consumo frente al 47,6% de Gipuzkoa, p-valor <0,001) y de tabaco (73,3% en Granada fueron clasificados como no fumadores). Los terciles de adhesión no mostraron diferencias estadísticamente entre los centros (p valor=0,591). El 37,1% de la cohorte de Granada se clasificaron en el T1 (menos antioxidante) y el 34,3% de Gipuzkoa en el T3.

En la **Tabla 34**, se recoge un análisis más detallado del IBO TRA-DIE según los terciles de adhesión al mismo. El T3 (más antioxidante) se caracterizó por mayores puntuaciones para la vitamina C (44,10% en el Q5), β-caroteno (41,2%, Q5) y métodos de CAT (TRAP, 41,2% en el Q5 y FRAP, 32,40% Q5). De hecho, la ingesta de estos componentes aumentó entre el T1 y el T3, con diferencias estadísticamente significativas en la ingesta media entre los terciles. En cambio, la ingesta media de hierro no varió significativamente entre los terciles. Relativo a los FEV, este grupo (T3) mostró una mayor proporción de sujetos con bajo consumo de tabaco (categoría de no fumadores, 72,1%), si bien las diferencias entre los terciles en la proporción de fumadores y no fumadores no fueron estadísticamente significativas (p-valor=0.191). En el T3 también se encontró una mayor proporción de sujetos con IMC en normopeso (44,7%) y con una circunferencia de cintura protectora (89,7%), p-valor <0,001.

La media de puntuación en el T1 (tercil menos antioxidante) fue de 39 puntos, en el T2 de 46 puntos y en el T3 (más antioxidante) 54 puntos (p valor <0,001).

Tabla 33. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (n=210)

	Hombres n=63		Mujeres n=147			Granada n=105		Gipuzkoa n=105		
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]
Edad (años)	51,9	46,6;57,1	46,3	39,9;53,1	0,001	50	40,1;58,7	48	41,9;52,8	0,417
IMC (kg/m^2)	28	25,9;30,7	26,4	24,2;30,2	0,042	27,7	25,1;31,4	26,6	24,3;29,2	0,041
Circunferencia cintura (cm)	99,5	93,5;106	84,7	76,5;91,0	<0,001	89	81,0;96,4	90,3	78,1;99,0	0,821
Ratio cintura/ cadera	0,96	0,93;0,98	0,82	0,77;0,85	<0,001	0,83	0,80;0,87	0,87	0,80;0,94	0,002
Características dietéticas y estilos de vida										
Ingesta energética (kcal/ día)	2432	2175;2934	1712	1421;1999	<0,001	1633	1406;1956	2178	1834;2591	<0,001
Vitamina C (mg/ día)	137	93,1;184	124	81,0;165	0,189	124	83,7;170	134	87,5;172	0,569
β caroteno (µg/ día)	2205	1486;3770	1970	1325;2905	0,258	1829	1301;2441	2272	1465;3769	0,005
Vitamina E (mg/ día)	13,2	10,9;17,7	9,75	7,46;13,5	<0,001	9,03	7,11;11,5	13,4	9,66;17,6	<0,001
Hierro (mg/ día)	18,6	16,2;22,0	12,1	9,75;15,3	<0,001	11,7	9,52;14,3	16,8	13,0;19,6	<0,001
Hierro hemo (mg/día)	1,97	1,44;2,44	1,15	0,71;1,61	<0,001	1,01	0,63;1,53	1,77	1,19;2,30	<0,001
Consumo de alcohol (g/ día)	20	6,54;40,0	0,19	0,00;3,34	<0,001	0,08	0,00;2,26	9,32	1,39;23,1	<0,001
PAC score (28, 28)	11	0,50;17,5	3	11,00;4,00	<0,001	3	11,00;5,00	3	6,00;13,0	0,001
Hábito tabáquico					<0,001					0,003
No fumadores	25	39,70%	105	71,40%		77	73,30%	53	50,50%	
Exfumadores	19	30,20%	15	10,20%		11	10,50%	23	21,90%	
Fumadores	19	30,20%	26	17,70%		17	16,20%	28	26,70%	
Componentes dietéticos del IBO TRA-DIE										
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)[γ]					0,349					0,917
Quintil 1 (1 punto)	8	12,70%	34	23,10%		23	21,90%	19	18,10%	
Quintil 2 (2 puntos)	16	25,40%	26	17,70%		20	19,00%	22	21,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	11	17,50%	31	21,10%		22	21,00%	20	19,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		19	18,10%	23	21,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		21	20,00%	21	20,00%	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)[γ]					0,197					0,046
Quintil 1 (1 punto)	10	15,90%	32	21,80%		24	22,90%	18	17,10%	
Quintil 2 (2 puntos)	15	23,80%	27	18,40%		24	22,90%	18	17,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		25	23,80%	17	16,20%	
Quintil 4 (4 puntos)	13	20,60%	29	19,70%		19	18,10%	23	21,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	17	27,00%	25	17,00%		13	12,40%	29	27,60%	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)[γ]					<0,001					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	7	11,10%	35	23,80%		32	30,50%	10	9,52%	
Quintil 2 (2 puntos)	5	7,94%	37	25,20%		25	23,80%	17	16,20%	

	Hombres n=63		Mujeres n=147			Granada n=105		Gipuzkoa n=105		
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]
Quintil 3 (3 puntos)	13	20,60%	29	19,70%		23	21,90%	19	18,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	16	25,40%	26	17,70%		16	15,20%	26	24,80%	
Quintil 5 (5 puntos)	22	34,90%	20	13,60%		9	8,57%	33	31,40%	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)≠					<0,001					<0,001
Quintil 5 (1 punto)	3	4,76%	39	26,50%		36	34,30%	6	5,71%	
Quintil 4 (2 puntos)	5	7,94%	37	25,20%		25	23,80%	17	16,20%	
Quintil 3 (3 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 2 (4 puntos)	16	25,40%	26	17,70%		13	12,40%	29	27,60%	
Quintil 1 (5 puntos)	27	42,90%	15	10,20%		10	9,52%	32	30,50%	
Componente AGP, g/ día (quintiles)≠					<0,001					<0,001
Quintil 5 (1 punto)	20	31,70%	22	15,00%		3	2,86	39	37,14%	
Quintil 4 (2 puntos)	18	28,60%	24	16,30%		24	22,9	18	17,14%	
Quintil 3 (3 puntos)	15	23,80%	27	18,40%		20	19,0	22	20,95%	
Quintil 2 (4 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		26	24,8	16	15,24%	
Quintil 1 (5 puntos)	2	3,17%	40	27,20%		32	30,5	10	9,52%	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)ᵞ					0,062					0,46
Quintil 1 (1 punto)	12	19,00%	30	20,40%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		23	21,90%	19	18,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	11	17,50%	31	21,10%		24	22,90%	18	17,10%	
Quintil 5 (5 puntos)	20	31,70%	22	15,00%		16	15,20%	26	24,80%	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)ᵞ					0,004					0,357
Quintil 1 (1 punto)	16	25,40%	26	17,70%		19	18,10%	23	21,90%	
Quintil 2 (2 puntos)	10	15,90%	32	21,80%		26	24,80%	16	15,20%	
Quintil 3 (3 puntos)	7	11,10%	35	23,80%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	9	14,30%	33	22,40%		22	21,00%	20	19,00%	
Quintil 5 (5 puntos)	21	33,30%	21	14,30%		17	16,20%	25	23,80%	
Componentes de estilos de vida del IBO TRA-DIE										
Componente actividad física (categorías) ᵞ					<0,001					<0,001
Sedentario/inactivo (1 punto)	5	7,94%	73	49,70%		53	50,50%	25	23,80%	
Moderadamente activo (3 puntos)	43	68,30%	66	44,90%		44	41,90%	65	61,90%	
Activo (5 puntos)	15	23,80%	8	5,44%		8	7,62%	15	14,30%	
Componente consumo de alcohol (categorías)≠					<0,001					<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	6	9,52%	0	0,00%		1	0,95%	5	4,76%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	6	9,52%	5	3,40%		3	2,86%	8	7,62%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	20	31,70%	7	4,76%		6	5,71%	21	20,00%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	9	14,30%	18	12,20%		6	5,71%	21	20,00%	

	Hombres n=63		Mujeres n=147			Granada n=105		Gipuzkoa n=105		
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	22	34,90%	117	79,60%		89	84,80%	50	47,60%	
Componente IMC (categorías)[≠]					0,017					0,161
≥35 kg/m^2 (1 punto)	2	3,17%	13	8,84%		10	9,52%	5	4,76%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	17	27,00%	28	19,00%		28	26,70%	17	16,20%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	20	31,70%	28	19,00%		22	21,00%	26	24,80%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	15	23,80%	31	21,10%		22	21,00%	24	22,90%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	9	14,30%	47	32,00%		23	21,90%	33	31,40%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]					0,781					0,066
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	26	41,30%	56	38,10%		48	45,70%	34	32,40%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	37	58,70%	91	61,90%		57	54,30%	71	67,60%	
Componente hábito tabáquico (categorías)					<0,001					0,003
Fumador (1 punto)	25	39,70%	105	71,40%		77	73,30%	53	50,50%	
Exfumador (3 puntos)	19	30,20%	15	10,20%		11	10,50%	23	21,90%	
No fumador (5 puntos)	19	30,20%	26	17,70%		17	16,20%	28	26,70%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)					<0,001					<0,001
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	27	42,90%	15	10,20%		10	9,52%	32	30,50%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	16	25,40%	26	17,70%		13	12,40%	29	27,60%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		21	20,00%	21	20,00%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	5	7,94%	37	25,20%		25	23,80%	17	16,20%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	3	4,76%	39	26,50%		36	34,30%	6	5,71%	
Descripción de la puntuación y de la distribución del IBO TRA-DIE										
	Según sexo					**Según centro**				
IBO TRA-DIE (puntuación total, variable continua)	40,5;51,0	46	40,5;51,5		0,513	46	40,0;50,0	46	41,0;52,0	0,679
IBO TRA-DIE (distribución en terciles)					0,436					0,591
Tercil 1 (T1)	25	39,70%	46	31,30%		39	37,10%	32	30,50%	
Tercil 2 (T2)	18	28,60%	53	36,10%		34	32,40%	37	35,20%	
Tercil 3 (T3)	20	31,70%	48	32,70%		32	30,50%	36	34,30%	

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida. Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.

[ν]Componentes antioxidantes

[≠]Componentes prooxidantes

Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango interquartilico.

[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t Student o U Mann-Whitney (variables continuas), según la distribución de la variable.

Abreviaturas: TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score AGP: ácidos grasos polinsaturados

Tabla 34. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (n=210)

	Tercil 1 (T1) n=71		**Tercil 2 (T2) n=71**		**Tercil 3 (T3) n=68**		**P-valor[a]**
	Mediana	Q^1-Q^3	Mediana	Q^1-Q^3	Mediana	Q^1-Q^3	
Características dietéticas y estilos de estilos de vida							
Edad (años)	49	42,0;56,7	50	42,0;54,5	47,2	40,0;55,4	0,490
IMC (kg/m^2)	29,2	26,0;32,0	26,6	25,2;30,9	25,5	23,2;27,9	<0,001
Circunferencia cintura (cm)	95,5	86,2;103	90	80,2;96,4	83,8	74,9;91,4	<0,001
Ratio cintura/ cadera	0,87	0,82;0,94	0,84	0,80;0,88	0,81	0,77;0,90	0,001
Ingesta energética (kcal/ día)	1877	1572;2328	1866	1562;2289	1874	1517;2304	0,933
Vitamina C (mg/ día)	90,2	60,9;117	131	92,6;161	183	132;224	<0,001
β caroteno (µg/ día)	1307	922;2215	1891	1578;2787	2976	2106;4295	<0,001
Vitamina E (mg/ día)	9,61	6,94;14,8	10,6	7,63;13,9	12,4	9,89;16,1	0,004
Hierro (mg/ día)	13,3	9,92;17,4	13,5	10,6 18,1	14,7	11,5 18,3	0,630
Hierro hemo (mg/día)	1,63	0,89;2,26	1,41	0,97;2,00	1,12	0,75;1,51	0,003
Consumo de alcohol (g/ día)	1,43	0,05;12,3	3,03	0,00;14,7	1,38	0,00;10,4	0,708
PAC score (28, 28)	10	19,00; 3,00	1	5,00;9,50	7,5	0,75;16,0	<0,001
Hábito tabáquico	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**P-valor[a]**
No fumadores	37	52,10	45	63,40	48	70,60	0,210
Exfumadores	14	19,70	11	15,50	9	13,20	
Fumadores	20	28,20	15	21,10	10	14,70	
Componentes dietéticos del IBO TRA-DIE							
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)[γ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	29	40,80%	9	12,70%	4	5,88%	
Quintil 2 (2 puntos)	21	29,60%	15	21,10%	6	8,82%	
Quintil 3 (3 puntos)	13	18,30%	18	25,40%	11	16,20%	
Quintil 4 (4 puntos)	4	5,63%	21	29,60%	17	25,00%	
Quintil 5 (5 puntos)	4	5,63%	8	11,30%	30	44,10%	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)[γ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	31	43,70%	8	11,30%	3	4,41%	
Quintil 2 (2 puntos)	16	22,50%	20	28,20%	6	8,82%	
Quintil 3 (3 puntos)	9	12,70%	17	23,90%	16	23,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	13	18,30%	14	19,70%	15	22,10%	
Quintil 5 (5 puntos)	2	2,82%	12	16,90%	28	41,20%	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)[γ]							0,035
Quintil 1 (1 punto)	21	29,60%	14	19,70%	7	10,30%	
Quintil 2 (2 puntos)	16	22,50%	17	23,90%	9	13,20%	
Quintil 3 (3 puntos)	9	12,70%	17	23,90%	16	23,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	14	19,70%	10	14,10%	18	26,50%	

	Tercil 1 (T1) n=71		Tercil 2 (T2) n=71		Tercil 3 (T3) n=68		P-valor[a]
Quintil 5 (5 puntos)	11	15,50%	13	18,30%	18	26,50%	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)[≠]							0,009
Quintil 5 (1 punto)	14	19,70%	12	16,90%	16	23,50%	
Quintil 4 (2 puntos)	10	14,10%	11	15,50%	21	30,90%	
Quintil 3 (3 puntos)	9	12,70%	17	23,90%	16	23,50%	
Quintil 2 (4 puntos)	16	22,50%	17	23,90%	9	13,20%	
Quintil 1 (5 puntos)	22	31,00%	14	19,70%	6	8,82%	
Componente AGP, g/ día (quintiles)[≠]							0,411
Quintil 5 (1 punto)	19	26,8	13	18,3	10	14,7	
Quintil 4 (2 puntos)	14	19,7	13	18,3	15	22,1	
Quintil 3 (3 puntos)	10	14,1	14	19,7	18	26,5	
Quintil 2 (4 puntos)	17	23,9	15	21,1	10	14,7	
Quintil 1 (5 puntos)	11	15,5	16	22,5	15	22,1	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	34	47,90%	7	9,86%	1	1,47%	
Quintil 2 (2 puntos)	25	35,20%	14	19,70%	3	4,41%	
Quintil 3 (3 puntos)	7	9,86%	18	25,40%	17	25,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	3	4,23%	20	28,20%	19	27,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	2	2,82%	12	16,90%	28	41,20%	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	33	46,50%	7	9,86%	2	2,94%	
Quintil 2 (2 puntos)	24	33,80%	13	18,30%	5	7,35%	
Quintil 3 (3 puntos)	8	11,30%	21	29,60%	13	19,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	4	5,63%	16	22,50%	22	32,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	2	2,82%	14	19,70%	26	38,20%	
Componentes de estilos de vida del IBO TRA-DIE Original							
Componente actividad física (categorias) [ɣ]							0,184
Sedentario/inactivo (1 punto)	24	33,80%	34	47,90%	20	29,40%	
Moderadamente activo (3 puntos)	40	56,30%	29	40,80%	40	58,80%	
Activo (5 puntos)	7	9,86%	8	11,30%	8	11,80%	
Componente consumo de alcohol (categorías)[≠]							0,566
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	2	2,82%	4	5,63%	0	0,00%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	5	7,04%	3	4,23%	3	4,41%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	8	11,30%	10	14,10%	9	13,20%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	6	8,45%	10	14,10%	11	16,20%	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	50	70,40%	44	62,00%	45	66,20%	
Componente IMC (categorías)[≠]							0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	10	14,10%	5	7,04%	0	0,00%	

	Tercil 1 (T1) n=71		Tercil 2 (T2) n=71		Tercil 3 (T3) n=68		P-valor[a]
<35 kg/m^2 (2 puntos)	23	32,40%	15	21,10%	7	10,30%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	16	22,50%	15	21,10%	17	25,00%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	11	15,50%	21	29,60%	14	20,60%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	11	15,50%	15	21,10%	30	44,10%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)[≠]							<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	44	62,00%	31	43,70%	7	10,30%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	27	38,00%	40	56,30%	61	89,70%	
Componente hábito tabáquico (categorías)							0,191
Fumador (1 punto)	20	28,20%	15	21,10%	10	14,70%	
Exfumador (3 puntos)	14	19,70%	11	15,50%	9	13,20%	
No fumador (5 puntos)	37	52,10%	45	63,40%	49	72,10%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)							0,009
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	22	31,00%	14	19,70%	6	8,82%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	16	22,50%	17	23,90%	9	13,20%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	9	12,70%	17	23,90%	16	23,50%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	10	14,10%	11	15,50%	21	30,90%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	14	19,70%	12	16,90%	16	23,50%	
Descripción de las puntuación según terciles del IBO TRA-DIE							
IBO-TRA-DIE (puntuación total, variable continua)	15,8	1,68	20,7	1,09	24,1	1,1	<0,001

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo-Tradicional-Dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida. Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[γ]Componentes antioxidante
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.
Abreviaturas: TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power PAC Score: Polyphenol Antioxidant Content Score AGP: ácidos grasos poliinsaturados
Hábito tabáquico, un dato perdido en el tercil 3.

IBO-DIE e IBO-FEV (versiones modificadas del IBO TRA-DIE)

Las características de la versión modificada del IBO TRA-DIE, índice IBO-DIE (sin factores de los estilos de vida) corresponde sólo a los 6 componentes dietéticos incluidos en el IBO TRA-DIE. En este apartado se muestran según sexo y centro para la submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa (n=210) (**Tabla 33)**. En la **Tabla 35** se muestran las características del IBO-DIE según terciles de adhesión.

En el análisis según sexo (**Tabla 33**), en la puntuación obtenida por las mujeres contribuyeron las altas puntuaciones de los componentes prooxidantes (AGP y hierro hemo), así como las puntuaciones de todos los componentes antioxidantes (vitaminas y CAT), que fueron en general, más bajas que las de los hombres. Las puntuaciones de este índice fueron de 24,5 puntos en hombres y de 23,7 puntos en mujeres, diferencias que no alcanzaron la significación estadística (p-valor=0,341), **Tabla 37**. Según terciles, los hombres y mujeres también se clasificaron de manera similar (34.9% y 29.3% de hombres y mujeres, respectivamente, en el T3, p-valor=0,689).

En el análisis según centro como se ha descrito anteriormente, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los componentes de β caroteno, vitamina E, PAC score, AGP y hierro hemo (p valor <0,001, **Tabla 33**).

En la **Tabla 35**, se muestran las características del IBO-DIE según terciles de adhesión. El T3 en comparación con el T1 y T2 se caracterizó por altas puntuaciones en los quintiles de ingesta de los componentes antioxidantes: vitamina C (47,7% en el Q5, p-valor <0,001), β-caroteno (49,2% en el Q5, p-valor <0,001), CAT (TRAP 44,6% en el Q5, p-valor <0,001; FRAP 47,7% en el Q5, p-valor <0,001) y PAC score (41,5% en el Q5, p-valor <0,001). En el T1, los sujetos presentaron como media 21,1 puntos; 23,3 puntos en el T2 y en el T3 una media de 27,6 puntos, siendo esas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,001).

Tabla 35. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-DIE (n=210)

	Tercil 1 (T1) n=70		Tercil 2 (T2) n=75		Tercil 3 (T3) n=65		P-valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Edad (años)	48,4	8,53	47,7	8,28	50,8	8,69	0,084
Ingesta energética total (kcal/ día)	1904	501	1977	694	2050	578	0,367
Componentes dietéticos del IBO-DIE							
Componente vitamina C, mg/día (quintiles)γ							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	33	47,10%	8	10,70%	1	1,54%	
Quintil 2 (2 puntos)	21	30,00%	13	17,30%	8	12,30%	
Quintil 3 (3 puntos)	10	14,30%	28	37,30%	4	6,15%	
Quintil 4 (4 puntos)	6	8,57%	15	20,00%	21	32,30%	
Quintil 5 (5 puntos)	0	0,00%	11	14,70%	31	47,70%	
Componente β-caroteno, µg/ día (quintiles)γ							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	32	45,70%	9	12,00%	1	1,54%	
Quintil 2 (2 puntos)	15	21,40%	21	28,00%	6	9,23%	
Quintil 3 (3 puntos)	10	14,30%	20	26,70%	12	18,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	12	17,10%	16	21,30%	14	21,50%	
Quintil 5 (5 puntos)	1	1,43%	9	12,00%	32	49,20%	
Componente vitamina E, mg/ día (quintiles)γ							0,008
Quintil 1 (1 punto)	21	30,00%	17	22,70%	4	6,15%	
Quintil 2 (2 puntos)	16	22,90%	17	22,70%	9	13,80%	
Quintil 3 (3 puntos)	11	15,70%	17	22,70%	14	21,50%	
Quintil 4 (4 puntos)	11	15,70%	12	16,00%	19	29,20%	
Quintil 5 (5 puntos)	11	15,70%	12	16,00%	19	29,20%	
Componente TRAP, mmol equivalentes de trolox/día (quintiles)γ							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	33	47,10%	9	12,00%	0	0,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	27	38,60%	14	18,70%	1	1,54%	
Quintil 3 (3 puntos)	7	10,00%	22	29,30%	13	20,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	3	4,29%	17	22,70%	22	33,80%	
Quintil 5 (5 puntos)	0	0,00%	13	17,30%	29	44,60%	
Componente FRAP, mmol hierro/día (quintiles)γ							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	37	52,90%	5	6,67%	0	0,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	27	38,60%	13	17,30%	2	3,08%	

	Tercil 1 (T1) n=70		Tercil 2 (T2) n=75		Tercil 3 (T3) n=65		P-valor[a]
Quintil 3 (3 puntos)	5	7,14%	29	38,70%	8	12,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	1	1,43%	17	22,70%	24	36,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	0	0,00%	11	14,70%	31	47,70%	
Componente PAC score, 28 a 28 (quintiles)[ɣ]							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	38	54,30%	6	8,00%	0	0,00%	
Quintil 2 (2 puntos)	21	30,00%	24	32,00%	3	4,62%	
Quintil 3 (3 puntos)	7	10,00%	20	26,70%	10	15,40%	
Quintil 4 (4 puntos)	4	5,71%	15	20,00%	25	38,50%	
Quintil 5 (5 puntos)	0	0,00%	10	13,30%	27	41,50%	
Componente AGP, g/ día (quintiles)[≠]							0,786
Quintil 5 (1 punto)	17	24,30%	14	18,70%	11	16,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	15	21,40%	13	17,30%	14	21,50%	
Quintil 3 (3 puntos)	10	14,30%	16	21,30%	16	24,60%	
Quintil 2 (4 puntos)	16	22,90%	14	18,70%	12	18,50%	
Quintil 1 (5 puntos)	12	17,10%	18	24,00%	12	18,50%	
Componente hierro hemo, mg/ día (quintiles)[≠]							0,168
Quintil 1 (5 puntos)	20	28,60%	16	21,30%	6	9,23%	
Quintil 2 (4 puntos)	16	22,90%	13	17,30%	13	20,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	10	14,30%	17	22,70%	15	23,10%	
Quintil 4 (2 puntos)	11	15,70%	13	17,30%	18	27,70%	
Quintil 5 (1 punto)	13	18,60%	16	21,30%	13	20,00%	
Componentes de estilos de vida según los terciles de adhesión al IBO-DIE							
IBO-DIE (puntuación total, continua)	**Puntuación**	**DE**	**Puntuación**	**DE**	**Puntuación**	**DE**	**P-valor[a]**
	21,1	5,28	23,3	5,95	27,6	4,59	<0,001

IBO-DIE: Índice de Balance Oxidativo Dietético (8 componentes dietéticos)
estilos de vida. Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[ɣ]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas (variables continuas), según la distribución de la variable.

Las **Tablas 33** y **36** muestran las características del IBO-FEV, que incluye como componentes sólo los estilos de vida (6 componentes se comparten con la versión original, IBO TRA-DIE) en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa, n=210). Como se ha descrito previamente, en los análisis descriptivos según sexo (**Tabla 33**), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes entre los hombres y las mujeres (p-valor <0,001), excepto para la circunferencia de la cintura y la diferencia entre la ingesta energética estimada y los requerimientos energéticos.

Según terciles (**Tabla 36**), la distribución de los componentes varió significativamente entre los terciles (p-valor<0,05) excepto en el componente de ingesta excesiva de energía (p-valor=0.237). Entre los terciles la puntuación varió significativamente (p-valor<0,001) de 26,6 puntos en T1, 31,3 puntos en T2 y 36,1 puntos en T3.

En relación con el IBO-FEV categorizado en terciles según sexo (**Tabla 37**), el 47,6% de los hombres se clasificaron en el T1 (menos antioxidante) frente al 38% de las mujeres que se clasificaron en el T2, no alcanzando estas diferencias la significación estadística (p-valor= 0,097). La puntuación total del IBO-FEV en escala continua para los hombres fue de 20,9 puntos y en las mujeres de 22,4 puntos, siendo estás diferencias estadísticamente significativas (p-valor =0,01). La puntuación total del IBO-FEV en Granada fue de 22 puntos y en Gipuzkoa de 21,9 puntos (p-valor= 0,836), clasificándose el 37,1% del submuestra de Granada en el T2, y un 37,1% del submuestra de Gipuzkoa en el T1 (menos antioxidante), **Tabla 37**. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p valor= 0,564).

Tabla 36. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada Gipuzkoa según terciles de adhesión al IBO-FEV (n=210)

	Tercil 1 (T1) n=77		Tercil 2 (T2) n=74		Tercil 3 (T3) n=59		P-valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Edad (años)	51,6	8,26	48,6	8,99	45,7	7,2	<0,001
Ingesta energética total (kcal/ día)	2092	681	1964	537	1837	536	0,048
Componentes dietéticos del IBO-FEV							
Componente actividad física (categorías) ɣ							0,037
Activo (5 puntos)	38	49,40%	25	33,80%	15	25,40%	
Moderadamente activo (3 puntos)	33	42,90%	42	56,80%	34	57,60%	
Inactivo (5 puntos)	6	7,79%	7	9,46%	10	16,90%	
Componente consumo de alcohol (categorías)≠							<0,001
>75 g/d H- >50 g/d (1 punto)	6	7,79%	0	0,00%	0	0,00%	
≤75 g/d, H- -≤50 g/d, M (2 puntos)	9	11,70%	1	1,35%	1	1,69%	
≤50 g/d, H-≤25 g/d, M (3 puntos)	13	16,90%	12	16,20%	2	3,39%	
≤20 g/d, H-≤15 g/d, M (4 puntos)	4	5,19%	14	18,90%	9	15,30%	
≤10 g/d, H- ≤5 g/d, M (5 puntos)	45	58,40%	47	63,50%	47	79,70%	
Componente IMC (categorías)≠							<0,001
≥35 kg/m^2 (1 punto)	15	19,50%	0	0,00%	0	0,00%	
<35 kg/m^2 (2 puntos)	32	41,60%	12	16,20%	1	1,69%	
≤29,9 kg/m^2 (3 puntos)	16	20,80%	20	27,00%	12	20,30%	
≤26,9 kg/m^2 (4 puntos)	8	10,40%	19	25,70%	19	32,20%	
<25 kg/m^2 (5 puntos)	6	7,79%	23	31,10%	27	45,80%	
Componente circunferencia de la cintura, cm (categorías)≠							<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	62	80,50%	20	27,00%	0	0,00%	
<102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	15	19,50%	54	73,00%	59	100%	

	Tercil 1 (T1) n=77		Tercil 2 (T2) n=74		Tercil 3 (T3) n=59		P-valor[a]
Componente hábito tabáquico (categorías)							<0,001
Fumadores (1 punto)	27	35,10%	17	23,00%	1	1,69%	
Exfumadores (3 puntos)	13	16,90%	15	20,30%	6	10,20%	
No fumadores (5 puntos)	37	48,10%	42	56,80%	52	88,10%	
Componente exceso de la ingesta energética, kcal (categorías)							0,237
Exceso ingesta >30% del requerimiento (1 punto)	3	3,90%	4	5,41%	0	0,00%	
Exceso ingesta <30% del requerimiento (2 puntos)	4	5,19%	3	4,05%	0	0,00%	
Exceso ingesta <20% del requerimiento (3 puntos)	6	7,79%	4	5,41%	2	3,39%	
Exceso ingesta <10% del requerimiento (4 puntos)	7	9,09%	13	17,60%	9	15,30%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	57	74,00%	50	67,60%	48	81,40%	

Descripción de la puntuación según terciles de adhesión al IBO-FEV

	Puntuación	±DE	Puntuación	±DE	Puntuación	±DE	P-valor[a]
IBO-FEV (puntuaciones en cada tercil, continua)	26,6	3,88	31,3	3,2	36,1	3,78	<0,001

IBO-FEV: índice de balance oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (6 componentes de los FEV)
estilos de vida. Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[ɣ]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal-Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Tabla 37. Análisis descriptivo de la puntuación total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en una submuestra de la cohorte Granada Gipuzkoa según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO TRA-DIE, IBO-DIE, IBO-FEV) (n=210)

	Según sexo					**Según centro**				
	Hombres		Mujeres		**P valor[a]**	Granada		Gipuzkoa		**P valor[a]**
	n o media	**% o DE**	**n o media**	**% o DE**		**n o media**	**% o DE**	**n o media**	**% o DE**	
IBO TRA-DIE (puntuación total, continua)	45,4	6,61	46,1	7,19	0,497	45,8	7,08	46	6,98	0,883
IBO TRA-DIE (distribución según terciles)					0,436					0,591
Tercil 1	25	39,70%	46	31,30%		39	37,10%	32	30,50%	
Tercil 2	18	28,60%	53	36,10%		34	32,40%	37	35,20%	
Tercil 3	20	31,70%	48	32,70%		32	30,50%	36	34,30%	
IBO-DIE (puntuación total, continua)	24,5	5,58	23,7	6,07	0,341	23,8	5,71	24	6,16	0,763
IBO-DIE (distribución según terciles)					0,689					0,564
Tercil 1	19	30,20%	51	34,70%			34,30%	34	32,40%	
Tercil 2	22	34,90%	53	36,10%		40	38,10%	35	33,30%	
Tercil 3	22	34,90%	43	29,30%		29	27,60%	36	34,30%	
IBO-FEV (puntuación total, continua)	20,9	3,99	22,4	3,42	0,01	22	3,44	21,9	3,88	0,836
IBO-FEV (distribución según terciles)					0,097					0,564
Tercil 1	30	47,60%	47	32,00%		38	36,20%	39	37,10%	
Tercil 1	18	28,60%	56	38,10%		39	37,10%	35	33,30%	
Tercil 2	15	23,80%	44	29,90%		28	26,70%	31	29,50%	

IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-dietético (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes Factores de los Estilos de Vida.
IBO-DIE: Índice de Balance Oxidativo dietético (8 componentes, 8 componentes dietéticos)
IBO-FEV: Índice de Balance Oxidativo Factores de los estilos de vida (6 componentes, 6 FEV).
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

5.5.4 Índice de Balance Oxidativo, Alimentos Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) y su versión modificada en un submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa

Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los estilos de vida-Original (IBO ALIM-FEV)

Las **Tablas 38 y 39** recogen los análisis descriptivos del IBO ALIM-FEV en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210), que incluye además de los 11 componentes de alimentos otros 6 componentes de factores de los estilos de vida. En la **Tabla 39** se muestran las características del IBO ALIM-FEV relativas a los componentes según terciles de adhesión.

Los análisis según sexo mostraron diferencias estadísticamente significativas en los componentes dietéticos de legumbres, aceite de oliva, carnes, aceites y grasas, cereales y productos derivados refinados en la distribución en quintiles de estos componentes (p-valor <0,05) (**Tabla 38**).

En cuanto a la puntuación total, la puntuación media en los hombres fue de 51 puntos y en las mujeres de 53,9 puntos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p-valor <0,009). La clasificación del IBO ALIM-FEV según terciles mostró que el 47,6% de los hombres se clasificaron en el T1 (menos antioxidante) y el 37,4% de las mujeres en el T3 (más antioxidante). Estas diferencias en la distribución de hombres y mujeres en terciles de adhesión al IBO no fueron estadísticamente significativas (p-valor=0,167).

En los análisis según centro se observaron diferencias estadísticamente significativas relativas a la distribución en el IBO ALIM-FEV de los componentes de legumbres, aceite de oliva, café y té, carnes, grasas y aceites, aperitivos y salsas, y cereales y derivados, **Tabla 38** (p-valor <0,01). Las diferencias en los componentes del FEV fueron comentadas en el apartado anterior (ver IBO TRA-DIE, **Tabla 33**).

La puntuación total del IBO ALIM-FEV en Granada fue de 53,5 puntos y en Gipuzkoa de 52,7 puntos, si bien las diferencias en esta puntuación media no fueron estadísticamente significativas (p-valor =0,397). Según categorías del IBO ALIM-FEV en terciles, se encontró que el 40% de la submuestra de Granada se clasificó en el T1 (menos antioxidante), mientras que la mayoría de los sujetos de la submuestra de Gipuzkoa (38,10 %) se clasificaron en el tercil T1, si bien estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas (p- valor =0,736).

En el análisis descriptivo del IBO ALIM-FEV según terciles de adhesión **(Tabla 39),** los componentes que alcanzaron mayores puntuaciones (quintil 5) en el tercil de mayor adhesión al IBO (T3) fueron: las verduras (39,4%), frutas y zumos (36,6%), aceite de oliva (38%), pescado azul (31%), carnes (29,6%), grasas y aceites (45,1%), cereales y productos derivados refinados (35,2%). Respecto a los componentes de los FEV, los componentes en los que la mayor parte de los sujetos se clasificaron en la categoría menos prooxidante fueron: actividad física (activos, 38%), consumo de alcohol (bajo consumo de alcohol, 70,4%), IMC en normopeso (35,2%), circunferencia de la cintura protectora (83,1%), hábito tabáquico (no fumadores, 81,7%) y escasas diferencias en la relación ingesta energética estimada requerimiento energéticos

(77,5%). Las puntuaciones medias en cada tercil en el IBO ALIM-FEV fueron de 46,5 puntos (T1), 53,6 puntos (T2) y 60,3 puntos (T3); estas diiferencias fueron estadísticamente significativas (p valor <0,001).

Tabla 38. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según sexo y centro (n=210)

	Hombres n=63		Mujeres n=147		P valor[a]	Granada n=105		Gipuzkoa n=105		P valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE		n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Edad (años)	51,8	7,54	47,6	8,67	0,001	49,5	9,74	48,3	7,16	0,293
Ingesta energética total (kcal/ día)	2540	575	1733	421	<0,001	1735	490	2215	605	<0,001
rMED (puntuación total, continua)	9,41	3,02	7,19	2,89	<0,001	7,1	2,95	8,61	3,07	<0,001
PREDIMED/MEDAS (puntuación total, continua)	8,77	1,51	7,86	1,26	<0,001	7,93	1,23	8,34	1,53	0,037
MD Pattern 02 (puntuación total, continua)	29,5	5,33	25	5,09	<0,001	24,8	5,24	28	5,43	<0,001
aMED (puntuación total, continua)	3,35	1,64	2,91	1,62	0,078	2,9	1,57	3,18	1,7	0,222
PAC score (puntuación total, continua)	7,92	11	3,39	11,5	<0,001	2,91	12,3	2,91	11,9	0,001
Componentes alimentos del IBO ALIM-FEV										
Componente: verduras y hortalizas[y], g/día (quintiles)					0,745					0,582
Quintil 1 (1 punto)	13	20,60%	29	19,70%		25	23,80%	17	16,20%	
Quintil 2 (2 puntos)	11	17,50%	31	21,10%		22	21,00%	20	19,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	10	15,90%	32	21,80%		18	17,10%	24	22,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	15	23,80%	27	18,40%		19	18,10%	23	21,90%	
Componente: frutas y zumos[y] g/día (quintiles)					0,703					0,179
Quintil 1 (1 punto)	9	14,30%	33	22,40%		23	21,90%	19	18,10%	
Quintil 2 (2 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		20	19,00%	22	21,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		27	25,70%	15	14,30%	
Quintil 4 (4 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		17	16,20%	25	23,80%	
Quintil 5 (5 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		18	17,10%	24	22,90%	
Componente: legumbres[y], g/día (quintiles)					0,011					0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	10	15,90%	32	21,80%		24	22,90%	18	17,10%	
Quintil 2 (1 puntos)	7	11,10%	35	23,80%		22	21,00%	20	19,00%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		28	26,70%	14	13,30%	
Quintil 4 (2 puntos)	13	20,60%	30	20,40%		22	21,00%	21	20,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	21	33,30%	20	13,60%		9	8,57%	32	30,50%	
Componente: aceite de oliva[y], g/día (quintiles)					0,002					<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	17	27,00%	25	17,00%		9	8,57%	33	31,40%	
Quintil 2 (1 punto)	8	12,70%	34	23,10%		27	25,70%	15	14,30%	

	Hombres n=63		Mujeres n=147		P valor[a]	Granada n=105		Gipuzkoa n=105		P valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE		n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Quintil 3 (1,5 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		32	30,50%	10	9,52%	
Quintil 4 (2 puntos)	9	14,30%	33	22,40%		20	19,00%	22	21,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	21	33,30%	21	14,30%		17	16,20%	25	23,80%	
Componente: pescado azul[γ], g/día (quintiles)					0,103					0,059
Quintil 1 (0,5 puntos)	11	17,50%	31	21,10%		27	25,70%	15	14,30%	
Quintil 2 (1 punto)	11	17,50%	42	28,60%		27	25,70%	26	24,80%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	15	23,80%	16	10,90%		9	8,57%	22	21,00%	
Quintil 4 (2 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		20	19,00%	22	21,00%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		22	21,00%	20	19,00%	
Componente: café y té[γ], g/día (quintiles)					0,407					<0,001
Quintil 1 (1 punto)	10	15,90%	32	21,80%		33	31,40%	9	8,57%	
Quintil 2 (2 puntos)	17	27,00%	25	17,00%		22	21,00%	20	19,00%	
Quintil 3 (3 puntos)	14	22,20%	28	19,00%		20	19,00%	22	21,00%	
Quintil 4 (4 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		19	18,10%	23	21,90%	
Quintil 5 (5 puntos)	10	15,90%	32	21,80%		11	10,50%	31	29,50%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠], g/día (quintiles)					<0,001					<0,001
Quintil 5 (1 punto)	21	33,30%	21	14,30%		9	8,57%	33	31,40%	
Quintil 4 (2 puntos)	21	33,30%	21	14,30%		16	15,20%	26	24,80%	
Quintil 3 (3 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		23	21,90%	19	18,10%	
Quintil 2 (4 puntos)	5	7,94%	37	25,20%		29	27,60%	13	12,40%	
Quintil 1 (5 puntos)	8	12,70%	34	23,10%		28	26,70%	14	13,30%	
Componente: galletas y bollería[≠], g/día (terciles)					0,098					0,945
Tercil 3 (0,5 puntos)	15	23,80%	55	37,40%		36	34,30%	34	32,40%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	26	41,30%	42	28,60%		34	32,40%	34	32,40%	
Tercil 1 (2,5 puntos)	22	34,90%	50	34,00%		35	33,30%	37	35,20%	
Componente: grasas y aceites[≠] , g/día (mediana)					0,013					<0,001
Tercil 3 (5 puntos)	29	46,00%	41	27,90%		18	17,10%	52	49,50%	
Tercil 2 (2,5 puntos)	13	20,60%	57	38,80%		47	44,80%	23	21,90%	
Tercil 1 (5 puntos)	21	33,30%	49	33,30%		40	38,10%	30	28,60%	
Componente: aperitivos y salsas[≠], g/día (quintiles)					0,231					0,001
Quintil 5 (0,5 puntos)	18	28,60%	24	16,30%		9	8,57%	33	31,40%	
Quintil 4 (1 punto)	13	20,60%	29	19,70%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	12	19,00%	30	20,40%		26	24,80%	16	15,20%	
Quintil 2 (2 puntos)	2	3,17%	13	8,84%		7	6,67%	8	7,62%	

	Hombres n=63		Mujeres n=147		P valor[a]	Granada n=105		Gipuzkoa n=105		P valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE		n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Quintil 1 (2,5 puntos)	18	28,60%	51	34,70%		42	40,00%	27	25,70%	
Componente: cereales y productos derivados refinados[≠] , g/día (quintiles)					<0,001					0,004
Quintil 5 (0,5 puntos)	27	42,90%	15	10,20%		14	13,30%	28	26,70%	
Quintil 4 (1 punto)	13	20,60%	29	19,70%		21	20,00%	21	20,00%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	12	19,00%	29	19,70%		17	16,20%	24	22,90%	
Quintil 2 (2 puntos)	8	12,70%	35	23,80%		22	21,00%	21	20,00%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	3	4,76%	39	26,50%		31	29,50%	11	10,50%	
Componentes de estilos de vida del IBO ALIM-FEV										
Componente actividad física[ν], METS/día (categorías)					<0,001					<0,001
Sedentario/ inactivo (1 punto)	5	7,94%	73	49,70%		53	50,50%	25	23,80%	
Moderadamente activo (3 puntos)	43	68,30%	66	44,90%		44	41,90%	65	61,90%	
Activo (5 puntos)	15	23,80%	8	5,44%		8	7,62%	15	14,30%	
Componente consumo de alcohol[≠], g/día (categorías)					<0,001					<0,001
>75 g/d H >50 g/d M (1 punto)	6	9,52%	0	0,00%		1	0,95%	5	4,76%	
≤ 75 g/d, H ≤ 50 g/d, M (2 puntos)	6	9,52%	5	3,40%		3	2,86%	8	7,62%	
≤ 50 g/d, H ≤ 25 g/d, M (3 puntos)	20	31,70%	7	4,76%		6	5,71%	21	20,00%	
≤ 20 g/d, H ≤ 15 g/d, M (4 puntos)	9	14,30%	18	12,20%		6	5,71%	21	20,00%	
≤ 10 g/d, H ≤ 5 g/d, M (5 puntos)	22	34,90%	117	79,60%		89	84,80%	50	47,60%	
Componente IMC[≠], kg/m^2 (categorías)					0,017					0,161
≥ 35 kg/m^2 (1 punto)	2	3,17%	13	8,84%		10	9,52%	5	4,76%	
< 35 kg/m^2 (2 puntos)	17	27,00%	28	19,00%		28	26,70%	17	16,20%	
≤ 29,9 kg/m^2 (3 puntos)	20	31,70%	28	19,00%		22	21,00%	26	24,80%	
≤ 26,9 kg/m^2 (4 puntos)	15	23,80%	31	21,10%		22	21,00%	24	22,90%	
< 25 kg/m^2 (5 puntos)	9	14,30%	47	32,00%		23	21,90%	33	31,40%	
Componente circunferencia de la cintura[≠] , cm (categorías)					0,781					0,066
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	26	41,30%	56	38,10%		48	45,70%	34	32,40%	
< 102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	37	58,70%	91	61,90%		57	54,30%	71	67,60%	
Componente hábito tabáquico[≠] (categorías)					<0,001					0,004
Fumadores (1 punto)	19	30,20%	26	17,70%		17	16,20%	28	26,70%	
Exfumador (3 puntos)	19	30,20%	15	10,20%		11	10,50%	23	21,90%	
No fumadores (5 puntos)	25	39,70%	106	72,10%		77	73,30%	54	51,40%	
Componente exceso de la ingesta energética[≠] , kcal (categorías)					0,228					0,002
Exceso ingesta > 30% del requerimiento (1 punto)	3	4,76%	4	2,72%		2	1,90%	5	4,76%	

	Hombres n=63		Mujeres n=147		P valor[a]	Granada n=105		Gipuzkoa n=105		P valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE		n o media	% o DE	n o media	% o DE	
Exceso ingesta < 30% del requerimiento (2 puntos)	3	4,76%	4	2,72%		4	3,81%	3	2,86%	
Exceso ingesta < 20% del requerimiento (3 puntos)	5	7,94%	7	4,76%		3	2,86%	9	8,57%	
Exceso ingesta < 10% del requerimiento (4 puntos)	12	19,00%	17	11,60%		7	6,67%	22	21,00%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	40	63,50%	115	78,20%		89	84,80%	66	62,90%	
Descripción de la puntuación y de la distribución según terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV										
IBO ALIM-FEV (puntuación total, continua)	51	7,54	53,9	6,2	0,009	53,5	6,19	52,7	7,27	0,397
IBO ALIM-FEV (distribución en terciles)					0,167					0,736
Tercil 1	30	47,60%	52	35,40%		42	40,00%	40	38,10%	
Tercil 2	17	27,00%	40	27,20%		26	24,80%	31	29,50%	
Tercil 3	16	25,40%	55	37,40%		37	35,20%	34	32,40%	

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos Factores de los Estilos de vida (17 componentes, 11 componentes alimentos y 6 componentes de los Factores de los Estilos de Vida)
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[γ]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Tabla 39. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV) en una submuestra la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según los terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV (n=210)

	Tercil 1 (T1)		**Tercil 2 (T2)**		**Tercil 3 (T3)**		
	n=82		**n=57**		**n=71**		
	n o media	**% o DE**	**n o media**	**% o DE**	**n o media**	**% o DE**	**P valor[a]**
Edad (años)	50,4	8,74	48	8,91	47,8	7,86	0,106
Ingesta energética total (kcal/día)	2093	646	1990	549	1827	557	0,022
	Media	**± DE**	**Media**	**± DE**	**Media**	**± DE**	**P valor[a]**
rMED (puntuación total, continua)	6,39	2,61	8,4	2,96	9,11	3,06	<0,001
PREDIMED/ MEDAS (puntuación total, continua)	7,58	1,25	8,23	1,36	8,7	1,37	<0,001
MD PATTERN 2002 (puntuación total, continua)	23,9	4,94	27	5,28	28,8	5,3	<0,001
aMED (puntuación total, continua)	2,1	1,17	3,3	1,44	3,93	1,68	<0,001
PAC score (puntuación total, continua)	3,13	13,5	1,21	11,6	4,59	10,4	<0,001
Componentes alimentos del IBO ALIM-FEV							
Componente: verduras y hortalizas[γ], g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	28	34,10%	10	17,50%	4	5,63%	
Quintil 2 (2 puntos)	23	28,00%	8	14,00%	11	15,50%	
Quintil 3 (3 puntos)	16	19,50%	16	28,10%	10	14,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	11	13,40%	13	22,80%	18	25,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	4	4,88%	10	17,50%	28	39,40%	
Componente: frutas y zumos[γ] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	25	30,50%	10	17,50%	7	9,86%	
Quintil 2 (2 puntos)	19	23,20%	15	26,30%	8	11,30%	
Quintil 3 (3 puntos)	19	23,20%	13	22,80%	10	14,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	10	12,20%	12	21,10%	20	28,20%	
Quintil 5 (5 puntos)	9	11,00%	7	12,30%	26	36,60%	
Componente: legumbres[γ], g/día (quintiles)							0,394
Quintil 1 (0,5 puntos)	22	26,80%	8	14,00%	12	16,90%	
Quintil 2 (1 puntos)	16	19,50%	12	21,10%	14	19,70%	

Quintil 3 (1,5 puntos)	19	23,20%	11	19,30%	12	16,90%	
Quintil 4 (2 puntos)	14	17,10%	11	19,30%	18	25,40%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	11	13,40%	15	26,30%	15	21,10%	
Componente: aceite de oliva[ɣ,] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	29	35,40%	8	14,00%	5	7,04%	
Quintil 2 (1 punto)	20	24,40%	10	17,50%	12	16,90%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	16	19,50%	12	21,10%	14	19,70%	
Quintil 4 (2 puntos)	12	14,60%	17	29,80%	13	18,30%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	5	6,10%	10	17,50%	27	38,00%	
Componente: pescado azul[ɣ], g/día (quintiles)							0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	27	32,90%	9	15,80%	6	8,45%	
Quintil 2 (1 punto)	23	28,00%	13	22,80%	17	23,90%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	13	15,90%	8	14,00%	10	14,10%	
Quintil 4 (2 puntos)	13	15,90%	13	22,80%	16	22,50%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	6	7,32%	14	24,60%	22	31,00%	
Componente: café y té[ɣ], g/día (quintiles)							0,104
Quintil 1 (1 punto)	22	26,80%	9	15,80%	11	15,50%	
Quintil 2 (2 puntos)	21	25,60%	11	19,30%	10	14,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	15	18,30%	15	26,30%	12	16,90%	
Quintil 4 (4 puntos)	12	14,60%	12	21,10%	18	25,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	12	14,60%	10	17,50%	20	28,20%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠,] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 5 (1 punto)	23	28,00%	15	26,30%	4	5,63%	
Quintil 4 (2 puntos)	22	26,80%	8	14,00%	12	16,90%	
Quintil 3 (3 puntos)	19	23,20%	11	19,30%	12	16,90%	
Quintil 2 (4 puntos)	9	11,00%	11	19,30%	22	31,00%	
Quintil 1 (5 puntos)	9	11,00%	12	21,10%	21	29,60%	
Componente: galletas y bollería[≠,] g/día (terciles)							0,622
Tercil 3 (0,5 puntos)	32	39,00%	16	28,10%	22	31,00%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	25	30,50%	18	31,60%	25	35,20%	

Tercil 1 (2,5 puntos)	25	30,50%	23	40,40%	24	33,80%	
Componente: grasas y aceites≠ , g/día (mediana)							<0,001
Tercil 3 (5 puntos)	45	54,90%	14	24,60%	11	15,50%	
Tercil 2 (2,5 puntos)	22	26,80%	20	35,10%	28	39,40%	
Tercil 1 (5 puntos)	15	18,30%	23	40,40%	32	45,10%	
Componente: aperitivos y salsas≠, g/día (quintiles)							0,114
Quintil 5 (0,5 puntos)	18	22,00%	13	22,80%	11	15,50%	
Quintil 4 (1 punto)	22	26,80%	11	19,30%	9	12,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	12	14,60%	14	24,60%	16	22,50%	
Quintil 2 (2 puntos)	5	6,10%	6	10,50%	4	5,63%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	25	30,50%	13	22,80%	31	43,70%	
Componente: cereales y productos derivados refinados≠, g/día (quintiles)							0,002
Quintil 5 (0,5 puntos)	18	22,00%	17	29,80%	7	9,86%	
Quintil 4 (1 punto)	20	24,40%	13	22,80%	9	12,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	15	18,30%	12	21,10%	14	19,70%	
Quintil 2 (2 puntos)	20	24,40%	7	12,30%	16	22,50%	
Quintil 1 (2,5 puntos)	9	11,00%	8	14,00%	25	35,20%	
Componentes de los estilos de vida							
Componente actividad física¥, METS/día (categorias)							0,744
Activo (5 puntos)	31	37,80%	20	35,10%	27	38,00%	
Moderadamente activo (3 puntos)	44	53,70%	28	49,10%	37	52,10%	
Sedentario/inactivo (1 punto)	7	8,54%	9	15,80%	7	9,86%	
Componente consumo de alcohol≠ , g/día (categorías)							0,002
>75 g/d H >50 g/d M (1 punto)	6	7,32%	0	0,00%	0	0,00%	
≤ 75 g/d, H ≤ 50 g/d, M (2 puntos)	9	11,00%	1	1,75%	1	1,41%	
≤ 50 g/d, H ≤ 25 g/d, M (3 puntos)	10	12,20%	10	17,50%	7	9,86%	
≤ 20 g/d, H ≤ 15 g/d, M (4 puntos)	6	7,32%	8	14,00%	13	18,30%	
≤ 10 g/d, H ≤ 5 g/d, M (5 puntos)	51	62,20%	38	66,70%	50	70,40%	
Componente IMC≠, kg/m^2 (categorías)							0,001

≥ 35 kg/m^2 (1 punto)	11	13,40%	2	3,51%	2	2,82%	
< 35 kg/m^2 (2 puntos)	26	31,70%	11	19,30%	8	11,30%	
≤ 29,9 kg/m^2 (3 puntos)	14	17,10%	12	21,10%	22	31,00%	
≤ 26,9 kg/m^2 (4 puntos)	19	23,20%	13	22,80%	14	19,70%	
< 25 kg/m^2 (5 puntos)	12	14,60%	19	33,30%	25	35,20%	
Componente circunferencia de la cintura≠, cm (categorías)							<0,001
>102 cm/hombres; >88cm/mujeres (1 punto)	50	61,00%	20	35,10%	12	16,90%	
< 102 cm/hombres; <88 cm/mujeres (5 puntos)	32	39,00%	37	64,90%	59	83,10%	
Componente hábito tabáquico≠ (categorías)							<0,001
Fumadores (1 punto)	25	30,50%	15	26,30%	5	7,04%	
Exfumador (3 puntos)	12	14,60%	14	24,60%	8	11,30%	
No fumadores (5 puntos)	45	54,90%	28	49,10%	58	81,70%	
Componente exceso de la ingesta energética≠ · kcal (categorías)							0,402
Exceso ingesta > 30% del requerimiento (1 punto)	3	3,66%	2	3,51%	2	2,82%	
Exceso ingesta < 30% del requerimiento (2 puntos)	5	6,10%	0	0,00%	2	2,82%	
Exceso ingesta < 20% del requerimiento (3 puntos)	7	8,54%	3	5,26%	2	2,82%	
Exceso ingesta < 10% del requerimiento (4 puntos)	8	9,76%	11	19,30%	10	14,10%	
Ingesta similar al requerimiento (5 puntos)	59	72,00%	41	71,90%	55	77,50%	
Descripción de la puntuación según terciles de adhesión al IBO ALIM-FEV							
IBO ALIM-FEV (puntuación total según terciles de adhesión)	46,5	4,01	53,6	1,01	60,3	3,56	<0,001

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos Factores de los Estilos de vida (17 componentes, 11 componentes alimentos y 6 componentes de los Factores de los Estilos de Vida).
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
y Componentes antioxidante
≠ Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) o test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Índice de Balance Oxidativo-Alimentos Original, IBO-ALIM (versión modificada del IBO ALIM-FEV Original)

Las características del IBO-ALIM se muestran en las **Tablas 40 y 41** para la submuestra de la cohorte (n=210).

En la **Tabla 38** se recogen las características del IBO-ALIM según sexo y centro de todos los componentes incluidos en este índice (11 componentes de alimentos), ya que estos componentes se comparten con la versión original, IBO ALIM-FEV. En la **Tabla 40** se muestra la descripción del IBO-ALIM según terciles de adhesión.

Las puntuaciones en el T3 de adhesión del IBO-ALIM (**Tabla 40**) fueron dadas por los siguientes componentes: verduras (45,2%), frutas y zumos (35,5%), aceite de oliva (40,3%), pescado azul (40,3%), café y té (30,6%), una baja ingesta de carnes (38,7%), de galletas y bollería (40,3%), de grasas y aceites (53,2%), de aperitivos y salsas (45,2%) y cereales y productos derivados refinados (45,2%), en el tercil de máxima adhesión. La puntuación del T1 fue 25,1 puntos, en el T2 fue de 31,8 puntos y de 37,5 puntos en el T3 (categoría de máxima adhesión, más antioxidante), siendo las diferencias entre los terciles estadísticamente significativas (p valor <0,001).

Un resumen de todas las puntuaciones del IBO ALIM-FEV y de su versión modificada, IBO-ALIM, desarrollados en la submuestra (n=210) según sexo, centro y terciles de adhesión (T1, T2 y T3) se muestra en la **Tabla 41.**

El análisis descriptivo de las distribuciones del IBO ALIM-FEV en terciles/categorías y en escala continua según sexo y centro (**Tabla 41**) reveló que la puntuación media fue de 51 puntos en el caso de los hombres y de 53,9 puntos en el caso de las mujeres; esta diferencia en la puntación media del IBO-ALIM fue estadísticamente significativa (p-valor <0,009). En este índice, la mayor parte de los hombres (47,6%) se situaron en el tercil de menor adhesión (T1, más prooxidante), mientras que el 35,4% de las mujeres se clasificaron en el T1. Esta diferencia en la distribución del IBO en terciles según sexo no fue estadísticamente significativa (p-valor=0,167). Según centro, la puntuación media de éste IBO fue similar 53,5 y 52,7 puntos, en Granada y Gipuzkoa, respectivamente, situándose en el tercil T1 (menos antioxidante) un 40,0% de los sujetos de EPIC-Granada y un 38,1% de los sujetos de EPIC-Gipuzkoa. Estas diferencias entre los centros no fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,736). En cuanto a las puntuaciones del IBO-ALIM, versión sólo con los 11 componentes de alimentos del IBO ALIM-FEV, los resultados encontrados fueron muy similares. No se observaron diferencias significativas según sexo o centro en la puntuación media del IBO-ALIM o según categorías de adhesión al IBO-ALIM.

Tabla 40. Análisis descriptivo de los componentes incluidos en el Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM) en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa según los terciles de adhesión al IBO-ALIM (n=210)

	Tercil 1 (T1) n=64		Tercil 2 (T2) n=74		Tercil 3 (T3) n=72		
	n o media	% o DE	n o media	% o DE	n o media	% o DE	P-valor[a]
Edad (años)	49,1	8,51	48,1	8,4	49,7	8,37	0,535
Ingesta energética total (kcal/día)	2039	575	1974	605	1900	585	0,403
Índices de adhesión a DM							
rMED (puntuación total, continua)	6,01	2,27	8,07	3,04	9,81	4,45	<0,001
PREDIMED/ MEDAS (puntuación total, continua)	7,36	1,07	8,15	1,37	9,07	1,,87	<0,001
MD PATTERN 2002 (puntuación total, continua)	23,3	4,55	26,3	4,96	30,1	5,13	<0,001
aMED (puntuación total, continua)	2,04	1,22	3,08	1,48	4,19	4,78	<0,001
Componentes alimentos del IBO ALIM							
Componente: verduras y hortalizas[γ,] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	27	36,50%	14	18,90%	1	1,61%	
Quintil 2 (2 puntos)	23	31,10%	10	13,50%	10	14,50%	
Quintil 3 (3 puntos)	12	16,20%	19	25,70%	13	17,70%	
Quintil 4 (4 puntos)	11	14,90%	18	24,30%	15	21,00%	
Quintil 5 (5 puntos)	1	1,35%	13	17,60%	33	45,20%	
Componente: frutas y zumos[γ] g/día (quintiles)							<0,001
Quintil 1 (1 punto)	23	31,10%	15	20,30%		6,45%	
Quintil 2 (2 puntos)	20	27,00%	13	17,60%		14,50%	
Quintil 3 (3 puntos)	18	24,30%	14	18,90%		16,10%	
Quintil 4 (4 puntos)	7	9,46%	18	24,30%		27,40%	
Quintil 5 (5 puntos)	6	8,11%	14	18,90%		35,50%	
Componente: legumbres[γ,] g/día (quintiles)							0,003
Quintil 1 (0,5 puntos)	26	35,10%	7	9,46%		14,50%	
Quintil 2 (1 puntos)	16	21,60%	14	18,90%		19,40%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	14	18,90%	19	25,70%		14,50%	

	Tercil 1 (T1) n=64		Tercil 2 (T2) n=74		Tercil 3 (T3) n=72	
Quintil 4 (2 puntos)	8	10,80%	19	25,70%	25,80%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	10	13,50%	15	20,30%	25,80%	
Componente: aceite de oliva[γ], g/día (quintiles)						<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	31	41,90%	9	12,20%	3,23%	
Quintil 2 (1 punto)	19	25,70%	16	21,60%	11,30%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	12	16,20%	17	23,00%	21,00%	
Quintil 4 (2 puntos)	10	13,50%	17	23,00%	24,20%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	2	2,70%	15	20,30%	40,30%	
Componente: pescado azul[γ], g/día (quintiles)						<0,001
Quintil 1 (0,5 puntos)	22	29,70%	16	21,60%	6,45%	
Quintil 2 (1 punto)	27	36,50%	15	20,30%	17,70%	
Quintil 3 (1,5 puntos)	10	13,50%	14	18,90%	11,30%	
Quintil 4 (2 puntos)	12	16,20%	15	20,30%	24,20%	
Quintil 5 (2,5 puntos)	3	4,05%	14	18,90%	40,30%	
Componente: café y té[γ], g/día (quintiles)						0,001
Quintil 1 (1 punto)	20	27,00%	17	23,00%	8,06%	
Quintil 2 (2 puntos)	20	27,00%	14	18,90%	12,90%	
Quintil 3 (3 puntos)	19	25,70%	11	14,90%	19,40%	
Quintil 4 (4 puntos)	8	10,80%	16	21,60%	29,00%	
Quintil 5 (5 puntos)	7	9,46%	16	21,60%	30,60%	
Componente: carnes y derivados cárnicos[≠], g/día (quintiles)						<0,001
Quintil 5 (1 punto)	24	32,40%	15	20,30%	4,84%	
Quintil 4 (2 puntos)	16	21,60%	16	21,60%	16,10%	
Quintil 3 (3 puntos)	20	27,00%	13	17,60%	14,50%	
Quintil 2 (4 puntos)	9	12,20%	17	23,00%	25,80%	
Quintil 1 (5 puntos)	5	6,76%	13	17,60%	38,70%	
Componente: galletas y bollería[≠], g/día (terciles)						0,495
Tercil 3 (0,5 puntos)	29	39,20%	22	29,70%	30,60%	
Tercil 2 (1,5 puntos)	25	33,80%	25	33,80%	29,00%	
Tercil 1 (2,5 puntos)	20	27,00%	27	36,50%	40,30%	
Componente: grasas y aceites[≠] , g/día (mediana)						<0,001

	Tercil 1 (T1) n=64		Tercil 2 (T2) n=74		Tercil 3 (T3) n=72		
Tercil 3 (1 punto)	42	56,80%	21	28,40%	11,30%		
Tercil 2 (3 puntos)	22	29,70%	26	35,10%	35,50%		
Tercil 1 (5 puntos)	10	13,50%	27	36,50%	53,20%		
Componente: aperitivos y salsas[≠], g/día (quintiles)							0,05
Quintil 5 (0,5 puntos)	19	25,70%	16	21,60%	11,30%		
Quintil 4 (1 punto)	19	25,70%	15	20,30%	12,90%		
Quintil 3 (1,5 puntos)	17	23,00%	11	14,90%	22,60%		
Quintil 2 (2 puntos)	3	4,05%	7	9,46%	8,06%		
Quintil 1 (2,5 puntos)	16	21,60%	25	33,80%	45,20%		
Componente: cereales y productos derivados refinados[≠], g/día (quintiles)							0,019
Quintil 5 (0,5 puntos)	14	18,90%	19	25,70%	14,50%		
Quintil 4 (1 punto)	20	27,00%	12	16,20%	16,10%		
Quintil 3 (1,5 puntos)	19	25,70%	12	16,20%	16,10%		
Quintil 2 (2 puntos)	16	21,60%	13	17,60%	22,60%		
Quintil 1 (2,5 puntos)	5	6,76%	18	24,30%	30,60%		
Descripción de la puntuación según terciles de adhesión del IBO-ALIM							
IBO-ALIM (puntuaciones por terciles, continua)	25,1	2,34	31,8	1,59	37,5	3,53	<0,001

IBO ALIM: Índice de Balance Oxidativos alimentos (11 componentes de alimentos)
Las puntuaciones asignadas en cada quintil o categoría se indican en paréntesis.
[γ]Componentes antioxidantes
[≠]Componentes prooxidantes
Para las variables que siguen una distribución normal se muestran en medias y desviación estándar. Para las variables que no siguen una distribución no normal se expresan en mediana y rango intercuartílico.
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas) test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas), según la distribución de la variable.

Tabla 41. Análisis descriptivo de la puntuación total y de la distribución en terciles de los IBO-Tradicionales desarrollados en una submuestra de la cohorte Granada-Gipuzkoa, según sexo, centro y terciles de adhesión (IBO ALIM-FEV e IBO ALIM) (n=210)

	Según sexo					Según centro				
	Hombres		Mujeres		P valor[a]	Granada		Gipuzkoa		P valor[a]
	n o media	% o DE	n o media	% o DE		n o media	% o DE	n o media	% o DE	
IBO ALIM-FEV (puntuación total, continua)	51	7,54	53,9	6,2	0,009	53,5	6,19	52,7	7,27	0,397
IBO ALIM-FEV (distribución según terciles)					0,167					0,736
Tercil 1	30	47,60%	52	35,40%		42	40,00%	40	38,10%	
Tercil 2	17	27,00%	40	27,20%		26	24,80%	31	29,50%	
Tercil 3	16	25,40%	55	37,40%		37	35,20%	34	32,40%	
IBO-ALIM (puntuación total, continua)	30,1	5,82	31,5	5,26	0,111	31,4	5,34	30,7	5,58	0,364
IBO-ALIM (distribución según terciles)					0,487					0,681
Tercil 1	26	41,30%	48	32,70%		34	32,40%	40	38,10%	
Tercil 1	20	31,70%	54	36,70%		39	37,10%	35	33,30%	
Tercil 2	17	27,00%	45	30,60%		32	30,50%	30	28,60%	

IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos Factores de los Estilos de Vida (17 componentes, 11 componentes dietéticos + 6 componentes Factores de los Estilos de Vida.
IBO ALIM: Índice de Balance Oxidativo Alimentos (11 componentes, 11 alimentos).
[a]Las diferencias entre grupos se han evaluado mediante el test Chi cuadrado (variables categóricas)) test t-Student o U Mann-Whitney o ANOVA o Kruskal- Vallis (variables continuas, según la distribución de la variable.

5.6 VALIDACIÓN DE DOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVO Y SUS VERSIONES MODIFICADAS (objetivo específico 6)

Los resultados de cada índice de IBO desarrollado y las versiones modificadas, en relación con los índices de adhesión a DM y la validación con biomarcadores se recogen en este apartado.

Los análisis de regresión lineal multivariante de los diferentes IBO y sus versiones modificadas con los índices de adhesión a la DM se muestran en las **Tablas 42-47**. Las tablas recogen los coeficientes beta, el IC 95%, el R^2 y el p-valor. Las dos versiones de IBO (tradicional-dietético, IBO TRA-DIE Original y de alimentos y estilos de vida, IBO ALIM-FEV Original) y sus versiones modificadas (sólo componentes dietéticos, solo componentes de los FEV o sólo alimentos: IBO-DIE, IBO-FEV e IBO-ALIM) se correlacionaron positivamente (coeficiente de correlación de rho=0,71 entre el IBO TRA-DIE Original y el IBO ALIM-FEV Original y de rho=0,58 entre el IBO TRA-DIE Original y el IBO-ALIM), y se asociaron de forma positiva y estadísticamente significativa con los 15 índices de DM seleccionados (p-valor <0,001). Los resultados obtenidos en estos análisis no variaron según sexo; la interacción por sexo no fue estadísticamente significativa (p-valor=0,30 para IBO TRA-DIE, por ejemplo). A continuación, se expone detalladamente, los resultados de la asociación entre los IBO y los índices de DM.

5.6.1 Asociación entre los IBO desarrollados y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (cohorte total EPIC Granada-Gipuzkoa)

5.6.1.1 Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)

En el análisis de la relación entre el IBO TRA-DIE Original y los principales índices de adhesión a DM (**Tabla 42**) del modelo 1 (ajuste de edad, sexo y centro) se observó que los índices de DM en los que se producía un aumento mayor en la puntuación (o adhesión) por cada unidad de incremento en la puntación del IBO TRA-DIE Original fueron el MD Score-2007: β=0,31; MD Score-2005: β=0,19; rMED: β=0,18; MDP-2002: β=0,15. Los resultados fueron similares en el modelo ajustado adicionalmente por ingesta energética total (modelo 2). Los mayores incrementos en la adhesión a la DM se produjeron en MD Score-2007 (β=0,31), MD Score-2005 (β=0,18), rMED (β=0,17), MDQI (β=-0,14) y MD Score-2004 (β=0,13). La proporción de la varianza explicada por el IBO osciló entre el 8% (para MDSS) y el 28% (rMED) para el modelo 1 y del 10 % (MDSS) al 39% (MD Score-2004) para el modelo 2. Todos los índices de DM se relacionaron de forma positiva y estadísticamente significativa (p-valor <0,001) en relación con el IBO TRA-DIE Original. Este patrón también se observó al comparar la adhesión media de los índices de DM según terciles del IBO TRA-DIE Original (**Tabla 43**).

5.6.1.2 Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE, versión modificada del IBO TRA-DIE)

Los resultados observados en la versión IBO-DIE (componentes dietéticos) fueron similares a los hallados en la versión original (IBO TRA-DIE, **Tabla 44**). Así, el IBO-DIE también se asoció de forma positiva y estadísticamente significativa con todos los índices de DM evaluados (p-valor

<0,001). En el modelo 1, modelo ajustado en este caso por sexo, centro, edad e ingesta energética total, se encontró que por cada unidad de aumento en la adhesión al IBO-DIE, la puntúación media de los índices de DM evaluados aumentaron de manera estadísticamente significativa: MD Score-2007 (β=0,36), rMED (β=0,25), MD Score-2005 (β=0,24), MDP-2002 (β=0,21) y MD Score-2004 (β=0,20).

En el modelo 2 (modelo 1 ajustado también por actividad física, IMC y hábito tabáquico), por cada incremento de un punto en la adhesión al IBO-DIE, aumentó la adhesión a los índices de DM en MD Score-2007 (β=0,39), MD Score-2005 (β=0,23), rMED (β=0,23), MDQI (β=-0,182) y MDP-2002 (β=0,17). En esta versión de IBO-DIE, el R^2 varió desde 9,4% (MDP-2003) hasta 34,7% (rMED), en el modelo 1 y en el modelo 2, del 11,3% (MDSS) hasta el 38,4% (MD Score-2004).

5.6.1.3 Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV, versión modificada del IBO TRA-DIE Original)

La segunda propuesta de modificación, IBO-FEV, incluyó únicamente FEV (**Tabla 45)**. El aumento de 1 punto en la adhesión al IBO-FEV supuso por término medio una disminución de 0,05 puntos en la adhesión de MDQI, y una disminución de β=-0,03 en MDS 1995, de β=-0,02 en PREDIMED, de β=-0,02 en MDP-2002 y de β=-0,001 MEDLIFE en el modelo 1 (ajustado a sexo, edad y centro). En el modelo 2 (modelo 1 ajustado también por la ingesta energética total) se observó una disminución de la puntuación en la adhesión a algunos índices de DM: β=-0,011 para el índice MDS-1995 y β=- 0,038 en MDQI. Por el contrario, se observó un aumento de β=0,17 en MD Score-2007, β=0,09 en MD Score-2004 y β=0,08 en MD Score-2005. La proporción de la varianza explicada por el IBO osciló entre menos del 1% (MDS-1995) y el 11% (rMED) en todos los índices de DM evaluados en el modelo 1. En el modelo 2, la proporción de la varianza explicada fue del 3% (MDP- 03) hasta un máximo del 30% (MD Score-2004).

Tabla 42. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original[a] (IBO TRA-DIE) y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea[b] (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (N=14.756)[c,d]

Índices de DM[b]	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
rMED	**0,18**	0,17	0,18	<0,001	**0,28**	**0,17**	0,16	0,17	<0,001	0,33
PREDIMED	0,08	0,08	0,08	<0,001	0,25	0,08	0,07	0,08	<0,001	0,30
Cardio	0,10	0,10	0,11	<0,001	0,25	0,10	0,10	0,11	<0,001	0,25
MD Score-2004	**0,15**	0,14	0,15	<0,001	0,26	**0,13**	0,12	0,13	<0,001	**0,39**
L-based	0,13	0,12	0,13	<0,001	0,16	0,12	0,12	0,13	<0,001	0,17
MD Score-2007	**0,31**	0,30	0,32	<0,001	0,25	**0,31**	0,30	0,32	<0,001	0,25
MDSS	0,13	0,12	0,13	<0,001	**0,08**	0,12	0,11	0,13	<0,001	**0,10**
MEDLIFE	0,09	0,09	0,09	<0,001	0,15	0,09	0,08	0,09	<0,001	0,16
MD Score-2005	**0,19**	0,18	0,20'	<0,001	0,10	**0,18**	0,17	0,19	<0,001	0,11
aMED	0,10	0,10	0,11	<0,001	0,23	0,10	0,09	0,10	<0,001	0,24
ITAMED	0,11	0,10	0,11	<0,001	0,19	0,11	0,10	0,11	<0,001	0,20
MDQI[e]	-0,13	-0,14	-0,13	<0,001	0,20	**-0,14**	-0,14	-0,13	<0,001	0,21
MDP-2003	0,08	0,08	0,09	<0,001	0,10	0,09	0,08	0,09	<0,001	0,12
MDP-2002	**0,15**	0,15	0,16	<0,001	0,22	0,13	0,13	0,14	<0,001	0,36
MDS-1995	0,08	0,08	0,09	<0,001	0,13	0,08	0,08	0,08	<0,001	0,16

[a]IBO TRA-DIE Original: IBO Tradicional-Dietético Original (14 componentes: 8 componentes dietéticos + 6 componentes FEV).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score, PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/Mediterranean food pattern PREDIMED study, Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score, MD Score: Mediterranean Diet Score, L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet, MDSS: Mediterranean Diet Serving Score, aMED: Alternate Mediterranean Diet Index, ITAMED: Italian Mediterranean Index, MDQI: Mediterranean Diet Quality Index:
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresión lineal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro; modelo 2 adicionalmente ajustado a la ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Los mayores incrementos β así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje se muestran en negrita.
[e]MDQI: puntúa al revés, menor puntuación más adhesión al índice.

Tabla 43. Análisis descriptivo de las puntuaciones totales de cada tercil del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original[a] (IBO TRA-DIE) según los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea[b] (DM) en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Tercil 1 (T1) N=4996		Tercil 2 (T2) N=5396		Tercil 3 (T3) N=4364		P-valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
rMED	7,03	2,46	8,73	2,52	10,2	2,53	<0,001
PREDIMED	7,51	1,11	8,23	1,25	8,94	1,36	<0,001
Cardio	4,81	1,51	5,39	1,46	6,12	1,25	<0,001
MD Score-2004	17,1	2,39	18,6	2,44	19,9	2,51	<0,001
L-based	9,00	2,14	9,87	2,01	10,8	1,86	<0,001
MD Score-2007	31,8	3,81	33,5	4,03	36	3,90	<0,001
MDSS	10,2	2,79	11,5	2,93	12,3	3,04	<0,001
MEDLIFE	8,59	1,59	9,31	1,70	10,1	1,84	<0,001
MD Score-2005	31,8	4,48	33,2	4,09	34,6	4,04	<0,001
aMED	2,34	1,21	3,05	1,28	3,88	1,29	<0,001
ITAMED	3,48	1,41	4,16	1,65	5,18	1,72	<0,001
MDQI[d]	7,23	2,02	6,51	2,02	5,46	1,96	<0,001
MDP-2003	10,3	1,83	10,8	1,77	11,5	1,74	<0,001
MDP-2002	17,9	2,49	19,3	2,57	20,6	2,55	<0,001
MDS-1995	3,46	1,55	4,40	1,58	5,19	1,55	<0,001

[a]IBO TRA-DIE Original: IBO Tradicional-Dietético Original (14 componentes: 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score, MEDAS/ PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/Mediterranean food pattern PREDIMED study, Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score, MD Score: Mediterranean Diet Score, L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet, MDSS: Mediterranean Diet Serving Score, aMED: Alternate Mediterranean Diet Index, ITAMED: Italian Mediterranean Index. MDQI: Mediterranean Diet Quality Index.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]MDQI: puntúa a la inversa.

Tabla 44. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE)[a] y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)[b] en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
rMED	**0,25**	0,24	0,25	<0,001	**0,35**	**0,23**	0,22	0,23	<0,001	0,37
PREDIMED	0,12	0,11	0,12	<0,001	0,34	0,11	0,10	0,11	<0,001	0,36
Cardio	0,12	0,12	0,12	<0,001	0,26	0,13	0,13	0,13	<0,001	0,27
MD Score-2004	**0,20**	0,19	0,20	<0,001	0,30	0,16	0,15	0,16	<0,001	**0,38**
L-based	0,17	0,16	0,17	<0,001	0,21	**0,17**	0,16	0,17	<0,001	0,21
MD Score-2007	**0,36**	0,35	0,38	<0,001	0,26	**0,39**	0,38	0,40	<0,001	0,27
MDSS	0,17	0,16	0,18	<0,001	0,11	0,16	0,15	0,16	<0,001	**0,11**
MEDLIFE	0,12	0,12	0,13	<0,001	0,19	0,12	0,12	0,13	<0,001	0,19
MD Score-2005	**0,24**	0,23	0,25	<0,001	0,12	**0,23**	0,22	0,24	<0,001	0,12
aMED	0,13	0,12	0,13	<0,001	0,27	0,13	0,12	0,13	<0,001	0,27
ITAMED	0,14	0,13	0,14	<0,001	0,22	0,14	0,13	0,14	<0,001	0,22
MDQI[e]	-0,16	-0,17	-0,16	<0,001	0,22	-0,18	-0,19	-0,18	<0,001	0,25
MDP-2003	0,09	0,09	0,10	<0,001	**0,09**	0,11	0,11	0,12	<0,001	0,13
MDP-2002	**0,21**	0,21	0,22	<0,001	0,28	**0,17**	0,16	0,18	<0,001	0,37
MDS-1995	0,13	0,12	0,13	<0,001	0,22	0,12	0,12	0,13	<0,001	0,22

[a]IBO TRA-DIE: IBO Tradicional-Dietético (14 componentes: 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score, PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/Mediterranean food pattern PREDIMED study, Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score, MD Score: Mediterranean Diet Score, L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet, MDSS: Mediterranean Diet Serving Score, aMED: Alternate Mediterranean Diet Index, ITAMED: Italian Mediterranean Index, MDQI: Mediterranean Diet Quality Index.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo de Nutrición y Cáncer.
[d]Regresión lineal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro; modelo 2 adicionalmente ajustado a la ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Los mayores incrementos β así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje se muestran en negrita.
[e]MDQI: puntúa al revés, menor puntuación más adhesión al índice.

Tabla 45. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV)[a] y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)[b] en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
rMED	-0,010	-0,022	0,003	0,13	**0,108**	0,049	0,037	0,062	<0,001	0,185
PREDIMED	-0,023	-0,029	-0,017	<0,001	0,111	0,003	-0,003	0,010	0,260	0,176
Cardio	**0,049**	0,042	0,056	<0,001	0,066	**0,057**	0,049	0,064	<0,001	0,070
MD Score-2004	0,006	-0,006	0,018	0,360	0,135	**0,088**	0,077	0,099	<0,001	**0,299**
L-based	0,011	0,001	0,022	0,027	0,014	0,033	0,023	0,044	<0,001	0,032
MD Score-2007	**0,148**	0,128	0,168	<0,001	0,040	**0,170**	0,149	0,191	<0,001	0,045
MDSS	0,012	-0,003	0,026	0,110	0,009	**0,053**	0,038	0,068	<0,001	0,041
MEDLIFE	-0,001	-0,009	0,008	0,840	0,050	0,015	0,007	0,024	<0,001	0,064
MD Score-2005	**0,038**	0,017	0,058	<0,001	0,026	**0,079**	0,058	0,100	<0,001	0,042
aMED	**0,026**	0,02	0,033	<0,001	0,017	0,044	0,037	0,051	<0,001	0,044
ITAMED	**0,026**	0,018	0,035	<0,001	0,028	0,043	0,035	0,051	<0,001	0,044
MDQI[e]	-0,045	-0,055	-0,035	<0,001	0,038	-0,038	-0,048	-0,027	<0,001	0,040
MDP-2003	**0,057**	0,048	0,065	<0,001	0,024	0,046	0,037	0,055	<0,001	**0,031**
MDP-2002	-0,019	-0,032	-0,007	0,003	0,089	0,070	0,058	0,082	<0,001	0,270
MDS-1995	-0,032	-0,039	-0,025	<0,001	**0,007**	-0,011	-0,019	-0,004	0,002	0,039

[a]IBO-FEV: Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (6 componentes: 6 FEV).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score, PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/Mediterranean food pattern PREDIMED study, Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score, MD Score: Mediterranean Diet Score, L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet, MDSS: Mediterranean Diet Serving Score, aMED: Alternate Mediterranean Diet Index, ITAMED: Italian Mediterranean Index, MDQI: Mediterranean Diet Quality Index.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresión líneal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro y modelo 2 adicionalmente ajustado a ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Los mayores incrementos β así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje se muestran en negrita.
[e]MDQI: puntúa al revés, menor puntuación más adhesión al índice.

5.6.1.4 Índice de Balance Oxidativo alimentos-factores de los estilos de vida (IBO ALIM-FEV Original)

Los análisis de regresión lineal multivariante del IBO ALIM-FEV y de su versión modificada (IBO-ALIM) con los índices de DM se muestran en las **Tablas 46** y **47.** La versión IBO ALIM-FEV Original y su versión modificada, IBO-ALIM (sólo componentes de alimentos) se asociaron de manera positiva y estadísticamente significativa con los 15 índices de adhesión al patrón dietético de la DM (p-valor <0,001).

Los principales resultados de la relación entre el IBO ALIM-FEV con los índices de DM se muestran en la **Tabla 46.** Los aumentos en la adhesión a los índices de DM más destacables (por cada unidad de aumento en la adhesión al IBO) fueron relativos al MD Score-2007 (β= 0,42), MD Score-2005 (β= 0,26), rMED (β=0,20), MDQI (β=0,17) y MDP-2002 (β= 0,17) en el modelo 1 (ajustado a sexo, edad, centro). En el modelo 2 (el modelo 1 más la ingesta energética total) se observaron los siguientes incrementos: MD Score 07 (β= 0,45), MD Score 05 (β = 0,29), rMED (β=0,23), MDP-2002 (β = 0,21) y MD Score 04 (β= 0,18). La proporción de la varianza explicada por el IBO ALIM-FEV varió entre el 8,1% (MDSS) y 37,8% (MD Score-2007) en el modelo 1, y entre el 13,4% (MDSS) y 46,9% (MDP-2002) en el modelo 2.

5.6.1.5 Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM, versión modificada del IBO ALIM-FEV Original)

En la **Tabla 47** se muestra la relación entre el IBO-ALIM y los 15 índices de adhesión a DM seleccionados. De nuevo, todos los índices se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el IBO-ALIM (p-valor <0,001). En el modelo 1 ajustado a (edad, sexo, centro e ingesta energética) los índices en los que se observó un mayor aumento de la puntuación por cada unidad de aumento en la adhesión al IBO-ALIM fueron el MD Score-2007 (β=0,63), MD Score 05 (β= 0,42), rMED (β= 0,35), MDP-2002 (β=0,31) y L-based (β=0,26). En el modelo 2 ajustado por todos los factores (edad, sexo, centro e ingesta energética total, así como los FEV), los resultados fueron similares. Los principales aumentos de adhesión a los índices de DM fueron: MD Score-2007 (β=0,63); MD Score 05 (β=0,41); rMED (β=0,35); MDP-2002 (β=0,31) y MD Score-2004 (β=0,24). La proporción de la varianza explicada por el IBO-ALIM osciló entre el 16,2% para el MDSS hasta el 27,9% para el rMED entre todos los índices de DM evaluados en el primer modelo y del 28,5 % para MDSS hasta el 58% en el rMED para el segundo modelo estudiado.

Tabla 46. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)[a] y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea (DM)[b] en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
rMED	**0,20**	0,19	0,20	<0,001	0,29	**0,23**	0,23	0,24	<0,001	0,42
PREDIMED	0,08	0,08	0,08	<0,001	0,23	0,10	0,09	0,10	<0,001	0,35
Cardio	0,14	0,14	0,14	<0,001	0,36	0,15	0,15	0,15	<0,001	0,39
MD Score-2004	0,13	0,13	0,14	<0,001	0,22	**0,18**	0,17	0,18	<0,001	0,43
L-based	**0,16**	0,15	0,16	<0,001	0,21	0,17	0,17	0,18	<0,001	0,25
MD Score-2007	**0,42**	0,42	0,43	<0,001	**0,38**	**0,44**	0,44	0,46	<0,001	0,40
MDSS	0,14	0,13	0,15	<0,001	**0,08**	0,16	0,15	0,17	<0,001	**0,13**
MEDLIFE	0,11	0,10	0,11	<0,001	0,17	0,12	0,11	0,12	<0,001	0,21
MD Score-2005	**0,26**	0,25	0,27	<0,001	0,15	**0,29**	0,28	0,30	<0,001	0,18
aMED	0,11	0,11	0,11	<0,001	0,23	0,12	0,12	0,13	<0,001	0,29
ITAMED	0,13	0,12	0,13	<0,001	0,22	0,14	0,14	0,14	<0,001	0,26
MDQI[e]	-0,17	-0,18	-0,17	<0,001	0,26	-0,17	-0,18	-0,17	<0,001	0,26
MDP-2003	0,11	0,11	0,12	<0,001	0,14	0,11	0,11	0,11	<0,001	0,14
MDP-2002	**0,17**	0,16	0,17	<0,001	0,22	**0,21**	0,21	0,22	<0,001	**0,47**
MDS-1995	0,08	0,07	0,08	<0,001	0,09	0,09	0,09	0,09	<0,001	0,16

[a]IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida (17 componentes: 11 componentes alimentos + 6 componentes FEV).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score; MEDAS/ PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/ Mediterranean food pattern PREDIMED study. Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score. MD Score: Mediterranean Diet Score; L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet. MDSS: Mediterranean Diet Serving Score. aMED: Alternate Mediterranean Diet Index. ITAMED: Italian Mediterranean Index. MDQI: Mediterranean Diet Quality Index: MD: Mediterranean Diet.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer
[d]Regresión lineal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro y en el modelo 2 ajustado adicionalmente a la ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Los mayores incrementos β así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje se muestran en negrita.
[e]MDQI: puntúa al revés, menor puntuación más adhesión al índice.

Tabla 47. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM)[a] y los índices de adhesión a la Dieta Mediterránea[b] (DM) en la cohorte EPIC[c] Granada-Gipuzkoa[c,d] (N=14.756)

Índices de DM[b]	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
rMED	**0,35**	0,34	0,36	<0,001	0,51	**0,35**	0,34	0,36	<0,001	**0,58**
PREDIMED	0,15	0,15	0,16	<0,001	0,44	0,15	0,15	0,16	<0,001	0,52
Cardio	0,21	0,21	0,22	<0,001	0,47	0,21	0,21	0,21	<0,001	0,56
MD Score-2004	0,24	0,23	0,24	<0,001	0,45	**0,24**	0,23	0,24	<0,001	0,53
L-based	**0,26**	0,28	0,27	<0,001	0,35	0,26	0,26	0,27	<0,001	0,45
MD Score-2007	**0,63**	0,62	0,64	<0,001	0,50	**0,63**	0,62	0,64	<0,001	0,58
MDSS	0,23	0,22	0,24	<0,001	**0,16**	0,23	0,22	0,24	<0,001	**0,29**
MEDLIFE	0,18	0,18	0,19	<0,001	0,28	0,18	0,18	0,19	<0,001	0,38
MD Score-2005	**0,42**	0,41	0,43	<0,001	0,23	**0,41**	0,40	0,42	<0,001	0,35
aMED	0,17	0,17	0,18	<0,001	0,36	0,17	0,17	0,18	<0,001	0,46
ITAMED	0,20	0,20	0,21	<0,001	0,32	0,20	0,20	0,21	<0,001	0,42
MDQI[e]	-0,26	-0,27	-0,25	<0,001	0,35	-0,26	-0,27	-0,25	<0,001	0,45
MDP-2003	0,15	0,15	0,16	<0,001	0,17	0,15	0,15	0,16	<0,001	0,30
MDP-2002	**0,31**	0,30	0,32	<0,001	**0,53**	**0,31**	0,30	0,32	<0,001	0,60
MDS-1995	0,15	0,14	0,15	<0,001	0,24	0,15	0,14	0,17	<0,001	0,35

[a]IBO-ALIM: Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (11 componentes: 11 componentes alimentos).
[b]Índices de Dieta Mediterránea (DM): rMED: Relative Mediterranean Diet Score, MEDAS/ PREDIMED: Mediterranean Diet Adherence Screener/Mediterranean food pattern PREDIMED study. Cardio: Cardioprotective Mediterranean Diet Score. MD Score: Mediterranean Diet Score, L-based: Literature-based adherence score to the Mediterranean Diet, MDSS: Mediterranean Diet Serving Score, aMED: Alternate Mediterranean Diet Index, ITAMED: Italian Mediterranean Index, MDQI: Mediterranean Diet Quality Index: MD: Mediterranean Diet.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresión lineal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro e ingesta energética total (continua) y en el modelo 2 ajustado adicionalmente a actividad física (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo), IMC (continuo) y hábito tabáquico (nunca, exfumador y fumador. Los incrementos mayores (β) y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes) del modelo que explica el mayor porcentaje y el menor se muestran en negrita.
[e] MDQI: puntúa al revés, menor puntuación más adhesión al índice.

5.6.2 Análisis de correlaciones entre el Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original y sus componentes y características en la submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa.

La **Tabla 48** recoge un resumen del análisis descriptivo del estudio de la normalidad y del número de puntos influyentes en cada uno de los biomarcadores medidos en el submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa. Todos los biomarcadores evaluados excepto FRAP (con y sin ácido úrico) y PT, siguieron una distribución no normal. Este análisis reflejó la existencia de varios puntos influyentes en el análisis. La influencia de estos puntos fue considerada en los análisis de sensibilidad (**Tabla 51**).

El estudio de los puntos influyentes de cada biomarcador en el modelo de regresión lineal a aplicar se llevó a cabo mediante un análisis univariante y multivariante de cada biomarcador. La **Figura 3** muestra un ejemplo del análisis gráfico en cajas, de la distribución del IBO TRA-DIE Original según el biomarcador FRAP**.**

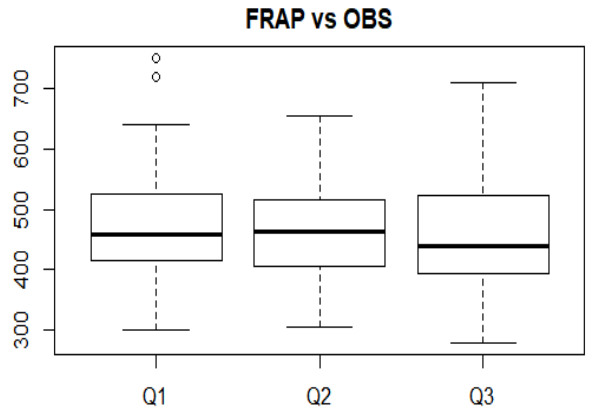


Figura 3. Diagrama de cajas de la distribución del rango de medida de FRAP según terciles de adhesión al IBO TRA-DIE (n=210)[a].

[a]En el gráfico se muestra el rango intercuartílico de FRAP (mediana = barra horizontal, en los tres terciles del IBO TRA-DIE Original, así como el Q1 y Q3 de la distribución del biomarcador y como círculos los posibles puntos influyentes en cada uno de los terciles).

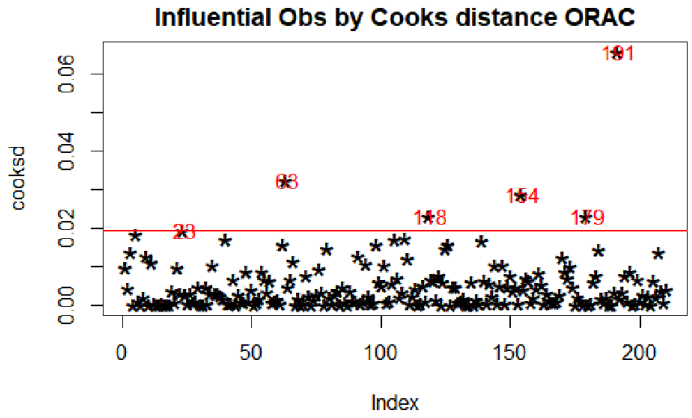


Figura 4. Puntos influyentes para ORAC, en el modelo final de regresión multivariante ajustado por edad sexo y centro, según distancias de Cook. Los puntos por encima de la línea roja son puntos influyentes del biomarcador ORAC con proteínas en el modelo.

En la **Tabla 49** y en la **Figura 5** se muestran los análisis de correlaciones de Spearman, entre el IBO TRA-DIE Original y algunas características de la población de estudio (n=210). Se muestran las correlaciones con algunos FEV (IMC, circunferencia de la cintura, ingesta energética total y consumo de alcohol), factores dietéticos (vitamina C, vitamina E, β-caroteno, PAC score, hierro hemo), biomarcadores nutricionales (vitamina C, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina E, β-caroteno, TRAP, FRAP, FRAP-sin ácido úrico, ORAC con proteínas, ORAC sin proteínas, coenzima Q9, coenzima 10), biomarcadores de inflamación (PCR, adiponectina) y biomarcadores de estrés oxidativo (ácido úrico).

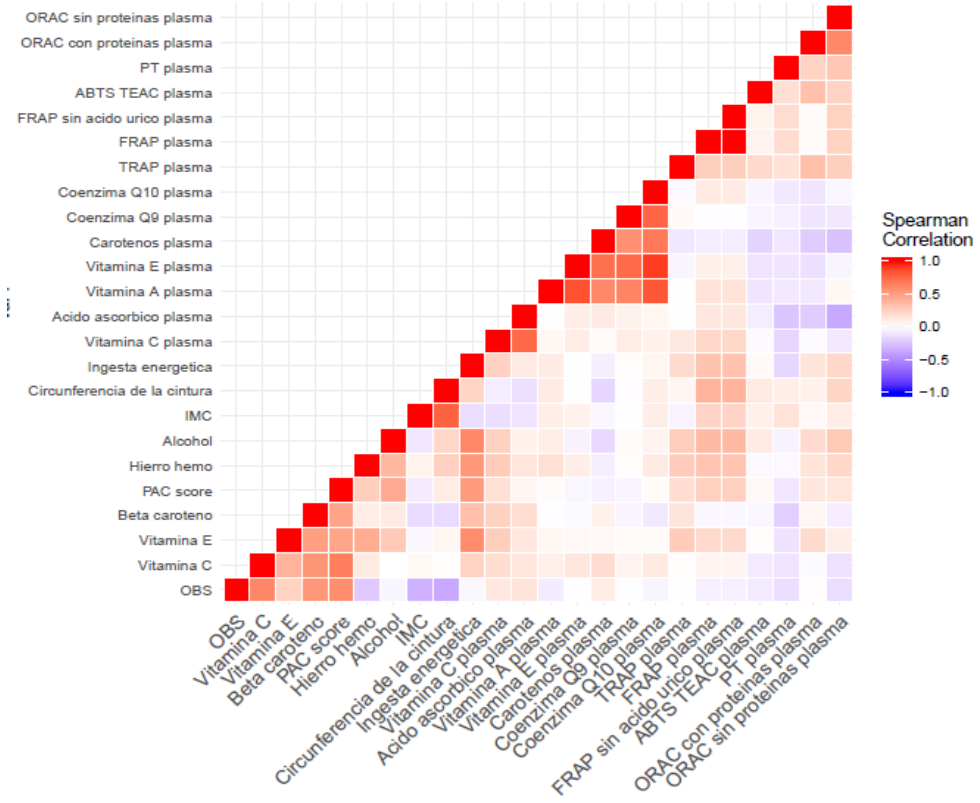


Figura 5. Gráfico *heat map* de análisis de correlaciones de Spearman entre el índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE), factores dietéticos, factores de los estilos de vida y biomarcadores nutricionales en el submuestra total de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)

En este submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210) (**Tabla 49, Figura 5**), las mayores correlaciones (rho ≥ 0,50) se observaron entre el IBO TRA-DIE Original y la vitamina C dietética (rho = 0,61) y el PAC score (rho = 0,58) y β-caroteno (rho = 0,54). Por otra parte, las correlaciones inversas más destacables (rho < -0,20) fueron observadas con respecto al IBO TRA-DIE Original y la circunferencia de la cintura (rho = -0,37), el IMC (rho = -0,34) y el hierro hemo (rho = -0,23). Cabe destacar también que entre los biomarcadores se observaron altas

correlaciones (**Figura 5**) sobre todo en los nutrientes antioxidantes medidos en plasma (rho >0,5 entre las coenzimas Q9, Q10, vitamina E y vitamina A y entre métodos de CAT).

En los hombres se encontraron resultados similares, siendo las correlaciones positivas más importantes las descritas por el IBO TRA-DIE Original con la vitamina C dietética (rho = 0,55) y con el PAC score (rho = 0,52), e inversas con la circunferencia de la cintura (rho = -0,40), el IMC (rho = -0,35), el hierro hemo (rho = -0,24), PT en plasma (rho = -0,27), PCR (rho = -0,24) y para la vitamina A en plasma y la coenzima Q10, rho = -0,21 (**Tabla 49**). En las mujeres las correlaciones fueron similares para el PAC score, la vitamina C dietética y el β-caroteno (rho = 0,72, 0,65 y 0,59, respectivamente) y con la circunferencia de la cintura, el IMC y el hierro hemo (rho = -0,46, -0,34 y -0,20, respectivamente).

En el submuestra perteneciente a Granada (n=105), los componentes más correlacionados con el IBO TRA-DIE Original fueron el PAC score (rho = 0,64), el β-caroteno (rho = 0,60) y la vitamina C dietética (rho = 0,56), y los correlacionados de forma negativa fueron la circunferencia de la cintura y el IMC (rho = -0,46 y -0,34, respectivamente), **Tabla 49**. Respecto a los sujetos del submuestra de Gipuzkoa, los mismos componentes (vitamina C dietética, PAC score, β-caroteno, hierro hemo, IMC y circunferencia de la cintura) fueron los que se correlacionan de forma positiva o negativa respecto al IBO TRA-DIE Original (rho = 0,68, 0,54, 0,50, -0,38, -0,31 y -0,30, respectivamente).

Tabla 48. Estudio de la normalidad y los puntos influyentes de los biomarcadores medidos en plasma en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n= 210)[a,b]

Biomarcadores	Min/Máx	Media (mediana)	Q1/Q3	Curtosis	*Skewness*	Shapiro test	n.º de puntos influyentes[c]
Vitamina C total (µmol/L)	4,76/245	45,0 (29,3)	21,4/52,5	7,24	1,99	2,2e-16	12
Ac ascórbico (µmol/L)	1,92/133	42,8 (36,9)	25,3/54,1	4,08	1,13	1,48e-09	8
α-tocoferol (µmol/L)	3,31/155	31,6 (26,2)	19,2/40,2	14,5	2,46	6,86e-15	9
β-caroteno (µmol/L)	0,51/217	9,35 (3,17)	1,95/7,57	65,6	6,67	<2,2e-16	9
Vitamina A (µmol/L)	0,82/6,84	2,31(2,08)	1,73/2,67	7,16	1,58	2,424e-11	8
Coenzima Q9 (µmol/L)	0,02/0,64	0,08 (0,05)	0,04/0,09	19,5	3,39	2,2e-16	10
Coenzima Q10 (µmol/L)	0,53/6,54	1,33 (1,02)	0,81/1,53	13,9	2,78	<2,2e-16	9
TRAP (µmol TE/L)	656/1385	983 (976)	884/1073	2,98	0,41	0,0004	12
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	527/1388	898 (881)	808/982	3,46	0,33	**0,265**	11
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	523/1374	890 (874)	801/973	3,45	0,319	**0,297**	11
Ácido úrico (mg/dL)	1,72/8,35	3,84 (3,73)	3,05/4,48	3,81	0,68	0,00034	10
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	1543/5564	3154 (3041)	2599/3677	2,79	0,56	1,668e-05	10
Polifenoles (mg GAE/L)	951/1481	1201 (1207)	1128/1277	2,71	-0,069	**0,72**	10
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	8357/25520	15086 (14706)	12739/17005	3,58	0,68	0,000291	11
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	511/2576	1220 (1160,3)	946/1399	4,04	0,91	1,259e-06	10
Adiponectina (pg/mL)	22413/611838	127733 (96262)	62547/148380	8,52	2,24	2,2e-16	17
PCR (mg/L)	0,30/31,8	2,409 (1,260)	0,76/2,38	34,9	5,07	2,2e-16	12

[a]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[b]Estudio de la normalidad, p-valor <0,05 distribución no normal de la variable.
[c]Puntos influyentes, distancia de Cook. Puntos influyentes según distancias de Cook mediante test de Shapiro p-valor<0,05 indica distribución no normal de la variable.

Tabla 49. Análisis de correlaciones de Spearman entre el índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE) y factores dietéticos, factores de los estilos de vida, biomarcadores nutricionales, de inflamación y de estrés oxidativo y de Capacidad antioxidante total en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)[a]

Factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores[b]	IBO TRA-DIE[c]	IBO TRA-DIE[d]	IBO TRA-DIE[e]	IBO TRA-DIE[f]	IBO TRA-DIE[g]
Vitamina C (dieta)	**0,61**	**0,55**	**0,65**	**0,56**	**0,68**
Vitamina E (dieta)	0,24	0,33	0,25	0,39	0,08
β-caroteno (dieta)	**0,54**	0,44	**0,59**	**0,60**	**0,50**
PAC score (dieta)	**0,58**	**0,52**	**0,72**	**0,64**	**0,54**
Hierro hemo (dieta)	**-0,23**	**-0,24**	**-0,20**	-0,15	**-0,38**
Consumo de alcohol (FEV)	-0,04	-0,04	0,01	-0,06	-0,04
IMC (FEV)	**-0,34**	**-0,35**	**-0,34**	**-0,34**	**-0,31**
Circunferencia de la cintura (FEV)	**-0,37**	**-0,40**	**-0,46**	**-0,46**	**-0,30**
Ingesta energética total (FEV)	-0,03	0,07	-0,08	-0,1	-0,01
Vitamina C (plasma)	0,12	0,12	0,12	0,12	0,13
Ascórbico (plasma)	0,14	0,25	0,10	0,07	0,21
Vitamina A (plasma)	-0,09	**-0,21**	-0,04	-0,07	-0,12
Vitamina E (plasma)	-0,01	-0,15	0,04	-0,01	-0,01
β-caroteno (plasma)	0,10	-0,07	0,15	0,12	0,06
Coenzima Q9 (plasma)	-0,01	-0,16	0,05	0,01	-0,05
Coenzima Q10 (plasma)	-0,05	**-0,21**	0,01	-0,03	-0,07
TRAP (plasma)	0,00	-0,15	0,08	0,05	-0,05
FRAP (plasma)	-0,07	0,03	-0,12	-0,13	-0,02
FRAP-sin ácido úrico (plasma)	-0,07	0,03	-0,12	-0,13	-0,02
TEAC-ABTS (plasma)	-0,09	-0,09	-0,09	-0,04	-0,14
PT (plasma)	-0,14	**-0,27**	-0,09	-0,12	-0,15
ORAC con proteínas (plasma)	0,01	0,09	-0,01	0,05	-0,02
ORAC sin proteínas (plasma)	-0,14	0,03	-0,20	-0,18	-0,12
Adiponectina (plasma)	0,06	0,14	-0,03	0,11	0,05
PCR (plasma)	-0,19	**-0,24**	-0,18	-0,17	-0,22

[a]Coeficiente de correlaciones derivados de correlaciones de Spearman. Todas las correlaciones positivas mayores de rho 0,50 o inversas menores de -0,20, se muestran en negrita. Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas (p-valor <0,001).
[b]Factores dietéticos, factores de los estilos de vida (FEV) y biomarcadores (plasma). Abreviaturas, PAC score: Polyphenol Antioxidant Content Score, IMC: IMC, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter, FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power, TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, PT: Polifenoles Totales, ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity, PCR: Proteína C reactiva
[c]Correlaciones de Spearman entre los factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores y el IBO TRA-DIE Original (Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (14 componentes, 8 componentes dietéticos + 6 componentes factores de los estilos de vida) en la submuestra total (n=210)
[d]Correlaciones de Spearman entre los factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores y el IBO TRA-DIE en los hombres de la submuestra (n=64)
[e]Correlaciones de Spearman entre los factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores y el IBO TRA-DIE en las mujeres de la submuestra (n=147)
[f]Correlaciones de Spearman entre los factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores y el IBO TRA-DIE en los participantes de Granada de la submuestra (n=105)
[g]Correlaciones de Spearman entre los factores dietéticos, de los estilos de vida y biomarcadores y el IBO TRA-DIE en los participantes de Gipuzkoa de la submuestra (n=105)

5.6.3 Asociación entre los Índices de Balance Oxidativo desarrollados con biomarcadores (submuestra EPIC Granada-Gipuzkoa)

Los resultados de los análisis de regresión lineal multivariante para estudiar la asociación entre los dos IBO propuestos (IBO TRA-DIE Original e IBO ALIM-FEV Original) y sus versiones modificadas con los biomarcadores nutricionales, de inflamación y de estrés oxidativo se recogen en las **Tablas 50-52.**

5.6.3.1 IBO TRA-DIE

Con respecto a la versión original de IBO TRA-DIE Original (14 componentes), cada unidad de aumento en la adhesión al IBO TRA-DIE Original se asoció significativamente con un aumento en los niveles medios de ácido ascórbico (β=0,012, p-valor=0,04), y con una disminución en los niveles de ORAC sin proteínas (β=-0,005, p-valor=0,05) y de proteína C reactiva (β=-0,019, p-valor=0,029) **(Tabla 50).** En el modelo 2 (modelo 1 anterior, ajustado también por la ingesta energética total), se mantuvieron las asociaciones con el ácido ascórbico (β=0,012) y con la proteína C reactiva (β=-0,021), si bien también se observaron asociaciones negativas con el ácido úrico (β=-0,005), polifenoles totales (β=-2,036), y ORAC sin proteínas (β=-0,005) (p-valor <0,05). La proporción de la varianza explicada por los diferentes biomarcadores osciló entre 1,9% (TEAC-ABTS) y 38% (vitamina C) en el primer modelo y de 1,9 % (TEAC-ABTS) y 31,3% (vitamina C) en el modelo 2.

En un análisis de sensibilidad excluyendo los puntos influyentes, que se muestra a modo de ejemplo en el IBO TRA-DIE **(Tabla 51)**, los resultados obtenidos prácticamente no variaron con respecto a los obtenidos con datos completos (**Tabla 50**). Por ejemplo, en el modelo 1 se observaron asociaciones inversas y estadísticamente significativa entre el aumento del IBO TRA-DIE con la PCR β=-0,017, y en el segundo modelo, con los PT (β=-2,765) y con la PCR (β=-0,018),). En relación con el estimador R^2, en el primer modelo, osciló entre valores del 2,6% (vitamina E) y 37,5% (vitamina C), y de 2,8 % y 37,6 % para los mismos biomarcadores en el modelo 2.

5.6.3.2 IBO-DIE (versión modificada del IBO TRA-DIE)

Los resultados de las asociaciones del IBO-DIE se muestran en la **Tabla 52**. En el modelo 1, sólo se observaron asociaciones negativas y estadísticamente significativas con los PT (β = -2,41) en relación con el aumento de la adhesión del IBO-DIE (p-valor=0,036). En el modelo 2 (ajustado también por ingesta de energía total), ningún biomarcador llegó a alcanzar la significación estadística, si bien dos biomarcadores se aproximaron a la misma (ácido ascórbico y PT), observándose en general resultados similares a la versión original del IBO. En el modelo 3, en el que adicionalmente se controló por FEV, se observaron de nuevo resultados similares, con asociaciones estadísticamente significativas con los PT (p-valor <0,05), y asociaciones no significativas en el caso de la vitamina C total y del ácido ascórbico (p-valor <0,10). Con respecto a la proporción explicada por la varianza, ésta osciló en el primer modelo entre 1,8% (ABTS-

TEAC) y 30,7% (vitamina C). En el caso del segundo y tercer modelo, osciló entre el 1,8% y el 31,1%, y el 7% y el 34,8% para los mismos biomarcadores, respectivamente.

5.6.3.3 IBO-FEV (versión modificada del IBO TRA-DIE)

Con respecto al IBO-FEV los principales resultados se muestran en la **Tabla 53.** En el modelo 1 se encontraron asociaciones inversas y estadísticamente significativas (p-valor <0,05) en relación con los incrementos en una unidad en la adhesión al IBO-FEV para el ácido úrico (β=-0,01, p-valor = 0,045), ORAC sin proteínas (β=-0,011, p-valor = 0,046) y PCR (β=-0,069, p-valor <0,001). En el segundo modelo (ajustado también por la ingesta energética total), se encontraron asociaciones similares a las del primer modelo para estos tres biomarcadores (β=-0,012, p-valor = 0,028; β=-0,011, p-valor = 0,045 y β=-0,078; p-valor <0,001, respectivamente). La proporción de la varianza explicada por el biomarcador varió en el modelo 1 desde 0,6% (PT) hasta un máximo del 29,9% (vitamina C total), y en el segundo modelo desde un mínimo de 3,1% (ABTS-TEAC) hasta un 30,5% (vitamina C total).

Tabla 50. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE)[a] y biomarcadores[b] en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (n=210)

Biomarcadores	Modelo 1				Modelo 2			
	β	IC 95 %	P-valor	R^2	β	IC 95 %	P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,010	-0,001-0,023	0,077	0,308	0,011	-0,001-0,023	0,065	0,313
Ac ascórbico (µmol/L)	**0,012**	**0,001-0,023**	**0,036**	**0,123**	**0,012**	**0,001-0,024**	**0,032**	**0,125**
α-tocoferol (µmol/L)	-0,003	-0,014-0,007	0,547	0,024	-0,003	-0,014-0,007	0,537	0,024
β-caroteno (µmol/L)	0,019	-0,003-0,042	0,091	0,027	0,02	-0,002-0,043	0,080	0,032
Vitamina A (µmol/L)	-0,004	-0,011-0,003	0,233	0,047	-0,004	-0,011-0,003	0,243	0,048
Coenzima Q9 (µmol/L)	0	-0,013-0,013	0,991	0,037	0	-0,013-0,013	0,997	0,037
Coenzima Q10 (µmol/L)	-0,005	-0,014-0,004	0,292	0,043	-0,005	-0,014-0,004	0,289	0,043
TRAP (µmol TE/L)	0	-0,002-0,003	0,825	0,187	0	-0,002-0,003	0,845	0,188
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-1,669	-4,001-0,662	0,162	0,252	-1,633	-3,973-0,707	0,173	0,253
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-1,637	-3,942-0,668	0,165	0,250	-1,599	-3,912-0,714	0,177	0,251
Ácido úrico (mg/dL)	-0,005	-0,01-0	0,052	0,260	**-0,005**	**-0,01-0**	**0,044**	**0,264**
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	-0,001	-0,006-0,004	0,597	0,019	-0,001	-0,006-0,004	0,589	0,019
PT (mg GAE/L)	-1,874	-3,882-0,134	0,069	0,022	**-2,036**	**-4,022-(-0,051)**	**0,046**	**0,052**
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	0,001	-0,003-0,005	0,513	0,117	0,001	-0,003-0,005	0,496	0,118
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	**-0,005**	**-0,01-0**	**0,049**	**0,144**	**-0,005**	**-0,01-0,000**	**0,049**	**0,144**
Adiponectina (pg/mL)	-0,001	-0,013-0,012	0,887	0,093	0,000	-0,012-0,013	0,944	0,133
PCR (mg/L)	**-0,019**	-0,037-(-0,002)	**0,029**	0,154	**-0,021**	**-0,038-(-0,003)**	**0,020**	**0,175**

[a]IBO TRA-DIE: IBO Tradicional-Dietético Original (14 componentes: 8 componentes dietéticos + 6 componentes FEV).
[b]Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresión lineal múltiple ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro, y modelo 2 adicionalmente ajustado a la ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p-valor <0,05), así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje.

Tabla 51. Análisis de sensibilidad: regresión lineal multivariante entre la adhesión del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original[a] (IBO TRA-DIE) y biomarcadores[b] en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (sin puntos influyentes)[c,d] (n=210)

Biomarcadores	Modelo 1				Modelo 2			
	β	IC 95 %	P-valor	R^2	β	IC 95 %	P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,009	-0,002-0,020	0,097	0,375	0,009	-0,001-0,020	0,089	0,376
Ac ascórbico (µmol/L)	0,009	-0,001-0,019	0,082	0,132	0,009	-0,001-0,019	0,0787	0,133
α-tocoferol (µmol/L)	-0,003	-0,012-0,006	0,463	0,026	-0,004	-0,013-0,006	0,446	0,028
β-caroteno (µmol/L)	0,011	-0,009-0,031	0,280	0,069	0,012	-0,008-0,032	0,258	0,072
Vitamina A (µmol/L)	-0,005	-0,011-0,001	0,123	0,039	-0,005	-0,011-0,001	0,124	0,039
Coenzima Q9 (µmol/L)	0	-0,012-0,011	0,946	0,037	-0,001	-0,012-0,011	0,927	0,038
Coenzima Q10 (µmol/L)	0,001	-0,008-0,009	0,902	0,031	0	-0,008-0,009	0,928	0,034
TRAP (µmol TE/L)	0	-0,002-0,002	0,907	0,272	0	-0,002-0,002	0,849	0,276
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-1,247	-3,310-0,817	0,238	0,325	-1,194	-3,261-0,873	0,259	0,328
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-1,246	-3,309-0,817	0,238	0,325	-1,194	-3,260-0,873	0,259	0,328
Ácido úrico (mg/dL)	-0,004	-0,009-0,001	0,097	0,339	-0,004	-0,009-0,001	0,094	0,340
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	-0,004	-0,009-0,001	0,094	0,047	-0,004	-0,009-0,001	0,094	0,047
Polifenoles (mg GAE/L)	-2,656	-4,539-(-0,774)	0,006	0,040	**-2,765**	**-4,630-0,900**	**0,004**	**0,065**
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	0	-0,003-0,004	0,950	0,125	0	-0,003-0,004	0,933	0,126
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	-0,004	-0,009-0	0,062	0,185	-0,005	-0,009-0	0,053	0,188
Adiponectina (pg/mL)	-0,001	-0,012-0,01	0,822	0,197	0	-0,011-0,010	0,973	0,223
PCR (mg/L)	**-0,017**	**-0,032-(-0,002)**	**0,025**	**0,263**	**-0,018**	**-0,033-(-0,004)**	**0,016**	**0,275**

[a]IBO TRA-DIE: Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (14 componentes: 8 componentes dietéticos + 6 componentes FEV).
[b]Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresiones lineales ajustadas en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro y modelo 2 adicionalmente al modelo 1 ajustado a la ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p-valor <0,05), así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje. Análisis sin los puntos influyentes específicos de cada biomarcador.

Tabla 52. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Dietético (IBO-DIE)[a] y biomarcadores nutricionales, de inflamación y de estrés oxidativo[b] en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa (n=210)[c,d]

Biomarcadores	Modelo 1					Modelo 2					Modelo 3				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,012	-0,002	0,026	0,100	**0,307**	0,012	-0,002	0,026	0,100	**0,307**	0,014	-0,001	0,029	0,070	**0,348**
Ac ascórbico (µmol/L)	0,012	-0,001	0,025	0,080	0,117	0,012	-0,001	0,025	**0,080**	0,117	0,013	-0,001	0,027	0,063	0,153
α-tocoferol (µmol/L)	-0,003	-0,015	0,01	0,668	0,023	-0,003	-0,015	0,01	0,668	0,023	-0,005	-0,018	0,008	0,461	0,085
β-caroteno (µmol/L)	0,017	-0,009	0,044	0,205	0,021	0,017	-0,009	0,044	0,205	0,021	0,011	-0,016	0,038	0,433	0,123
Vitamina A (µmol/L)	-0,002	-0,01	0,006	0,635	0,042	-0,002	-0,01	0,006	0,635	0,042	-0,004	-0,012	0,005	0,388	0,1
Coenzima Q9 (µmol/L)	-0,003	-0,018	0,012	0,675	0,038	-0,003	-0,018	0,012	0,675	0,038	-0,003	-0,018	0,013	0,745	0,081
Coenzima Q10 (µmol/L)	-0,004	-0,015	0,007	0,451	0,041	-0,004	-0,015	0,007	0,451	0,041	-0,005	-0,017	0,007	0,401	0,105
TRAP (µmol TE/L)	0,001	-0,002	0,003	0,580	0,188	0,001	-0,002	0,003	0,580	0,188	0,001	-0,002	0,004	0,428	0,21
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-0,939	-3,711	1,832	0,507	0,246	-0,939	-3,711	1,832	0,507	0,246	-0,894	-3,749	1,962	0,540	0,316
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-0,939	-3,71	1,832	0,507	0,246	-0,939	-3,71	1,832	0,507	0,246	-0,893	-3,748	1,962	0,540	0,316
Ácido úrico (mg/dL)	-0,003	-0,009	0,003	0,263	0,251	-0,003	-0,009	0,003	0,263	0,251	-0,002	-0,009	0,004	0,422	0,35
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	0,001	-0,005	0,007	0,748	**0,018**	0,001	-0,005	0,007	0,748	**0,018**	0,001	-0,005	0,008	0,690	**0,070**
PT (mg GAE/L)	-2,414	-4,789	-0,039	**0,048**	0,025	-2,414	-4,789	-0,039	**0,048**	0,025	-2,631	-4,999	-0,264	**0,031**	0,171
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	0,002	-0,002	0,007	0,284	0,120	0,002	-0,002	0,007	0,284	0,12	0,002	-0,003	0,007	0,357	0,174
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	-0,004	-0,01	0,003	0,249	0,134	-0,004	-0,01	0,003	0,250	0,134	-0,005	-0,011	0,002	0,154	0,201
Adiponectina (pg/mL)	-0,003	-0,018	0,011	0,668	0,094	-0,004	-0,018	0,011	0,611	0,134	-0,008	-0,023	0,007	0,320	0,178
PCR (mg/L)	-0,003	-0,024	0,017	0,752	0,135	-0,003	-0,023	0,018	0,794	0,152	-0,001	-0,021	0,019	0,906	0,299

[a] IBO DIE: Índice de Balance Oxidativo-Dietético (8 componentes: 8 componentes dietéticos).
[b] Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT.
[c] EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.
[d] Regresión lineal ajustada en el modelo 1 a edad (continua), sexo, centro, en el modelo 2 adicionalmente a ingesta energética total (continua) y en el modelo 3 adicionalmente al modelo 2, ajustado a actividad física (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo), IMC (continuo) y hábito tabáquico (nunca, exfumador y fumador). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p-valor <0,05), así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje.

Tabla 53. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (IBO-FEV)[a] y biomarcadores[b] en la submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (n=210)

Biomarcadores	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,009	-0,015	0,034	0,452	**0,299**	0,012	-0,012	0,037	0,337	**0,305**
Ac ascórbico (µmol/L)	0,014	-0,008	0,037	0,215	0,110	0,016	-0,007	0,039	0,169	0,114
α-tocoferol (µmol/L)	-0,005	-0,026	0,016	0,629	0,023	-0,006	-0,027	0,016	0,595	**0,023**
β-caroteno (µmol/L)	0,029	-0,017	0,074	0,216	0,021	0,033	-0,013	0,079	0,157	0,027
Vitamina A (µmol/L)	-0,011	-0,025	0,002	0,111	0,053	-0,011	-0,025	0,003	0,123	0,053
Coenzima Q9 (µmol/L)	0,009	-0,016	0,035	0,463	0,040	0,009	-0,016	0,035	0,471	0,040
Coenzima Q10 (µmol/L)	-0,008	-0,027	0,011	0,403	0,041	-0,009	-0,028	0,011	0,383	0,042
TRAP (µmol TE/L)	-0,001	-0,006	0,003	0,621	0,188	-0,001	-0,006	0,003	0,568	0,189
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-4,041	-8,718	0,636	0,092	0,255	-3,922	-8,679	0,835	0,108	0,255
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-4,040	-8,715	0,636	0,092	0,255	-3,920	-8,677	0,836	0,108	0,255
Ácido úrico (mg/dL)	-0,010	-0,021	0	**0,045**	0,261	-0,012	-0,022	-0,001	**0,028**	0,267
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	-0,008	-0,018	0,002	0,106	0,030	-0,009	-0,019	0,001	0,110	0,031
PT (mg GAE/L)	-0,620	-4,689	3,449	0,765	**0,006**	-1,506	-5,585	2,573	0,470	0,035
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	-0,002	-0,01	0,006	0,617	0,117	-0,002	-0,01	0,006	0,665	0,117
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	-0,011	-0,021	0	**0,046**	0,145	-0,011	-0,021	0	**0,045**	0,145
Adiponectina (pg/mL)	0,006	-0,019	0,031	0,653	0,094	0,013	-0,012	0,038	0,302	0,137
PCR (mg/L)	-0,069	-0,103	-0,035	**<0,001**	0,198	-0,078	-0,112	-0,044	**<0,001**	0,230

[a]IBO-FEV: Índice de Balance Oxidativo-Factores de los Estilos de Vida (6 componentes: 6 componentes FEV).
[b]Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.
[d] Regresiones lineales múltiples ajustadas en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro y modelo 2 adicionalmente ajustado a ingesta energética total (continua). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p-valor <0,05), así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje.

5.6.3.4 IBO ALIM-FEV

Los análisis de regresión lineal multivariante del IBO ALIM-FEV y su versión modificada excluyendo factores de los estilos de vida, IBO-ALIM, se muestran en las **Tablas 54-55.**

La asociación entre el IBO ALIM-FEV Original con los biomarcadores se muestra en la **Tabla 54**. En el modelo 1 (ajustado a sexo, centro y edad), se observó que, por cada unidad de aumento en la adhesión al IBO, aumentaron, por término medio, los niveles de vitamina C total (β=0,013, p-valor = 0,049) y de ácido ascórbico (β=0,013, p-valor = 0,030), ambos de manera estadísticamente significativa. Se observaron también asociaciones negativas, si bien no estadísticamente significativas, con los PT (β=-2,071, p-valor = 0,059) y con el ORAC sin proteínas (β=-0,005, p-valor = 0,072). En el segundo modelo (ajustado también a la ingesta energética total), se encontraron resultados similares: asociaciones significativas y positivas con vitamina C total (β=0,014, p-valor = 0,030) y ácido ascórbico (β=0,014, p-valor = 0,022), negativas con los PT (β=-2,528, p-valor = 0,021), y asociaciones negativas, pero no significativas en el caso del ORAC sin proteínas (p-valor = 0,072). Con respecto a la proporción explicada de la varianza por cada biomarcador, los valores oscilaron entre 1,6% (β-caroteno) y 31,1% (vitamina C total) en el primer modelo, y entre 1,9% (ABTS-TEAC) y 31,8% (vitamina C total) en el segundo modelo.

5.6.3.5 IBO-ALIM (versión modificada del IBO ALIM-FEV Original)

Respecto al IBO-ALIM (**Tabla 55**), se encontró una asociación inversa y estadísticamente significativa entre la adhesión a éste índice con los PT (β = -2,77, p-valor = 0,036) en el modelo 1 (ajustado en este caso por edad, sexo, centro e ingesta energética total), y asociaciones cercanas a la significación estadística en el caso de la vitamina C total (p-valor = 0,059) y del ácido ascórbico (p-valor = 0,069). En el modelo 2 (ajustado también a factores de los estilos de vida: IMC, ingesta de alcohol, circunferencia de la cintura, hábito tabáquico y actividad física), también se observó una asociación inversa con los PT (β = -3,67, p-valor = 0,005) y positiva con la vitamina C total (β = 0,017, p-valor = 0,046), siendo ambas asociaciones estadísticamente significativas. Respecto al R^2, éste osciló entre 1,3% (β-caroteno) y el 31% (vitamina C total) en el modelo 1, y desde 8,4% (vitamina E) al 35,1% (vitamina C) en el modelo 2.

Tabla 54. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (IBO ALIM-FEV)[a] y biomarcadores[b] en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (n=210)

Biomarcadores	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,013	0	0,026	**0,049**	**0,311**	0,014	0,001	0,027	**0,030**	**0,318**
Ac ascórbico (µmol/L)	0,013	0,001	0,025	**0,030**	0,124	0,014	0,002	0,026	**0,022**	0,128
α-tocoferol (µmol/L)	-0,001	-0,012	0,01	0,866	0,022	-0,001	-0,013	0,01	0,835	0,022
β-caroteno (µmol/L)	0,009	-0,015	0,033	0,486	**0,016**	0,011	-0,014	0,035	0,397	0,021
Vitamina A (µmol/L)	-0,006	-0,013	0,001	0,110	0,053	-0,006	-0,013	0,002	0,121	0,053
Coenzima Q9 (µmol/L)	-0,004	-0,017	0,01	0,602	0,038	-0,004	-0,017	0,01	0,585	0,039
Coenzima Q10 (µmol/L)	-0,006	-0,016	0,004	0,244	0,044	-0,006	-0,016	0,004	0,230	0,045
TRAP (µmol TE/L)	0	-0,002	0,003	0,776	0,187	0	-0,002	0,003	0,822	0,188
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-1,267	-3,757	1,224	0,320	0,248	-1,184	-3,709	1,342	0,360	0,249
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-1,266	-3,757	1,224	0,320	0,248	-1,183	-3,708	1,341	0,359	0,249
Ácido úrico (mg/dL)	-0,001	-0,007	0,004	0,619	0,247	-0,002	-0,007	0,004	0,520	0,251
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	-0,002	-0,007	0,004	0,550	0,019	-0,002	-0,007	0,004	0,528	**0,019**
PT (mg GAE/L)	-2,071	-4,21	0,068	0,059	0,023	-2,528	-4,658	-0,397	**0,021**	0,058
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	0	-0,004	0,004	0,922	0,116	0	-0,004	0,004	0,871	0,116
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	-0,005	-0,011	0	0,072	0,142	-0,005	-0,011	0	0,072	0,142
Adiponectina (pg/mL)	-0,001	-0,015	0,012	0,850	0,093	0,002	-0,011	0,015	0,784	0,133
PCR (mg/L)	-0,019	-0,037	0	0,047	0,151	-0,022	-0,04	-0,004	0,019	0,175

[a]IBO ALIM-FEV: Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original (17 componentes: 11 componentes alimentos + 6 componentes FEV).

[b]Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.IBO ALIM-FEV como variable continúa. Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p <0,05).

[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition

[d]Regresiones lineales múltiples ajustadas en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro y en el modelo 2 ajustado adicionalmente ajustado a la ingesta energética total (continua). Los incrementos mayores (β) se muestran en negrita y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes) del modelo que explica el mayor porcentaje y el menor.

Tabla 55. Análisis de regresión lineal multivariante entre la adhesión al Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO-ALIM)[a] y biomarcadores[b] en una submuestra de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa[c,d] (n=210)

Biomarcadores	Modelo 1					Modelo 2				
	β	IC 95 %		P-valor	R^2	β	IC 95 %		P-valor	R^2
Vitamina C total (µmol/L)	0,015	0	0,030	0,059	**0,310**	0,017	0	0,033	**0,046**	**0,351**
Ac ascórbico (µmol/L)	0,013	-0,001	0,028	0,069	0,118	0,015	0	0,03	0,056	0,153
α-tocoferol (µmol/L)	0,001	-0,013	0,014	0,917	0,022	-0,005	-0,019	0,009	0,504	**0,084**
β-caroteno (µmol/L)	0,001	-0,028	0,030	0,960	**0,013**	-0,016	-0,046	0,013	0,281	0,125
Vitamina A (µmol/L)	-0,004	-0,013	0,005	0,364	0,045	-0,007	-0,016	0,002	0,119	0,108
Coenzima Q9 (µmol/L)	-0,009	-0,025	0,007	0,270	0,043	-0,013	-0,03	0,004	0,133	0,091
Coenzima Q10 (µmol/L)	-0,005	-0,017	0,007	0,383	0,042	-0,009	-0,021	0,004	0,168	0,110
TRAP (µmol TE/L)	0,001	-0,002	0,004	0,509	0,189	0,001	-0,002	0,004	0,538	0,209
FRAP (µmol Fe^{2+}/L)	-0,191	-3,211	2,828	0,901	0,245	-0,644	-3,741	2,453	0,684	0,315
FRAP sin ácido úrico (µmol Fe^{2+}/L)	-0,192	-3,210	2,827	0,901	0,245	-0,645	-3,741	2,452	0,684	0,315
Ácido úrico (mg/dL)	0,002	-0,004	0,009	0,499	0,248	0,002	-0,005	0,009	0,536	0,349
TEAC-ABTS (µmol TE/L)	0,001	-0,005	0,007	0,758	0,018	0,002	-0,005	0,009	0,526	0,071
Polifenoles (mg GAE/L)	-2,774	-5,356	-0,192	**0,036**	0,027	-3,667	-6,213	-1,121	**0,005**	0,185
ORAC con proteínas (µmol TE/L)	0,001	-0,004	0,006	0,661	0,116	0,001	-0,004	0,006	0,623	0,171
ORAC sin proteínas (µmol TE/L)	-0,003	-0,010	0,004	0,371	0,131	-0,002	-0,009	0,005	0,516	0,194
Adiponectina (pg/mL)	-0,004	-0,020	0,012	0,610	0,094	-0,003	-0,02	0,013	0,702	0,175
PCR (mg/L)	0	-0,022	0,023	0,977	0,134	-0,001	-0,022	0,021	0,941	0,299

[a]IBO-ALIM: índice de Balance Oxidativo-Alimentos (11 componentes: 11 componentes alimentos).
[b]Todos los biomarcadores se han transformado a variables logarítmicas excepto los métodos FRAP y los PT. Abreviaturas, TRAP: Total Radical Trapping Antioxidant Parameter; FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; TEAC-ABTS: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity; PT: Polifenoles totales; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PCR: proteína C reactiva. TE: equivalentes de trolox; GAE: equivalentes de ácido gálico.
[c]EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition. Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer.
[d]Regresiones lineales múltiples ajustadas en el modelo 1 a edad (continua), sexo y centro e ingesta energética total (continua) y en el modelo 2 ajustado adicionalmente a al modelo 1, ajustado a actividad física (inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo y activo), IMC (continuo) y hábito tabáquico (nunca, exfumador y fumador). Se muestran los coeficientes β y el R^2 (proporción de la varianza explicada por las variables independientes). Las estimaciones estadísticamente significativas se muestran en negrita (p-valor <0,05), así como los R^2 que explican el mayor y menor porcentaje.

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 REVISIÓN DE LOS ÍNDICES A PRIORI DE CALIDAD DE LA DIETA Y DE DIETA MEDITERRÁNEA (objetivo específico 1 y 2)

Índices de calidad de dieta a priori

La revisión de los índices de calidad de dieta que evalúan de forma global el patrón de alimentación, así como otros factores relacionados, como los estilos de vida, ha permitido desarrollar una clasificación en subgrupos de índices de calidad y conocer las consideraciones metodologías más importantes (tipos de componentes más utilizados y ponderación de cada componente) en el desarrollo de los índices.

Entre los índices evaluados, son destacables algunos índices por reunir una serie de particularidades. Por ejemplo, el índice DQI-I[162] fue desarrollado para valorar la calidad de la dieta comparando poblaciones de EEUU y de China, evaluando diferentes aspectos de la dieta: variedad, adecuación, moderación y balance total de la dieta. Es el único índice que valora la variedad de la dieta, indicador asociado con una mayor probabilidad de alcanzar los requerimientos nutricionales, en especial, en relación con la ingesta de micronutrientes[251]. En este índice, se valoran también las proteínas, distinguiendo entre las de origen vegetal y animal, debido a las asociaciones encontradas entre su ingesta con diferentes parámetros de salud como el peso corporal[252], y con la mortalidad[253]. Este índice también evalúa la adecuación de la dieta al consumo de los tres grupos de alimentos más saludables en términos de prevención de las enfermedades crónicas[254]- verduras y hortalizas, frutas y cereales- en combinación con algunos nutrientes como las proteínas, la fibra, el hierro, la vitamina C y el calcio[255]. Con respecto al aspecto de la moderación, se consideran los nutrientes asociados con un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (grasa total, grasa saturada, colesterol y sodio) y los alimentos de baja densidad nutricional[256]. Además, éste es el único índice que incluye un criterio de calidad de la grasa y un parámetro para valorar los porcentajes que aporta cada macronutriente respecto a la dieta global. Por otra parte, es uno de los índices que mejor permiten valorar la calidad global de la dieta y adecuación de los programas de políticas de salud pública y nutrición. En el estudio en el que se desarrolló se constató, por ejemplo, que la variedad dietética fue mayor en EE. UU., mientras que la moderación y el equilibrio lo fueron en China, y la variabilidad similar en ambos países.

Dentro del subgrupo de los HEI, que valoran el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas para la población estadounidense, se han desarrollado numerosas modificaciones. Todos se han asociado con un reducción del riesgo de desarrollar algunas enfermedades crónicas, si bien la magnitud de las asociaciones varía según el índice HEI considerado. El índice HEI que ha demostrado una asociación más robusta en relación con la prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV), cáncer y mortalidad ha sido el índice AHEI[168]. Este índice fue

desarrollado y evaluado en relación con la prevención de estas enfermedades en 38.615 hombres del estudio *Health Professional's Follow-up Study* y en 67.271 mujeres de *Nurses' Health Study*. Para su desarrollo se consideraron componentes que habían sido asociados en la literatura a la prevención de enfermedades crónicas, y un sistema de puntuación acorde al impacto del componente en estas asociaciones. Así, en la construcción del índice se justifica la inclusión de cada uno de los componentes y el sistema de puntuación adoptado. Los principales resultados de este estudio mostraron que una alta adhesión al AHEI se asoció con una reducción significativa del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en hombres (RR = 0,80, IC 95 %, 0,71-0,91) y en mujeres (RR = 0,89, IC 95 %, 0,82-0,96), en comparación con los participantes que presentaron una bajo adhesión al AHEI.

En cuanto al patrón dietético basado en la dieta DASH, también existen varias modificaciones. El índice DASH-09, es uno de los índices más destacables. Consta de los nutrientes más relevantes para valorar la calidad de la dieta global (grasa total, grasa saturada, proteína, carbohidratos, colesterol, sodio, potasio, calcio, magnesio, fibra) y el consumo de alcohol[184]. Respecto a los grupos de alimentos, se estiman los que caracterizan este patrón dietético (frutas, hortalizas y verduras, cereales integrales, lácteos bajos en grasa, bebidas azucaradas y carnes rojas y procesadas). Este índice se desarrolló en un estudio observacional en 36.019 sujetos pertenecientes al Swedish Mammography Cohort con edades entre 48-83 años sin eventos previos de insuficiencia cardiaca, diabetes o infarto de miocardio. Después de un seguimiento de 7 años, los participantes que se situaron en el cuartil de mayor adhesión a este índice DASH-09 presentaron un 37% menos de riesgo de insuficiencia cardiaca (RR = 0,63, IC 95%, 0,48-0,81) ajustando por factores de confusión como la edad, la actividad física, el consumo de tabaco, terapia hormonal, hipertensión, hipercolesterolemia e IMC.

Entre los índices fundamentados en las guías dietéticas de países, cabe destacar el índice basado en las guías dietéticas francesas *French Programme National Nutrition Santé-Guideline Score* (PNNS-GS) [190]. Los autores evaluaron el impacto de la adhesión a este índice en relación con medidas antropométricas en el estudio SUVIMAX (*Suplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants*). Este índice, PNNS-GS, contempla varios grupos de alimentos (frutas y verduras, cereales, patatas y legumbres, cereales integrales, leche y productos lácteos, carnes, aves y huevos, pescados y mariscos, grasas añadidas, grasas añadidas a las verduras, alimentos dulces, agua y bebidas alcohólicas y sal) e incluso un componente de los estilos de vida, la actividad física. Los autores de este trabajo encontraron una asociación negativa estadísticamente significativa entre la adhesión al PNNS-GS y cambios en los parámetros de antropometría de sobrepeso y de obesidad (HR de alta respecto a baja adherencia ~0.90) tras un periodo de seguimiento de 6 años. Por lo tanto, estas guías dietéticas francesas se relacionaron con la prevención de la obesidad.

De manera similar, la adherencia a las guías dietéticas españolas de la SENC, el *Spanish Food Pyramid Score* (SFP score) también se ha relacionado con prevención de sobrepeso y obesidad en un estudio transversal que se llevó a cabo en 6.717 participantes de la cohorte EPIC-

Granada[193]. El índice SFP incluye 12 grupos de alimentos (patatas, pasta, arroz, pan, agua, verduras, fruta, leche y productos lácteos, aceite de oliva, pescado, carne magra, aves y huevos, legumbres, frutos secos, productos cárnicos y carne grasa, dulces, snacks, mantequilla y margarina), y componentes relacionados con los estilos de vida (actividad física y el consumo moderado de alcohol). A diferencia de otros índices de calidad de dieta, en este índice se asignan puntuaciones según la relación entre raciones de ingesta consumidas y las recomendaciones de las guías SENC. Este estudio mostró que un aumento de 10 puntos en la adhesión al SFP se relacionó con una menor probabilidad de desarrollar obesidad en los hombres (OR=0,86, IC 95 %, 0,79-0,94; interacción por sexo p-valor=0,02), y obesidad abdominal (OR=0,88, IC 95 %, 0,84-0,93), sobre todo en los participantes que eran físicamente inactivos (OR=0,79 y 0,89, respectivamente en hombres y mujeres).

Limitaciones en el desarrollo y la aplicabilidad de los índices de calidad de la dieta global

Los índices de calidad de la dieta estudiados valoran la adhesión de una población a unas recomendaciones dietéticas, a un patrón dietético específico o a unas guías dietéticas[15]. Entre las posibles limitaciones que pueden presentar estos índices, un aspecto a considerar es que la mayor parte de los mismos se basan en un número reducido de puntos de corte por cada componente, lo que puede llevar a la pérdida de información y a la inferencia de conclusiones no válidas[1]. Sin embargo, la consideración de un número elevado de puntos de corte puede hacer muy compleja la utilización e interpretación del índice. Se recomienda por ello considerar un número limitado de puntos de corte que no afecte a la perdida de información[1].

Por otro lado, el número de puntos de corte es muy variable entre los índices, lo que limita la comparabilidad entre los estudios que evalúan un mismo grupo de índices. Así, por ejemplo, algunos índices establecen los puntos de corte según la ingesta o características de la población, como el DQI-97[158], DQI-06[163], RFS[168], QUANTIDD[180], DASH-09[184] o RFDS[194]. Otros índices consideran un sistema de puntuación con rangos de puntos preestablecido, como es el caso del DQI-I[162], HEI-95[166], IASE[192] o el PNNS-GS[190].

Existe también una gran heterogeneidad en cuanto a la valoración de los componentes dietéticos debido a que muchos índices unen grupos de alimentos con características muy diversas[2]. Algunos de los ejemplos más destacables son la valoración conjunta de frutas y verduras, los zumos de frutas como piezas de fruta fresca, la inclusión de los frutos secos en el grupo de los aceites o de las frutas, la evaluación de todos los alimentos proteicos de forma conjunta tanto pescados, carnes, huevos, legumbres incluso frutos secos, la consideración conjunta de bebidas tipo zumo de frutas, agua y algunas bebidas alcohólicas, o la inclusión de tubérculos como la patata en el grupo de verduras y hortalizas o en el de los cereales. Por lo tanto, la definición de los componentes debería ser más clara y estandarizada entre los estudios e índices, permitiendo generar resultados más comparables, así como para la extrapolación de los resultados a otras poblaciones.

En cuanto a la definición de los puntos de corte existen dos criterios: criterio de distribución de la ingesta en la población de estudio (percentiles, más frecuentemente medianas, terciles, cuartiles o quintiles), o criterio de puntos preestablecido (puntos de corte prefijados y no dependientes del consumo de la muestra de población de estudio). Con respecto al primer criterio, si bien permite categorizar los componentes de acuerdo con las características de la población de estudio, puede presentar problemas en lo que se refiere a la comparación entre poblaciones de estudios con características dietéticas y sociodemográficas diferentes. Respecto al segundo criterio, éste permite establecer un sistema de puntuación más homogéneo entre los estudios.

La mayoría de los componentes de los índices se valoran de manera equitativa. Esto implica que se asume que el efecto de los componentes sobre la salud es similar, desestimando que algunos componentes pueden tener un efecto más importante sobre la prevención de enfermedades. Algunos de los índices que sí consideran este aspecto son el DQI-I[162] y el Canadian-HEI[172], en los que el componente de la fruta puntúa el doble que los demás componentes.

La inclusión de componentes con puntuaciones negativas para penalizar la inadecuación a las recomendaciones de frecuencia de consumo es común en los índices de guías dietéticas de países. Por ejemplo, la puntuación negativa o resta del componente de dulces se aplicó en el índice PNNS-GS[190] y en otros.

Todos los índices emplean información sobre la dieta recogida mediante cuestionarios dietéticos, idealmente cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) en combinación con otros tipos de cuestiones de dieta como los de registros de 3 días o varios recuerdos de 24h. Aunque es conocido que los cuestionarios presentan una serie de limitaciones entre las que cabe destacar los errores sistemáticos en la medida, constituyen instrumentos de recogida de información fundamentales para los estudios dieta-enfermedad. Esta información de dieta y su traslación a un índice de calidad de dieta es lo que permite medir la calidad de la dieta desde el punto de vista global (variedad, adecuación, moderación), o evaluar la adhesión a patrones dietéticos específicos, incluso guías dietéticas de un país, siendo el fin último establecer asociaciones con el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.

En la actualidad, no existe un método estándar para desarrollar y aplicar índices de calidad de dieta. La investigación actual se centra sobre todo en la actualización de los índices mediante la selección de nuevos componentes (grupos de alimentos, alimentos, nutrientes o estilos de vida), según el conocimiento científico del momento sobre la relación entre la dieta y la salud. Son necesarios estudios que desarrollen índices de calidad de dieta actualizados, operativos y simples, que permitan explorar la relación entre la calidad de la dieta con el riesgo de desarrollar enfermedades, con objeto de promocionar hábitos dietéticos y estilos de vida saludables en la población.

Evaluación de patrones de dieta mediterránea a priori

Los índices de dieta *a priori* también permiten evaluar la adhesión a un patrón dietético como es el caso de la Dieta Mediterránea[16]. En la literatura se han identificado 22 índices de DM que

presentan numerosas diferencias[127]. Estas diferencias se deben principalmente a los componentes que se incluyen, lo que a su vez se debe a la adaptación del índice a las características del patrón de DM en el país o región donde se desarrolló inicialmente. Esta particularidad ya fue descrita por otros autores[9,19,23]. De hecho, la mayor parte de los índices de DM se han desarrollado en países mediterráneos, si bien algunos se han desarrollado en otros países como Estados Unidos[137129,140], Irán[132] o China[142]. Entre estos índices existen características similares dado que todos reflejan adhesión al patrón de DM, pero a su vez también existen diferencias debido a que cada índice se desarrolla para adaptar el concepto de DM al país o región de procedencia. Uno de los ejemplos más destacables es la inclusión del componente de aceite de oliva en índices de DM de países de la cuenca mediterránea, o del ratio de calidad de la grasa, normalmente AGM+AGP/AGS, en otros países[18,131,133]. De esta manera se contempla en el índice de DM el componente de calidad de la grasa, que es uno de los pilares fundamentales de este patrón dietético por su asociación con la prevención de enfermedades crónicas [257,258].

Otras diferencias importantes subyacen en la elección de los componentes que se incluyen y si su consumo se valora de forma positiva (componentes característicos de la DM) o negativa (componentes no característicos de este patrón dietético). Al igual que ocurre en los índices de calidad de dieta, la puntuación de los componentes para cuantificar la adecuación del consumo de los componentes (grupos de alimentos/alimentos) al patrón de DM también difiere. Se establecen frecuencias de consumo de alimentos en raciones o consumos en gramos de alimentos o nutrientes, de forma predefinida o dependiendo del consumo de la población de estudio en cuantiles o en cuantiles específicos por sexo (más frecuentemente, medianas y terciles). La contribución de cada componente a la puntuación global del índice de DM es similar, es decir, la contribución de cada componente es equitativa. La consideración de un alto número de categorías de puntuación en cada componente puede complicar la aplicación e interpretación del componente, mientras que un número muy limitado de puntos de corte puede conllevar a la pérdida de información. La variabilidad en desarrollo de los índices de DM también dificulta su comparabilidad. Sin embargo, todos reflejan la adherencia al patrón de DM lo que justifica que la correlación entre algunos índices de DM sea moderada o alta[9].

La mayoría de los índices de DM incluyen como componentes principales grupos de alimentos completos, algunos alimentos y en muy pocas ocasiones, nutrientes o ratios de calidad[15]. Se han identificado sólo 2 índices que incorporan componentes de los estilos de vida en su definición. No obstante, estos componentes son considerados en la actual Pirámide de la Dieta Mediterránea, que considera la actividad física, el descanso adecuado y la convivencia como otros componentes del estilo de vida mediterráneo tan fundamentales como la alimentación.

Limitaciones en el desarrollo y la aplicabilidad de los índices de DM

Una de las principales limitaciones encontradas es que prácticamente en todos los índices de DM los componentes puntúan igual respecto a la puntuación total del índice. De esta manera, en

el índice de DM no se considera si un componente es más o menos característico del patrón de DM. Algunos autores ya han propuesto que los componentes de frutas y verduras en un índice deberían de valorarse más positivamente que el de los cereales[130], especialmente si no se especifica que el consumo sea en forma de cereales integrales. Los componentes de la DM que deberían tener más peso en el índice son las verduras, hortalizas y frutas, aceite de oliva o la limitación en el consumo de carnes[197,259].

Existe una gran complejidad en la evaluación de las interacciones entre los componentes de alimentos, especialmente cuando se trata de grupos de alimentos heterogéneos unidos en un mismo componente. Un ejemplo es la inclusión de frutos secos en los grupos de frutas, como ocurre en los índices más tradicionales de DM, los MD Scale[18,131–133] o el rMED[141]; o la combinación de cereales y patatas en un mismo componente[18]. La carne también es otro componente que presenta una gran heterogeneidad, ya que algunos índices incluyen carne, otros incluyen carne roja y procesada, mientras que otros consideran diferentes tipos de carne (por ejemplo, carne grasa y magra).

Muchos de los índices de adhesión a la DM publicados han sido ampliamente revisados y validados en estudios de asociación DM-salud. Algunas de las asociaciones más estudiadas son relativas a la obesidad[143,198,216], cáncer[196,210,214,260,261] o con otras diferentes enfermedades crónicas, como las cardiovasculares y la mortalidad global o mortalidad por causas específicas [196,208,262] Las diferencias en la definición de los índices de DM respecto a los componentes y sistemas de puntuación pueden explicar, en parte, diferencias en estas asociaciones según el índice de DM evaluado.

6.2 EVALUACIÓN DEL PERFIL ANTIOXIDANTE DIETÉTICO EN LA COHORTE EPIC GRANADA-GIPUZKOA (objetivo específico 3)

La adhesión al patrón de Dieta Mediterránea (DM) ha sido evaluada mediante la aplicación de 21 índices de adhesión a la DM en 14.756 sujetos, en un estudio transversal que incluyó dos cohortes españolas pertenecientes al estudio EPIC (EPIC Granada-Gipuzkoa). El nivel superior de adhesión a cada uno de los índices (tercil 3) mostró para todos los índices un mayor aporte de todos los componentes incluidos en el perfil antioxidante (vitaminas antioxidantes, métodos de CAT, PT, flavonoides y PAC score) en comparación con el nivel más bajo de adhesión (tercil 1). Por otra parte, independientemente del índice de DM aplicado, la adhesión a la DM se asoció con mayores ingestas de todos los componentes del perfil antioxidante dietético, es decir, alimentos ricos en antioxidantes, si bien el aumento de la ingesta dependía en gran medida del índice considerado en cada modelo. Los índices MDP-2002[134], PREDIMED/MEDAS[147] y el índice aMED[140], fueron los índices que mostraron las mayores ingestas de los componentes dietéticos. No obstante, todos los índices de DM reflejaron un patrón dietético tradicional considerado como mediterráneo[258]. Además, todos los índices de DM se correlacionaron positivamente entre sí; si bien en la mayoría la medida de la correlación fue débil o moderada (rho < 0,50). Por otra parte,

los índices de DM fueron clasificados en varios subgrupos (clústeres) dadas las diferentes correlaciones entre los mismos, lo que también se reflejó en las diferencias en el grado de acuerdo (análisis de concordancia, índice kappa) entre los índices de DM. Dentro de los grupos de alta, media y baja adhesión se observó un alto grado de acuerdo entre ellos (valorado en terciles y terciles adyacentes), aunque la mayor proporción de este acuerdo era debida al azar.

La DM es un patrón dietético saludable que se ha asociado con una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y algunos tipos de cáncer[30,216,258]. En los últimos años, los índices de DM *a priori* han sido objeto de numerosos estudios y revisiones[9,10], centradas en el desarrollo de nuevos índices que mejoren la evaluación de la reducción de riesgo de enfermedades mediante la actualización de los componentes y de sus sistemas de puntuación. Estas actualizaciones se realizan de acuerdo con los nuevos hallazgos encontrados sobre la relación DM-salud, así como considerando la inclusión de nuevos componentes, como os FEV relacionados con los hábitos de vida de los países situados en la cuenca Mediterránea[16,19,127]. A pesar de que todos los índices de DM reflejan un patrón de DM tradicional, sus diferencias en relación con los sistemas de puntuación y otras cuestiones metodológicas, han dado lugar a diferencias importantes respecto a la estimación de los componentes del perfil antioxidante dietético (vitaminas antioxidantes, métodos de CAT, PT, flavonoides y PAC score) y en los principales componentes (grupos de alimentos y alimentos) incluidos en estos índices[151]. Los antioxidantes dietéticos (compuestos fenólicos, carotenoides y vitamina C), procedentes en gran parte de las frutas y hortalizas, son uno de los grupos de compuestos más asociados a los efectos antiinflamatorios y antioxidantes que se han relacionado con este patrón de DM[19,263]

Los índices estudiados han sido validados en otros estudios gracias a su potencial para disminuir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (por ejemplo, cáncer, ECV, diabetes y enfermedades neurodegenerativas)[20,137,143,144,264] o mortalidad general y por causas específicas[20,133,145]. Sin embargo, la evaluación de estos índices respecto a su perfil antioxidante ha sido muy limitada. Son destacables dos estudios, el de Davis et al. publicado en 2015[19], quienes evaluaron cuantitativamente grupos de alimentos y nutrientes en 15 índices de DM realizados con diferentes poblaciones que y observaron que la ingesta de antioxidantes puede ser entre 2 y hasta 5 veces mayor según el índice de DM considerado (por ejemplo, respecto a los flavonoides está variación podía oscilar desde 79 hasta 345 mg/día). Por otro lado, en el estudio de Puchau et al. publicado en 2009[88], se estudiaron los niveles de CAT en la dieta en relación a 4 índices de DM (n=153 participantes), encontrándose importantes variaciones respecto a los niveles medios de adhesión de cada índice, MD Score-2001[142], aMED[140], MMD-2005[133] y MDQI[138]. En este estudio, también se mostraron los valores de la CAT dietética mediante el método FRAP y también se encontró una correlación débil entre la CAT y el índice MDQI[88]. En el estudio realizado en la población EPIC Granada-Gipuzkoa[151], en el marco de esta tesis doctoral, también se ha observado como las ingestas de componentes antioxidantes varían de forma considerable según el índice de DM aplicado (por ejemplo, en el caso de los flavonoides desde 104 a 212 mg/día). Los resultados de este estudio sugieren que existe una variación

considerable en los valores de CAT dependiendo del índice de DM considerado, siendo el índice MDQI[138] el que muestra valores medios de CAT más bajos. La mayor parte de los estudios publicados sobre este tema no han aplicado varios índices de adhesión a la DM a la vez en la misma población de estudio con el objetivo de comparar las ingestas dietéticas de flavonoides, PT y vitaminas. El trabajo realizado presenta por ello una contribución importante al conocimiento sobre el potencial antioxidante de los índices de adhesión a la DM. Una posible limitación de este trabajo ha sido la no inclusión de otros componentes antioxidantes como el selenio, AGP tipo omega 3 o los esteroles vegetales, que no han podido ser considerados debido a que no se disponía de la información de esos nutrientes en el estudio EPIC.

En general, en este estudio de los 21 índices de DM evaluados[151], tres de ellos reflejaron una mayor ingesta de componentes antioxidantes dietéticos en términos de vitaminas antioxidantes (vitamina C, α-tocoferol y β-caroteno), valores de CAT (TRAP, FRAP, TEAC-ABTS y ORAC), polifenoles totales y flavonoides, incluyendo también el índice el PAC score[90]. Estos índices fueron el índice MDP-2002[134], el índice PREDIMED/MEDAS[147] y el índice aMED[140]. La comparación fue realizada mediante las ingestas medias estimadas en los terciles de mayor adhesión (tercil 3, T3) de cada uno de los índices. Por el contrario, los índices MEDLIFE[265] y MDSS[130], mostraron el perfil dietético antioxidante más bajo en cuanto al aporte de estos componentes. Además, la ingesta de los diferentes componentes del perfil antioxidante dietético aumentó según los niveles de adhesión a los índices de DM (cuando se comparaba el tercil más bajo, T1, frente al tercil más alto, T3), especialmente en los tres índices mencionados anteriormente (MDP-2002, PREDIMED/MEDAS y aMED). Estos índices también han mostrado una adecuada relación con antioxidantes en otros estudios publicados en la literatura: el índice aMED[140] con la ingesta y niveles séricos de β-caroteno[266] y el índice PREDIMED/MEDAS[147] y MD Score-2005[144] con la CAT dietética y su determinación en suero -método TEAC-ABTS y FRAP y TRAP, respectivamente[118,267].

Como se indicó anteriormente, las diferencias en los índices de DM conciernen principalmente a la diferencias en cuanto a su metodología, a los componentes incluidos y a los sistemas de puntuación (puntos de corte por cantidades prefijadas en gramos de consumo o frecuencias de consumo recomendadas o distribuciones específicas de la muestra de la población), lo que puede explicar las diferencias encontradas en los niveles de ingesta de antioxidantes y de grupos de alimentos y alimentos en cada uno de los índices. Un ejemplo de este efecto se observó entre algunos índices de DM (por ejemplo, el subgrupo MD Scale, MD Scale-1995[18] y sus posteriores modificaciones, MD Scale-2003[132] y Modified MD-2005[133]. El índice MD Scale-1995[18] consideró las medianas específicas según sexo del consumo de verduras, mientras que la versión MD Scale-2013[132] adoptó las medianas de consumo de la población sin distinción según sexo. Estas diferencias en los criterios de categorización de los componentes han sido estudiadas en numerosas revisiones[19,127]. Este hecho también se ha observado en el presente estudio: la ingesta media de verduras y hortalizas en el tercer tercil de adhesión a la DM fue menor en el índice MDS-2003[131] comparado con el índice MDS-1995[18]. Tales diferencias no sólo influyeron en las variaciones con respecto a la definición tradicional de DM, sino que podrían suponer

también diferencias en la asociación entre los índices de la DM con diferentes determinantes de salud o enfermedades crónicas.

Los principales resultados de este trabajo demuestran que no existe una alta correlación entre los índices de DM. Resultados similares han sido encontrados en otros estudios de correlaciones aplicados a 10 índices de adhesión a la DM en una muestra de 336 participantes[23], observándose (al igual que en nuestros resultados) que casi la mitad de las correlaciones entre los índices de DM eran moderadas/débiles (rho < 0,50). Las razones más probables de éstas relaciones tan débiles entre los índices de DM podrían ser las ya mencionadas diferencias en su metodología (sistemas de puntuación) y en los componentes seleccionados[23,127]. Los resultados encontrados en el presente estudio mostraron que la magnitud de la correlación de los índices de DM fue elevada entre los índices que comparten características comunes, ya sea los índices de DM más clásicos (subgrupo de los MD Scale) o los índices de DM enfocados a componentes de la DM más novedosos como el índice L-based, basado en una revisión amplia de la literatura[20], y el índice MDSS basado en la pirámide de la DM y con ponderaciones diferentes dependiendo del componente considerado[130]. Estos grupos se correspondieron aproximadamente con los clústeres identificados en este trabajo. Por otro lado, a pesar de que el grado de adhesión de los índices de DM fue similar independientemente del índice considerado, se observaron diferencias significativas entre la clasificación de los sujetos respecto a los terciles (análisis de concordancia) revelando, una vez más, que los índices de DM son bastante desiguales entre sí.

6.2.1 Limitaciones

Las limitaciones de este estudio son inherentes a la definición de los índices de DM. En la actualidad, los índices definidos *a priori* permiten abarcar la complejidad dietética de un patrón dietético completo, así como sus interacciones. Sin embargo, la aplicación de estos índices con el propósito de encontrar resultados similares es muy compleja, debido fundamentalmente a que son difíciles de replicar en otros estudios por la variabilidad de las poblaciones de estudio y las variaciones en la ingesta de alimentos y por ende, de nutrientes[5]. Por lo tanto, los resultados del presente estudio podrían no ser extrapolables a otras poblaciones. Además, al tratarse de un estudio trasversal, no se pueden extraer conclusiones sobre los efectos en la salud de la DM respecto a la ingesta de antioxidantes. Debido a que los índices de DM fueron considerados según terciles de adhesión, es probable que unos se hayan ajustado mejor que otros a las características de esta muestra específica de población. Sin embargo, mediante la realización de análisis de sensibilidad, usando otras categorías para comparar la ingesta de nutrientes entre los índices de DM, se observaron resultados muy similares (distribución en quintiles y en categorías preestablecidas por puntuaciones en 3 categorías).

6.2.2 Fortalezas

Una de las principales fortalezas de este estudio es el enfoque metodológico utilizado para comparar simultáneamente 21 índices de adhesión DM en el mismo estudio poblacional y clasificando a los sujetos teniendo en cuenta terciles de adhesión, con objeto de comparar el

perfil de antioxidantes dietéticos de cada índice. Este estudio es uno de los primeros en considerar un conjunto amplio de antioxidantes dietéticos (vitaminas antioxidantes, PT y flavonoides), así como indicadores globales del potencial antioxidante de la dieta (valores de CAT y PAC score[90]). Otras fortalezas son la evaluación de la ingesta dietética mediante el método de historia de dieta en el estudio EPIC, la compilación exhaustiva de todos los componentes del perfil antioxidante, y el tamaño de la población de estudio. Los índices de DM no se ajustaron a la ingesta energética total y todos se compararon en base a los terciles con el fin de poder establecer comparaciones entre los mismos.

6.3 REVISIÓN DEL ESTUDIO, DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE LOS ÍNDICES DE BALANCE OXIDATIVOS, IBO (OXIDATIVE BALANCE SCORES, OBSs) (objetivo específico 4, 5 y 6)

En este trabajo se han desarrollado dos nuevos IBO y diferentes versiones simplificadas (objetivo específico 5). La selección de los componentes se basó en la revisión de la literatura (objetivo específico 4). Posteriormente, se ha analizado la relación entre los IBO con los índices de adhesión al patrón de DM y con biomarcadores nutricionales, de estrés oxidativo y de inflamación (objetivo específico 6).

6.3.1 Revisión de los Índices de Balance Oxidativo

Los IBO contemplan una visión global desde el punto de vista de la exposición a factores antioxidantes y prooxidantes, tanto dietéticos como de los estilos de vida. En la literatura se han publicado varios IBO con diferencias en los criterios metodológicos, principalmente con respecto a la selección de componentes y los sistemas de puntuación aplicados. Sin embargo, muchos de éstos IBO son modificaciones menores respecto a otros IBO originales, por lo que deben valorar el estatus oxidativo individual de una forma relativamente similar. En otros IBO, las diferencias en los componentes y sistema de puntuación son más importantes, lo que puede suponer diferencias en las relaciones entre el IBO con los determinantes de salud, las enfermedades o la mortalidad global y por causas específicas. Por ejemplo, la relación entre los IBO con el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer como cáncer de próstata sigue siendo controvertida. No obstante, en general, una alta exposición a factores antioxidantes (mayores puntuaciones en los IBO) se asocia en los estudios con una reducción del riesgo de la mortalidad global, así como del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer. Algunos estudios también han reportado asociaciones beneficiosas entre los IBO con las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades renales. Por otra parte, no existen estudios que hayan evaluado el impacto del balance oxidativo individual mediante los IBO con las enfermedades neurodegenerativas o el proceso de envejecimiento.

La principal utilidad de los IBO diseñados *a priori* es la valoración de la exposición a componentes antioxidantes y prooxidantes, considerando la combinación de componentes de diversa índole:

componentes dietéticos (nutrientes, alimentos u otros componentes no nutritivos de la dieta), componentes de biomarcadores medidos en plasma o en suero, componentes de FEV y componentes de consumo de fármacos[104]. Estos instrumentos son esenciales en la evaluación del estatus oxidativo individual en los estudios epidemiológicos, con el fin de valorar las asociaciones entre el balance oxidativo y el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Uno de los ejemplos más destacables es el estudio desarrollado por Goodman et al., 2007[104], en el cual se observaron relaciones inconsistentes entre los componentes del IBO valorados de forma individual con el riesgo de desarrollar adenomas de colon y recto. En cambio, al considerar los componentes del IBO de forma global se observaron asociaciones robustas y con tendencia a una reducción del riesgo de desarrollar estas lesiones. Son numerosos los estudios que han observado este mismo resultado, lo que apoya que es necesario considerar todos los componentes del IBO para encontrar asociaciones con el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad[104,106,219,222,224,225,228–231,234]. Por lo tanto, al igual que otros instrumentos que valoran patrones de dieta globales, los IBO valoran de forma global el efecto de los componentes antioxidantes y prooxidantes y sus posibles interacciones[226].

El papel de la inflamación como causa y como resultado de un proceso de estrés oxidativo está cobrando cada vez más relevancia. Algunos IBO han reportado asociaciones significativas entre algunos biomarcadores del estrés oxidativo (como los FIP) y de la inflamación (por ejemplo, la PCR), lo que demuestra que éstos instrumentos son válidos para medir el daño producido por un desequilibrio en el balance oxidativo individual[219,221,224,225,229,235].

A pesar de que las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación constituyen un problema de salud pública, no se conocen aún muchos de los mecanismos que puedan explicar la relación entre el estrés oxidativo, la inflamación y el desarrollo de enfermedades. Además, muchos de los mecanismos por los cuales los antioxidantes y prooxidantes ejercen un efecto sobre la salud son también desconocidos. En este trabajo se han revisado los mecanismos que justifican la inclusión de componentes en los IBO (**Tabla 22**). No obstante, también hay que considerar que se producen numerosas interacciones entre los componentes, lo que conlleva a mecanismos complejos entre antioxidantes y prooxidantes. A su vez, muchos de los componentes están correlacionados entre sí, lo que también afecta a las asociaciones entre los IBO con el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación.

Por otro lado, al igual que ocurre en los índices de calidad de dieta y de adhesión a la DM, en el desarrollo de los IBO se emplean diferentes criterios metodológicos en cuanto a los sistemas de puntuación de los IBO. Uno de los criterios, son los pesos específicos de cada componente en función del impacto que un determinado componente tiene sobre la salud. Estos pesos se determinan previamente a partir de una revisión de la literatura, o bien a partir de estimaciones estadísticas de los pesos en la población de estudio. Pocos IBO han considerado este criterio de puntuación en los componentes; la mayoría establecen puntuaciones equivalentes en cada componente[223,235]. Sin embargo, este aspecto es importante ya que no todos los componentes

contribuyen en la misma medida al estatus oxidativo individual. De hecho, el potencial redox de cada vitamina es diferente y su contribución biológica al estatus oxidativo también debe serlo[219]. Por ejemplo, entre los carotenoides, el licopeno contribuye de forma más notable al potencial redox global. Por lo tanto, es esperable que los IBO que usan un sistema de ponderación de los componentes muestren resultados más robustos. Sin embargo, los estudios de IBO que usaron y compararon ambos criterios, componentes ponderados y sin ponderar, mostraron asociaciones similares con el riesgo de las enfermedades evaluadas[106,222,229,235]. Por consiguiente, todas las metodologías aplicadas se podrían considerar válidas en el desarrollo de los IBO. Otro aspecto metodológico que hay que destacar es el enfoque *a posteriori*, poco aplicado en los IBO debido a su escasa capacidad de extrapolación de los resultados y limitada aplicación en intervenciones en salud pública. Los IBO desarrollados *a posteriori* no han sido por ello considerados en esta revisión[223,235,268].

Otra consideración importante se refiere a las diferencias encontradas en los componentes incluidos en los IBO. Con respecto a los componentes dietéticos de nutrientes antioxidantes, la mayor parte de los IBO incluyeron la vitamina C, la vitamina E y algunos carotenoides, siendo considerados los componentes más importantes en este subgrupo. Sin embargo, algunos IBO no incluyeron alguno de ellos debido fundamentalmente a la falta de disponibilidad de datos, sobre todo de algunos carotenoides[105,220,228,229]. Otros componentes antioxidantes considerados en menor medida, pero que se incluyeron en algunos índices fueron los PT y los flavonoides[222,227,234,235] así como el ácido fólico[220,233], minerales como el zinc[222] o alimentos como las verduras de la familia de las crucíferas o las carnes rojas[232]. Es destacable que en este tipo de índices IBO, no se incluyen alimentos como componentes, exceptuando el desarrollado por Agalliu et al. en 2011 para algunos componentes[232]. En cuanto a los minerales antioxidantes, el selenio ha sido incluido en pocos IBO[104,106,219,221,222,225,226,230–233]. Esto se debe fundamentalmente a que la estimación de este mineral a través de cuestionarios no suele estar disponible, posiblemente debido a la variabilidad de los contenidos de selenio en las muestras analizadas y dificultades en la cuantificación del selenio de la dieta[104]. Por ello, uno de los IBO desarrollados por Dash et al., consideró sólo la contribución del selenio en forma de suplementos dietéticos[223]. Ninguno de los IBO publicados en la literatura ha considerado la medida de la CAT como componente global de ingesta dietética antioxidante. La consideración de este componente podría ser complementaria o más ventajosa que la inclusión de componentes antioxidantes aislados.

En cuanto a la consideración de los suplementos dietéticos (además de la ingesta dietética procedente de alimentos convencionales), sólo nueve IBO han considerado estos compuestos[219,223,225–227,230,232,235,236]. Sin embargo, hay que destacar que la contribución de los suplementos a la ingesta dietética total es mínima, ya que, en muchas poblaciones, sólo un 5% de la población es consumidora de suplementos dietéticos. Además, el efecto de los antioxidantes de la dieta en forma de suplementos puede ser distinto al efecto de los antioxidantes de los alimentos debido al efecto de la matriz alimentaria. Los antioxidantes de los suplementos incluso pueden llegar a ser perjudiciales en cantidades excesivas[269]. Por lo tanto,

la no inclusión de los suplementos no se considera una limitación en estudios que valoren el balance oxidativo individual con un IBO.

La gran mayoría de los IBO no consideran factores endógenos que modifican el estatus oxidativo individual. La acción del sistema endógeno de defensa antioxidante puede depender de la regulación de la expresión de genes y de las enzimas antioxidantes (CAT, SOD, etc.). Sin embargo, la contribución de las variaciones de los genotipos al balance del estrés oxidativo es complicado de valorar, debido a la limitación de conocimientos sobre este tema[233]. Además, los IBO que consideraron variantes genéticas en algunos de estos genes no mostraron interacciones significativas entre el IBO*Gen en relación con el riesgo de desarrollar las enfermedades evaluadas[220,227,233,236] Por lo tanto, estos factores intrínsecos no parecen modificar el efecto de los IBO en el riesgo de enfermedad. No obstante, son necesarios más estudios que analicen estas posibles interacciones.

Otro aspecto por destacar es la forma de definir los componentes ya que cuestiones como considerar un grupo completo de nutrientes, alimentos o componentes de la dieta, o sólo considerar un subgrupo, pueden tener implicaciones importantes en la valoración del IBO. Un ejemplo son los AGP, que son considerados componentes prooxidantes por la mayor parte de los autores de IBO[106,225,226,230,232,233], excepto cuando son considerados de forma independiente como omega 3 (componente antioxidante) y omega 6 (componente prooxidante), como es el caso de algunos IBO[222,223,235]. Existen también diferencias a nivel de componentes en cuanto al ajuste a la ingesta energética total. Algunos índices IBO ajustan los componentes a la ingesta energética[220,223,227,230,232,233,235,236], mientras que en otros no[104,105,219,221,225,226,228,231,234]. Otro elemento diferenciador se refiere a la procedencia de la información de la dieta, ya que los datos dietéticos estimados pueden ser recogidos mediante diferentes tipos de cuestionarios de dieta como CFCA, registros de dieta, registros de tres días o recuerdos de 24 horas. Los más utilizados son los CFCA, método de referencia para la estimación de la ingesta dietética, pero con numerosas limitaciones respecto a la cuantificación de nutrientes antioxidantes por no captar la ingesta de frutas y verduras según la estacionalidad[270]. Para minimizar el error de la medida de la dieta, se emplearon biomarcadores de ingesta de algunos nutrientes antioxidantes en cinco IBO[104,219,221,224,230] No obstante, el estudio publicado por Kong et al., mostró resultados similares cuando los componentes del IBO eran estimados a partir de un CFCA o a partir de biomarcadores en sangre, tanto en componentes antioxidantes como prooxidantes[219]. Este estudio demuestra que la información proporcionada por un CFCA puede ser válida para cuantificar los componentes antioxidantes y prooxidantes en los IBO.

6.3.2 Desarrollo de dos Índices de Balance Oxidativo y sus versiones modificadas

Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original, Dietético y Factores de los Estilos de Vida (IBO TRA-DIE, IBO-DIE e IBO-FEV)

En este trabajo se han desarrollado dos IBO y diferentes versiones simplificadas. El primer índice desarrollado ha sido el índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original, denominado

IBO TRA-DIE, en base al concepto más tradicional y ampliamente estudiado en la literatura[104,230]. Adicionalmente, se han considerado otros componentes con efecto potencial en el balance oxidativo individual[223,235].

El IBO TRA-DIE considera componentes dietéticos, nutritivos y no-nutritivos, y componentes relacionados con los FEV, teniendo en cuenta tanto el potencial antioxidante como el prooxidante. Sin embargo, la principal novedad de esta nueva versión se fundamenta en la inclusión de otros componentes que no habían sido contemplados con anterioridad:

- Métodos de CAT: se consideran dos métodos con mecanismos diferentes (TRAP y FRAP). Estos métodos de CAT han sido los más estudiados y relacionados con la disminución de la mortalidad global y mortalidad por causas específicas, así como con la incidencia de diferentes tipos de cáncer[92,93,271,272]..
- Índice PAC score: índice que estima la ingesta dietética de flavonoides y lignanos mediante una puntuación[90]. Este índice ha sido validado en diversos estudios en relación con la inflamación, mortalidad y la función pulmonar[99,273,274].
- Diferencia entre la ingesta energética total estimada mediante una historia de dieta (con más de 600 ítems de dieta) y la estimación de los requerimientos energéticos mediante la tasa metabólica basal y el gasto por actividad física, teniendo en cuenta las ingestas implausibles.

Respecto a los FEV, fueron considerados, 6 componentes. Uno de ellos es la actividad física, ya que la práctica de ejercicio físico incrementa la respuesta adaptativa al estrés oxidativo al activar los sistemas celulares de señalización antioxidante y mejorar la expresión de enzimas antioxidantes[242]. En cuanto, al consumo de alcohol, la ingesta de alcohol aumenta la generación de ROS y la inflamación, específicamente mediante la oxidación de etanol a acetaldehído y conduciendo a la oxidación de los ácido nucleicos y a una disminución de la actividad de los enzimas antioxidantes[243,244]. En todos los IBO incluidos en la revisión, el consumo de alcohol fue considerado como un componente prooxidante, considerándose como ingesta más adecuada el mínimo consumo o el consumo moderado. Otro de los factores de FEV que se ha considerado ha sido la obesidad en términos del IMC y la circunferencia de la cintura. La obesidad es un determinante de las enfermedades crónicas y está asociada con un aumento de los marcadores de estrés oxidativo, así como un aumento de la peroxidación lipídica[246]. Estos parámetros antropométricos fueron medidos físicamente en el estudio EPIC, lo que implica que la medida es válida y precisa. El consumo de tabaco es el FEV que más incrementa el estrés oxidativo produciendo un desequilibrio oxidativo entre los tejidos celulares, disminuyendo las concentraciones de algunos antioxidantes en plasma e incrementando los marcadores inflamatorios tanto en la sangre como en los tejidos, y por consiguiente, produciendo daño en todas las células del organismo[245]. Éste fue otro de los componentes considerados en el desarrollo de los IBO con FEV.

Uno de los componentes, considerado en este trabajo de forma novedosa, es el componente que cuantifica el exceso de ingesta energética estimado como la diferencia entre la ingesta energética real y los requerimientos energéticos del individuo según su tasa metabólica basal y actividad física, Una ingesta energética excesiva contribuye también al estrés oxidativo ya que desencadena estrés celular y alteraciones en los eventos que conducen a la apoptosis[275]. En numerosos estudios experimentales (en animales) se ha evidenciado que la restricción calórica reduce el riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades asociadas al proceso de envejecimiento, o enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2[275–277]. Sin embargo, los mecanismos moleculares no están del todo claros, siendo necesarios más estudios, en especial, en humanos, para elucidar estos mecanismos.

Otros antioxidantes potenciales como el calcio y la vitamina D no se consideraron en ninguno de los IBO identificados a pesar de que la evidencia científica apoya sus posibles efectos antioxidantes[69]. Por este motivo, tampoco se han contemplado en el desarrollo de los IBO de este trabajo. Por otro lado, no se han incluido otros componentes, como selenio y zinc, debido a la falta de información de estos componentes en la base de datos EPIC-NBD. Tampoco se han podido considerar los componentes de medicación como la aspirina y otros antinflamatorios no esteroideos debido a la falta de información en una gran parte de la población de estudio. Por lo tanto, en relación con los componentes de dieta, no se han considerado en el desarrollo del IBO TRA-DIE:

Componentes dietéticos antioxidantes como algunos carotenoides (luteína, licopeno, α-caroteno, criptoxantina), ácidos grasos omega 3 y vitamina K_1, no se han incluido por no disponer de esta información, y los minerales cómo el selenio y el zinc, debido también a la alta variabilidad de la información sobre estos nutrientes en tablas de composición de alimentos, especialmente en el caso del selenio cuyos niveles en alimentos dependen del contenido de selenio en el suelo, entre otros factores[278].

Componentes dietéticos prooxidantes como ácidos grasos omega 6, no han sido incluidos, por no disponer de esta información.

Sin embargo, como se ha reflejado en numerosos estudios[223,235], la inclusión de componentes no es un factor decisivo en la construcción del IBO; lo fundamental es conseguir un instrumento que mida el balance antioxidante frente al prooxidante.

En el desarrollo de éstos índices IBO (IBO TRA-DIE) el sistema de puntuación de los componentes ha sido mediante ponderaciones equitativas, ya que como se ha constatado en estudios previos de IBO, los sistemas de puntuación y las ponderaciones no influyen de manera notable en las asociaciones encontradas. Es decir, diferentes criterios de ponderación, como IBO-ponderaciones equitativas, IBO-revisión de la literatura, IBO-*a posteriori* e IBO-Bayesiano [222,223,235], llevan a resultados similares en los estudios de asociación IBO-enfermedad.

El desarrollo de un IBO basado en biomarcadores podría reflejar mejor el estatus oxidativo individual. Sin embargo, su empleo requiere de medidas de biomarcadores en muestras

biológicas, lo que conlleva un elevado coste. Los IBO basados en componentes dietéticos estimados a partir de cuestionarios de dieta podrían reflejar igualmente el estatus antioxidante. En este trabajo, se ha considerado hacer uso de los biomarcadores medidos en plasma para validar el potencial antioxidante-prooxidante de los IBO desarrollados (objetivo específico 6). Ningún estudio o IBO previo ha sido validado en estos términos. Varios IBO identificados en la literatura han sido validados en relación con biomarcadores de inflamación[219,225,229] (por ejemplo, PCR) y de estrés oxidativo[219,222,224,235] (por ejemplo FIP, FOP), demostrando que éstos IBO reflejan adecuadamente el balance oxidativo individual. En este trabajo, también se ha llevado a cabo un estudio de validación de los IBO desarrollados, sobre todo con biomarcadores de inflamación.

Índice de Balance Oxidativo Alimentos-Factores de los Estilos de Vida Original e Índice de Balance Oxidativo-Alimentos (IBO ALIM-FEV e IBO ALIM)

El desarrollo del IBO ALIM-FEV e IBO-ALIM ha tenido como objetivo desarrollar un instrumento para la estimación del balance oxidativo de la dieta, para su aplicación en estudios epidemiológicos. Estos IBO se basan en el concepto metodológico de los índices de adhesión a DM, que incluyen alimentos. Ninguno de los IBO que se han publicado previamente han considerado la capacidad antioxidante o prooxidante de los alimentos. En la elección de los alimentos como componentes se ha considerado su contribución a la CAT de la dieta según tablas de contenido de CAT en alimentos[114,115]. Se ha considerado también la contribución de los grupos de alimentos al aporte de compuestos antioxidantes de la dieta, según lo reportado por diversos autores[36,117,118], así como un análisis descriptivo de contribución de grupos de alimentos a la CAT de la dieta (**Tabla 8**). Estas fuentes de información mostraron que los alimentos que más contribuyen a la CAT dietética (métodos TRAP, FRAP y TEAC-ABTS) son las verduras, especialmente las de color verde oscuro, las frutas, sobre todo las bayas, las bebidas no alcohólicas, como el café y los zumos cítricos, y los aceites de soja y de oliva virgen extra[114]. Respecto a los cereales, las legumbres y los frutos secos, los alimentos que presentaron mayor aporte de CAT fueron los cereales integrales, las lentejas y las nueces[115].

Por otra parte, para el desarrollo de éstos IBO también se tuvo en consideración el grado de potencial antioxidante y prooxidante y el consumo en la población de estudio, por lo que algunos componentes puntuaban la mitad respecto a otros componentes Esta consideración se tuvo en cuenta para dar la máxima puntuación (positiva o negativa) a los componentes relacionados con el consumo de verduras, frutas y zumos, café y té, carne y derivados, y una puntuación ponderada a la mitad, para los componentes de legumbres, aceite de oliva, pescados azules (puntuación máxima 2,5 frente a los 5 puntos de los componentes más consumidos por la población de estudio, y mínima 0,5 puntos frente a 1 punto). Respecto a los componentes considerados como prooxidantes, fueron incluidos las carnes y los derivados cárnicos, las galletas y bollería, aceites y grasas (no considerando el aceite de oliva), aperitivos y salsas y cereales y productos derivados refinados, tostados y/o fritos (11 componentes de alimentos). Otros aspectos considerados fue la inclusión de los zumos naturales en el grupo de frutas, por

su alta CAT, pero debido al bajo consumo en esta población, no pudo ser considerado como un componente independiente. Con la información disponible, tampoco fue posible distinguir entre el consumo de aceite de oliva virgen o virgen extra. Estas consideraciones al igual que subdividir un grupo de alimentos en diferentes subgrupos según su diferente contribución a la CAT, serán cuestiones que se tendrán en cuenta en trabajos futuros del desarrollo de ésos IBO.

Con respecto a éstos IBO basados en alimentos es necesario enfatizar que algunos alimentos con alta capacidad antioxidante o prooxidante, como los frutos secos, los cereales integrales, los condimentos y especias o las bebidas carbonatadas-azucaradas, dado que presentaron un consumo muy bajo en la población de estudio (por ejemplo un 74,3 %, N=10.973 de los sujetos de la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa no consumían frutos secos, y un 83,7%, N=12.350 participantes no consumían bebidas carbonatadas), no pudieron ser considerados como componentes de éstos índices.

El desarrollo de estos IBO con componentes alimentos permite evaluar de una forma más simple el balance oxidativo individual los alimentos, ya que no requiere de una cuantificación de la ingesta dietética en nutrientes.

6.3.3 Validación de los dos Índices de Balance Oxidativo y sus versiones modificadas (objetivo específico 6)

El estudio de validación de los IBO desarrollados en este trabajo ha consistido en examinar su asociación con una selección de 15 índices de adhesión a la DM, identificados previamente mediante una revisión de la literatura[127,151] y en segundo lugar, evaluar su asociación con 17 biomarcadores nutricionales (antioxidantes), de estrés oxidativo y de inflamación.

Índices de Balance Oxidativo desarrollados e índices de adhesión a la Dieta Mediterránea

Los IBO desarrollados en este trabajo se asociaron positivamente con todos los índices de adhesión a la DM; aumentos en la adhesión a los índices IBO suponían un aumento en la adhesión a la DM. Esta asociación apoya que los IBO desarrollados caracterizan también una dieta con alto contenido en nutrientes antioxidantes. Las asociaciones fueron más destacables en el subgrupo de MD Score, especialmente en las versiones publicadas en 2004, 2005 y 2007, así como en el rMED y MDP-2002. Estos resultados sugieren que, si bien todos los índices de DM evalúan el mismo patrón de dieta, no sólo existen diferencias en el perfil antioxidante dietético (resultados del objetivo específico 3), sino también en la asociación con el balance oxidativo individual dado por los IBO.

Hay que destacar que estas asociaciones fueron más notables en los IBO que no incluyen FEV. Esto se podría deber a que los índices de DM sólo contemplan componentes dietéticos. En el caso del IBO-FEV, que sólo incluyó FEV, las asociaciones observadas incluso fueron inversas con algunos índices de DM como MDQI, MD Scale-1995, PREDIMED/MEDAS, MDP-2002 y en el MEDLIFE. Dado que las personas que tienden a llevar un patrón de dieta más saludable suelen presentar unos estilos de vida más saludables (físicamente más activos, menos fumadores,

menos obesos, entre otros), se controló en los modelos de regresión por estas variables de confusión. Por lo tanto, estos factores no influyeron en los resultados obtenidos.

Índices de Balance Oxidativo desarrollados y biomarcadores

En relación con el análisis de correlaciones entre los IBO con los biomarcadores se observaron correlaciones más fuertes entre los componentes dietéticos y FEV, que definen el IBO TRA-DIE, con los biomarcadores. Estas correlaciones fueron positivas para el PAC score, índice que estima la ingesta dietética de polifenoles[90] y negativas para la circunferencia de la cintura, el IMC y el hierro hemo. Este resultado puede indicar que estos componentes pueden ser esenciales para definir adecuadamente un IBO. Cabe destacar que el componente de hierro hemo no fue considerado en la mayoría de los IBO identificados en la literatura. Sin embargo, se ha descrito que el hierro hemo puede intensificar las reacciones oxidativas generando radicales libres y consiguientemente daño en proteínas, lípidos y ADN[241]. En cuanto a la circunferencia de cintura y el IMC, factores asociados con la obesidad[246], la correlación fue mayor en el caso de la circunferencia de la cintura, lo que sugiere que éste indicador antropométrico podría ser más relevante como indicador de obesidad en los IBO. Estudios recientes apoyan que la circunferencia de la cintura puede reflejar mejor la obesidad, discriminando la grasa visceral que metabólicamente está más asociada con las enfermedades crónicas[279,280]

Con respecto a la validación de los IBO desarrollados, se analizó su asociación con los biomarcadores, observándose las siguientes relaciones. Por una parte, en el caso de los IBO que contemplan componentes dietéticos y FEV (IBO-TRA DIE), se encontraron asociaciones positivas y estadísticamente significativas con el ácido ascórbico y la vitamina C. Sin embargo, también se encontraron asociaciones negativas con el ácido úrico, PT, y ORAC sin proteínas, lo que indicaría que algunos biomarcadores estarían relacionados de forma inversa con la capacidad oxidativa individual, especialmente las versión del IBO que solo incluyeron componentes de los FEV. Por consiguiente, un patrón más antioxidante valorado mediante componentes de los FEV se relacionaría con niveles más bajos de ácido úrico, ORAC sin proteínas y PT. Estos resultados son contrarios a los esperados, y podrían deberse a confusión residual por no haber considerado factores potencialmente confusores o modificadores del efecto como la actividad enzimática del sistema de defensa antioxidante endógeno, o a otros factores como la limitada biodisponibilidad de los PT o CAT de la dieta. De hecho, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los flavonoides de la dieta o la CAT de la dieta con estos biomarcadores. Uno de los resultados más importantes fue la asociación negativa entre éstos IBO con la PCR medida en plasma, que demuestra que un alto estado antioxidante se relaciona con niveles más bajos de éste biomarcador de inflamación.

Con respecto al IBO ALIM-FEV, este índice se relacionó de manera estadísticamente significativa con los PT, ácido úrico y la PCR (negativamente), así como con la determinación de vitamina C y ácido ascórbico (positivamente), encontrándose resultados muy similares en la versión que incluyó sólo componentes de FEV (IBO FEV).

Por lo tanto, los IBO desarrollados se asociaron con la vitamina C y con la PCR, validando la capacidad de los IBO para medir el balance oxidativo individual. Se observaron asociaciones incongruentes con los PT y con el ácido úrico, pero no se encontraron asociaciones con los otros biomarcadores evaluados. En el caso de los otros biomarcadores de nutrientes antioxidantes y la CAT del plasma, la ausencia de estas asociaciones podría deberse a la baja biodisponibilidad de estos nutrientes. De hecho, en estudios de validación de cuestionarios de dieta se ha demostrado que existe una moderada correlación entre la ingesta dietética de vitamina C y los niveles plasmáticos de esta vitamina, y una correlación débil o nula para otras vitaminas[111]. En otros estudios de validación de CAT de la dieta con su biomarcador en plasma, también se han encontrado correlaciones débiles[87]Biomarcadores utilizados para la validación de los Índices de Balance Oxidativos desarrollados

En los siguientes apartados se discuten con mayor detalle las asociaciones potenciales entre los IBO y los biomarcadores seleccionados, así como los resultados encontrados.

Vitaminas antioxidantes

Varios estudios han reportado que la ingesta de vitamina C previene frente al desarrollo de ECV, algunos tipos de cáncer y obesidad[281,282]. Los mecanismos por los cuales la vitamina C ejerce este efecto son a través de la modulación de la lipólisis de los adipocitos, del metabolismo de la glucosa, para contrarrestar la hiperglucemia, y de la respuesta inflamatoria[283]. Son también numerosos los estudios que han relacionado la ingesta de ácido ascórbico con una disminución del estrés oxidativo y una mayor regulación de la integridad y estabilidad del genoma[284]. Por todo ello, es esperable que la relación entre el IBO con la vitamina C sea positiva.

La vitamina E contribuye a paliar el estrés oxidativo mediante la eliminación de ROS, reduciendo así el impacto de los procesos de envejecimiento[285,286]. Entre las enfermedades ligadas al envejecimiento más estudiadas por su relación con la vitamina E destaca el deterioro cognitivo[287,288]. Si bien su asociación con el IBO debería ser positiva, es posible que otros componentes de la dieta (por ejemplo, dietas ricas en grasas y colesterol) o de los estilos de vida (por ejemplo, el tabaco) hayan influido en su absorción[289]. De hecho, el efecto de inhibición de la absorción de la vitamina E por el tabaco es bien conocido[290]. No obstante, se controló por hábito tabáquico en los IBO sin componentes FEV, por lo que es poco probable que éste factor haya afectado a los resultados obtenidos.

Respecto a los carotenoides, aún no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares que explican su potencial antioxidante y antiinflamatorio[291–293]. No obstante, se considera que los carotenoides son esenciales para la salud al contribuir al balance de ROS y a la disminución del estrés oxidativo, disminuyendo los procesos patógenos de algunas enfermedades crónicas[294], como las ECV, la obesidad, algunos tipos de cáncer y los trastornos neurodegenerativos[292,293,295,296]. Muchas de las propiedades antioxidantes-antiinflamatorias de los carotenoides se han relacionado con el bloqueo del desplazamiento del factor nuclear kB al núcleo, pudiendo actuar como inhibidores de la producción de citoquinas inflamatorias como la

IL-8 o la prostaglandina E2. Los carotenoides también actúan activando las enzimas glutatión-S-transferasas. Los carotenoides más estudiados en el contexto de las enfermedades relacionadas con la oxidación y la inflamación crónica son el β-caroteno, la criptoxantina, la luteína y el licopeno. Numerosos estudios han reportado que estos compuestos tienen un papel en el metabolismo de los adipocitos, el estrés oxidativo, y otras funciones relacionadas con la inflamación. Al igual que ocurre con otras vitaminas antioxidantes, existen factores que afectan a su disponibilidad. El tabaco y el metabolismo de las lipoproteínas, por ejemplo, influyen notablemente sobre la absorción de ésta vitamina[290]. Esto también podría explicar la inexistencia de una asociación entre los IBO con esta vitamina.

Coenzimas Q9 y Q10

En relación con las coenzimas Q9 y Q10, estas moléculas actúan como antioxidantes en la cadena de transporte de electrones. Su determinación en muestras biológicas presenta dificultades ya que se encuentran en estado reducido en sangre. Esta imprecisión en la medida de estas coenzimas podría justificar que no se hayan encontrado asociaciones con los IBO.

Métodos de CAT

Respecto a los métodos de CAT, existen varios estudios que apoyan que la CAT de la dieta y del plasma se asocian con una menor incidencia de enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo y la inflamación (diabetes, cáncer y ECV) y con algunos biomarcadores de inflamación[297–299]. En el estudio PREDIMED, por ejemplo, llevado a cabo en 564 participantes, se ha relacionado previamente el patrón de la DM con la CAT (método FRAP y TRAP), observándose un aumento en los niveles plasmáticos de CAT tras una intervención dietética de DM de 1 año[118]. Sin embargo, no está claro si los niveles de CAT en sangre se corresponden con la ingesta dietética de CAT. Dos de los estudios de validación de CAT dieta con el biomarcador de CAT no han encontrado correlaciones fuertes entre ambas medidas[87]. Esto también podría explicar que las asociaciones entre los IBO con la CAT del plasma fueran no significativas.

Polifenoles totales

Los polifenoles son un amplio grupo de sustancias con potenciales beneficios para la salud gracias a su asociación con el estrés oxidativo y la inflamación[300]. Estos compuestos se han relacionado con una disminución del IMC, de la circunferencia de la cintura, una mejora del metabolismo lipídico y una disminución de la presión sanguínea. En otros estudios se han relacionado muchos procesos asociados al envejecimiento con una ingesta pobre de polifenoles[301]. Los polifenoles podrían disminuir los efectos del estrés oxidativo incrementado los niveles de enzimas antioxidantes, entre ellas la GSHPX, combatiendo la inflamación e inhibiendo la citotoxicidad mediante la regulación intracelular de calcio. A pesar de que se esperaría una relación positiva entre los IBO con estos compuestos (altas puntuaciones en IBO, más antioxidante, con altos niveles de polifenoles), las asociaciones encontradas han sido contrarias.

Existen dificultades importantes en los métodos de determinación de polifenoles (extraíbles y no extraíbles) que pueden haber afectado a los resultados obtenidos.

Ácido úrico

El ácido úrico es un reconocido compuesto antioxidante, considerado biomarcador de estrés oxidativo. En un estudio japonés de 8.025 individuos se estudió la relación entre niveles séricos de ácido úrico con los marcadores de estrés oxidativo[302]. Niveles elevados de ácido úrico se asociaron con menores niveles de metabolitos derivados del oxígeno reactivo, siendo este efecto más fuerte en mujeres. En un estudio publicado en 2014[303], se mostró que sujetos con altos niveles plasmáticos de ácido úrico presentaban entre un 20-90% niveles más altos de CAT en comparación a los sujetos con niveles normales de ácido úrico (p-valor <0,05). En otro estudio[304], se observaron resultados similares: niveles elevados de ácido úrico se asociaron con una disminución de los niveles de ROS (p-valor <0,005). Por otro lado, el ácido úrico en altos niveles o en determinados medios, también posee propiedades prooxidantes, contribuyendo a la fundamentalmente a la oxidación[305]. Este carácter prooxidante podría explicar la asociación inversa entre el IBO con el ácido úrico en este trabajo.

Biomarcadores de inflamación: adiponectina y proteína C reactiva

Los biomarcadores más empleados para caracterizar el sobrepeso y obesidad son la adiponectina, la leptina, la apelina, la visfatina, la resistina, la emetina, la nesfatina y la vaspina, que a su vez se relacionan con numerosas enfermedades crónicas[306]. La adiponectina, producida por los adipocitos, genera una amplia variedad de factores endocrinos denominados adipocitoquinas, que juegan un papel fundamental en la homeóstasis metabólica y cardiovascular. Esta inversamente relacionada con el estrés oxidativo y la inflamación crónica, caracterizada por la infiltración de células inmunes en el tejido adiposo y un aumento de las citoquinas y quimioquinas como TNF-alfa o algunas interleuquinas como la IL-6[298,307,308] Niveles bajos de adiponectina se han asociado con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes, SM, arterosclerosis, obesidad y ECV[299,306,309]. Por lo tanto, cambios en factores modificables como son los FEV, podrían aumentar los niveles de adiponectina y por consiguiente prevenir el desarrollo de algunas enfermedades crónicas. En relación con el IBO, una alta puntuación en el IBO podría relacionarse con bajos niveles de adiponectina. En la población de estudio se observaron correlaciones moderadas entre IBO TRA-DIE y obesidad y circunferencia de cintura y con la medida de adiponectina (rho= -0,34, -0,37 y -0,19, respectivamente). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre los IBO con éste biomarcador, lo que puede deberse a confusión residual o a correlaciones entre el IMC y la circunferencia de cintura en el IBO. Si bien pueden existir diferencias en la relación adiponectina/leptina con la obesidad (IMC y circunferencia de cintura) según sexo, no se observó un efecto modificador del sexo en las asociaciones evaluadas[310].

La PCR es un biomarcador de inflamación ampliamente estudiado en relación con las ECV y otras enfermedades relacionadas con la inflamación y con el estatus oxidativo[297,311]. En estudios

de intervención dietética se ha observado que una dieta basada en alimentos de origen vegetal, rica en antioxidantes, se asocia con una reducción en los niveles medios de PCR[312].

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

De los índices de calidad de dieta a priori

1. Se han identificado un total de 38 índices de calidad de la dieta, que se han clasificado a su vez en tres subgrupos: 24 índices basados en recomendaciones dietéticas, principalmente los índices DQI, 4 índices del patrón dietético de la dieta DASH, y 10 índices basados en guías dietéticas de algunos países.
2. Todos éstos índices presentan diferencias en la dimensión de componentes y puntuaciones, lo que limita la comparabilidad entre los mismos. Por lo tanto, no existe un modelo de índice de calidad de dieta unánime ni global en los estudios epidemiológicos.

De los índices de dieta mediterránea (DM) a priori

3. Existen 22 índices de DM en la literatura. Si bien todos evalúan la adhesión al patrón de DM, se han encontrado diferencias entre los mismos en relación con los componentes y el sistema de puntuación considerado. Esto es debido a actualizaciones del concepto de DM según países, o a la disponibilidad de información sobre la dieta en los estudios realizados.

4. Estas diferencias en la definición de los índices de DM es lo que les confiere heterogeneidad, limitando su interpretación y comparación entre los estudios epidemiológicos, y lo que podría explicar las diferencias que los estudios reportan sobre las relaciones DM-enfermedad. Es necesario consensuar índices de adhesión a la DM que permitan clasificar a la población en niveles de adhesión comparables.

5. Se han aplicado 21 índices de DM en la población de estudio EPIC-Granada-Gipuzkoa. La correlación entre pares de índices es moderada-débil en la mayoría de los mismos, lo que demuestra que existen diferencias notables entre los índices a pesar de que todos representan un patrón de DM.

6. En la comparación del perfil antioxidante de la dieta de éstos 21 índices de DM también se encuentran diferencias. La adhesión a los índices PREDIMED, CARDIO, aMED y MDP-2002, supone una mayor ingesta de alimentos y nutrientes antioxidantes. Se justifica la aplicación de éstos índices en los estudios epidemiológicos dado este mejor perfil antioxidante.

De los índices de balance oxidativo (IBO)

7. Los 21 índices de balance oxidativo publicados también presentan cierta variabilidad debido a las diferencias en los criterios metodológicos aplicados (componentes y sistemas de puntuación). Todos los IBO consideran componentes de dieta basados en cuestionario o biomarcadores, si bien no todos incluyen componentes de los estilos de vida o de medicamentos.

8. En los estudios sobre asociaciones entre la adhesión al IBO con el riesgo de desarrollar enfermedades se pone de manifiesto que es necesario considerar conjuntamente componentes dietéticos y de los estilos de vida. La consideración de sistemas de puntuación complejos, componentes de biomarcadores o interacciones genéticas no contribuyen a una mejor definición del IBO.

9. Los IBO desarrollados en el estudio EPIC-Granada-Gipuzkoa constituyen índices basados en componentes dietéticos y alimentos, con y sin componentes de los estilos de vida. Se ha encontrado una relación entre éstos IBO con los índices de adhesión a la DM evaluados, lo que corrobora que los IBO también caracterizan una dieta antioxidante.

10. Se han considerado componentes novedosos como la CAT y el exceso de la ingesta energética para mejorar la definición del concepto de IBO y, en consecuencia, establecer asociaciones IBO-enfermedad más sólidas. El IBO basado en alimentos representa una implementación más simple respecto a los IBO tradicionales, lo que facilita su aplicación en los estudios epidemiológicos.

11. En el estudio de validación de los IBO con un conjunto de biomarcadores de nutrientes antioxidantes, de estrés oxidativo y de inflamación, se encuentra que los dos IBO desarrollados se asocian positivamente con los niveles de plasmáticos de ácido ascórbico, y negativamente con los niveles de proteína C reactiva. Por lo tanto, estos IBO reflejan el estado antioxidante-oxidativo y son aplicables en los estudios epidemiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Waijers PMCM, Feskens EJM, Ocké MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr*. 2007;97(2):219-231. doi:10.1017/S0007114507250421.
2. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2016;7(3). doi:10.3945/an.115.011718.
3. Jacobs DR, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: A framework for food synergy. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 SUPPL.):508-513. doi:10.1016/J.NUMECD.2005.08.006.
4. Ocké MC. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: Dietary quality scores and dietary pattern analysis. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(2):191-199. doi:10.1017/S0029665113000013.
5. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):615-635. doi:10.1016/j.jada.2004.01.010.
6. Zazpe I, Sánchez-Tainta A, Toledo E, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MÁ. Dietary patterns and total mortality in a mediterranean cohort: The sun project. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(1):37-47. doi:10.1016/j.jand.2013.07.024.
7. Kant AK. Indexes of Overall Diet Quality. *J Acad Nutr Diet*. 1996;96(8):785-791. doi:10.1016/S0002-8223(96)00217-9.
8. Fransen HP, Ocke MC. Indices of diet quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):559-565. doi:10.1097/MCO.0b013e32830a49db.
9. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr*. 2006;9(1A):132-146. doi:10.1079/PHN2005936.
10. D'Alessandro A, Pergola G De. Mediterranean diet and cardiovascular disease: A critical evaluation of a priori dietary indexes. *Nutrients*. 2015;7(9):7863-7888. doi:10.3390/nu7095367.
11. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1-24. doi:10.3390/nu9101063.
12. Limongi F, Noale M, Gesmundo A, Crepaldi G, Maggi S. Adherence to the Mediterranean Diet and All-Cause Mortality Risk in an Elderly Italian Population: Data from the ILSA Study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(5):505-513. doi:10.1007/s12603-016-0808-9.
13. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR HJ. Dietary Inflammatory Index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-1696. doi:10.1017/S1368980013002115.Designing.
14. Ramallal R, Garcia-Arellano A, Martínez-González MA, et al. Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts : The SUN and PREDIMED studies. *Clin Nutr*. 2018;(May):1-11. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.003.
15. Gil Á, de Victoria EM, Olza J. Indicadores de evaluación de la calidad de la dieta. *Nutr Hosp*. 2015;31:128-144. doi:10.3305/nh.2015.31.sup3.8761.
16. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12:112. doi:10.1186/1741-7015-12-112.
17. Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries. What is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients*. 2017;9(11):1-14. doi:10.3390/nu9111226.
18. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311(7018):1457-1460.

19. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-9153. doi:10.3390/nu7115459.

20. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2013;17(12):2769-2782. doi:10.1017/S1368980013003169.

21. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(6):757-762. doi:10.1080/09637486.2017.1287884.

22. Zaragoza-Martí A, Cabañero-Martínez M, Hurtado-Sánchez J, Laguna-Pérez A, Ferrer-Cascales R. Evaluation of Mediterranean diet adherence scores: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019033. doi:10.1136/bmjopen-2017-019033.

23. Milà-Villarroel R, Bach-Faig A, Puig J, et al. Comparison and evaluation of the reliability of indexes of adherence to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2338-2345. doi:10.1017/S1368980011002606.

24. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Martínez-González MA. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2018;226:346-354. doi:10.1016/j.jad.2017.09.022.

25. Salas-Salvadó J, Becerra-Tomás N, García-Gavilán JF, Bulló M, Barrubés L. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Prog Cardiovasc Dis*. 2018. doi:https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.04.006.

26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-1290. doi:10.1056/NEJMoa1200303.

27. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1299-1313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073.

28. Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, Scappaticcio L, Giugliano D, Esposito K. Anti-inflammatory effect of mediterranean diet in type 2 diabetes is durable: 8-Year follow-up of a controlled trial. *Diabetes Care*. 2016;39(3):e44-e45. doi:10.2337/dc15-2356.

29. Ben-Avraham S, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Shai I. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches; review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;86:S41-S48. doi:10.1016/S0168-8227(09)70008-7.

30. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsiki N, Karagiannis A. Health Benefits of the Mediterranean Diet: An Update of Research Over the Last 5 Years. *Angiology*. 2015;66(4):304-318. doi:10.1177/0003319714532169.

31. Anagnostis P, Athyros VG, Kita M, Karagiannis A. Is there any association between adiponectin gene polymorphisms and cardiovascular disease? *Angiology*. 2013;64(4):253-256. doi:10.1177/0003319712455686.

32. Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulou A. Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr*. 2012;108(4):699-709. doi:DOI: 10.1017/S0007114512001821.

33. Bergouignan A, Momken I, Schoeller DA, Simon C, Blanc S. Metabolic fate of saturated and monounsaturated dietary fats: the Mediterranean diet revisited from epidemiological evidence to cellular mechanisms. *Prog Lipid Res*. 2009;48(3-4):128-147. doi:10.1016/j.plipres.2009.02.004.

34. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti E, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-591. doi:10.1002/ana.23944.

35. Milaneschi Y, Bandinelli S, Corsi AM, et al. Mediterranean diet and mobility decline in older persons. *Exp Gerontol*. 2011;46(4):303-308. doi:https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.11.030.

36. Dilis V, Trichopoulou A. Antioxidant intakes and food sources in Greek adults. *J Nutr*. 2010;140(7):1274-1279. doi:10.3945/jn.110.121848.

37. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;108(8):652-659. doi:10.1016/S0002-9343(00)00412-5.

38. Rao AV, Ray MR, Rao LG. Lycopene. *Adv Food Nutr Res*. 2006;51(1):99-164. doi:https://doi.org/10.1016/S1043-4526(06)51002-2.

39. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol* .2006;141(2):312-322. doi:10.1104/pp.106.077073.312.

40. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001.

41. Ahmadinejad F, Geir Møller S, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Bidkhori G, Jami M-S. Molecular Mechanisms behind Free Radical Scavengers Function against Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2017;6(3):51. doi:10.3390/antiox6030051.

42. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007;19(9):1807-1819. doi:https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.04.009.

43. Greene EL, Paller MS. Xanthine oxidase produces O2-. in posthypoxic injury of renal epithelial cells. *Am J Physiol Physiol*. 1992;263(2):F251-F255. doi:10.1152/ajprenal.1992.263.2.F251.

44. Baccanari DP. Coupled oxidation of NADPH with thiols at neutral pH. *Arch Biochem Biophys*. 1978;191(1):351-357. doi:https://doi.org/10.1016/0003-9861(78)90098-X.

45. Winterbourn CC, Hampton MB. Thiol chemistry and specificity in redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(5):549-561. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.004.

46. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(5):715S-725S. http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/57.5.715S.

47. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(7):1162-1167.

48. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473:317. https://doi.org/10.1038/nature10146.

49. Wagner R, Cadet J. DNA Base Damage by Reactive Oxygen Species. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:1-18. doi:10.1101/cshperspect.a012559.

50. Apak R, Ozyurek M, Guclu K, Capanoglu E. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 3. Reactive Oxygen and Nitrogen Species (ROS/RNS) Scavenging Assays, Oxidative Stress Biomarkers, and Chromatographic/Chemometric Assays. *J Agric Food Chem*. 2016;64(5):1046-1070. doi:10.1021/acs.jafc.5b04744.

51. Veskoukis AS, Tsatsakis AM, Kouretas D. Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. *Cell Stress Chaperones*. 2012;17(1):11-21. doi:10.1007/s12192-011-0293-3.

52. Grosso G, Bei R, Mistretta A, et al. Effects of Vitamin C on health: a review of evidence. *Front Biosci*. 2013;18(1):1017-1029.

53. Peng C, Wang X, Chen J, et al. Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *Biomed Res Int*. 2014;2014:831841 doi:10.1155/2014/831841.

54. Bjørklund G, Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human

health. *Nutrition*. 2017;33:311-321. doi:10.1016/j.nut.2016.07.018.

55. Kojo S. Vitamin C: Basic Metabolism and Its Function as an Index of Oxidative Stress. Curr Med Chem.2004;11(8):1041-1064. doi:10.2174/0929867043455567.

56. Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxyl radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med*. 2014;66:3-12. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.022.

57. Ranard KM, Erdman John W J. Effects of dietary RRR α-tocopherol vs all-racemic α-tocopherol on health outcomes. *Nutr Rev*. 2018;76(3):141-153. http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nux067.

58. Khachik F, De Moura FF, Chew EY, et al. The effect of lutein and zeaxanthin supplementation on metabolites of these carotenoids in the serum of persons aged 60 or older. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5234-5242. doi:10.1167/iovs.06-0504.

59. Wisniewska A, Subczynski WK. Effects of polar carotenoids on the shape of the hydrophobic barrier of phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 1998;1368(2):235-246. doi:https://doi.org/10.1016/S0005-2736(97)00182-X.

60. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med*. 2005;26(6):459-516. doi:https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001.

61. Edge R, Gaikwad P, Navaratnam S, Rao BSM, George Truscott T. Reduction of oxidized guanosine by dietary carotenoids: a pulse radiolysis study. *Arch Biochem Biophys*. 2010;504(1):100-103. doi:10.1016/j.abb.2010.07.026.

62. Palozza P, Krinsky NI. Antioxidant effects of carotenoids in vivo and in vitro: an overview. *Methods Enzymol*. 1992;213:403-420.

63. Wrona M, Korytowski W, Rozanowska M, Sarna T, Truscott TG. Cooperation of antioxidants in protection against photosensitized oxidation. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(10):1319-1329.

64. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys*. 1989;274(2):532-538.

65. Heber D, Lu Q-Y. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227(10):920-923. doi:10 920-923.

66. Rao A V, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res*.2007;55(3):207-216. doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.012.

67. Johnson E, Qin J, I. Krinsky N, M. Russell R. β-Carotene Isomers in Human Serum, Breast Milk and Buccal Mucosa Cells after Continuous Oral Doses of All-Trans and 9-Cis β-Carotene. *J Nutr*.1997;127(10):1993-1999.doi:10.1093/jn/127.10.1993.

68. Moens J, Jaque P, De Proft F, Geerlings P. The study of redox reactions on the basis of conceptual DFT principles: EEM and vertical quantities. *J Phys Chem A*. 2008;112(26):6023-6031. doi:10.1021/jp711652a.

69. Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(1):53-71.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.008.

70. Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, Guallar E, Steinbrenner H, Stranges S. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*. 2012;7(9):e45269. doi:10.1371/journal.pone.0045269.

71. Powis G, Mustacich D, Coon A. The role of the redox protein thioredoxin in cell growth and cancer. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(3-4):312-322.

72. Marreiro D do N, Cruz KJC, Morais JBS, Beserra JB, Severo JS, de Oliveira ARS. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2017;6(2). doi:10.3390/antiox6020024.

73. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and

isothiocyanates among plants. *Phytochemistry*. 2001;56(1):5-51.

74. Manach C, Donovan JL. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Free Radic Res*. 2004;38(8):771-785.

75. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*. 2000;63(7):1035-1042.

76. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH, et al. Flavonoids: cellular and molecular mechanism of action in glucose homeostasis. *Mini Rev Med Chem*. 2008;8(10):1032-1038.

77. Gutiérrez-Grijalva EP, Ambriz-Pere DL, Leyva-Lopez N, Castillo-Lopez RI, Heiedia JB. Review: dietary phenolic compounds, health benefits and bioaccessibility. *Arch Latinoam Nutr*. 2016;66(2):87-100.

78. Floegel A, Kim D-O, Chung S-J, et al. Development and validation of an algorithm to establish a total antioxidant capacity database of the US diet. *Int J Food Sci Nutr*. 2010;61(6):600-623. doi:10.3109/09637481003670816.

79. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxyl radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett*. 1985;187(1):33-37.

80. Sies H. Total Antioxidant Capacity: appraisal of a concept. J Nutr. 2007;137(6):1493-1495.

81. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Rep*. 2004;9(3):145-152. doi:10.1179/135100004225004814.

82. Woodford FP, Whitehead TP. Is measuring serum antioxidant capacity clinically useful? *Ann Clin Biochem*. 1998;35(1):48-56. doi:10.1177/000456329803500105.

83. Prior RL, Hoang H, Gu L, et al. Assays for Hydrophilic and Lipophilic Antioxidant Capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of Plasma and Other Biological and Food Samples. *J Agric Food Chem*. 2003;51(11):3273-3279. doi:10.1021/jf0262256.

84. Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med*. 2006;41(12):1727-1746. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.033.

85. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*. 1996;239(1):70-76. doi:10.1006/abio.1996.0292.

86. Cao G, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1993;14(3):303-311.

87. Carrión-García CJ, Guerra-Hernández EJ, García-Villanova B, Molina-Montes E. Non-enzymatic antioxidant capacity (NEAC) estimated by two different dietary assessment methods and its relationship with NEAC plasma levels. *Eur J Nutr*. 2017;56(4):1561-1576. doi:10.1007/s00394-016-1201-5.

88. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity: a novel indicator of diet quality in healthy young adults. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(6):648-656. doi:28/6/648 [pii].

89. Pérez-Jiménez J, Elena Díaz-Rubio M, Saura-Calixto F. Contribution of Macromolecular Antioxidants to Dietary Antioxidant Capacity: A Study in the Spanish Mediterranean Diet. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015;70(4):365-370. doi:10.1007/s11130-015-0513-6.

90. Pounis G, Di Castelnuovo A, Bonaccio M, et al. Flavonoid and lignan intake in a Mediterranean population: proposal for a holistic approach in polyphenol dietary analysis, the Moli-sani Study. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(3):338-345. doi:10.1038/ejcn.2015.178.

91. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: Findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1634-1642.

92. Serafini M, Jakszyn P, Luján-Barroso L, et al. Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2012;131(4):544-554. doi:10.1002/ijc.27347.

93. Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A, et al. Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2013;133(10):2429-2443. doi:10.1002/ijc.28257.

94. Pantavos A, Ruiter R, Feskens EF, et al. Total dietary antioxidant capacity, individual antioxidant intake and breast cancer risk: The Rotterdam study. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2178-2186. doi:10.1002/ijc.29249.

95. Henríquez-Sánchez P, Sánchez-Villegas A, Ruano-Rodríguez C, et al. Dietary total antioxidant capacity and mortality in the PREDIMED study. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):227-236. doi:10.1007/s00394-015-0840-2.

96. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2014;111(1):1-11. doi:10.1017/S000711451300278X.

97. Kim Y, Je Y. Flavonoid intake and mortality from cardiovascular disease and all causes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;20:68-77. doi:10.1016/j.clnesp.2017.03.004.

98. Grosso G, Micek A, Godos J, et al. Dietary Flavonoid and Lignan Intake and Mortality in Prospective Cohort Studies: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1304-1316. doi:10.1093/aje/kww207.

99. Pounis G, Costanzo S, Bonaccio M, et al. Reduced mortality risk by a polyphenol-rich diet: An analysis from the Moli-sani study. *Nutrition*. 2018;48:87-95. doi:10.1016/j.nut.2017.11.012.

100. Rahman I, Biswas SK, Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):222-239. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.087.

101. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *AJP Cell Physiol*. 2008;295(4):C849-C868. doi:10.1152/ajpcell.00283.2008.

102. Simone Reuter BBA. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2011;49(11):1603-1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.Oxidative.

103. Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013.956792. doi:10.1155/2013/956792.

104. Goodman M, Bostick RM, Dash C, Flanders WD, Mandel JS. Hypothesis: Oxidative Stress Score as a Combined Measure of Pro-oxidant and Antioxidant Exposures. *Ann Epidemiol*. 2007;17(5):394-399. doi:10.1016/j.annepidem.2007.01.034.

105. Van Hoydonck PG, Temme EHM, Schouten EG. A dietary oxidative balance score of vitamin C, beta-carotene and iron intakes and mortality risk in male smoking Belgians. *J Nutr*. 2002;132(4):756-761.

106. Kong SY, Goodman M, Judd S, M Bostick R, Dana Flanders W, Mcclellan W. Oxidative Balance Score as Predictor of All-Cause, Cancer, and Non-Cancer Mortality in a Biracial US Cohort. *Ann Epidemiol.* 2015;25(4):256-262. doi:10.1016/j.annepidem.2015.01.004.

107. González CA, Navarro C, Martínez C, et al. El estudio prospectivo Europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC). *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78(2):167-176.

108. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr*. 2002;5(6b):1125. doi:10.1079/PHN2002395.

109. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr*. 2002;5(6):1147-1162. doi:10.1079/PHN2002396.

110. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr*. 2003;6(04). doi:10.1079/PHN2002439.

111. Relative Validity and Reproducibility of a Diet History Questionnaire in Spain. I. Foods. EPIC Group of Spain. European Prospective intro Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26(1):91-99.

112. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. III. Biochemical markers. EPIC Group of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*. 1997;26:1(1):S110-117. doi:10.1093/ije/26.suppl_1.S128.

113. Slimani N, Deharveng G, Unwin I, et al. The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(9):1037-1056. doi:10.1038/sj.ejcn.1602679.

114. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr*. 2003;133(9):2812-2819. doi:10.1002/mnfr.200600067.

115. Pellegrini N, Serafini M, Salvatore S, Del Rio D, Bianchi M, Brighenti F. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(11):1030-1038. doi:10.1002/mnfr.200600067.

116. Haytowitz D, Bhagwat S. USDA Database for the Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods, Release 2. *US Dep Agric*. 2010:10-48. doi:http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl.

117. Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, et al. Estimated dietary intakes of flavonols, flavanones and flavones in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24 hour dietary recall cohort. *Br J Nutr*. 2011;106(12):1915-1925. doi:10.1017/S000711451100239X.

118. Zamora-Ros R, Serafini M, Estruch R, et al. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: Evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(12):1167-1174. doi:10.1016/j.numecd.2012.12.008.

119. Zamora-Ros R, Jimenez C, Cleries R, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in a Spanish cohort. *Epidemiology*. 2013;24(5):726-733. doi:10.1097/EDE.0b013e31829d5902.

120. USDA. USDA Database for the Proanthocyanidin Content of Selected Foods. 2004:33. doi:10.15482/USDA.ADC/1324621.

121. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods. *US Dep Argiculture*. 2011:1-156. doi:http://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/12354500/Data/isoflav/Isoflav_R2.pdf.

122. Human B. USDA Database for the Flavnoid Content of Selected Foods. *USDA Agric Res Serv*. 2007;Release 2.:1-131.

123. Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database*. 2010;2010:doi: 10.1093/database/bap024. doi:10.1093/database/bap024.

124. Praud D, Parpinel M, Serafini M, et al. Non-enzymatic antioxidant capacity and risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(3):340-345. doi:10.1016/j.canep.2015.04.003.

125. Delgado-Andrade C, Morales FJ. Unraveling the contribution of melanoidins to the antioxidant activity of coffee brews. *J Agric Food Chem*. 2005;53(5):1403-1407. doi:10.1021/jf048500p.

126. Morales FJ, Somoza V, Fogliano V. Physiological relevance of dietary melanoidins. *Amino Acids*. 2012;42(4):1097-1109. doi:10.1007/s00726-010-0774-1.

127. Hernández-Ruiz A, García-Villanova B, Guerra Hernández EJ, Amiano P, Azpiri M, Molina Montes E. Description of indexes based on the adherence to the mediterranean dietary pattern: a review. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):1872-1884. doi:10.3305/nh.2015.32.5.9629.

128. Azzini E, Polito A, Fumagalli A, et al. Mediterranean Diet Effect: an Italian picture. *Nutr J*. 2011;10(1):125. doi:10.1186/1475-2891-10-125.

129. Yang J, Farioli A, Korre M, Kales SN. Modified Mediterranean diet score and cardiovascular risk in a North American working population. *PLoS One*. 2014;9(2). doi:10.1371/journal.pone.0087539.

130. Monteagudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a Mediterranean Diet Serving Score. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128594. doi:10.1371/journal.pone.0128594.

131. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. N England J Med.2003:348(26):2599-2608. doi/pdf/10.1056/NEJMoa025039.

132. Asghari G, Mirmiran P, Hosseni-Esfahani F, Nazeri P, Mehran M, Azizi F. Dietary quality among tehranian adults in relation to lipid profile: Findings from the tehran lipid and glucose study. *J Heal Popul Nutr*. 2013;31(1):37-48.

133. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005;330(7498):991. doi:10.1136/bmj.38415.644155.8F.

134. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Marti A, Martinez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: An operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002;41(4):153-160. doi:10.1007/s00394-002-0370-6.

135. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, et al. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost*. 2003;1(8):1744-1752. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00323.x.

136. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes*. 2006;30(2):350-358. doi:10.1038/sj.ijo.0803118.

137. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*. 2009;139(6):1150-1156. doi:10.3945/jn.108.103424.

138. Scali J, Richard A, Gerber M. Diet profiles in a population sample from {Mediterranean} southern (France). *Public Health Nutr*. 2001;4(02):173-182. doi:10.1079/PHN200065.

139. Agnoli C, Krogh V, Grioni S, et al. A Priori–Defined Dietary Patterns Are Associated with Reduced Risk of Stroke in a Large Italian Cohort. *J Nutr*. 2011;141(8):1552-1558. doi:10.3945/jn.111.140061.In.

140. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):163-173.

141. Buckland G, González CA, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(12):1518-1529. http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp282.

142. Woo J, Woo KS, Leung SSF, et al. The Mediterranean score of dietary habits in Chinese populations in four different geographical areas. *Eur J Clin Nutr*. 2001;55(3):215-220. doi:10.1038/sj.ejcn.1601150.

143. Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional Mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a Spanish population. *J Nutr*. 2004;134(12):3355-3361.

144. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults : the ATTICA study *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(3):694-699.

145. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy

adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007;44(4):335-340. doi:10.1016/j.ypmed.2006.12.009.

146. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1550-1552. doi:10.1038/sj.ejcn.1602004.

147. Schroder H, Fito M, Estruch R, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-1145. doi:10.3945/jn.110.135566.

148. Sotos-Prieto M, Moreno-Franco B, Ordovás JM, León M, Casasnovas J a, Peñalvo JL. Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. *Public Health Nutr*. 2014;18(2):1-9. doi:10.1017/S1368980014001360.

149. Willett WC, Howe GR, Kushi L. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(S):1220S-1228S. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.

150. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B*. 1995;57(1):289-300.

151. Hernández-Ruiz A, García-Villanova B, Guerra-Hernández E, et al. Comparison of the Dietary Antioxidant Profiles of 21 a priori Defined Mediterranean Diet Indexes. *J Acad Nutr Diet*. 2018;9. doi:10.1016/j.jand.2018.01.006.

152. Ghiselli A, Maiani G, Azzini E, Ferro-Luzzi A, Serafini M. *Ghiselli A, Serafini M, Maiani G, Azzini E, Ferro-Luzzi* AA Fluorescence Method for Measuring Total Plasma Antioxidant Capability. *Free Rad Biol Med 18: 29-36*. Vol 18.; 1995. doi:10.1016/0891-5849(94)00102-P.

153. Re R, Pellegrini N, Proteggente A. Pannala A, Yang M. Rice-Evans C. Antioxidant Activity Applying An Improved Abts Radical. *Free Radic Biol Med*. 1999;26(98):1231-1237. doi:10.1016/S0891-5849(98)00315-3.

154. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In: *Oxidants and Antioxidants Part A*. Vol 299. Academic Press; 1999:152-178. doi:https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1.

155. Mayne ST. Antioxidant Nutrients and Chronic Disease: Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research. *J Nutr*. 2003;133(3):933S-940S. http://dx.doi.org/10.1093/jn/133.3.933S.

156. Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(1):57-64.

157. Drewnowski A, Henderson SA, Shore AB, Fischler C, Preziosi P, Hercberg S. Diet quality and dietary diversity in France: implications for the French paradox. *J Am Diet Assoc*. 1996;96(7):663-669.

158. Drewnowski A, Henderson SA, Driscoll A, Rolls BJ. The Dietary Variety Score: assessing diet quality in healthy young and older adults. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(3):266-271.

159. Haines PS, Siega-Riz AM, Popkin BM. The Diet Quality Index revised: a measurement instrument for populations. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(6):697-704. doi:10.1016/S0002-8223(99)00168-6.

160. Dubois L, Girard M, Bergeron N. The choice of a diet quality indicator to evaluate the nutritional health of populations. *Public Health Nutr*. 2000;3(3):357-365.

161. Gerber MJ, Scali JD, Michaud A, et al. Profiles of a healthful diet and its relationship to biomarkers in a population sample from Mediterranean southern France. *J Am Diet Assoc*. 2000;100(10):1164-1171. doi:10.1016/S0002-8223(00)00340-0.

162. Kim S, Haines PS, Siega-Riz AM, Popkin BM. The Diet Quality Index-International (DQI-I) provides an

effective tool for cross-national comparison of diet quality as illustrated by China and the United States. *J Nutr*. 2003;133(11):3476-3484. doi:10.1093/jn/133.11.3476.

163. Quatromoni PA, Pencina M, Cobain MR, Jacques PF, D'Agostino RB. Dietary quality predicts adult weight gain: findings from the Framingham Offspring Study. *Obesity*. 2006;14(8):1383-1391. doi:10.1038/oby.2006.157.

164. Zarrin R, Ibiebele TI, Marks GC. Development and validity assessment of a diet quality index for Australians. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(2):177-187.

165. Toft U, Kristoffersen LH, Lau C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T. The Dietary Quality Score: validation and association with cardiovascular risk factors: the Inter99 study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(2):270-278. doi:10.1038/sj.ejcn.1602503.

166. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(10):1103-1108. doi:10.1016/S0002-8223(95)00300-2.

167. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, et al. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5):1214-1222. doi:10.1093/ajcn/72.5.1214.

168. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1261-1271. doi:10.1093/ajcn/76.6.1261.

169. Hann CS, Rock CL, King I, Drewnowski A. Validation of the Healthy Eating Index with use of plasma biomarkers in a clinical sample of women. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):479-486. doi:10.1093/ajcn/74.4.479.

170. Kennedy ET, Bowman SA, Spence JT, Freedman M, King J. Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc*. 2001;101(4):411-420. doi:10.1016/S0002-8223(01)00108-0.

171. Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(11):1896-1901. doi:10.1016/j.jada.2008.08.016.

172. Shatenstein B, Nadon S, Godin C, Ferland G. Diet quality of Montreal-area adults needs improvement: estimates from a self-administered food frequency questionnaire furnishing a dietary indicator score. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(8):1251-1260. doi:10.1016/j.jada.2005.05.008.

173. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C. A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA*. 2000;283(16):2109-2115.

174. Collins CE, Young AF, Hodge A. Diet quality is associated with higher nutrient intake and self-rated health in mid-aged women. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(1):146-157.

175. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, et al. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ*. 1997;315(7099):13-17.

176. Kant AK, Schatzkin A, Harris TB, Ziegler RG, Block G. Dietary diversity and subsequent mortality in the First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(3):434-440. doi:10.1093/ajcn/57.3.434.

177. Scheidt DM, Daniel E. Composite index for aggregating nutrient density using food labels: ratio of recommended to restricted food components. *J Nutr Educ Behav*. 2004;36(1):35-39.

178. Darmon N, Darmon M, Maillot M, Drewnowski A. A nutrient density standard for vegetables and fruits: nutrients per calorie and nutrients per unit cost. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(12):1881-1887. doi:10.1016/j.jada.2005.09.005.

179. Drewnowski A. Concept of a nutritious food: toward a nutrient density score. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):721-732. doi:10.1093/ajcn/82.4.721.

180. Katanoda K, Kim H-S, Matsumura Y. New Quantitative Index for Dietary Diversity (QUANTIDD) and its annual changes in the Japanese. *Nutrition*. 2006;22(3):283-287. doi:10.1016/j.nut.2005.06.014.

181. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 1999;159(3):285-293.

182. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(1):80-89. doi:10.1093/ajcn/74.1.80.

183. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2823-2831.

184. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):851-857. doi:10.1001/archinternmed.2009.56.

185. Harnack L, Nicodemus K, Jacobs DRJ, Folsom AR. An evaluation of the Dietary Guidelines for Americans in relation to cancer occurrence. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(4):889-896. doi:10.1093/ajcn/76.4.889.

186. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Jacques PF. The 2005 Dietary Guidelines for Americans Adherence Index: development and application. *J Nutr*. 2006;136(11):2908-2915. doi:10.1093/jn/136.11.2908.

187. Lowik MR, Hulshof KF, Brussaard JH. Patterns of food and nutrient intakes of Dutch adults according to intakes of total fat, saturated fatty acids, dietary fibre, and of fruit and vegetables. *Br J Nutr*. 1999;81 Suppl 2:S91-8.

188. Osler M, Helms Andreasen A, Heitmann B, et al. Food intake patterns and risk of coronary heart disease: a prospective cohort study examining the use of traditional scoring techniques. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(7):568-574. doi:10.1038/sj.ejcn.1601360.

189. Massari M, Freeman KM, Seccareccia F, Menotti A, Farchi G. An index to measure the association between dietary patterns and coronary heart disease risk factors: findings from two Italian studies. *Prev Med (Baltim)*. 2004;39(4):841-847. doi:10.1016/j.ypmed.2004.03.015.

190. Kesse-Guyot E, Castetbon K, Estaquio C, Czernichow S, Galan P, Hercberg S. Association between the French nutritional guideline-based score and 6-year anthropometric changes in a French middle-aged adult cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;170(6):757-765. doi:10.1093/aje/kwp174.

191. Von Ruesten A, Illner A-K, Buijsse B, Heidemann C, Boeing H. Adherence to recommendations of the German food pyramid and risk of chronic diseases: results from the EPIC-Potsdam study. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(11):1251-1259. doi:10.1038/ejcn.2010.151.

192. Norte Navarro AI, Ortiz Moncada R. Spanish diet quality according to the healthy eating index. *Nutr Hosp*. 2011;26(2):330-336. doi:10.1590/S0212-16112011000200014.

193. Molina-Montes E, Uzhova I, Molina-Portillo E, et al. Adherence to the Spanish dietary guidelines and its association with obesity in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Granada study. *Public Health Nutr*. 2014;17(11):2425-2435. doi:10.1017/S1368980014000688.

194. Kanerva N, Kaartinen NE, Ovaskainen M-L, Konttinen H, Kontto J, Mannisto S. A diet following Finnish nutrition recommendations does not contribute to the current epidemic of obesity. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):786-794. doi:10.1017/S1368980012005356.

195. Alberti A, Fruttini D, Fidanza F. The Mediterranean Adequacy Index: further confirming results of validity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(1):61-66. doi:10.1016/j.numecd.2007.11.008.

196. Buckland G, Agudo A, Travier N, et al. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr*. 2011;106(10):1581-1591. doi:10.1017/S0007114511002078.

197. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8).

doi:10.1371/journal.pone.0043134.

198. Schroder H, Marrugat J, Covas MI. High monetary costs of dietary patterns associated with lower body mass index: a population-based study. *Int J Obes*. 2006;30(10):1574-1579. doi:10.1038/sj.ijo.0803308.

199. Turati F, Bravi F, Polesel J, et al. Adherence to the Mediterranean diet and nasopharyngeal cancer risk in Italy. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):89-95. doi:10.1007/s10552-017-0850-x.

200. Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional mediterranean diet to cerebrovascular disease in a mediterranean population. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1185-1192. doi:10.1093/aje/kws205.

201. Sofi F, Gori AM, Marcucci R, et al. Adherence to a healthful life attenuates lipid parameters among a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(9):642-648. doi:10.1016/j.numecd.2006.08.009.

202. Cuenca-García M, Artero EG, Sui X, Lee D, Hebert JR, Blair SN. Dietary indices, cardiovascular risk factors and mortality in middle-aged adults: findings from the Aerobics Center Longitudinal Study. *Ann Epidemiol*. 2014;24(4):297-303.e2. doi:10.1016/j.annepidem.2014.01.007.

203. Alkerwi A, Vernier C, Crichton GE, Sauvageot N, Shivappa N, Hebert JR. Cross-comparison of diet quality indices for predicting chronic disease risk: findings from the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg (ORISCAV-LUX) study. *Br J Nutr*. 2015;113(2):259-269. doi:10.1017/S0007114514003456.

204. Ye X, Scott T, Gao X, Maras JE, Bakun PJ, Tucker KL. Mediterranean diet, healthy eating index 2005, and cognitive function in middle-aged and older Puerto Rican adults. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(2):273-276. doi:10.1016/j.jand.2012.10.014.

205. Najafi M, Sheikhvatan M. Gender differences in coronary artery disease: Correlational study on dietary pattern and known cardiovascular risk factors. *Int Cardiovasc Res J*. 2013;7(4):124-129.

206. Mosharraf S, Sharifzadeh G, Darvishzadeh-Boroujeni P, Rouhi-Boroujeni H. Impact of the components of Mediterranean nutrition regimen on long-term prognosis of diabetic patients with coronary artery disease. *ARYA Atheroscler*. 2013;9(6):337-342.

207. di Giuseppe R, Bonanni A, Olivieri M, et al. Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study in the “Alto Molise” region: the MOLI-SAL project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(6):415-421. doi:10.1016/j.numecd.2007.05.010.

208. Harmon BE, Boushey CJ, Shvetsov YB, et al. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):587-597. doi:10.3945/ajcn.114.090688.

209. George SM, Ballard-Barbash R, Manson JE, et al. Comparing indices of diet quality with chronic disease mortality risk in postmenopausal women in the Women’s Health Initiative Observational Study: evidence to inform national dietary guidance. *Am J Epidemiol*. 2014;180(6):616-625. doi:10.1093/aje/kwu173.

210. Reedy J, Krebs-smith SM, Miller PE, et al. Higher Diet Quality Is Associated with Decreased Risk of All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality among Older Adults 1,2. *J Nutr*. 2014;144:881-889. doi:10.3945/jn.113.189407.881.

211. Li WQ, Park Y, Wu JW, et al. Index-based Dietary Patterns and Risk of Esophageal and Gastric Cancer in a Large Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1130-1136. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.023.

212. Romaguera D, Guevara M, Norat T, et al. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1913-1918. doi:10.2337/dc11-0891.

213. Zeng FF, Xue WQ, Cao WT, et al. Diet-quality scores and risk of hip fractures in elderly urban Chinese in Guangdong, China: a case-control study. *Osteoporos Int*. 2014;25(8):2131-2141.

doi:10.1007/s00198-014-2741-2.

214. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Italian mediterranean index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1404-1411. doi:10.1002/ijc.27740.

215. Buckland G, Agudo A, Lujan L, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(2):381-390. doi:10.3945/ajcn.2009.28209.

216. Romaguera D, Norat T, Vergnaud A-C, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):912-921. doi:10.3945/ajcn.2010.29482.

217. Sanchez-Tainta A, Zazpe I, Bes-Rastrollo M, et al. Nutritional adequacy according to carbohydrates and fat quality. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):93-106. doi:10.1007/s00394-014-0828-3.

218. Martí AZ, Martínez MJC, Sánchez JAH, Pérez AL. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el estado nutricional en personas mayores. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1667-1674. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8553.

219. Kong SYJ, Bostick RM, Flanders WD, et al. Oxidative balance score, colorectal adenoma, and markers of oxidative stress and inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):545-554. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0619.

220. Slattery ML, John EM, Torres-Mejia G, et al. Angiogenesis genes, dietary oxidative balance and breast cancer risk and progression: The breast cancer health disparities study. *Int J Cancer*. 2013;134(3):629-644. doi:10.1002/ijc.28377.

221. Lakkur S, M. Bostick R, Roblin D, et al. Oxidative Balance Score and Oxidative Stress Biomarkers in a Study of Whites, African Americans, and African Immigrants. *Biomarkers* .2014;19(6): 471-480. doi:10.3109/1354750X.2014.937361.

222. Lakkur S, Goodman M, Bostick RM, et al. Oxidative balance score and risk for incident prostate cancer in a prospective U.S. cohort study. *Ann Epidemiol*. 2014;24(6):475-478. doi:10.1016/j.annepidem.2014.02.015.

223. Dash C, Bostick RM, Goodman M, et al. Oxidative balance scores and risk of incident colorectal cancer in a US prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(8):584-594. doi:10.1093/aje/kwu318.

224. Annor FB, Goodman M, Okosun IS, et al. Oxidative stress, oxidative balance score, and hypertension among a racially diverse population. *J Am Soc Hypertens*. 2017;9(8):592-599. doi:10.1016/j.jash.2015.05.014.

225. Lakkur S, Judd S, Bostick RM, et al. Oxidative stress, inflammation, and markers of cardiovascular health. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):38-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.032.

226. Ilori TO, Sun Ro Y, Kong SY, et al. Oxidative Balance Score and Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2015;42(4):320-327. doi:10.1159/000441623.

227. Wang T, Goodman M, Sun YV, Thyagarajan B, Gross M, Bostick RM. DNA base excision repair genetic risk scores, oxidative balance, and incident, sporadic colorectal adenoma. *Mol Carcinog*. 2017;56(6):1642-1652. doi:10.1002/mc.22620.

228. Cho AR, Kwon YJ, Lim HJ, et al. Oxidative balance score and serum-glutamyltransferase level among Korean adults: a nationwide population-based study. *Eur J Nutr*. 2017;0(0):1-8. doi:10.1007/s00394-017-1407-1.

229. Lee H, Park T. Pathway-Driven Approaches of Interaction between Oxidative Balance and Genetic Polymorphism on Metabolic Syndrome. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:6873197.

230. Goodman M, Bostick RM, Dash C, Terry P, Flanders WD, Mandel J. A summary measure of pro- and anti-oxidant exposures and risk of incident, sporadic, colorectal adenomas. *Cancer Causes Control*. 2008;19(10):1051-1064. doi:10.1007/s10552-008-9169-y.

231. Goodman M, Bostick RM, Gross M, Thyagarajan B, Dash C, Flanders WD. Combined measure of pro- and anti-oxidant exposures in relation to prostate cancer and colorectal adenoma risk: An update. *Ann Epidemiol*. 2010;20(12):955-957. doi:10.1016/j.annepidem.2010.08.011.

232. Agalliu I, Kirsh VA, Kreiger N, Soskolne CL, Rohan TE. Oxidative balance score and risk of prostate cancer: Results from a case-cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(4):353-361. doi:10.1016/j.canep.2010.11.002.

233. Slattery ML, Lundgreen A, Welbourn B, Wolff RK, Corcoran C. Oxidative balance and colon and rectal cancer: Interaction of lifestyle factors and genes. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2012;734(1-2):30-40. doi:10.1016/j.mrfmmm.2012.04.002.

234. Geybels MS, Verhage BAJ, van Schooten FJ, van den Brandt PA. Measures of combined antioxidant and pro-oxidant exposures and risk of overall and advanced stage prostate cancer. *Ann Epidemiol*. 2012;22(11):814-820. doi:10.1016/j.annepidem.2012.07.010.

235. Dash C, Goodman M, Dana Flanders W, Mink PJ, McCullough ML, Bostick RM. Using pathway-specific comprehensive exposure scores in epidemiology: Application to oxidative balance in a pooled case-control study of incident, sporadic colorectal adenomas. *Am J Epidemiol*. 2013;178(4):610-624. doi:10.1093/aje/kwt007.

236. Labadie J, Goodman M, Thyagarajan B, et al. Associations of oxidative balance-related exposures with incident, sporadic colorectal adenoma according to antioxidant enzyme genotypes. *Ann Epidemiol*. 2013;23(4):223-226. doi:10.1016/j.annepidem.2012.12.001.

237. Velthuis- Wierik EJ, Van den Berg H, Weststrate JA, Van het Hof KH, De Graaf C de. Consumption of reduced-fat products: Effects on parameters of anti-oxidative capacity. Eur J Clin Nutr. 1996;50(4):214-219.

238. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoka N, Nakatani T, et al. Fish oil feeding alters liver gene expressions to defend against PPARalpha activation and ROS production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(2):G338-G348. doi:10.1152/ajpgi.00376.2001.

239. Van Beelen VA, Aarts JM, Reus A, et al. Differential induction of electrophile-responsive element-regulated genes by n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *FEBS Lett*. 2006;580(19):4587-4590. doi:10.1016/j.febslet.2006.07.028.

240. Venturi M, Hambly RJ, Glinghammar B, Rafter JJ, Rowland IR. Genotoxic activity in human faecal water and the role of bile acids: a study using the alkaline comet assay. *Carcinogenesis*. 1997;18(12):2353-2359.

241. Glei M, Latunde-Dada GO, Klinder A, et al. Iron-overload induces oxidative DNA damage in the human colon carcinoma cell line HT29 clone 19A. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2002;519(1-2):151-161. doi:10.1016/s1383-5718(02)00135-3.

242. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: Activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067(1):425-435. doi:10.1196/annals.1354.061.

243. Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci*. 2007;81(3):177-187. doi:10.1016/j.lfs.2007.05.005.

244. Wu D, Zhai Q, Shi X. Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21 Suppl 3:S26-9. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04589.x.

245. van der Vaart H. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*. 2004;59(8):713-721. doi:10.1136/thx.2003.012468.

246. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-1761. doi:10.1172/JCI21625.

247. Santilli F, Lapenna D, La Barba S, Davi G. Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 2015;80:101-110. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.010.

248. Ely LS, Valle Gottlieb MG, Engroff P, et al. The association between the chronic use of non-steroidal anti- inflammatory drugs and oxidative and inflammatory markers in the elderly. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(5):323-329.

249. Kono Y, Kawano S, Takaki A, et al. Oxidative stress controlling agents are effective for small intestinal injuries induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(1):136-145. doi:10.1111/jgh.13424.

250. Eldridge RC, Flanders WD, Bostick RM, et al. Using multiple biomarkers and determinants to obtain a better measurement of oxidative stress: a latent variable structural equation model approach. *Biomarkers*. 2017;22(6):517-524.

251. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients*. 2014;6(1):231-248. doi:10.3390/nu6010231.

252. Hernandez-Alonso P, Salas-Salvado J, Ruiz-Canela M, et al. High dietary protein intake is associated with an increased body weight and total death risk. *Clin Nutr*. 2016;35(2):496-506. doi:10.1016/j.clnu.2015.03.016.

253. Tharrey M, Mariotti F, Mashchak A, Barbillon P, Delattre M, Fraser GE. Patterns of plant and animal protein intake are strongly associated with cardiovascular mortality: the Adventist Health Study-2 cohort. *Int J Epidemiol*. 2018;(April):1603-1612. doi:10.1093/ije/dyy030.

254. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):1029-1056. doi:10.1093/ije/dyw319.

255. Afshin A, Micha R, Webb M, et al. Effectiveness of Dietary Policies to Reduce Noncommunicable Diseases. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya J-C, Wu Y, Nugent R, eds. Washington (DC); 2017. doi:10.1596/978-1-4648-0518-9/ch6.

256. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity. *Circulation*. 2016;133(2):187-225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585.

257. Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas*. 2011;68(3):245-250. doi:10.1016/j.maturitas.2010.12.002.

258. Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;1(june):1-14. doi:10.1097/MCO.0000000000000316.

259. Schroder H, Corella D, Salas-salvado J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older. 2011:1140-1145. doi:10.3945/jn.110.135566.dietary.

260. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1493-1499. doi:10.1038/bjc.2011.106.

261. Li W, Park Y, Wu JW, et al. Gastric Cancer in a Large Cohort Study. 2014;11(9):1130-1136. doi:10.1016/j.cgh.2013.03.023.Index-Based.

262. George SM, Ballard R, Shikany JM, Crane TE, Neuhouser ML. A prospective analysis of diet quality and endometrial cancer among 84,415 postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):788-793. doi:10.1016/j.annepidem.2015.05.009.

263. Parkinson L, Cicerale S. The Health Benefiting Mechanisms of Virgin Olive Oil Phenolic Compounds. *Molecules*. 2016;21(12):1734. doi:10.3390/molecules21121734.

264. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1884-1897. doi:10.1002/ijc.28824.

265. Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Bodega P, Pocock S, Mattei J, Peñalvo JL. Validation of a Questionnaire To Measure Overall Mediterranean Lifestyle Habits for Research Application: the

Mediterranean Lifestyle Index (Medlife). *Nutr Hosp*. 2015;32(3):1153-1163. doi:10.3305/nh.2015.32.3.9387.

266. Witkowska A, Zujko ME, Mironczuk-Chodakowska I. The effect of a Mediterranean diet model on serum beta-carotene concentration. A preliminary assessment. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64(2):123-127.

267. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Mitjavila MT, Estruch R, Marti A. A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(12):1387-1393. doi:10.1038/ejcn.2009.106.

268. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol*. 2004;160(1):68-76. doi:10.1093/aje/kwh173.

269. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Antioxidant supplements and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):40-44. doi:10.1097/MCO.0000000000000009.

270. Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(12):2826-2828. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-ED1.

271. Bastide N, Dartois L, Dyevre V, et al. Dietary antioxidant capacity and all-cause and cause-specific mortality in the E3N/EPIC cohort study. *Eur J Nutr*. 2016:1-11. doi:10.1007/s00394-016-1172-6.

272. Amiano P, Molina-Montes E, Molinuevo A, et al. Association study of dietary non-enzymatic antioxidant capacity (NEAC) and colorectal cancer risk in the Spanish Multicase–Control Cancer (MCC-Spain) study. *Eur J Nutr*. 2018;0(0):1-14. doi:10.1007/s00394-018-1773-3.

273. Pounis G, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, et al. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):344-352. doi:10.1160/TH15-06-0487.

274. Pounis G, Arcari A, Costanzo S, et al. Favorable association of polyphenol-rich diets with lung function: Cross-sectional findings from the Moli-sani study. *Respir Med*. 2018;136:48-57. doi:10.1016/j.rmed.2017.12.007.

275. Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop MF, Laher I. Health Benefits of Fasting and Caloric Restriction. *Curr Diab Rep*. 2017;17(12):123. doi:10.1007/s11892-017-0951-7.

276. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med*. 2011;32(3):159-221. doi:10.1016/j.mam.2011.07.001.

277. Van Cauwenberghe C, Vandendriessche C, Libert C, Vandenbroucke RE. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome*. 2016;27(7-8):300-319. doi:10.1007/s00335-016-9647-6.

278. Kieliszek M, Blazejak S. Current Knowledge on the Importance of Selenium in Food for Living Organisms: A Review. *Molecules*. 2016;21(5). doi:10.3390/molecules21050609.

279. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein J. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev*. 2014;22(4):163-170. doi:10.1097/CRD.0000000000000004.

280. Adab P, Pallan M, Whincup PH. Is BMI the best measure of obesity? *BMJ*. 2018;360:k1274. doi:10.1136/bmj.k1274.

281. Garcia-diaz DF, López-legarrea P, Quintero P, Martínez JA. Vitamin C in the Treatment and/or Prevention of Obesity. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2014;60(6):367-379. doi:10.3177/jnsv.60.367.

282. Hemilä H, Suonsyrjä T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1-10. doi:10.1186/s12872-017-0478-5.

283. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1-25. doi:10.3390/nu9111211.

284. Ellulu MS. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. *Inflammopharmacology*. 2017;25(3):313-328. doi:10.1007/s10787-017-0314-7.

285. Burnett JR, Hooper AJ. Vitamin E and oxidative stress in abetalipoproteinemia and familial hypobetalipoproteinemia. *Free Radic Biol Med*. 2015;88(5):59-62. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.044.

286. Khor SC, Abdul Karim N, Wan Ngah WZ, Mohd Yusof YA, Makpol S. Vitamin e in sarcopenia: Current evidences on its role in prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:914853 doi:10.1155/2014/914853.

287. Grimm MOW, Mett J, Hartmann T. The impact of Vitamin E and other fat-soluble vitamins on Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11). doi:10.3390/ijms17111785.

288. Dobrovolny J, Smrcka M, Bienertova-Vasku J. Therapeutic potential of vitamin E and its derivatives in traumatic brain injury-associated dementia. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2018;39(6):989-998. doi:10.1007/s10072-018-3398-y.

289. Iuliano L, Micheletta F, Maranghi M, Frati G, Diczfalusy U, Violi F. Bioavailability of vitamin E as function of food intake in healthy subjects: effects on plasma peroxide-scavenging activity and cholesterol-oxidation products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(10):E34-7.

290. Van den Berg H, Van der Gaag M, Hendriks H. Influence of lifestyle on vitamin bioavailability. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002;72(1):53-59. doi:10.1024/0300-9831.72.1.53.

291. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*. 2014;6(2):466-488. doi:10.3390/nu6020466.

292. Bonet ML, Canas JA, Ribot J, Palou A. Carotenoids in Adipose Tissue Biology and Obesity. *Subcell Biochem*. 2016;79:377-414. doi:10.1007/978-3-319-39126-7_15.

293. Cicero AFG, Colletti A. Effects of Carotenoids on Health: Are All the Same? Results from Clinical Trials. *Curr Pharm Des*. 2017;23(17):2422-2427. doi:10.2174/1381612823666170207095459.

294. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress: implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. *Nutr Res*. 2017;34(11):907-929. doi:10.1016/j.nutres.2014.07.010.

295. Mohammadzadeh Honarvar N, Saedisomeolia A, Abdolahi M, et al. Molecular Anti-inflammatory Mechanisms of Retinoids and Carotenoids in Alzheimer's Disease: a Review of Current Evidence. *J Mol Neurosci*. 2017;61(3):289-304. doi:10.1007/s12031-016-0857-x.

296. Gammone MA, Pluchinotta FR, Bergante S, Tettamanti G, D'Orazio N. Prevention of cardiovascular diseases with Carotenoids. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2017;9:165-171.

297. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J*. 2016;57(2):134-139. doi:10.1536/ihj.15-346.

298. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):721-728. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.

299. Matsuda M, Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;19(2):75-88. doi:10.1515/hmbci-2014-0001.

300. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: A systematic review. *Obes Rev*. 2016;17(7):573-586. doi:10.1111/obr.12409.

301. Thapa A, Carroll NJ. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):14-16. doi:10.3390/ijms18071583.

302. Ishizaka Y, Yamakado M, Toda A, Tani M, Ishizaka N. Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general population. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(1-2):49-

56. doi:10.1159/000362456.

303. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014;63(3):976-981. doi:10.2337/db13-1396.

304. Ok EJ, Kim K, Park SB. Association between Serum Uric Acid and Oxidative Stress in Korean Adults. *Korean J Fam Med*. 2018;39(5):295-299. doi:10.4082/kjfm.17.0034.

305. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab*. 2004;1(1):10. doi:10.1186/1743-7075-1-10.

306. Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(1):57-74. doi:10.1515/hmbci-2014-0037.

307. Yang XD, Jiang S, Wang G, Zhang R, Zhang J, Zhu JS. Link of obesity and gastrointestinal cancer: crossroad of inflammation and oxidative stress. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(4):755-760.

308. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol*. 2017;174(20):3496-3513. doi:10.1111/bph.13705.

309. Netzer N, Gatterer H, Faulhaber M, Burtscher M, Pramsohler S, Pesta D. Hypoxia, Oxidative Stress and Fat. *Biomolecules*. 2015;5(2):1143-1150. doi:10.3390/biom5021143.

310. Selthofer-Relatic K, Radic R, Stupin A, et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients - gender differences. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(3):260-262. doi:10.1177/1479164117752491.

311. Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J. The Role of Emerging Risk Factors in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):28. doi:10.1007/s11883-017-0661-2.

312. Eichelmann F, Schwingshackl L, Fedirko V, Aleksandrova K. Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Obes Rev*. 2016;17(11):1067-1079. doi:10.1111/obr.12439.

ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 ANEXO 1. Sintaxis STATA de aplicación de índices de adhesión a la DM

Sintaxis STATA de aplicación de índices de adhesión a la DM. Ejemplo de rMDS (Buckland et al. 2009)

```
# Definición componentes
gen eqge04_r = QGE04
gen eqge02_r = QGE02
gen eqge03_r = QGE03
gen eqge06_r = QGE06
gen eqge08_r = QGE08
gen eqge07_r = QGE07
gen eqge05_r = QGE05
gen eqge100101_r = QGE100101
# Aplicación de tertiles
xtile t_fruit_r = QGE04, nq(3)
xtile t_veg_r = QGE02, nq(3)
xtile t_leg_r = QGE03, nq(3)
xtile t_cer_r = QGE06, nq(3)
xtile t_fis_r = QGE08, nq(3)
xtile t_mea_r = QGE07, nq(3)
xtile t_dai_r = QGE05, nq(3)
xtile t_oliv_r = QGE100101, nq(3)
# Otorgar puntuaciones (0-1-2)
replace t_fruit_r = 0 if (t_fruit_r == 1)
replace t_fruit_r = 1 if (t_fruit_r == 2)
replace t_fruit_r = 2 if (t_fruit_r == 3)
replace t_veg_r = 0 if (t_veg_r == 1)
replace t_veg_r = 1 if (t_veg_r == 2)
replace t_veg_r = 2 if (t_veg_r == 3)
replace t_leg_r = 0 if (t_leg_r == 1)
replace t_leg_r = 1 if (t_leg_r == 2)
replace t_leg_r = 2 if (t_leg_r == 3)
replace t_cer_r = 0 if (t_cer_r == 1)
replace t_cer_r = 1 if (t_cer_r == 2)
replace t_cer_r = 2 if (t_cer_r == 3)
replace t_fis_r = 0 if (t_fis_r == 1)
replace t_fis_r = 1 if (t_fis_r == 2)
replace t_fis_r = 2 if (t_fis_r == 3)
replace t_oliv_r = 0 if (t_oliv_r == 1)
replace t_oliv_r = 1 if (t_oliv_r == 2)
replace t_oliv_r = 2 if (t_oliv_r == 3)
replace t_mea_r = 2 if (t_mea_r == 1)
replace t_mea_r = 1 if (t_mea_r == 2)
replace t_mea_r = 0 if (t_mea_r == 3)
replace t_dai_r = 2 if (t_dai_r == 1)
replace t_dai_r = 1 if (t_dai_r == 2)
replace t_dai_r = 0 if (t_dai_r == 3)
# Generar el componente consumo de alcohol
gen alc_r = 1 if (QE_ALC>=10 & QE_ALC< 51 & Sex == 1)
replace alc_r = 0 if (QE_ALC <10 & Sex ==1)
replace alc_r = 0 if (QE_ALC >=51 & Sex ==1)
replace alc_r = 1 if (QE_ALC >=5 & QE_ALC < 26 & Sex == 2)
replace alc_r = 0 if (QE_ALC <5 & Sex ==2)
replace alc_r = 0 if (QE_ALC >=26 & Sex ==2)
gen t_alc_r = alc
replace t_alc_r = 2 if (t_alc == 1)
## Obtención del índice total
```

```
# Escala continua
gen rMED_r = t_fruit_r + t_veg_r + t_leg_r + t_cer_r + t_fis_r + t_mea_r + t_dai_r + t_oliv_r + t_alc_r
# Escala categórica
gen rMED_rC = rMED_r
recode rMED_rC (0/6=1) (7/12=2) (13/18=3)
# Escala categorías en terciles
xtile rMED_rT = rMED_r, nq(3)
# Escala categorías en quintiles
xtile rMED_r_Q = rMED_r, nq(5)
```

Sintaxis STATA de aplicación de índices de adhesión a la DM. Ejemplo de MD Score 2007 (Panagiotakos et al. 2007)

```
# Generar el componente cereales integrales
gen cerintegral = QGE06030002 + QGE06030102 + QGE06030202
replace cerintegral = 0 if (cerintegral < 1)
replace cerintegral = 1 if (cerintegral >=1 & cerintegral < 51)
replace cerintegral = 2 if (cerintegral >=51 & cerintegral <103)
replace cerintegral = 3 if (cerintegral >= 103 & cerintegral < 154)
replace cerintegral = 4 if (cerintegral >= 154 & cerintegral < 265)
replace cerintegral = 5 if (cerintegral >= 265)
# Generar el componente patatas
gen pat_05 = QGE01
replace pat_05 = 0 if (pat_05 <1)
replace pat_05 = 1 if (pat_05 >=1 & pat_05 < 114)
replace pat_05 = 2 if (pat_05 >=114 & pat_05 < 229)
replace pat_05 = 3 if (pat_05 >= 229 & pat_05 < 343)
replace pat_05 = 4 if (pat_05 >= 343 & pat_05 < 514)
replace pat_05 = 5 if (pat_05 >= 514)
# Generar el componente frutas
gen fru_05 = QGE0401
replace fru_05 = 0 if (fru_05 < 1)
replace fru_05 = 1 if (fru_05  >= 1 & fru_05  < 86)
replace fru_05 = 2 if (fru_05  >= 86 & fru_05  < 171)
replace fru_05 = 3 if (fru_05  >= 171 & fru_05  < 321)
replace fru_05 = 4 if (fru_05  >= 321 & fru_05 < 450)
replace fru_05 = 5 if (fru_05  >= 450)
# Generar el componente de verduras
gen veg_05 = QGE02
replace veg_05 = 0 if (veg_05 < 1)
replace veg_05 = 1 if (veg_05 >= 1 & veg_05 < 103)
replace veg_05 = 2 if (veg_05 >= 103 & veg_05 < 206)
replace veg_05 = 3 if (veg_05 >= 206 & veg_05 < 343)
replace veg_05 = 4 if (veg_05 >= 343 & veg_05 < 545)
replace veg_05 = 5 if (veg_05 >= 545)
# Generar el componente de legumbres
gen leg_05 = QGE03
replace leg_05 = 0 if (leg_05 < 1)
replace leg_05 = 1 if (leg_05 >= 1 & leg_05 <  9)
replace leg_05 = 2 if (leg_05 >= 9 & leg_05 < 17)
replace leg_05 = 3 if (leg_05 >= 17 & leg_05 < 34)
replace leg_05 = 4 if (leg_05 >= 34 & leg_05 < 51)
replace leg_05 = 5 if (leg_05>= 51)
# Generar el componente pescado
gen fis_05 = QGE08
replace fis_05 = 0 if (fis_05 < 1)
replace fis_05 = 1 if (fis_05 >=1 & fis_05 < 17)
replace fis_05 = 2 if (fis_05 >=17 & fis_05 < 34)
replace fis_05 = 3 if (fis_05 >=34 & fis_05 < 69)
replace fis_05 = 4 if (fis_05 >=69 & fis_05 < 103)
replace fis_05 = 5 if (fis_05 >=103)
# Generar el componente carnes y productos cárnicos
gen mea_0 = QGE07-QGE0702
replace mea_0 = 5 if (mea_0 < 33)
replace mea_0 = 4 if (mea_0 >=33 & mea_0 < 68)
```

```
replace mea_0 = 3 if (mea_0 >=68 & mea_0 < 102)
replace mea_0 = 2 if (mea_0 >=102 & mea_0 < 136)
replace mea_0 = 1 if (mea_0 >=136 & mea_0 < 172)
replace mea_0 = 0 if (mea_0 >=172
# Generar el componente carnes magras y aves
gen pou_05 = QGE0702
replace pou_05 = 5 if (pou_05 < 66)
replace pou_05 = 4 if (pou_05 >=66 & pou_05 < 85)
replace pou_05 = 3 if (pou_05 >=85 & pou_05 < 119)
replace pou_05 = 2 if (pou_05 >=119 & pou_05 < 155)
replace pou_05 = 1 if (pou_05 >=155 & pou_05 < 171)
replace pou_05 = 0 if (pou_05 >=171)
# Generar el componente lácteos
gen dai_0 = QGE05
replace dai_0 = 5 if (dai_0 < 392)
replace dai_0 = 4 if (dai_0 >=392 & dai_0 < 571)
replace dai_0 = 3 if (dai_0 >=571 & dai_0 < 750)
replace dai_0 = 2 if (dai_0 >=750 & dai_0 < 1035)
replace dai_0 = 1 if (dai_0 >=1035 & dai_0 < 1071)
replace dai_0 = 0 if (dai_0 >=1071)
# Generar el componente aceite de oliva
gen ace_05 = QGE100101
replace ace_05 = 0 if (ace_05 <1)
replace ace_05 = 1 if (ace_05 >=1 & ace_05 < 5)
replace ace_05 = 2 if (ace_05 >= 5 & ace_05 < 9)
replace ace_05 = 3 if (ace_05>=9 & ace_05 < 16)
replace ace_05 = 4 if (ace_05 >=16 & ace_05 < 29)
replace ace_05 = 5 if (ace_05 >=29)
# Generar el componente vino
gen win_05 = QGE1401
replace win_05 = 5 if (win_05 < 301)
replace win_05 = 4 if (win_05 >= 301 & win_05 < 401)
replace win_05 = 3 if (win_05 >= 401 & win_05 < 501)
replace win_05 = 2 if (win_05 >= 501 & win_05 < 601)
replace win_05 = 1 if (win_05 >= 601 & win_05 < 701)
replace win_05 = 0 if (win_05 >= 701)
# Obtención del índice total
gen MedDietScore07= cerintegral + fru_05 + veg_05 + pat_05 + leg_05 + ace_05 + fis_05 + mea_0 +
pou_05 + dai_0 + win_05
 # Escala continua
gen MedDietScore07_C = MedDietScore07
# Escala categórica
recode MedDietScore07_C_Esther (0/25 = 1) (25/35 = 2) (35/55 = 3)
# Escala categorías en terciles
xtile MedDietScore07_T = MedDietScore07,nq (3) # Escala categorías en quintilesxtile MedDietScore07_
Q = MedDietScore07, nq(5)
```

9.2 ANEXO 2. Descripción de los grupos de alimentos que se han considerado en el análisis del perfil antioxidante de la dieta en los 21 índices de DM a priori. Clasificación QGE de la base de datos EPIC

- Grupo de patatas y otros tubérculos (QGE01): patatas (QGE0101) y tubérculos (QGE0102).
- Grupo de verduras/ hortalizas (QGE02): verduras de hoja (QGE0201), pimientos y tomates (QGE0202), zanahorias y cebollas (QGE0203), coles (QGE0204), setas (QGE0205), hortalizas de grano y vaina (QGE0206), ajo (QGE0207), verduras de tallo y brotes (QGE0208), ensalada mixta y mezcla de verduras (QGE0209).
- Grupo de legumbres (QGE03).
- Grupo de frutas (QGE0401): frutas cítricas (QGE040101), manzana y pera (QGE040102), uvas (QGE040103), frutas con hueso (QGE040104), bayas (QGE040106), plátano (QGE040107), kiwi (QGE040108) y otras frutas (QGE040105).
- Grupo de los frutos secos (QGE0402): nueces, avellanas, cacahuetes (QGE040200) y semillas (QGE040203).
- Grupo de los productos lácteos (QGE05): leche (QGE0501), bebidas lácteas (QGE0502), yogur y leche fermentadas (QGE0503), queso (QGE0505), postres lácteos (QGE0506) y otros productos lácteos (QGE0507).
- Grupo de los cereales y productos derivados (QGE06): harinas y copos (QGE01), pasta, arroz y otros cereales (QGE02), pan, biscotes y cereales de desayuno (QGE03).
- Grupo de carnes y productos cárnicos (QGE07): carne roja (QGE0701), aves y carnes blancas (QGE0702) y carnes procesadas (QGE0704).
- Grupo de pescados y mariscos (QGE08): pescado blanco (QGE080101), pescado graso (QGE080102), mariscos (QGE0802) y productos del pescado (QGE0803).
- Alimento: aceite de oliva (QGE100101).
- Alimento: vino (QGE1401).
- Grupo de grasas de origen animal: margarina (QGE1003) y mantequilla (QGE1002).

9.3 ANEXO 3. Sintaxis R de aplicación en el desarrollo del Índice de Balance Oxidativo

Sintaxis R de aplicación en el desarrollo del Índice de Balance Oxidativo Tradicional-Dietético Original (IBO TRA-DIE, n=210)

```
### COMPONENTES DIETÉTICOS
## Componente dietéticos antioxidantes
# Componente vitamina C
quantile(validacion_biomarc_completada$qe_vitc, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names = TRUE,
type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qe_vitc, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qe_vitcQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qe_vitc,
ApplyQuintiles)
# Componente beta-caroteno quantile(validacion_biomarc_completada$qe_cartb, probs = seq(0, 1,
0.20), na.rm = FALSE, names = TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qe_cartb, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE )}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qe_cartbQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qe_cartb,
ApplyQuintiles)
# Componente vitamina E
quantile(validacion_biomarc_completada$qe_vite, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE, names =
TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qe_vite, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qe_viteQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qe_vite,
ApplyQuintiles)
# Componente TRAP (sin café)
quantile(validacion_biomarc_completada$trapcoffee_energy, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$trapcoffee_energy, probs = seq(0, 1, by =
0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$trapcoffee_energyQuintile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$trapcoffee_energy, ApplyQuintiles
# Componente FRAP (sin café)
quantile(validacion_biomarc_completada$frapcoffee_energy, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$frapcoffee_energy, probs = seq(0, 1, by =
0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$FRAPcoffee_energyQuintile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$frapcoffee_energy, ApplyQuintiles)
# Componente PAC score
quantile(validacion_biomarc_completada$PAC_score_OBS, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
names = TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
```

```
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$PAC_score_OBS, probs = seq(0, 1, by =
0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$PAC_score_OBSQuintile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$PAC_score_OBS, ApplyQuintiles)
##COMPONENTES DIETÉTICOS PRO-OXIDANTES
 # Componente AGP
quantile(validacion_biomarc_completada$qe_fapu, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE, names =
TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qe_fapu, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qe_fapuQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qe_fapu,
ApplyQuintiles)
# Componente hierro hemo
quantile(validacion_biomarc_completada$fe_hem, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE, names =
TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$fe_hem, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$fe_hemQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$fe_hem,
ApplyQuintiles)
### COMPONENTES FACTORES DE LOS ESTILOS DE VIDA
## COMPONENTES ANTIOXIDANTES
#Componente práctica actividad física
#Ahora mismo presenta 4 categorias: inactive, moderately inactive, moderately active, and active
validacion_biomarc_completada$pa_index.recod<-recode(validacion_biomarc_completada$pa_index,
"1=1; 2=2; 3=2; 4=3")
# 1=seden, 2=moderado, 3=activo
validacion_biomarc_completada$pa_index.comp<-NA
validacion_biomarc_completada$pa_index.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$pa_index.comp) &
validacion_biomarc_completada$pa_index.recod==3, 5, validacion_biomarc_completada$pa_index.comp)
validacion_biomarc_completada$pa_index.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$pa_index.comp) &
validacion_biomarc_completada$pa_index.recod==2, 3, validacion_biomarc_completada$pa_index.comp)
validacion_biomarc_completada$pa_index.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$pa_index.comp) &
validacion_biomarc_completada$pa_index.recod==1, 1, validacion_biomarc_completada$pa_index.comp)
# COMPONENTES DE LOS ESTILOS DE VIDA PRO-OXIDANTES
# Consumo de alcohol
# en hombres:
validacion_biomarc_completada$alcmen<-NA
validacion_biomarc_completada$alcmen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcmen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=10, "5",
validacion_biomarc_completada$alcmen)
validacion_biomarc_completada$alcmen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcmen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=20, "4",
validacion_biomarc_completada$alcmen)
validacion_biomarc_completada$alcmen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcmen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=50, "3",
validacion_biomarc_completada$alcmen)
validacion_biomarc_completada$alcmen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcmen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=75, "2",
validacion_biomarc_completada$alcmen)
validacion_biomarc_completada$alcmen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcmen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$qe_alc>75, "1",
validacion_biomarc_completada$alcmen)
# en mujeres:
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-NA
```

```
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcwomen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=5, "5",
validacion_biomarc_completada$alcwomen)
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcwomen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=15, "4",
validacion_biomarc_completada$alcwomen)
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcwomen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=25, "3",
validacion_biomarc_completada$alcwomen)
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcwomen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$qe_alc<=50, "2",
validacion_biomarc_completada$alcwomen)
validacion_biomarc_completada$alcwomen<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alcwomen) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$qe_alc>50, "1",
validacion_biomarc_completada$alcwomen)
# Global
validacion_biomarc_completada$alccomp<-validacion_biomarc_completada$alcmen
validacion_biomarc_completada$alccomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$alccomp),
validacion_biomarc_completada$alcwomen, validacion_biomarc_completada$alccomp)
## COMPONENTES PRO-OXIDANTES
# Índice de masa corporal
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-NA
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$bmicomp) &
validacion_biomarc_completada$bmi_c<25, "5", validacion_biomarc_completada$bmicomp)
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$bmicomp) &
validacion_biomarc_completada$bmi_c<=26.9, "4", validacion_biomarc_completada$bmicomp)
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$bmicomp) &
validacion_biomarc_completada$bmi_c<=29.9, "3", validacion_biomarc_completada$bmicomp)
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$bmicomp) &
validacion_biomarc_completada$bmi_c<35, "2", validacion_biomarc_completada$bmicomp)
validacion_biomarc_completada$bmicomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$bmicomp) &
validacion_biomarc_completada$bmi_c>=35, "1", validacion_biomarc_completada$bmicomp)
# Circunferencia de la cintura
# en hombres:
validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp<-NA
validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$waist_c<102, "5",
validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp)
validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==1 & validacion_biomarc_completada$waist_c>=102, "1",
validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp)
# en mujeres:
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp<-NA
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$waist_c<88, "5",
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp)
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp) &
validacion_biomarc_completada$sexxx==2 & validacion_biomarc_completada$waist_c>=88, "1",
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp)
# global
validacion_biomarc_completada$waistcomp<-validacion_biomarc_completada$waist_cmen_comp
validacion_biomarc_completada$waistcomp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$waistcomp),
validacion_biomarc_completada$waist_cwomen_comp, validacion_biomarc_completada$waistcomp)
# Componente hábito tabáquico
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.recod<-
recode(validacion_biomarc_completada$smoke_stat, "1=1; 2=2; 3=3; 4=1")
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp<-NA
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp) &
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.recod==1, 5,
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp)
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp) &
```

```
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.recod==2, 3,
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp)
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp) &
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.recod==3, 1,
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp)
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp) &
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.recod==4, 5,
validacion_biomarc_completada$smoke_stat.comp)
# Componente diferencia ingesta energética
validacion_biomarc_completada$EDiff<-validacion_biomarc_completada$qe_energy-
validacion_biomarc_completada$Ener_Rq_Dtq
validacion_biomarc_completada$EDiffrel<-
(validacion_biomarc_completada$EDiff/validacion_biomarc_completada$Ener_Rq_Dtq)*100 # diferencia
entre ingesta y requerimiento
validacion_biomarc_completada$EComp<-NA
validacion_biomarc_completada$EComp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$EComp) &
validacion_biomarc_completada$EDiffrel<0, 5, validacion_biomarc_completada$EComp)
validacion_biomarc_completada$EComp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$EComp) &
validacion_biomarc_completada$EDiffrel<=10, 4, validacion_biomarc_completada$EComp)
validacion_biomarc_completada$EComp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$EComp) &
validacion_biomarc_completada$EDiffrel<20, 3, validacion_biomarc_completada$EComp)
validacion_biomarc_completada$EComp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$EComp) &
validacion_biomarc_completada$EDiffrel<30, 2, validacion_biomarc_completada$EComp)
validacion_biomarc_completada$EComp<-ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$EComp), 1,
validacion_biomarc_completada$EComp)
validacion_biomarc_completada$Eratio<-
validacion_biomarc_completada$qe_energy/validacion_biomarc_completada$Bmr_Dtq
validacion_biomarc_completada$GOLDB<-ifelse(validacion_biomarc_completada$Eratio>2.4, "over", NA)
validacion_biomarc_completada$GOLDB<-ifelse(validacion_biomarc_completada$Eratio<0.8, "under",
validacion_biomarc_completada$GOLDB)
### Obtención del índice total
validacion_biomarc_completada$fe_hemQuintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$fe_hemQuintile, "'Q1'='5'; 'Q2'='4'; 'Q3'='3'; 'Q4'='2'; 'Q5'='1'")
validacion_biomarc_completada$qe_fapuQuintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$qe_fapuQuintile, "'Q1'='5'; 'Q2'='4'; 'Q3'='3'; 'Q4'='2'; 'Q5'='1'")
componentes<-validacion_biomarc_completada[,c("qe_vitcQuintile", "qe_cartbQuintile", "qe_viteQuintile",
"FRAPcoffee_energyQuintile", "trapcoffee_energyQuintile", "PAC_score_OBSQuintile",
"qe_fapuQuintilerecod", "fe_hemQuintilerecod", "pa_index.comp", "alccomp", "bmicomp", "waistcomp",
"smoke_stat.comp", "EComp")]
componentes<-lapply(componentes, as.numeric)
componentes$OBSsimple<-componentes$qe_vitcQuintile + componentes$qe_cartbQuintile +
componentes$qe_viteQuintile + componentes$trapcoffee_energyQuintile +
componentes$FRAPcoffee_energyQuintile + componentes$PAC_score_OBSQuintile +
componentes$qe_fapuQuintilerecod + componentes$fe_hemQuintilerecod +
componentes$pa_index.comp + componentes$alccomp + componentes$bmicomp +
componentes$waistcomp + componentes$smoke_stat.comp + componentes$EComp
validacion_biomarc_completada$OBSsimple<-componentes$OBSsimple
# Escala categorías en terciles
quantile(validacion_biomarc_completada$OBSsimple, probs = seq(0, 1, 0.33), na.rm = FALSE,
 names = TRUE, type = 7)
 #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$OBSsimple, probs = seq(0, 1, by = 0.33))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3"), include.lowest = TRUE, include.highest=TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$OBSsimpleTertile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$OBSsimple, ApplyQuintiles)
```

Sintaxis R de aplicación en el desarrollo del Índice de Balance Oxidativo Alimentos (IBO ALIM, N=14.756)

```
##Componentes Índice de Balance Oxidativo- Alimentos
#Componentes prooxidantes
```

```
#Componentes grasas y aceites
validacion_biomarc_completada$AceGras<-validacion_biomarc_completada$qge10-
validacion_biomarc_completada$qge100101
#Componente galletas y bollería
validacion_biomarc_completada$BollGall<-
validacion_biomarc_completada$qge06030102+validacion_biomarc_completada$qge0606+validacion_bio
marc_completada$qge12
#Componentes aperitivos y salsas
validacion_biomarc_completada$ApeSalsa<-validacion_biomarc_completada$qge15-
validacion_biomarc_completada$qge150101-validacion_biomarc_completada$qge1503-
validacion_biomarc_completada$qge1504
validacion_biomarc_completada$AperiSalsa<-
validacion_biomarc_completada$ApeSalsa+validacion_biomarc_completada$qge1703
validacion_biomarc_completada$ApSals<-
validacion_biomarc_completada$AperiSalsa+validacion_biomarc_completada$qge0605
#Componentes cereales y productos derivados refinados, tostado y/ o fritos
validacion_biomarc_completada$Panestosta<-
validacion_biomarc_completada$qge0603+validacion_biomarc_completada$qge0605
##Componentes-alimentos antioxidantes
# Componente verduras/hortalizas
quantile(validacion_biomarc_completada$qge02, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names = TRUE,
type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge02, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge02Quintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qge02,
ApplyQuintiles)
# Componente frutas y zumos de fruras
quantile(validacion_biomarc_completada$FruZum, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names =
TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$FruZum, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$FruZumQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$FruZum,
ApplyQuintiles)
# Componente legumbres
quantile(validacion_biomarc_completada$qge03, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names = TRUE,
type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge03, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge03Quintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qge03,
ApplyQuintiles)
# Componente aceite de oliva
quantile(validacion_biomarc_completada$qge100101, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names =
TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge100101, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge100101Quintile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$qge100101, ApplyQuintiles)
# Componente pescado azul
quantile(validacion_biomarc_completada$qge080102, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names =
TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge080102, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
```

```
validacion_biomarc_completada$qge080102Quintile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$qge080102, ApplyQuintiles)
# Componente cafe y té
quantile(validacion_biomarc_completada$qge1303, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = TRUE, names =
TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge1303, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"), include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge1303Quintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qge1303,
ApplyQuintiles)
## Componentes prooxidantes de alimentos
# Componente consumo de carnes totales
quantile(validacion_biomarc_completada$qge07, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
  names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge07, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge07Quintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qge07,
ApplyQuintiles)
# Componente galletas y bollería
quantile(validacion_biomarc_completada$BollGall, probs = seq(0, 1, 0.33333333333), na.rm = FALSE,
  names = TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$BollGall, probs = seq(0, 1, by =
0.333333333333))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3"),
      include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$BollGall,
ApplyQuintiles)
validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile), 3,
validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile)
validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile<-
factor(validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile, labels=c("Q1","Q2","Q3"))
#Componente grasas y aceites
quantile(validacion_biomarc_completada$AceGras, probs = seq(0, 1, 0.33333333333), na.rm = FALSE,
  names = TRUE, type = 7)
#function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$AceGras, probs = seq(0, 1, by =
0.333333333333))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3"),
      include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$AceGras,
ApplyQuintiles)
validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile<-
ifelse(is.na(validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile), 3,
validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile)
validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile<-
factor(validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile, labels=c("Q1","Q2","Q3"))
# Componente aperitivos y salsas
quantile(validacion_biomarc_completada$ApSals, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
  names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$ApSals, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$ApSalsQuintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$ApSals,
ApplyQuintiles)
```

```
# Componente cereales y productos derivados refinados, tostados y/o fritos
quantile(validacion_biomarc_completada$qge0603, probs = seq(0, 1, 0.20), na.rm = FALSE,
  names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$qge0603, probs = seq(0, 1, by = 0.20))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3","Q4","Q5"),include.lowest = TRUE)}
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$qge0603Quintile <- sapply(validacion_biomarc_completada$qge0603,
ApplyQuintiles)
##Obtención índice total
validacion_biomarc_completada$qge07Quintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$qge07Quintile, "'Q1'='5'; 'Q2'='4'; 'Q3'='3'; 'Q4'='2'; 'Q5'='1'")
validacion_biomarc_completada$BollGallQuintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$BollGallQuintile, "'Q1'='2.5'; 'Q2'='1.5'; 'Q3'='0.5'")
validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$AceGrasQuintile, "'Q1'='5'; 'Q2'='3'; 'Q3'='1'")
validacion_biomarc_completada$ApSalsQuintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$ApSalsQuintile, "'Q1'='2.5'; 'Q2'='2'; 'Q3'='1.5'; 'Q4'='1';
'Q5'='0.5'")
validacion_biomarc_completada$qge0603Quintilerecod<-
recode(validacion_biomarc_completada$qge0603Quintile, "'Q1'='2.5'; 'Q2'='2'; 'Q3'='1.5'; 'Q4'='1';
'Q5'='0.5'")
validacion_biomarc_completada$qge03QuintileMitad<-
recode(validacion_biomarc_completada$qge03Quintile, "'Q1'='0.5'; 'Q2'='1'; 'Q3'='1.5'; 'Q4'='2'; 'Q5'='2.5'")
validacion_biomarc_completada$qge100101Mitad<-
recode(validacion_biomarc_completada$qge100101Quintile, "'Q1'='0.5'; 'Q2'='1'; 'Q3'='1.5'; 'Q4'='2';
'Q5'='2.5'")
validacion_biomarc_completada$qge080102Mitad<-
recode(validacion_biomarc_completada$qge080102Quintile, "'Q1'='0.5'; 'Q2'='1'; 'Q3'='1.5'; 'Q4'='2';
'Q5'='2.5'")
componentes<-validacion_biomarc_completada[,c("qge02Quintile", "FruZumQuintile",
"qge03QuintileMitad", "qge100101Mitad", "qge080102Mitad", "qge1303Quintile", "qge07Quintilerecod",
"BollGallQuintilerecod", "AceGrasQuintilerecod", "ApSalsQuintilerecod", "qge0603Quintilerecod")]
componentes<-lapply(componentes, as.numeric)
componentes$OBS_alimentos<-componentes$qge02Quintile + componentes$FruZumQuintile +
componentes$qge03QuintileMitad + componentes$qge100101Mitad + componentes$qge080102Mitad +
componentes$qge1303Quintile + componentes$qge07Quintilerecod +
componentes$BollGallQuintilerecod + componentes$AceGrasQuintilerecod +
componentes$ApSalsQuintilerecod + componentes$qge0603Quintilerecod
# Escala categorías en terciles
quantile(validacion_biomarc_completada$OBS_alimentos, probs = seq(0, 1, 0.33), na.rm = FALSE,
 names = TRUE, type = 7)
  #function to break them into quintiles
ApplyQuintiles <- function(x) {
  cut(x, breaks=c(quantile(validacion_biomarc_completada$OBS_alimentos, probs = seq(0, 1, by = 0.33))),
      labels=c("Q1","Q2","Q3"), include.lowest = TRUE, include.highest=TRUE)
#Add the quintile to the dataframe
validacion_biomarc_completada$OBS_alimentosTertile <-
sapply(validacion_biomarc_completada$OBS_alimentos, ApplyQuintiles)
validacion_biomarc_completada$OBS_alimentosTertile[is.na(validacion_biomarc_completada$OBS_alime
ntosTertile)]<-"Q3
```

9.4 ANEXO 4. Publicaciones, contribuciones a congresos y estancia de investigación

Publicaciones

- **Hernández-Ruiz A,** García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, Amiano P, Azpiri M, Molina-Montes E. **Description of indexes based on the adherence to the Mediterranean Dietary Pattern: a review**. Nutr. Hosp. 2015; 32 (5): 1871-1884.
- **Hernández-Ruiz A,** García-Villanova B, Guerra-Hernández E, Amiano P, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Molina-Montes. E. **Comparison of the Dietary Antioxidant Profiles of *21 a priori* Defined Mediterranean Diet Indexes**. J Acad Nutr Diet. 2018;118(12): 2254-2268.
- **Hernández-Ruiz A,** García-Villanova B, Guerra-Hernández E, Amiano P, Ruiz-Canela M, Molina-Montes. E. **A review of *a priori* defined Oxidative Balance Scores relative to their components and impact on health outcomes.** Manuscrito en preparación (envío a *Nutrients*).

Comunicaciones a congresos

Comunicaciones (póster)

- **Hernández-Ruiz A**, García-Villanova B, Molina-Montes E. **Estudio comparativo de índices de adherencia a la Dieta Mediterránea publicados en la literatura**. III Congreso de la FESNAD (Sevilla, 2015).
- **Hernández-Ruiz A**; García-Villanova B, Molina-Montes E, Sánchez, MJ. **Evaluación de índices de adherencia a Dieta Mediterránea según ingesta de nutrientes antioxidantes en la cohorte del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer EPIC Granada**. III Congreso de la FESNAD (Sevilla, 2015)
- Molina-Montes E, **Hernández-Ruiz A**, García-Villanova B, Amiano P, Guerra-Hernández E, Azpiri M, Ruiz MD, Artacho R, Sánchez MJ. **Dietary antioxidant prolifes by scores of adherence to the Mediterranean Diet in EPIC-Granada and EPIC-Gipuzkoa**. 12th European Nutrition Conference FENS (Berlin 2015).
- **Hernández-Ruiz A**, Sánchez MJ. **Estimación de la ingesta de alimentos en la cohorte EPIC-Granada-Gipuzkoa según la adherencia al índice de polifenoles (PAC score)**. I Congreso Internacional Hispano-cubano en ciencias de la Salud (Granada, 2016).
- **Hernández-Ruiz A**, Sánchez MJ. **Adherencia de la cohorte EPIC-Granada-Gipuzkoa al índice de polifenoles (PAC score)**. I Congreso Internacional Hispano-cubano en ciencias de la Salud (Granada, 2016).
- **Hernández-Ruiz A**, Molina-Montes E, Belén García-Villanova, Eduardo J Guerra-Hernández, Pilar Amiano, Mikel Azpiri, María Dolores Ruiz-López, Reyes Artacho,

Cristina Samaniego, Elena Molina, Miren Dorronsoro, María José Sánchez. **Perfil de capacidad antioxidante de la dieta según la adherencia al patrón dietético mediterráneo en la cohorte EPIC-Granada-Gipuzkoa**. XI Congreso Internacional de Dieta Mediterránea (Barcelona, 2016).

- **Hernández-Ruiz A**, Molina-Montes E, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, Ruiz-López MD, Artacho R, Azpiri M, Amiano P, Dorronsoro M, Sánchez MJ. **Dietary non-enzymatic antioxidant capacity and their food sources in the EPIC-Granada and EPIC-Gipuzkoa Cohorts**. XVII International Congress of Dietetics (Granada, 2016)
- Carrión-García CJ, García-Villanova B, Guerra-Hernández EJ, **Hernández-Ruiz A**, Azpiri M, Amiano P, Ruiz-López MD, Artacho R, Molina-Montes E. **Total phenolic content data of Spanish fruits available in the literature**. XVII International Congress of Dietetics (Granada, 2016).

Comunicaciones orales

- López-Mongil R, **Hernández-Ruiz A**, Pastor Cuadrado B, Zapatero-Llanos A, Camina-Martín MA, de Mateo Silleras B. **Estimación y propuesta de mejora de la adhesión a Dieta Mediterránea en un centro residencial.** 59º Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y 29º Congreso de la Sociedade Galega de Xerontoloxia e Xeriatria (A Coruña, 2017).
- López-Mongil R, **Hernández-Ruiz A**, López-Trigo JA, Pastor Cuadrado B, Zapatero-Llanos A, Ruiz-Canela M. **Adhesión a una Dieta Mediterránea hipocalórica: una propuesta para reducir el sobrepeso y la obesidad en un centro asistencial.** 60º Congreso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y 31 Congreso de la Sociedad Canaria de Geriatría y Gerontología (Las Palmas de Gran Canaria, 2018).
- López-Mongil R, Ruiz-Canela M, López-Trigo JA, Zapatero-Llanos A, Niño-Martín V. **Hernández-Ruiz A. Micronutrientes, Dieta Mediterránea y su importancia en una residencia de personas mayores.** 39º Congreso de la Sociedad Andaluza de Geriatría y Gerontología (Melilla, 2018).

Estancia de investigación

Estancia de investigación en el marco del proyecto AES-PI12/00002 sobre antioxidantes de la dieta y validación con biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación en colaboración con el Grupo de Epidemiología Genética y Molecular (IP: Esther Molina), institución colaboradora Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO. Julio-Agosto 2018.

RESUMEN

10 RESUMEN

10.1 INTRODUCCIÓN

La epidemiología nutricional tiene como objetivo conocer el impacto que la dieta y los factores asociados (estilos de vida, factores ambientales, etc.) tienen sobre la salud de la población. Los diferentes enfoques que se han aplicado en epidemiología nutricional para evaluar las asociaciones entre los factores dietéticos y el riesgo de desarrollar enfermedades han evolucionado con el tiempo, desde el estudio de nutrientes y alimentos o grupos de alimentos, hasta el enfoque actual más centrado en la valoración de un patrón dietético.

Los índices *a priori* son diseñados para valorar la adhesión a un patrón de dieta o a unas características particulares de la dieta. Existen índices basados en recomendaciones y guías dietéticas de países, índices basados en patrones dietéticos (dieta DASH y Dieta Mediterránea, DM), e índices basados en la valoración de la capacidad inflamatoria de la dieta y en el balance del estado antioxidante-oxidativo individual. La DM es un patrón dietético que se caracteriza por un alto consumo de alimentos de origen vegetal, entre los que destacan la ingesta de verduras, hortalizas, frutas frescas, frutos secos, legumbres y cereales preferiblemente en sus formas integrales. En los años 70 se introdujo el concepto de DM para definir este patrón de dieta. Sin embargo, no fue hasta 1995, cuando se definió una escala operativa para valorar la adhesión a este patrón mediante componentes y sistemas de puntuación específicos, obteniendo una medida unidimensional y de fácil aplicación. Desde entonces, han surgido numerosas formas de definir el patrón de DM, siendo destacables los índices derivados a partir de metodología *a priori* basados en la definición general de patrón de DM (basándose en el consumo de alimentos y nutrientes de algunas poblaciones para establecer criterios específicos de esa población de estudio o mediante criterios prefijados), basados en guías dietéticas mediterráneas y los derivados mediante metodología *a posteriori.*

El estrés oxidativo surge como resultado de un desequilibrio entre la producción de radicales libres y el sistema de defensa antioxidante. Los radicales libres (RL) estimulan el daño oxidativo de moléculas, lo que se ha relacionado con enfermedades inflamatorias como la aterosclerosis, ciertos cánceres y con el proceso de envejecimiento. La valoración de la capacidad antioxidante de la dieta aporta información global sobre el contenido de compuestos antioxidantes de la dieta. La dieta contiene vitaminas antioxidantes, como la vitamina C, la vitamina E, los carotenoides y minerales como el hierro tipo hemo, considerado prooxidante.

Teniendo presente el concepto de índices de dieta anteriormente descrito, como una herramienta diseñada *a priori* y ampliamente utilizada en la literatura científica, surgió la hipótesis respecto al desarrollo de un instrumento en el que se combinaran diferentes componentes para valorar el estatus oxidativo individual de una forma sencilla. Al igual que los índices para valorar patrones de dieta o adhesión a determinadas recomendaciones nutricionales, se comenzaron a desarrollar

índices que combinaban componentes antioxidantes y prooxidantes, denominados Índices de Balance Oxidativos, IBO. Esos índices permiten valorar el impacto de la exposición a determinados componentes y su asociación con la disminución del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Los IBO combinan componentes dietéticos, componentes relacionados con los factores de los estilos de vida (FEV), componentes biomarcadores y/o componentes de medicación.

10.2 OBJETIVOS

El objetivo general fue revisar, desarrollar y validar índices de dieta con potencial antioxidante en un estudio transversal en las cohortes del Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC) de Granada y Gipuzkoa, considerando información epidemiológica y biomarcadores del estatus antioxidante y de inflamación. Con este fin, se establecieron seis objetivos específicos: 1) Recopilar y analizar comparativamente índices de calidad de dieta sobre evaluación de patrones dietéticos a priori, desarrollados para valorar asociaciones con factores de riesgo y enfermedades crónicas en epidemiología nutricional; 2) Evaluar y comparar índices de adhesión al patrón dietético mediterráneo, definidos como índices a priori de Dieta Mediterránea (DM), considerando aspectos metodológicos, su desarrollo y validación en estudios epidemiológicos; 3) Examinar el perfil antioxidante dietético (vitaminas, Capacidad Antioxidante Total, CAT y compuestos fenólicos) de índices a priori de adhesión al patrón de DM en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa; 4) Identificar en la literatura Índices de Balance Oxidativo (IBO) desarrollados a priori, analizando y comparando sus componentes, y evaluando su asociación con la incidencia de enfermedades crónicas; 5) Desarrollar IBO a priori en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa, considerando nuevos componentes dietéticos, factores de los estilos de vida y alimentos y 6) Validar los IBO *a priori* en términos de su relación con el balance oxidativo individual mediante índices *a priori* de adhesión a la DM y biomarcadores en la cohorte EPIC-Granada-Gipuzkoa

10.3 METODOLOGÍA

Objetivos específicos 1 y 2

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed (hasta 2014) sobre índices de calidad de dieta *a priori* y sobre los estudios que desarrollaban y aplicaban éstos índices. También se realizó una revisión exhaustiva de los índices que evaluaban la adhesión a patrones de DM *a priori*.

Objetivo específico 3

Diseño: estudio descriptivo transversal. Se empleó una población de estudio de 14.756 individuos procedentes del estudio EPIC, con edades entre 32 a 69 reclutados entre 1992 a 1996. El estudio EPIC (*European Prospective into Cancer and Nutrition,* Estudio Europeo sobre Nutrición y Cáncer) es una cohorte formada por más de medio millón de personas procedentes de diferentes países y regiones de Europa (10 países con 23 centros), con más de veinte años de seguimiento.

En relación con la cohorte EPIC-España, se reclutaron sujetos en 5 centros, obteniéndose una muestra de 41.448 personas de entre 35 a 65 años. En este trabajo se han considerado los participantes de las cohortes EPIC-Granada y EPIC-Gipuzkoa.

Los participantes proporcionaron información sobre la dieta mediante un cuestionario de historia de dieta validado. Se estimaron mediante bases de datos de composición de alimentos (EPIC-ENDB) diferentes antioxidantes (vitamina C, β-caroteno y α-tocoferol), métodos de medida de Capacidad Antioxidante Total (FRAP, TRAP, ABTS-TEAC y ORAC), polifenoles totales, flavonoides y el índice Polyphenol Antioxidante Content Score (PAC score). Por otra parte, se operacionalizaron 21 índices de DM. Se calcularon coeficientes de correlaciones de Spearman entre los índices y se estimó el grado de acuerdo entre los índices mediante el índice de kappa ponderado. Los perfiles antioxidantes entre los índices se compararon mediante medias geométricas. La relación entre cada índice de DM con los componentes del perfil antioxidante se evaluó mediante análisis de regresión lineal multivariante, controlando por factores de confusión como edad, sexo y centro.

Objetivo específico 4 y 5

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura en la base de datos de PubMed. Se consideraron los estudios que desarrollaban IBO mediante metodología *a priori* publicados hasta agosto de 2018. Posteriormente, se desarrollaron dos IBO y diferentes versiones modificadas en la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa. Se seleccionaron *a priori* los componentes (antioxidantes y prooxidantes), en base a su impacto sobre el estado oxidativo individual. Los componentes incluidos en los IBO fueron: 1) nutrientes y otros componentes de la dieta; 2) grupos de alimentos y alimentos 3) FEV.

Objetivo específico 6

El estudio de validación de los IBO desarrollados, con los índices de DM y con los biomarcadores nutricionales, de estrés oxidativo y de inflamación, se llevó a cabo en dos muestras de la población de estudio: la muestra total de 14.756 sujetos pertenecientes a la cohorte EPIC Granada-Gipuzkoa, y una submuestra de 210 sujetos para el estudio de validación con biomarcadores. Los sujetos del subgrupo de la muestra (n=210) fueron seleccionados de forma aleatoria de las dos cohortes según sexo, edad y centro.

10.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura se seleccionaron 38 índices de calidad de dieta *a priori*. Estos índices se clasificaron en tres grupos: 1) índices basados en recomendaciones dietéticas, 24 índices; 2) índices basados en la adhesión al patrón dietético de la dieta DASH, 4 índices y 3) índices basados en guías dietéticas de países, 10 índices.

La revisión bibliográfica de índices de calidad de la dieta identificó 22 índices de adhesión a la DM. Los índices encontrados presentaron numerosas diferencias en cuanto al número, tipos de componentes (principalmente dietéticos, grupos de alimentos, alimentos, nutrientes, ratios de nutrientes y otros componentes de la dieta), así como en el sistema de puntuación de los componentes de cada índice (basados en la distribución de la ingesta de la población de estudio o basado en una cantidad de ingesta prefijada).

Los análisis de correlación entre los índices de DM mostraron que la mitad de ellos presentaban una moderada o baja correlación (rho <0,5). Tres de los índices aplicados, Mediterranean Dietary Pattern (MDP-2002), PREDIMED y Alternate Mediterranean Diet Index (aMED) presentaron la ingesta más alta de vitaminas antioxidantes, de CAT, PT, flavonoides, y del PAC score. Estos índices junto con los del subgrupo "Mediterranean Diet Scale (MD Scale)", fueron los que presentaron el mayor nivel de ingesta de todos los componentes del perfil antioxidante de la dieta.

En la revisión de la literatura se encontraron 21 IBO. Estos IBO presentaron diferencias respecto a los componentes incluidos, el sistema de puntuación y otras adaptaciones. Los IBO incluyen componentes antioxidantes y prooxidantes procedentes de componentes dietéticos, biomarcadores, FEV o consumo de medicamentos y en gran parte de ellos, cada componente considera una ponderación equitativa a la puntuación total del IBO. Todos los IBO se asociaron con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, de enfermedad renal crónica, de adenomas colorrectales y de diferentes tipos de cáncer (colorrectal y cáncer de mama) así como con una disminución de la mortalidad global por todas las causas, y encontrándose resultados contradictorios en el caso del cáncer de próstata.

En las cohortes EPIC Granada-Gipuzkoa se desarrollaron dos IBO y sus versiones modificadas: 1) Tradicional-dietético con componentes dietéticos (8 componentes) y componentes FEV (6 componentes), denominado IBO TRA-DIE y sus versiones modificadas: IBO-DIE sólo con los 8 componentes dietéticos, e IBO-FEV sólo con los 6 componentes FEV; 2) Alimentos y estilos de vida, IBO ALIM-FEV (17 componentes, 11 componentes alimentos y 6 componentes FEV) así como su versión modificada que sólo incluye 11 componentes de alimentos, IBO-ALIM.

Las dos versiones de IBO TRA-DIE y el IBO ALIM-FEV y sus versiones modificadas se correlacionaron positivamente (rho=0,71 entre el IBO TRA-DIE y el IBO ALIM-FEV y de rho=0,58 entre el IBO TRA-DIE y el IBO-ALIM), y se asociaron de forma positiva y estadísticamente significativa con los 15 índices de DM seleccionados (p-valor <0,001). La versión original de IBO TRA-DIE se asoció significativamente con un aumento en los niveles medios de ácido ascórbico (β=0,012) y con la proteína C reactiva (β=-0,021), si bien también se observaron asociaciones negativas con el ácido úrico (β=-0,005), polifenoles totales (β=-2,036), y ORAC sin proteínas (β=-0,005) (p-valor <0,05) (modelo ajustado a edad, sexo, centro e ingesta energética total). En este modelo, la proporción de la varianza explicada por los diferentes biomarcadores osciló entre 1,9 % (TEAC-ABTS) y 31,3% (vitamina C). Respecto a las versiones simplificadas, IBO-DIE e IBO-

FEV, se observaron resultados similares. En relación con los IBO basados en alimentos, en el IBO ALIM-FEV (ajustado a centro, sexo, edad e ingesta energética total) se observaron asociaciones estadísticamente significativas y positivas con la vitamina C total (β=0,014, p-valor = 0,030) y el ácido ascórbico (β=0,014, p-valor = 0,022) y negativas con los PT (β=-2,528, p-valor = 0,021). La proporción de la varianza explicada por cada biomarcador osciló entre 1,9% (ABTS-TEAC) y 31,8% (vitamina C total). Por lo tanto, estos IBO reflejan el estado antioxidante-oxidativo individual.

10.5 CONCLUSIONES

1. Se han identificado un total de 38 índices de calidad de la dieta, que se han clasificado a su vez en tres subgrupos: 24 índices basados en recomendaciones dietéticas, principalmente los índices DQI, 4 índices del patrón dietético de la dieta DASH, y 10 índices basados en guías dietéticas de algunos países.

2. Las diferencias en la definición de los índices de DM es lo que les confiere heterogeneidad, limitando su interpretación y comparación entre los estudios epidemiológicos, y lo que podría explicar las diferencias que los estudios reportan sobre las relaciones DM-enfermedad. Es necesario consensuar índices de adhesión a la DM que permitan clasificar a la población en niveles de adhesión comparables.

3. Se han aplicado 21 índices de DM en la población de estudio EPIC-Granada-Gipuzkoa. La correlación entre pares de índices es moderada-débil en la mayoría de los mismos, lo que demuestra que existen diferencias notables entre los índices a pesar de que todos representan un patrón de DM.

4. En la comparación del perfil antioxidante de la dieta de éstos 21 índices de DM también se encuentran diferencias. La adhesión a los índices PREDIMED, CARDIO, aMED y MDP-2002, supone una mayor ingesta de alimentos y nutrientes antioxidantes. Se justifica la aplicación de éstos índices en los estudios epidemiológicos dado este mejor perfil antioxidante.

5. En los estudios sobre asociaciones entre la adhesión al IBO con el riesgo de desarrollar enfermedades se pone de manifiesto que es necesario considerar conjuntamente componentes dietéticos y de los estilos de vida. La consideración de sistemas de puntuación complejos, componentes de biomarcadores o interacciones genéticas no contribuyen a una mejor definición del IBO.

6. Se han considerado componentes novedosos como la CAT y el exceso de la ingesta energética para mejorar la definición del concepto de IBO y, en consecuencia, establecer asociaciones IBO-enfermedad más sólidas. El IBO basado en alimentos representa una

implementación más simple respecto a los IBO tradicionales, lo que facilita su aplicación en los estudios epidemiológicos.

7. En el estudio de validación de los IBO con un conjunto de biomarcadores de nutrientes antioxidantes, de estrés oxidativo y de inflamación, se encuentra que los dos IBO desarrollados se asocian positivamente con los niveles de plasmáticos de ácido ascórbico, y negativamente con los niveles de proteína C reactiva. Por lo tanto, estos IBO reflejan el estado antioxidante-oxidativo y son aplicables en los estudios epidemiológicos.