

# ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE POLIFENOLES Y CONTAMINANTES ALIMENTARIOS EN DIFERENTES POBLACIONES: MUJERES EMBARAZADAS Y NIÑOS



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

Facultad de Farmacia

Departamento de Nutrición y Bromatología

Programa de Doctorado Nutrición y Ciencias de los Alimentos

Directores: José Ángel Rufián Henares y Silvia Pastoriza de la Cueva



**TESIS DOCTORAL**

**DANIEL JOSÉ HINOJOSA NOGUEIRA**

**2022**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Daniel José Hinojosa Nogueira  
ISBN: 978-84-1117-695-8  
URI: <https://hdl.handle.net/10481/80017>



# AGRADECIMIENTOS

Han sido muchos años de trabajo y esfuerzo que han culminado en este punto de mi vida. Tengo que agradecer a todas las personas que me he encontrado durante este largo camino y que me han ayudado y acompañado durante este viaje.

Me gustaría agradecer a todos mis profesores, tanto del Grado de Nutrición como de los diferentes Másteres, especialmente a los del Departamento de Nutrición, por el apoyo recibido durante todos estos años. Por supuesto, a mis directores de Tesis, Silvia Pastoriza y José Ángel Rufián, quienes me han guiado y ayudado a conseguir mis objetivos. De manera especial quería agradecer a José Ángel Rufián que desde aquel lejano 2º de carrera que me incito al *"Cacharreo"* y hasta día de hoy, me continúa apoyado y me ha hecho descubrir cuál es mi verdadera vocación. También quiero dar las gracias a Verónica González, quien ha sido una *"Sherpa"* durante todo este camino, y a Fabio Lauria, el cual durante mi estancia en Italia me recibió en su casa como uno más.

Agradecer a mis compañeros de laboratorio, los que están y los que se fueron. Especialmente a Bea, Sergio, Silvia, Alicia y Adriana los cuales han sido con los que mayor tiempo he compartido. Gracias por la *"Comedia"* y la *"Fantasía"*. Agradecer a todos los investigadores, becarios, compañeros de estancias pre y post doctorales, incluso a Paco Dicsa, los cuales me han ayudado tanto en la facultad de farmacia, como en la de ciencias, en la Escuela Andaluza de Salud Pública, en el CNR de Avellino, en el CIBM y durante el proyecto S4H, de los cuales muchos a día de hoy son buenos amigos.

Desde aquel primer día de carrera, en la que entré de rebote y donde conocí a Inés, a quien agradezco que aún a día de hoy continúe junto a mí, ha sido un viaje de crecimiento personal y profesional. No me quiero olvidar de agradecer a todos mis amigos que amenizaron tantas tardes y noches de Marismas, Stukas, Deltoyas y Perringos, como mis compañeros de colegio *"Loreal"*, los de la carrera, especialmente los *"Destroyers"*, *"COAC"*, compañeros de ADINU Granada, compañeros de Master, compañeros de investigación y CIBM, Peñas de Futbol, Granaínos, *"Tóxicos"* y a *"Olaf"*. Mención especial a los chalaos que aún beben agua de Dílar conmigo.... *"Po haber estudioao"*.

Finalmente, quiero agradecer a las personas más importantes de mi vida, mis padres, a los que quiero y querré siempre, aunque apenas se lo diga. Quiero que sepan que esto es gracias a ellos, a su esfuerzo y su paciencia.

Sin ellos hoy no estaría aquí.

^v GRACIAS ^v



DEDICADA A:

**VIRGINIA DE JESUS NOGUEIRA VEIGA**

**Y RAMON HINOJOSA GUARDIA**

*“La mayor herencia que te podemos dejar es tu educación”*



# ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
1. Alimentación y salud	7
1.1. Principales retos del sistema alimentario	8
1.2. Sostenibilidad y nuevos alimentos	15
1.3. Poblaciones más vulnerables	23
1.4. La era de la nutrición personalizada	30
2. Herramientas para la evaluación nutricional	33
2.1. Herramientas de registro dietético	34
2.1.1. Diario de alimentos o registro de alimentos	34
2.1.2. Recordatorios o registros dietéticos de 24 horas	35
2.1.3. Cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos	36
2.1.4. Nuevas tendencias en el registro de consumo de alimentos	37
2.2. Otras herramientas fundamentales	39
2.2.1. Tablas de tamaños de ración y atlas fotográficos de alimentos	39
2.2.2. Tablas y bases de datos de composición de alimentos	41
2.2.3. Parámetros sobre la composición corporal	45
2.2.4. Parámetros bioquímicos	46
3. Contaminantes en los alimentos	47
3.1. Contaminantes generados por procesado térmico de los alimentos	50
3.1.1. Compuestos de Amadori	52
3.1.2. Furosina	53
3.1.3. Furano	53
3.1.4. 5-Hydroxymethyl-2-Furfural (HMF)	55



3.1.5.	Acrilamida	56
3.1.6.	Pirralina	58
3.1.7.	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP)	59
3.1.8.	Benzopireno o benzo(a)pireno	60
3.2.	Contaminantes alimentarios procedentes del uso tecnológico	61
3.2.1.	Nitratos y nitritos	62
3.2.2.	Nitrosaminas	67
4.	Polifenoles en los alimentos	68
4.1.	Clases y subclases de polifenoles en alimentos	70
4.2.	Biodisponibilidad de los compuestos fenólicos	73
4.3.	Estimación de la ingesta	76
4.3.1.	Variabilidad de las concentraciones de polifenoles	76
4.3.2.	Diversos métodos analíticos	77
4.3.3.	Diferentes herramientas para la estimación dietética de polifenoles	80
4.3.4.	Distintas bases de datos de polifenoles	80
4.4.	Propiedades de los polifenoles sobre la salud	84
4.4.1.	Efectos beneficiosos	85
4.4.2.	Efectos adversos	88
	OBJETIVOS	95
	AIMS	99
	MATERIALES Y MÉTODOS	103
5.	Elaboración y adaptación de bases de datos	105
5.1.	Metodología común y adaptación	105
5.2.	Polifenoles	106
5.3.	Base de datos S4H	106
5.4.	Contaminantes	109

6.	Elaboración y validación de herramientas dietéticas	111
6.1.	Registros dietéticos de 24h	111
6.1.1.	Herramienta para la estimación de polifenoles totales	112
6.1.2.	RD 24 automatizado y optimizado para el auto-registro dietético	113
6.2.	Registros dietéticos de frecuencia de consumo	115
6.2.1.	FFQ para niños y adolescentes	115
6.2.2.	FFQ para mujeres embarazadas	115
6.2.3.	FFQ para adultos	116
6.2.4.	FFQ S4H	117
6.3.	Estimación de polifenoles	118
6.4.	Estimación de contaminantes	119
6.5.	Índice Inflamatorio de la Dieta (DII)	119
6.6.	Índices de Adherencia a la Dieta Mediterránea	121
6.7.	Índice de Calidad Antioxidante de la Dieta (DAQS)	121
6.8.	Validación y reproducibilidad de las herramientas	122
6.8.1.	RD24 para polifenoles	122
6.8.2.	FFQ para embarazadas	122
7.	Descripción de las poblaciones	123
7.1.	Cohorte GENEIDA	124
7.2.	Escolares granadinos	126
7.3.	Estudio CHASER	127
7.4.	Otras poblaciones	128
7.4.1.	90 mujeres de diferentes edades y estados fisiológicos	128
7.4.2.	100 estudiantes del grado de nutrición humana y dietética	128
7.4.3.	Estudio piloto de intervención S4H y Pre-test	129
7.4.4.	Intervención S4H en España	129

8.	Software y análisis estadísticos	132
8.1.	Web of science	132
8.2.	VOSviewer	133
8.3.	Google forms	133
8.4.	Microsoft Excel	134
8.5.	SPSS 22	134
8.6.	I-Diet software nutricional	135
8.7.	Python 3.7	136
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	139
9.	Validación de herramientas y perspectivas de futuro	141
9.1.	Construcción y validación de las FCDB	141
9.1.1.	FCDB S4H	141
9.1.2.	CONT11	148
9.2.	Validación de RD24 para la ingesta de polifenoles	149
9.3.	Validación del FFQ para mujeres embarazadas	155
9.4.	Perspectivas de futuro del uso de las herramientas	162
10.	Ingesta de contaminantes	166
10.1.	Alimentos con altos niveles de contaminantes	166
10.2.	Contaminantes en mujeres embarazadas	168
10.3.	Contaminantes en niños	172
10.3.1.	Escolares granadinos	173
10.3.2.	Estudio CHASER	175
10.4.	Contaminantes en otras poblaciones	177
10.4.1.	Estudio piloto y Pre-test de la intervención nutricional S4H	178
10.4.2.	Intervención nutricional S4H	179
10.4.3.	100 estudiantes	180
10.4.4.	Comparación general entre todas las poblaciones	181

11. Ingesta de polifenoles	183
11.1. Alimentos con alto contenido en polifenoles	184
11.2. Ingesta de polifenoles en mujeres embarazadas	186
11.3. Ingesta de polifenoles en niños	192
11.3.1. Ingesta de polifenoles en escolares granadinos	192
11.3.2. Ingesta de polifenoles en la cohorte CHASER	196
11.4. Ingesta de polifenoles en otras poblaciones	198
11.4.1. Ingesta de polifenoles en los 100 estudiantes	198
11.4.2. Ingesta de polifenoles en el pre-test y estudio piloto S4H	200
11.4.3. Ingesta de polifenoles durante el proyecto S4H en España	201
11.4.4. Comparación de la ingesta de polifenoles entre las poblaciones	202
12. Relaciones con otros índices	206
12.1. Niños y Adherencia a la Dieta Mediterránea	206
12.2. Embarazadas y diferentes índices dietéticos	207
12.2.1. Ingesta de compuestos ecológicos en mujeres embarazadas	208
12.2.2. Índices en mujeres embarazadas	209
CONCLUSIONES	215
CONCLUSIONS	219
REFEFRENCIAS	223



# ABREVIATURAS

**ADM:** Adherencia a la Dieta Mediterránea

**AESAN:** Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición

**ANSES:** Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria, Ambiental y Ocupacional

**APP:** Aplicaciones Móviles

**APPC:** Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos

**BMDL<sub>10</sub>:** Límite Inferior de Confianza para Dosis de Referencia más un riesgo adicional del 10%

**CHASER:** Childhood Asthma and Environment Research Study

**DAQS:** Calidad Antioxidantes de la Dieta

**DII:** Índice Inflamatorio de la Dieta

**ECV:** Enfermedades Cardiovasculares

**EFSA:** Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

**EPIC:** Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer

**FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

**FCDB:** Base de Datos de Composición de Alimentos

**FFQ:** Cuestionarios de Frecuencia de Consumo de Alimentos

**GENEIDA:** Genética, exposiciones ambientales en la vida temprana y desarrollo infantil en Andalucía

**HAP:** Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos

**HAPIEE:** Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe

**HELENA:** Healthy Lifestyle by Nutrition in Adolescence

**HMF:** 5-Hydroxymethyl-2-Furfural

**IARC:** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

**IDA:** Ingesta Diaria Adecuada

**IMC:** Índice de Masa Corporal

**JECFA:** Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios

**JMPR:** Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Residuos de Plaguicidas

**KOALA:** Child, Parents and health: Lifestyle and Genetic Constitution

**LoA:** Límite de Concordancia

**MoBA:** Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study

**NP:** Nutrición Personalizada

**ODS:** Objetivos de Desarrollo Sostenible

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PCA:** Análisis de Componentes Principales

**RASFF:** Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos

**RD24:** Registros Dietéticos de 24 horas

**S4H:** Stance4Health

**SD:** Desviación Estándar

**SUN:** Seguimiento Universidad de Navarra

**UE:** Unión Europea

**USDA:** Departamento de Agricultura de los Estados Unidos

**VDR:** Valores Dietéticos de Referencia



# ÍNDICE DE FIGURAS

❖	<b>Figura 1:</b> Los 17 objetivos de desarrollo sostenible globales	9
❖	<b>Figura 2:</b> Estadísticas de los principales problemas a nivel de desnutrición	10
❖	<b>Figura 3:</b> Prevalencia de sobrepeso en todos los grupos de edad a nivel mundial	11
❖	<b>Figura 4:</b> Algunas etiquetas utilizadas que aportan información sobre sostenibilidad	16
❖	<b>Figura 5:</b> Dieta saludable en formato plato propuesta por EAT-Lancet	18
❖	<b>Figura 6:</b> Principales factores que intervienen en la nutrición personalizada	31
❖	<b>Figura 7:</b> Principales herramientas de evaluación nutricional	34
❖	<b>Figura 8:</b> Principales ámbitos de utilización de las FCDB	41
❖	<b>Figura 9:</b> Principales contaminantes derivados del procesado térmico	51
❖	<b>Figura 10:</b> Metabolización de nitratos y nitritos, junto a los factores que intervienen	65
❖	<b>Figura 11:</b> Número de publicaciones sobre polifenoles durante los últimos 20 años	69
❖	<b>Figura 12:</b> Porcentaje de las 20 áreas de conocimiento más representativas	70
❖	<b>Figura 13:</b> Mapeo de palabras clave sobre polifenoles y efectos beneficiosos	84
❖	<b>Figura 14:</b> Mapeo de palabras clave sobre polifenoles y efectos adversos	85
❖	<b>Figura 15:</b> Ejemplo de la herramienta de estimación de polifenoles totales	113
❖	<b>Figura 16:</b> Evolución de los RD24 creados	114
❖	<b>Figura 17:</b> Distribución de alimentos por grupos del S4H FFQ	118
❖	<b>Figura 18:</b> Mapa de calor de los nutrientes presentes en las diferentes FCDB	143
❖	<b>Figura 19:</b> Valores de varios nutrientes para el arroz, procedentes de diferentes FCDB	145
❖	<b>Figura 20:</b> Distribución de valores de contaminantes calculados frente a literatura científica	149
❖	<b>Figura 21:</b> Distribución de la ingesta de polifenoles de 90 mujeres de diferentes edades	151
❖	<b>Figura 22:</b> Distribución por grupos de alimentos de los 3 grupos de mujeres	154
❖	<b>Figura 23:</b> Grafico de Bland-Altman para la validación entre FFQ y RD24 de nutrientes	157
❖	<b>Figura 24:</b> Grafico de Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad del FFQ	159
❖	<b>Figura 25:</b> Escala de modulación de alimentos sobre la microbiota intestinal	164
❖	<b>Figura 26:</b> Escala de modulación de nutrientes sobre la microbiota intestinal	164
❖	<b>Figura 27:</b> Comparación entre los datos de FFQ y los generados por la APP	165
❖	<b>Figura 28:</b> Porcentaje de los grupos de alimento según su concentración en contaminantes	167
❖	<b>Figura 29:</b> Heatmap con correlaciones entre contaminantes y antropometría fetal	171
❖	<b>Figura 30:</b> Exposición a contaminantes en embarazadas por grupos de alimentos	172
❖	<b>Figura 31:</b> Exposición a contaminantes en escolares por grupos de alimentos	174
❖	<b>Figura 32:</b> Diferencia en la ingesta de contaminantes entre niños y países	177
❖	<b>Figura 33:</b> Comparación de la ingesta de contaminantes de todas las poblaciones estudiadas	182
❖	<b>Figura 34:</b> Comparación de la ingesta de contaminantes entre poblaciones y literatura científica	183
❖	<b>Figura 35:</b> Porcentaje por grupo de alimentos de los polifenoles totales y familias de polifenoles	184
❖	<b>Figura 36:</b> Porcentaje por grupo de alimentos de las subfamilias de polifenoles	186
❖	<b>Figura 37:</b> Correlaciones entre ingesta de polifenoles y antropometría del feto	191
❖	<b>Figura 38:</b> Correlaciones entre diferentes características de los escolares	196
❖	<b>Figura 39:</b> Ingesta diaria de polifenoles totales de niños españoles e italianos	197
❖	<b>Figura 40:</b> Estimación de la ingesta de polifenoles de todas las poblaciones de estudio	204
❖	<b>Figura 41:</b> Comparación de la ingesta de polifenoles estimada respecto a la de otros estudios	205
❖	<b>Figura 42:</b> Relación entre la ingesta de polifenoles y la ADM en niños de España e Italia	207
❖	<b>Figura 43:</b> Relación entre consumo de alimentos ecológicos, ADM e ingesta de polifenoles	209
❖	<b>Figura 44:</b> Relación entre antropometría e índices dietéticos y la Adherencia a la Dieta Mediterránea	212





# ÍNDICE DE TABLAS

❖ <b>Tabla 1:</b> Clasificación de productos, características y ejemplos según la escala NOVA	14
❖ <b>Tabla 2:</b> Principales recomendaciones sobre alimentación complementaria por edad	27
❖ <b>Tabla 3:</b> Lista mundial de FCDB	42
❖ <b>Tabla 4:</b> Clasificación de contaminantes procedentes de alimentos	49
❖ <b>Tabla 5:</b> Clasificación por clases y subclases de polifenoles y principales alimentos	71
❖ <b>Tabla 6:</b> Recomendaciones de ingesta de polifenoles durante el final del embarazo	92
❖ <b>Tabla 7:</b> FCFB utilizadas en la elaboración de la FCDB S4H	107
❖ <b>Tabla 8:</b> Pasos identificados como APPCC y pruebas de validación	108
❖ <b>Tabla 9:</b> Lista de contaminantes asociados a sus etiquetas, unidades y procedencia	109
❖ <b>Tabla 10:</b> Grupos de alimentos descritos en el FFQ del estudio GENEIDA	116
❖ <b>Tabla 11:</b> Los 45 parámetros dietéticos usados para estimar el DII	120
❖ <b>Tabla 12:</b> Flujo de sujetos de la intervención S4H	132
❖ <b>Tabla 13:</b> Ejemplo de cálculo nutricional de receta: Pasta de atún con tomate	147
❖ <b>Tabla 14:</b> Ingesta de polifenoles totales divididas en las comidas diarias y poblaciones	152
❖ <b>Tabla 15:</b> Resumen de la validación de la información nutricional entre FFQ y RD24	156
❖ <b>Tabla 16:</b> Resumen de la reproducibilidad de la información nutricional del FFQ	158
❖ <b>Tabla 17:</b> Resumen de la reproducibilidad de otros compuestos para el FFQ	161
❖ <b>Tabla 18:</b> Resumen de la validación de los polifenoles totales entre FFQ y RD24	162
❖ <b>Tabla 19:</b> Descriptiva de la cohorte GENEIDA en la estimación de contaminantes	169
❖ <b>Tabla 20:</b> Ingesta media de contaminantes registrados en el 1º y 3º trimestre	170
❖ <b>Tabla 21:</b> Ingesta de contaminantes de 208 escolares separadas por género	173
❖ <b>Tabla 22:</b> Descriptiva de los escolares en la estimación de contaminantes	175
❖ <b>Tabla 23:</b> Ingesta de contaminantes diferenciados entre asmáticos y no asmáticos	176
❖ <b>Tabla 24:</b> Ingesta de contaminantes en el grupo Pre-test y del estudio piloto S4H	178
❖ <b>Tabla 25:</b> Ingesta de contaminantes de la intervención nutricional S4H	180
❖ <b>Tabla 26:</b> Ingesta de contaminantes en los alumnos de 2º y 3º del grado de nutrición y dietética	180
❖ <b>Tabla 27:</b> Principales alimentos que contribuyen en el aporte de polifenoles totales y por familias	185
❖ <b>Tabla 28:</b> Ingesta mg/día de polifenoles en embarazada por grupo de alimentos (RD24 vs FFQ)	187
❖ <b>Tabla 29:</b> Comparación de Ingesta de polifenoles y familia de polifenoles en embarazada	189
❖ <b>Tabla 30:</b> Porcentaje de subfamilias de polifenoles respecto a la ingesta total en embarazadas	190
❖ <b>Tabla 31:</b> Ingesta total de polifenoles dividida por grupos de alimentos y género	193
❖ <b>Tabla 32:</b> Diferencias en el consumo de polifenoles en escolares por grupo de alimentos y días	194
❖ <b>Tabla 33:</b> Porcentaje de la ingesta de polifenoles por sexo y comidas principales	195
❖ <b>Tabla 34:</b> Ingesta de polifenoles y familias de polifenoles de la cohorte CHASER	197
❖ <b>Tabla 35:</b> Porcentaje de la ingesta de polifenoles pre y post intervención	199
❖ <b>Tabla 36:</b> Ingesta de polifenoles (mg/día) de los alumnos de 2º y 3º del grado de nutrición	199
❖ <b>Tabla 37:</b> Ingesta de polifenoles en el grupo Pre-test y del estudio piloto S4H	200
❖ <b>Tabla 38:</b> Correlaciones entre la ingesta de familias de polifenoles y el IMC en la intervención S4H	202
❖ <b>Tabla 39:</b> Ingesta total de polifenoles de todas las poblaciones y porcentaje por familias	202
❖ <b>Tabla 40:</b> Matriz de correlación entre parámetros antropométricos e índices dietéticos	213



# RESUMEN

Hoy en día, la alimentación es uno de los elementos fundamentales para mantener una salud óptima. A nivel mundial, hay multitud de retos, desde la seguridad alimentaria y el acceso a los alimentos hasta ayudar a que el sistema alimentario sea más sostenible. Pero el reto más importante es la lucha contra la obesidad y la desnutrición. Se están desarrollando estrategias para combatir este reto, como son la reducción del consumo de alimentos ultraprocesados, la disminución de la concentración de contaminantes en los alimentos, la promoción de patrones dietéticos saludables o el aumento del consumo de compuestos antioxidantes. Los grupos de personas más vulnerables, como las mujeres embarazadas y los niños, deben ser objeto de especial atención. Para alcanzar estos objetivos, se necesitan herramientas fiables como registros dietéticos, bases de datos de composición de alimentos o programas informáticos que ayuden a crear una nutrición más personalizada.

El objetivo general de esta tesis doctoral ha sido crear y validar diferentes herramientas dietéticas que permitan estimar la ingesta de compuestos antioxidantes como los polifenoles o la concentración de contaminantes procedentes de los alimentos de forma fiable, especialmente en las poblaciones más vulnerables como mujeres embarazadas y niños.

Se ha podido demostrar que las herramientas desarrolladas permitían una estimación precisa de la ingesta de polifenoles y contaminantes procedentes del procesado de los alimentos. Los resultados han sido comparables con los descritos en otros estudios. Además, se han encontrado relaciones entre una ingesta elevada de contaminantes y un aumento de peso o un deterioro de la salud. También se ha podido demostrar que, en general, una ingesta elevada de polifenoles se asociaba a un mejor estado de salud. Por último, ha sido posible relacionar patrones dietéticos antioxidantes o la Dieta Mediterránea con una alta ingesta de polifenoles en diferentes poblaciones.



# ABSTRACT

Today, food is one of the fundamental elements to support optimal health. Globally, there are a multitude of challenges, from food security and access to food, to help the food system become more sustainable. But the most important challenge is fighting against obesity and undernutrition. Strategies are being developed to combat this challenge such as the reduction of consumption of ultra-processed foods, the decrease the concentration of contaminants in food, the promotion of healthy dietary patterns or the increase in the consumption of antioxidant compounds are being developed. The most vulnerable groups of people, such as pregnant women and children, need to be targeted in particular. To reach these goals, reliable tools such as dietary records, food databases or dietary software are needed to help create a more personalised nutrition.

The general objective of this doctoral thesis was to create and validate different dietary tools that can be used to estimate the intake of antioxidant compounds such as polyphenols or the concentration of contaminants from food in a reliable way, especially in the most vulnerable populations such as pregnant women and children.

It could be demonstrated that the developed tools permitted a precise estimation of the intake of polyphenols and contaminants from food processing. The results were comparable with the results described by other studies. Associations were found between a high intake of contaminants and weight gain or health deterioration. It was also possible to demonstrate that, in general, a high intake of polyphenols was associated with a better state of health. Finally, it was possible to correlate antioxidant dietary patterns or the Mediterranean Diet with a high intake of polyphenols in different populations.



# INTRODUCCIÓN





# 1. Alimentación y salud

Una de las afirmaciones que más se repite a nivel mundial en el área de la nutrición es “*somos lo que comemos*”. Pero, realmente, los seres humanos consumen alimentos según sus preferencias, su nivel socio-económico, su estilo de vida, su entorno, sus hábitos dietéticos y sus creencias religiosas o filosóficas [1]. Por lo que la afirmación “*Comemos lo que somos*” también es válida en la realidad actual [1].

El planeta es capaz de abastecer de alimentos a toda la población. Pero, actualmente el sistema de alimentos global, no ha logrado ser lo suficientemente inclusivo, sostenible y saludable como cabría esperar [1,2].

Los países industrializados han mejorado el acceso generalizado a mayores cantidades y variedades de alimentos a costes relativamente más bajos [3]. La expansión de las redes de transporte y distribución y las nuevas tecnologías agrícolas han favorecido que los alimentos lleguen a cualquier parte del mundo durante todo el año, independientemente de la estacionalidad. Además, el avance de la tecnología en el área de la conservación, preparación y métodos de cocción, han ayudado a ofrecer alimentos más duraderos y listos para el consumo [1,4,5]. Todo esto, hace que la alimentación actual sea más variada, diversa y en teoría más saludable [1].

A pesar de que la accesibilidad a los productos aumenta a nivel mundial, existen graves problemas en cuanto a la producción, distribución y consumo de los alimentos. Mientras que el sistema alimentario actual, es aparentemente el más productivo que ha existido, algunos países sufren un desabastecimiento de productos, mientras que otros, aumentan excesivamente el consumo y desperdicio de alimentos [1,3,6].

Por esta razón, a nivel global existen cuatro grandes retos, en temas de alimentación, que son: aumentar sostenibilidad de los sistemas alimentarios, obtener alimentos seguros, reducir los niveles de desnutrición y luchar contra la obesidad [1,6,7].

## 1.1. Principales retos del sistema alimentario

Hay pruebas de que casi la mitad de la carga de mortalidad a nivel mundial están vinculadas con enfermedades relacionadas con la dieta [2,3,7].

La alimentación y la seguridad alimentaria han sido una de las grandes preocupaciones a nivel internacional. De hecho, esto impulsó la creación de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) [2]. Aunque la FAO prestaba especial importancia a la producción agrícola, incluyó la nutrición como un nuevo tema transversal en su marco de resultados. Reintegraron la agricultura, la alimentación y la salud como solución a la desnutrición y malnutrición. Desde el año 2000, la FAO pasa a dar asesoramiento científico sobre la composición de alimentos, las necesidades de los principales nutrientes, ayuda en la asistencia en materias de política y atención comunitaria y facilita guías para programas de educación nutricional [2]. La FAO propuso como uno de sus principales objetivos reducir el hambre en el mundo. Fueron numerosos organismos que adoptaron este objetivo como propio, siendo tema principal de debate en numerosas cumbres mundiales [2].

Actualmente existen nuevos objetivos a nivel mundial que son los denominados Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS).

Los ODS consisten en 17 objetivos globales, **figura 1**, cuyas metas son muy variadas. Entre ellos destacan la conservación del medioambiente y el fin de la pobreza y del hambre, todo desde un punto de vista global y sostenible [6]. Cada uno de estos objetivos se marcaron como meta el año 2030 y cuentan con indicadores específicos para evaluar su progreso [2,3,7]. El logro de estos ODS dependerá en gran medida de la cadena alimentaria tanto a nivel global como local. Por lo que, para responder a estos desafíos, se busca mejorar la salud de las personas promoviendo alimentos más sostenibles que generen un aumento en la calidad de la dieta. Para lograrlo, es necesario crear una alimentación más justa por medio de cambios socio-económicos a nivel global [6].

Figura 1: Los 17 objetivos de desarrollo sostenible globales

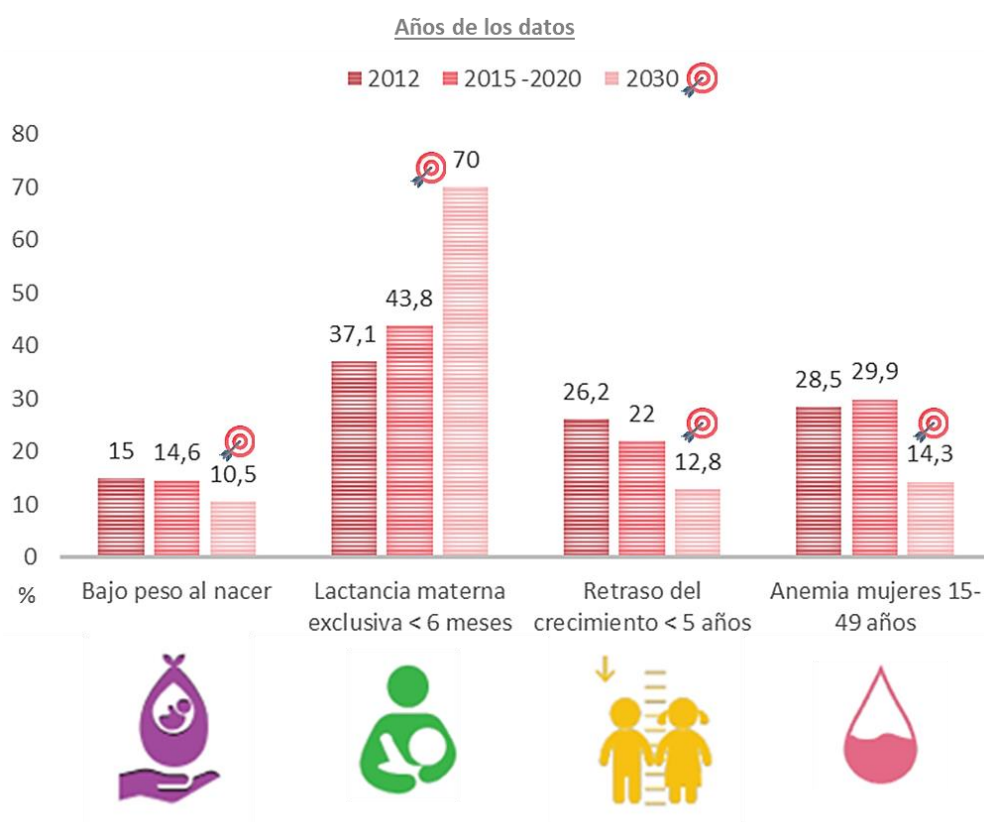


Los problemas de alimentación y salud han cambiado mucho en las últimas décadas. Cabe destacar como la pandemia de la COVID-19, la actual crisis energética o la guerra en Ucrania, han hecho aumentar el desabastecimiento de diferentes alimentos como cereales o lácteos y ha disparado el precio de los alimentos [7]. Esto ha representado un aumento preocupante del hambre a nivel mundial. Según el último informe de progreso de los ODS, se estima que 821 millones de personas en el mundo estaban desnutridas en 2019 y en 2021 la cifra ha aumentado en unos 150 millones de personas más [7]. Según las previsiones, un 8% de la población mundial, padecerá hambre en 2030. Además, unos 3100 millones de personas notificaron ser incapaces de permitirse una dieta saludable en 2020, debido a la inflación de los precios de los alimentos [7].

A pesar de los progresos logrados en el mundo, las tendencias de desnutrición infantil, en particular el retraso del crecimiento o las carencias de micronutrientes esenciales, siguen siendo motivo de gran preocupación. Se calcula que, en 2020, el 22% de los menores de cinco años de todo el mundo padecía retraso del crecimiento [7]. Además, la anemia materna sigue siendo alarmante. En 2019 una de cada tres mujeres sufría anemia, situación que no ha mejorado desde 2012 [3].

En la **figura 2** podemos ver estadísticas de los principales problemas derivados de la desnutrición y los objetivos marcados por la FAO para 2030. Estos porcentajes muestran, la evolución desde 2012, el periodo intermedio entre 2015 y 2020, además de las predicciones deseadas para 2030, de los parámetros más preocupantes, como bajo peso al nacer o retraso del crecimiento.

**Figura 2:** Estadísticas de los principales problemas a nivel de desnutrición

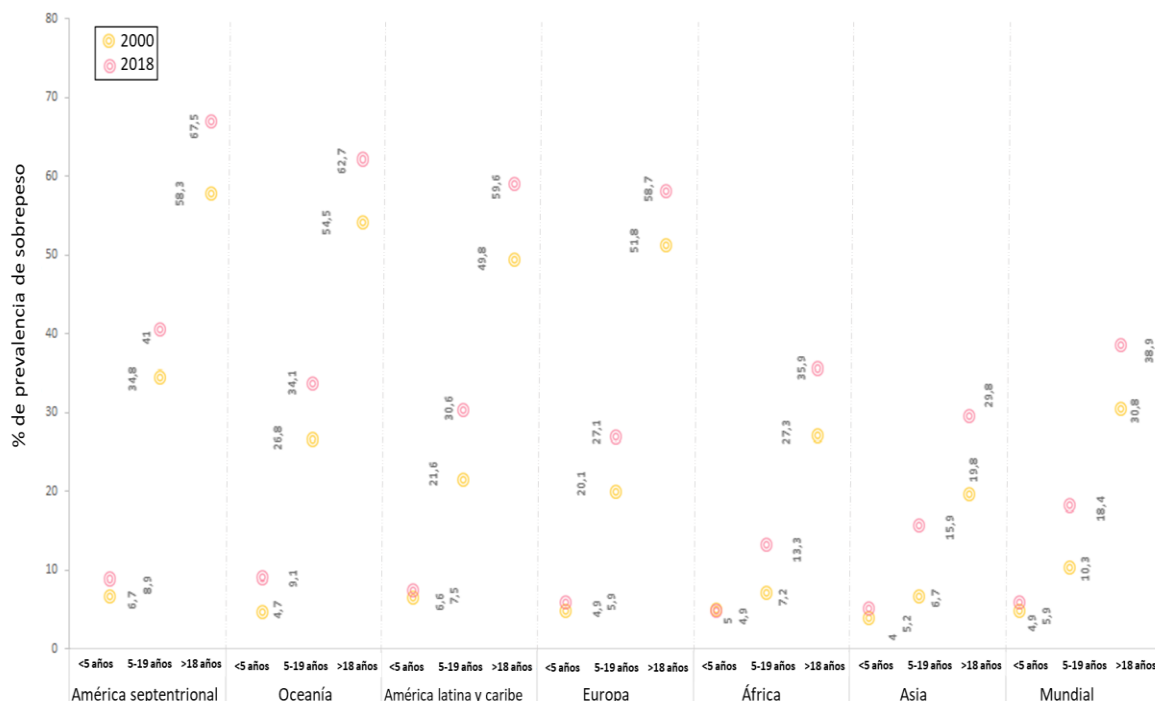


Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad siguen aumentando en todo el mundo, convirtiéndose en la gran pandemia del siglo XXI [7]. Esta enfermedad supone grandes gastos económicos para el sistema socio-sanitario ya que, normalmente, el sobrepeso y la obesidad durante la infancia pueden llegar a persistir hasta la edad adulta [3,7].

Las definiciones de sobrepeso y obesidad difieren ligeramente dependiendo del grupo de edad. El término obesidad generalmente no se utiliza para niños menores de cinco años. En el caso de niños en edad escolar y adolescentes el sobrepeso se estima cuando el Índice de Masa Corporal (IMC) es mayor a los patrones de referencia para su edad y género. En el caso de los adultos, el sobrepeso se define a partir de un IMC superior o igual a 25 y la obesidad a partir de un IMC superior o igual a 30 [3]. El factor más importante en el desarrollo del sobrepeso y obesidad es el consumo de energía, dado que, si supera al gasto calórico, es cuando aparece un exceso, que se almacena en forma de grasa. Aunque la genética puede influir a padecer sobrepeso u obesidad, no puede explicar el aumento mundial del sobrepeso de manera exponencial a lo largo del tiempo [7].

La prevalencia de sobrepeso en todos los grupos de edad está en aumento en todas las regiones del mundo, **figura 3**. En 2018, a nivel mundial, casi un 39% de los mayores de 18 años tenían sobrepeso. Entre los adolescentes y niños se estimaba un 18,4% y era de casi un 6% la prevalencia de obesidad en menores de 5 años [3]. Cabe remarcar el aumento del sobrepeso en menores de 5 años, sobre todo, en países desarrollados.

**Figura 3:** Prevalencia de sobrepeso en todos los grupos de edad a nivel mundial



Las personas obesas tienen mayores tasas de mortalidad debido a un mayor riesgo de padecer Enfermedades Cardiovasculares (ECV), cáncer y diabetes. Los niños con sobrepeso son los que están más expuestos a desarrollar enfermedades tales como asma, enfermedades hepáticas y en la edad adulta padecer todo tipo de enfermedades metabólicas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad [3,7]. En 2018, 131 millones de niños tenían sobrepeso u obesidad, de esos, el 44% eran obesos. En adultos de 2000 a 2016 la obesidad se ha duplicado hasta un 13% a escala mundial [3,7].

Adoptar medidas para promover una alimentación más saludable e invertir las tendencias, es uno de los ODS [6]. En este sentido, surge el concepto de transición nutricional, que se ha caracterizado por un aumento del consumo de alimentos poco saludables y la reducción del gasto energético debido a la sedentarización [3]. Varias iniciativas mundiales ofrecen hojas de ruta. Algunas de ellas sería la creación de un entorno que promueva las dietas más saludables y fomente la actividad física [8]. El avance tecnológico y entornos más urbanos hace que decrezca los niveles de actividad física [6–9]. Las poblaciones con estilos de vida sedentarios, tienen un menor gasto energético, lo cual es uno de los principales factores de obesidad. Por ello, continuamente se proponen planes de salud comunitarias y recomendaciones de actividad física para niños y adultos con el fin de mantener la forma física y reducir el riesgo de desarrollar obesidad y enfermedades asociadas [8–10].

La dieta también puede ser un factor obesogénico, por lo que, en este sentido, es necesario un control. Es por ello que, dentro de la definición de seguridad alimentaria, vemos que no solo es necesario que los alimentos no presenten ningún riesgo de tipo toxicológico, ya sea químico o microbiológico, sino que además de ser inocuos, tienen que ser saludables, nutritivos y debe de poder ser asequibles [7].

En este sentido, podemos ver como personas con un menor poder adquisitivo o que presentan un menor nivel socio-cultural, se alimentan de productos baratos y de fácil adquisición, los cuales son ricos en calorías vacías, sal, grasas y azúcares por lo que facilitan el desarrollo de la obesidad [5,7]. También, se ha observado que hay un menor consumo de frutas y hortalizas lo cual, favorece un entorno obesogénico y poco saludable [3,7,8].

Además, las personas, cada vez más tienen ritmos de vida acelerados lo que hace que se tenga menos tiempo para cocinar y que se abusen de más alimentos ultraprocesados [3,6,7]. Esto concuerda con las teorías donde la obesidad era tratada como una cuestión conductual, derivada de actitudes inconscientes o irracionales por parte de quienes padecen falta de tiempo o un alto desconocimiento nutricional [3,6].

Son cada vez más los países que luchan a través de políticas alimentarias por limitar el consumo de grasas saturadas, sal y azúcares añadidos [2]. En los últimos años, el sistema alimentario mundial ha experimentado una profunda transformación en términos de tecnología de alimentos. Los alimentos ultraprocesados como bebidas azucaradas, cereales de desayuno, productos cárnicos reconstituidos, platos congelados y pre-ensados o suplementos dietéticos, pueden representar actualmente alrededor del 50% del contenido energético en la dieta habitual de los consumidores [5]. Tal y como podemos observar, los patrones alimentarios de los países del mundo han cambiado, en gran medida, a favor del consumo de estos productos [4,5].

Ya sea bien por razones de conveniencia, por ser más atractivos para el consumidor o por tener una alta disponibilidad, su consumo ha aumentado significativamente en todos los países, independientemente del nivel socio-económico [4]. Actualmente se estima que el crecimiento medio de las ventas de estos productos asciende entre 1% hasta el 10% anual [4]. En España, si comparamos los últimos datos, el volumen consumido de alimentos preparados en 2021 es un 11% superior a 2019 [11].

Casi todos los alimentos se procesan en mayor o menor medida, aunque solo sea para aumentar su fecha de caducidad, por lo tanto, sería extremo denostar los alimentos por el hecho de ser 'procesados'. Por ello, varias clasificaciones de alimentos según los tipos de procesado han sido desarrolladas. La escala más utilizada es la escala NOVA, la cual, clasifica los alimentos en cuatro grupos según el proceso industrial utilizado, **tabla 1** [4].

La escala NOVA considera todos los métodos físicos, químicos y biológicos utilizados durante el proceso de fabricación de alimentos, incluido el uso de aditivos [4].



**Tabla 1:** Clasificación de productos, características y ejemplos según la escala NOVA

1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Productos no procesados o mínimamente</b></li> <li>• Alimentos frescos o con técnicas mínimas de procesado como trocear o congelar</li> <li>• <i>Frutas, hortalizas y verduras, leche, huevos, carne</i></li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ingredientes culinarios procesados</b></li> <li>• Tiene un mínimo procesado como refinado y se usan para cocinar o sazonar</li> <li>• <i>Azúcar, sal, aceite, mantequilla</i></li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Productos Procesados</b></li> <li>• Tienen un mínimo procesado o se añaden ingredientes culinarios necesarios</li> <li>• <i>Conservas, pan, queso, mermelada</i></li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Productos Ultraprocesados</b></li> <li>• Alimentos derivados de partes de otros o que se le añaden aditivos no necesarios</li> <li>• <i>Zumo, refrescos, snacks, platos precocinados</i></li> </ul>

La clasificación NOVA es una clasificación simple ya que solo tiene en cuenta el tipo de procesado y no proporciona ninguna indicación sobre el contenido nutricional de los alimentos.

Aun así, el aumento del volumen de consumo de alimentos procesados y ultraprocesados de las últimas décadas ha coincidido con una prevalencia cada vez mayor de obesidad y enfermedades no transmisibles a nivel mundial [4,5].

Esto sugiere una posible asociación entre el consumo de alimentos ultraprocesados y el aumento de riesgo de obesidad y otras enfermedades [5]. Las explicaciones de los posibles efectos nocivos de los alimentos ultraprocesados sobre la salud son diferentes. Puede deberse a sus parámetros nutricionales como alto contenido en grasas saturadas, azúcares añadidos o una alta densidad energética [5,6]. Estas características pueden explicar el posible efecto negativo de estos productos sobre los factores de riesgo de obesidad o desarrollo de enfermedades metabólicas [5]. Sin embargo, más allá de la composición nutricional, los efectos nocivos a través de los alimentos ultraprocesados también se podían explicar por la presencia de ciertos productos, como peligros y/o contaminantes, que se forman durante el procesado de los alimentos o que se añaden en forma de aditivos para mejorar su conservación. Este factor hace que podamos encontrar mayor cantidad estos compuestos mientras mayor sea el procesado del alimento [12].

Por ejemplo, la acrilamida, la cual se ha asociado con un mayor riesgo de ECV, se encontró en altas concentraciones en alimentos ultraprocesados, ricos en carbohidratos, preparados a temperaturas superiores a 120 °C, como patatas fritas, pan, galletas o café [12]. Mientras que el nitrato inorgánico de vegetales se puede relacionar con una función positiva en la presión arterial, el uso de nitratos y sales de nitritos para las carnes procesadas se han relacionado con la aparición de cáncer colon-rectal y un leve efecto obesogénico [13].

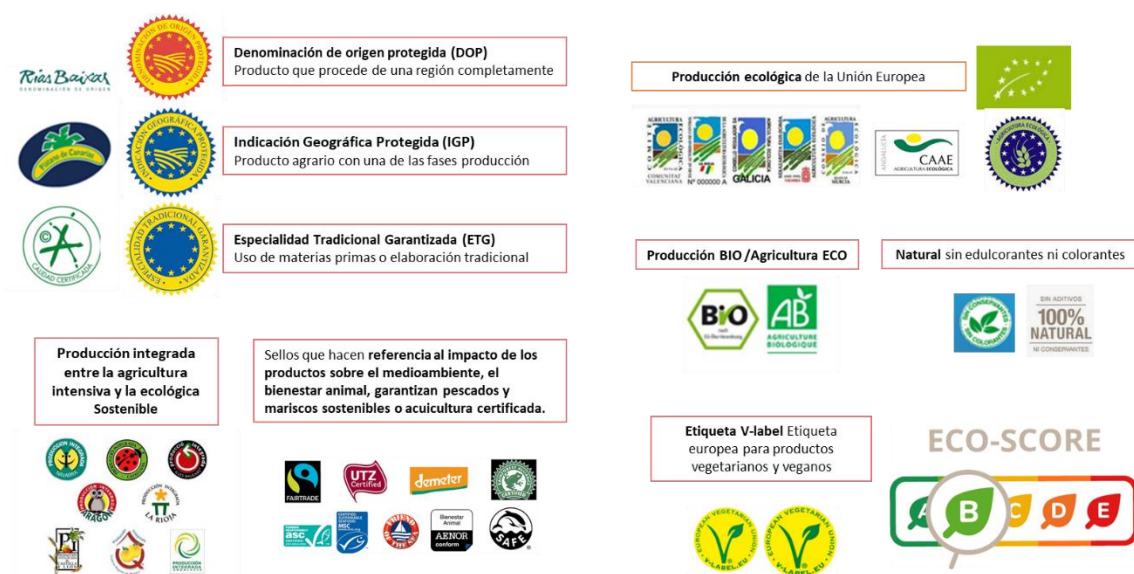
Otros productos que entrañan riesgo para la salud y fomentan la obesidad, pueden provenir de los envases, como es el caso del bisfenol A. Este contaminante se asocia con alteraciones endocrinas y actualmente está prohibido en muchos países [5]. En la actualidad la industria alimentaria está intentando crear alimentos más saludables y usar envases más seguros y sostenibles.

## 1.2. Sostenibilidad y nuevos alimentos

La sostenibilidad está relacionada con la seguridad alimentaria y la protección del medio ambiente. Los factores socioeconómicos, como el estilo de vida, el entorno laboral, el marketing, la información, los aspectos políticos, religiosos y culturales son determinantes a la hora de escoger patrones de consumo de alimentos seguros y saludables. Un claro ejemplo son los patrones de consumo regionales que dependen de las preferencias culturales, los niveles de desarrollo y el coste de los alimentos [14]. Todos los seres humanos somos dependientes de los recursos naturales [15]. La producción y el consumo de estos recursos juegan un papel importante en el estado de la seguridad alimentaria y la economía circular. Dentro de los ODS, acabar con el hambre y garantizar el acceso a los alimentos son los que más dependen del consumo y la producción de alimentos [6,15]. De ahí la gran importancia de la producción sostenible de alimentos y la relevancia en la sostenibilidad de las dietas [15–17]. Bajo esta premisa y teniendo en cuenta los ODS, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha propuesto programas de mejora del sistema alimentario, para garantizar alimentos sostenibles y seguros [9].

Se espera que en 2050 la población mundial sea capaz de convivir dentro de los límites ecológicos del planeta, propiciando un entorno saludable derivado de una economía circular innovadora y de la protección de la biodiversidad [9]. Es por ello que, el impacto ambiental es uno de los puntos clave en la sostenibilidad de la cadena alimentaria [18]. Son muchas las organizaciones que están apostando en usar el etiquetado de los alimentos como vehículo de información sobre si el producto es ecológico o bio, si es vegano, o si tiene denominación de origen protegido. Estas etiquetas, que se pueden ver en la **figura 4**, permiten a los consumidores entender un poco mejor los productos que consumen y el impacto que tiene en su entorno. Muchas de estas etiquetas no son oficiales, pero algunas como la eco-hoja o el V-Label son señas inequívocas de calidad avalada por la Unión Europea (UE) [16]. Todos estos productos son más sostenibles directa (producción ecológica) o indirectamente (denominación de origen protegida). Uno de los scores que más llama la atención es el Eco-Score.

**Figura 4:** Algunas etiquetas utilizadas que aportan información sobre sostenibilidad



El Eco-Score se basa en el análisis del ciclo de vida de los productos, el cual es un método estandarizado para llevar a cabo una evaluación ambiental. Tiene en cuenta 6 fases de producción: cosecha, procesamiento, empaquetado, transporte, distribución y consumo. Es uno de los más completos para evaluar el impacto ambiental ya que usa 14 indicadores como son el cambio climático/huella de carbono, aprovechamiento de agua y uso de energía; contaminación del aire y del agua marina, agotamiento de capa de ozono o de los recursos [17].

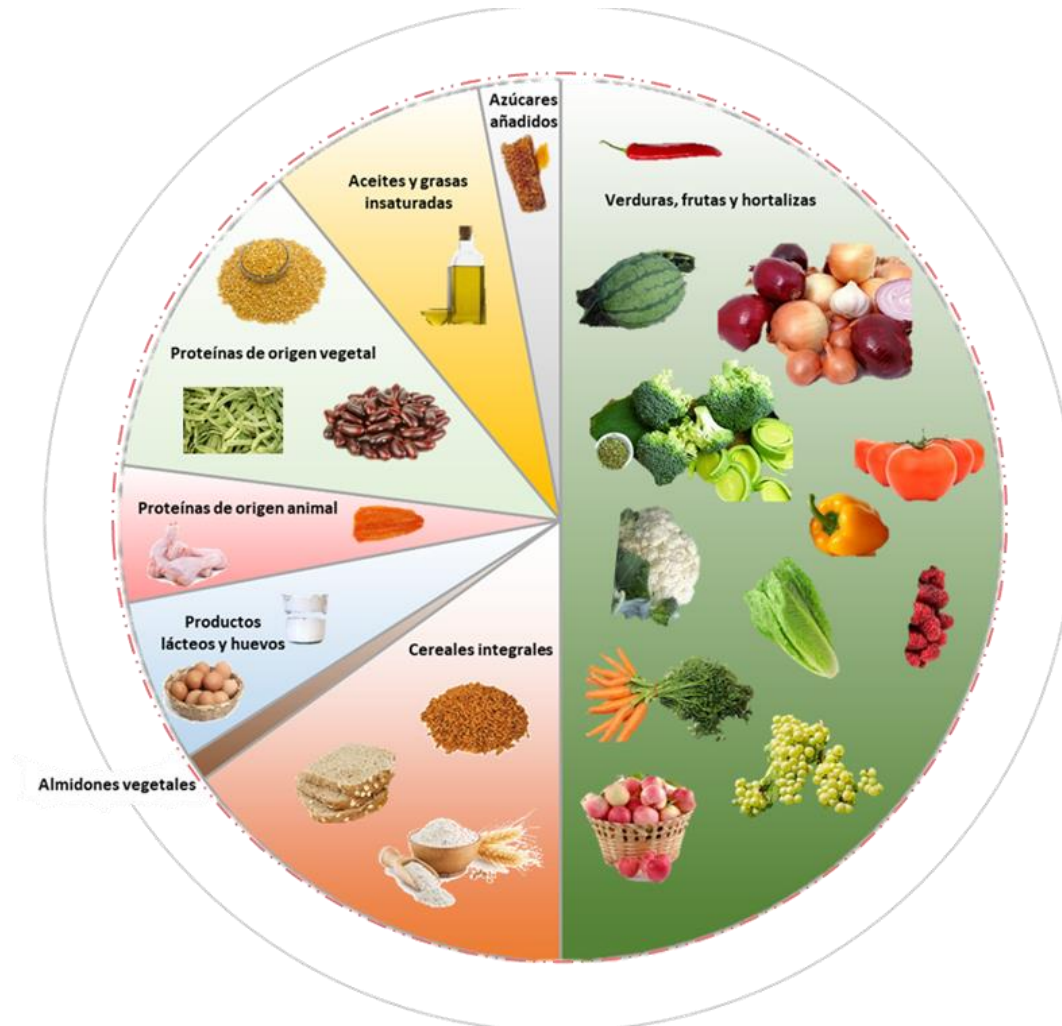
Proporcionar a una población mundial en crecimiento dietas saludables a partir de sistemas alimentarios sostenibles es un gran desafío. 820 millones de personas tienen alimentos insuficientes o consumen dietas de baja calidad que causan deficiencias de micronutrientes y contribuyen a un aumento de la obesidad [19–21].

Para transformar el sistema alimentario mundial se requiere un esfuerzo conjunto. Con esta idea, se creó la comisión EAT-Lancet que reunió a expertos de nivel mundial para evaluar qué dietas y prácticas de producción de alimentos ayudarán a garantizar que se alcancen los ODS [15,21,22]. La evidencia que existe, indica que la producción de alimentos se encuentra entre los principales factores que intervienen en el cambio climático global [21]. Sus implicaciones son tales que actúan directa o indirectamente sobre el cambio climático, la pérdida de biodiversidad, el uso de los recursos hídricos, la interferencia con los ciclos globales de nitrógeno y fósforo y el cambio en la salud del suelo [18,21]. En este aspecto las dietas se vinculan a la producción de los alimentos, a la salud humana y al impacto ambiental. Dentro de los límites de la producción de alimentos, la dietas de referencias que se establezcan como sostenibles han de ser coherentes con la cultura alimentaria y la gastronomía de todas las regiones del mundo [21]. Las proyecciones futuras del desarrollo mundial indica que los sistemas alimentarios pueden proporcionar dietas saludables para 2050. Siempre y cuando se reduzca el consumo de carnes rojas y productos lácteos [21]. Las emisiones de gases de efecto invernadero son uno de los principales indicadores de cambio climático y evaluación del ciclo de vida.

Los estudios indican que, las hortalizas frescas, las frutas frescas, los cereales y las legumbres, tienen el impacto más bajo mientras que las carnes, especialmente las carnes de rumiantes, son las que tienen el impacto más alto [18]. Dentro de los objetivos científicos de EAT-Lancet describieron lo que sería una dieta de referencia saludable, universal y respetuosa con el medio ambiente [18,21]. Esta dieta saludable de referencia consistía principalmente en alimentos nutritivos, asequibles y con indicadores de efectos bajos sobre el cambio climático. La dieta fue denominada como dieta de salud planetaria y establecía como alimentos principales los vegetales, las frutas, los granos integrales, las legumbres, las nueces y aceites no saturados.

Además, proponía un consumo bajo de pescados, mariscos y aves, e incluía poca o ninguna carne roja, carne procesada, azúcar añadido, granos refinados y vegetales ricos en almidón, **figura 5** [21].

**Figura 5:** Dieta saludable en formato plato propuesta por EAT-Lancet



Un cambio mundial de las dietas actuales, hacia la dieta de salud planetaria propuesta por la comisión EAT-Lancet, tendría implicaciones directas en las emisiones de gases de efecto invernadero [18,21,22]. Teniendo en cuenta el patrón alimentario propuesto, alrededor de 100 países en todo el mundo disminuirán sus emisiones de gases de efecto invernadero. Sin embargo, en los países de bajos ingresos, las emisiones aumentarían entre un 12 y un 283%. Esto refleja que el impacto de las transiciones alimentarias en cada país debe tenerse en cuenta en la mitigación del cambio climático [22].

El cambio a una dieta más sostenible y con menor impacto ambiental, por tanto, ha de estar basado en un mayor consumo de alimentos de origen vegetal y han de tener un bajo consumo de carnes rojas y productos ultraprocesados, pero siempre desde un punto de vista local, con frutas y hortalizas cosechadas en el entorno y en la época estacional adecuada [18]. Lo que se denomina como alimentación de proximidad y de temporada.

La dieta propuesta es flexible en ciertos aspectos, esto permite adaptarse a las necesidades dietéticas, las preferencias personales y las tradiciones culturales [14,16,18,21,23,24]. Las dietas vegetarianas y veganas son dos opciones saludables dentro de la dieta de salud planetaria, pero son elecciones personales [21]. Las dietas basadas en plantas o flexitariana son tendencias crecientes en los países occidentales [16,18]. A diferencia de dietas vegetarianas, las dietas basadas en plantas pueden incluir pequeñas cantidades de alimentos de origen animal, como leche, huevos, carnes blancas y pescado de manera esporádica, nunca de consumo frecuente. La evidencia es clara sobre la menor huella ambiental que tiene el consumo de dietas basadas en plantas y vegetarianas frente a las dietas occidentales [16,18].

En Estados Unidos, los veganos aumentaron un 500% en 2017. En el Reino Unido, el 21% de la población se considera flexitariana mientras que en España aumentaron un 25% en dos años [14,16]. En Alemania, los vegetarianos aumentaron un 7% en 2018. Además, una encuesta global en 2019 informó que el 40% de los consumidores están tratando de reducir su consumo de proteínas de origen animal y un 10% la carne roja [14,16].

El problema de este tipo de dietas radica en la baja biodisponibilidad de algunos nutrientes como, algunos aminoácidos, vitamina B 12, vitamina D, hierro, calcio y omega-3, lo cual genera la necesidad de suplementarse en algunas ocasiones para llegar a los requerimientos nutricionales [16]. Pero, a pesar de estos detalles, varios estudios han llegado a la conclusión que dietas ricas en vegetales y un menor consumo de alimentos ultraprocesados y de origen animal podrían mejorar la salud, reduciendo el riesgo de ECV y de obesidad y al mismo tiempo reducir los efectos medioambientales [16,23].

La FAO en su definición de dieta sostenible, también hace hincapié en que las dietas han de ser saludables y por tanto deben ser nutricionalmente adecuadas [7]. Una de las dietas más valoradas a nivel mundial en cuestión de nutrientes y salud es la Dieta Mediterránea.

La Dieta Mediterránea ha sido planteada como un posible modelo universal de alimentación saludable, según lo descrito por la comisión EAT-Lancet [24,25]. Caracterizada por el consumo de frutas, hortalizas, cereales y el uso del aceite de oliva como grasa principal, hacen que pueda ser una de las más sostenibles a nivel mundial [24,26]. Pero la Dieta Mediterránea es sostenible siempre y cuando se trate de países de la cuenca mediterránea o países donde la producción de alimentos esenciales para la dieta sea autóctona [18,21,24]. En España, los patrones de consumo actuales, en general, se alejan de las recomendaciones mediterráneas tradicionales [14]. A su vez, el consumo de alimentos ultraprocesados está aumentando, lo cual no solo son menos sostenible si no pueden suponer un riesgo para la salud [5,14,27].

Actualmente, las innovaciones alimentarias y la creación de nuevos alimentos deberán estar respaldadas por cambios en los sistemas alimentarios, logrando suficientes alimentos para dar sustento a una población mundial en crecimiento [9]. Con la innovación y la globalización, un número cada vez mayor de productos alimenticios intenta ingresar al mercado de la UE. Estos productos aspiran a satisfacer los intereses de los consumidores hacia nuevos productos o acercar a nuevas alternativas dietéticas más nutritivas, saludables y sostenibles [9,28].

La Comisión Europea a través de la EFSA, es la encargada de realizar evaluaciones de riesgo y velar por la seguridad tanto de productos regulados en alimentos, como de piensos. También estudian cómo pueden afectar estos sobre el medio ambiente [28]. En la UE, la EFSA es la responsable de evaluar y dar el visto bueno a los nuevos productos o ingredientes alimentarios previa a la comercialización. Cada vez se presentan nuevos productos, tanto es así que han pasado de evaluar 10 solicitudes anuales a 40 en 2019 [9,28]. Los nuevos alimentos son categorizados según su procedencia. Por ejemplo, pueden ser de origen animal, principalmente insectos y productos derivados, o también pueden ser alimentos procedentes de microorganismos, hongos o algas. Estas son actualmente las áreas de mayor interés [6,9,28].

Los insectos comestibles han llamado la atención recientemente por su eficiencia en la producción, particularmente su alto aporte de proteínas. Excepto en las sociedades donde estos alimentos son de consumo tradicional, la aceptación del consumidor no es muy buena. Sin embargo, estas novedosas fuentes de alimento son seguras, sostenibles y no producen respuestas alérgicas ni toxicológicas [6,9]. Por otra parte, se está estudiando la bioimpresión y el cultivo de carne, el cual se produce a partir de la proliferación de células de ganado en un medio de cultivo para recrear la estructura compleja del tejido muscular animal [16].

La micoproteína es un producto rico en proteínas obtenido del micelio producido por el crecimiento de un hongo durante su fermentación. Esta proteína puede ser procesada para el consumo humano dando lugar a texturas similares a la carne [16].

Especies marinas de origen vegetal como las algas han sido consumidas durante milenios por poblaciones costeras. Las algas y microalgas también son agentes fijadores de CO<sub>2</sub> eficientes, alrededor de un 90%, lo que las convierte en ecológicamente beneficiosas [16]. Destacan también por su alta capacidad tanto para generar piensos como para elaborar productos de alto valor nutricional. Algunas algas pueden generar componentes de alto valor biológico como proteínas, aceites o gomas, pero otras son consumidas directamente como prebióticos o por su alta cantidad de aminoácidos esenciales [6,9,16].

Dentro de los productos procesados, algunos, son productos alternativos a la carne elaborados a partir de fuentes de proteínas que no provienen de animales. Los más vendidos en 2019 fueron hamburguesas y salchichas. Pero en el mercado podemos encontrar otros productos como bebidas de origen vegetal, proteínas de origen vegetal principalmente procedentes de la soja, del gluten y de las setas. Esto está generando nuevas tendencias en la creación de nuevos alimentos [5,16,21,27,28].

Alimentos modificados genéticamente, estudio sobre nuevos envases o el uso de enzimas como ingrediente tecnológico, son las nuevas tendencias estudiadas por la EFSA. Estas tendencias podrían ser un factor crucial para el abastecimiento de alimentos en un futuro, por lo que evaluar su seguridad es esencial [23].



La industria alimentaria también está involucrada en la producción de productos alimenticios individuales destinados a potenciar ciertas características que pueden ser beneficiosas para la salud. Entre ellos destacan los nutraceuticos, son compuestos procedentes de plantas, con efectos fisiológicos beneficiosos en humanos. Estos nuevos productos han entrado en la cadena alimentaria como complementos nutricionales [6,28]. La gama es muy amplia, desde vitaminas en comprimidos o cápsulas, a nuevos ingredientes para la fortificación de alimentos ya existentes.

Otro gran grupo, son los alimentos funcionales. Estos productos afectan beneficiosamente a una o más funciones del cuerpo, ayudando incluso a reducir el riesgo de enfermedades [6,23,28]. Las declaraciones de estas propiedades saludables específicas necesitan la aprobación en Europa de la EFSA.

Por ultimo encontramos los denominados súper alimentos los cuales no están regulados. Son alimentos que contienen metabolitos como antioxidantes o fitoquímicos que han demostrado ser beneficiosos para la salud. Hasta el momento, no se ha cuantificado su impacto en el estado nutricional general. Todo surge desde el creciente interés de los consumidores, los responsables políticos y la industria por estos nuevos compuestos que, además de ser saludables, pueden ser opciones más sostenibles [9,28].

Otra preocupación reflejada en los ODS son los residuos y desperdicios procedentes de los alimentos. Aproximadamente un tercio de los alimentos aptos para el consumo humano se desperdician en todo el mundo [23,29]. La UE está financiando programas y proyectos centrados en mejorar el aprovechamiento y en reducir los residuos procedentes de los alimentos.

Un ejemplo, es el proyecto REFRESH, el cual, recopila información de alrededor de unos 120 alimentos diferentes e incluyen valores de 1507 componentes. Su objetivo es ayudar a reducir el desperdicio de alimentos a nivel europeo e identificar los flujos de desechos. Con esto se quieren establecer pautas para utilizar mejor los desperdicios de alimentos hacia aplicaciones alternativas ya sean médicas, industriales o la producción y fortificación de nuevos alimentos [29]. Un ejemplo del uso de estos residuos podría ser la bioproducción sostenible de colorantes alimentarios que se utilizan en la industria para mejorar la calidad y la seguridad de los alimentos [30].

### 1.3. Poblaciones más vulnerables

Según la FAO las poblaciones más vulnerables son las mujeres embarazadas y los niños en edad de crecimiento [7,8]. Es por ello que los mayores esfuerzos de las organizaciones como la FAO, la EFSA o la Organización Mundial de la Salud (OMS) van dirigidos a promover y proteger la salud materno-infantil [3,8,31,32]. Un ejemplo es la EFSA, la cual ha recopilado información acerca de los Valores Dietéticos de Referencia (VDR) basados en las necesidades nutricionales para poblaciones sanas. Estos valores, varían según la etapa de la vida y el género, permitiendo evaluar la calidad nutricional de las dietas o ayudar al desarrollo de políticas alimentarias [33]. La EFSA ha introducido VDR para niños y embarazadas en sus últimas actualizaciones.

Diversos estudios reflejan que la alimentación durante el embarazo, la alimentación de los lactantes y los hábitos alimentarios durante la edad preescolar y adolescencia son factores determinantes sobre la salud en la edad adulta [3,8,21,31,32,34].

Se ha visto que existen muchos factores que influyen en la salud materno-fetal. Un ejemplo es el pinzamiento tardío del cordón umbilical (posterior a 1 minuto después del nacimiento) [8,32]. Esta acción se incluyó en las directrices de la OMS para mejorar los resultados en recién nacidos donde la anemia era prevalente. También se ha descrito que esta acción reduce el riesgo de muerte y mejora el estado nutricional en los primeros años [32].

La edad de las mujeres también influye, se ha visto como las menores de 18 años o mayores de 35 años, tienen un mayor riesgo de parto prematuro, dando a luz a bebés con bajo peso al nacer o de tamaño pequeño para la edad gestacional [8]. Pero es la alimentación materna la que más influye en el desarrollo fetal.

Previo al embarazo, un estado nutricional óptimo, sobre todo de micronutrientes como hierro, yodo o ácido fólico pueden prevenir malformaciones cardíacas y defectos del tubo neural [35]. Los requerimientos nutricionales maternos están aumentados y tanto las deficiencias como los excesos nutricionales pueden repercutir en los resultados del embarazo.

La nutrición materna tiene un gran impacto en el bebé, no solo por el intercambio de nutrientes a través de la placenta, sino que, también, desempeña un papel protector de diferentes enfermedades. Estudios recientes han investigado los roles de la alimentación durante el embarazo señalándola como una de las etapas más críticas en la prevención de riesgos de la niñez y la vida adulta [31,32].

Durante el embarazo la ingesta general de alimentos es importante ya que debe proporcionar la energía y los nutrientes necesarios para ayudar al crecimiento de órganos, músculos y huesos, así como para mantener la salud fisiológica y metabólica. Esto facilitará el parto a término de un bebé saludable de tamaño y composición corporal adecuada [8,21].

La situación ideal requiere comenzar el embarazo con un peso adecuado y con un buen estado nutricional. Por lo tanto, los requerimientos energéticos del embarazo son los necesarios para mantener la salud de la madre y a su vez, asegurar el crecimiento del feto, la placenta, los tejidos maternos asociados y el aumento de las reservas de sangre, líquido extracelular y grasa materna [8]. La cantidad deseable de peso a ganar durante el embarazo se estima de entre 10 a 12 kg. Existe una relación lineal entre el aumento de peso gestacional y el peso al nacer, la cual está influenciada por el IMC materno previo al embarazo [8].

Durante el desarrollo del feto y los primeros años de vida, la desnutrición, posiblemente debida a la inseguridad alimentaria, provoca cambios en la fisiología y el metabolismo que puede dar lugar a un menor crecimiento fetal, un aumento del riesgo de padecer enfermedades e incluso un aumento de la mortalidad [3,7,32].

Las tasas de desnutrición materno-infantil en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo son muy preocupantes. El bajo peso al nacer se relaciona con mayores riesgos de sufrir cardiopatías coronarias, accidentes cerebrovasculares, diabetes y obesidad [3,7,31,32]. Se ha visto como niñas que experimentaron un crecimiento fetal inadecuado, especialmente las que no lo compensaron durante la infancia, son más propensas a sufrir retraso del crecimiento en la edad adulta y dar a luz bebés con bajo peso al nacer, con lo que transmiten una nutrición deficiente junto con un mayor riesgo de enfermedades a la siguiente generación [8].

Las embarazadas deben controlar su ingesta energética y su peso ya que el sobrepeso o el aumento de peso excesivo durante el embarazo incrementa el riesgo de alto peso al nacer que, a su vez, está asociado a un mayor riesgo de sufrir sobrepeso y obesidad en etapas posteriores de la vida. Algunos estudios atribuyen estos efectos al funcionamiento de los órganos sensibles a la insulina, los cuales se ven comprometidos [31].

La obesidad materna también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales relativas a defectos del tubo neural, malformaciones congénitas y parto prematuro [31]. Las incidencias de hipertensión, diabetes gestacional y la necesidad de cesárea también son más altas mujeres obesas [8].

Si hablamos de alimentos concretos, y su relación con la salud, se ha visto como la ingesta excesiva de proteínas de origen animal se asocia con un mayor riesgo de obesidad en la descendencia. Mientras que el consumo materno de productos lácteos se asoció con diferencias en el peso al nacer o diferencias en la longitud fetal [21,32]. A pesar de ello, los alimentos de origen animal en las dietas maternas se consideran importantes para el crecimiento fetal óptimo ya que son necesarios para mantener la homeostasis de hierro y ácido fólico, especialmente durante el tercer trimestre del embarazo [21].

También existen recomendaciones sobre seguridad alimentaria y de consumo, como reducir el consumo de cafeína, evitar alimentos como pescados de gran tamaño, evitar alimentos crudos como lácteos, huevos, carnes, productos cárnicos, pescados o mariscos. No consumir embutidos curados si no presenta anticuerpos de toxoplasma o no consumir alcohol [35]. Además, es importante lavar y desinfectar frutas y hortalizas durante al menos 10 minutos o cocinar los alimentos por encima de 65°C [35].

Si hablamos de dietas o patrones dietéticos, la Dieta Mediterránea durante el período de gestación ha demostrado tener efectos beneficiosos, reportando presión arterial más baja durante la infancia [24,31]. La evidencia sugiere que las dietas vegetarianas balanceadas pueden apoyar el desarrollo fetal saludable, con la salvedad de las dietas veganas las cuales requerirán el apoyo de suplementos [21].

Las recomendaciones sobre suplementos maternos de micronutrientes están basadas en resultados de partos de embarazadas que han fortalecido su dieta con suplementos como hierro o ácido fólico [32].

Existe una baja cobertura por los servicios sanitarios en términos de suplementación durante el embarazo, sobretodo, de hierro, calcio y ácido fólico [32]. La OMS publicó nuevas directrices sobre atención prenatal que recomiendan suplementos de micronutrientes y suplementos de proteína para mujeres desnutridas. A su vez, también propone asesoramiento nutricional sobre alimentación y actividad física para salvaguardar la salud durante el embarazo en relación con la obesidad y la diabetes gestacional [32]. La suplementación post-parto también es importante, un ejemplo es la suplementación de zinc para prevenir la diarrea infantil [32].

Después del parto, la leche materna debe garantizar una nutrición óptima en el lactante, pero es la nutrición materna la principal responsable de la calidad de la leche [35]. Es por ello que se recomienda una dieta variada, rica en frutas y hortalizas, carnes y pescados durante la lactancia. También, el alcohol esta desaconsejado al igual que alimentos con cafeína o alimentos que puedan alterar y cambiar el sabor de la leche como pueden ser la cebolla, ajo, alcachofa, coliflor, cítricos o picantes. Además, hay que prestar atención si el bebé presenta sintomatología tras la ingesta de alérgenos o algunos aditivos como el aspartamo para evitar posibles complicaciones [35].

Muchos estudios demostraron los efectos beneficiosos de la lactancia materna para reducir el riesgo de enfermedades no transmisibles [7,8,21,31,32]. El contacto temprano piel con piel y el apoyo para el inicio de la lactancia dentro de la primera hora del nacimiento se incluyen en las nuevas recomendaciones de la OMS [32].

Las pautas globales y la mayoría de las regionales recomiendan que los recién nacidos, deben ser amamantados exclusivamente durante los primeros 6 meses de vida y continuar con la lactancia materna hasta al menos los 2 años de edad [21]. La lactancia materna aumenta la supervivencia de los recién nacidos, propicia un crecimiento saludable y el desarrollo cognitivo. Además, la lactancia materna se asocia con una reducción de los principales factores de riesgo de ECV así como de sobrepeso u obesidad en la edad adulta [8,21,31,32,34].

Se ha demostrado que la leche materna juega un papel protector contra la obesidad en comparación con la leche de fórmula. Esto puede deberse a diferencias en los componentes en cuanto a nutrientes y hormonas.

El contenido de proteína es mayor en la leche de fórmula que en la leche materna, mientras que la leche materna contiene la hormona leptina que no se encuentra en la leche de fórmula [8,31,32]. Diversos estudios encontraron una asociación entre el alto contenido de grasas y proteínas en las fórmulas lácteas y la alta secreción del factor de crecimiento de insulina tipo 1, que en consecuencia estimuló el aumento de peso. La ganancia de peso también se asocia a que la cantidad de leche de fórmula ingerida suele ser mayor que la leche materna. Finalmente, debido a la reducción del contenido de sodio en la leche materna, los lactantes amamantados tienen un menor riesgo de desarrollar hipertensión durante la vida adulta [8,31,32].

La promoción de la lactancia materna está incluida en las estrategias nacionales de muchos países, y son un objetivo clave de la FAO [3,7,34]. Además de la importancia de la lactancia durante los primeros meses de vida, lo cual propicia un crecimiento saludable, es necesaria una alimentación complementaria [3,7,34].

La promoción de la alimentación complementaria apropiada para la edad se basa en la guía emitida 2003 y actualizada en 2020 [34]. En la **tabla 2** podemos ver las principales recomendaciones.

**Tabla 2:** Principales recomendaciones sobre alimentación complementaria por edad

Edad	Recomendación sobre alimentación
<1h	Inicio temprano de la lactancia materna
0-5 meses	Exclusiva lactancia materna
6-8 meses	Introducción de sólidos, semisólidos o alimentos blandos
6-23 meses	Mínima diversidad de la dieta entre 5 y 8 grupos de alimentos
6-23 meses	Mínima frecuencia de las comidas 2-3 al día y tamaños apropiados al mes
12-23 meses	Continuación de lactancia materna

La dieta ha de ser variada ya que se ha demostrado que el consumo de al menos 5 grupos de alimentos diferentes se asocia a un menor riesgo de retraso en el crecimiento [21,34].

Frutas y hortalizas son componentes vitales de una dieta nutritiva y son una rica fuente de vitaminas, minerales, fibra dietética y compuestos antioxidantes. La temprana introducción de alimentos de origen animal (como huevos, carnes, pescado y lácteos) es importante, ya que son una buena fuente de proteínas de alta calidad y ácidos grasos esenciales. También son una fuente importante de micronutrientes clave, como el zinc, el hierro, la vitamina B12 y el calcio [34]. Durante este periodo se recomienda no dar alimentos muy dulces o salados para evitar que el bebé se acostumbre a sabores extremos [32,34].

Lo más importante durante el crecimiento es cubrir las demandas de energía puesto que es indicador de un desarrollo saludable [8]. Las necesidades energéticas para el crecimiento tienen 2 componentes principales, la primera es para sintetizar los tejidos y la segunda es crear depósitos en forma de grasa y proteína. Por ello, los primeros 3 meses de vida, el crecimiento supone alrededor del 35% del requerimiento total de energía y este porcentaje se va reduciendo progresivamente hasta los 12 meses [8]. Las recomendaciones dietéticas para bebés prematuros, pequeños para la edad gestacional y desnutridos deben de ser mayores. El retraso del crecimiento, puede proceder de la duración del embarazo, alteraciones metabólicas, fisiológicas y nutricionales durante el desarrollo intrauterino, infecciones antes y después del parto y desnutrición u obesidad por parte materna [7,8,31].

A partir de los 5 años la educación nutricional tiene grandes impactos en la nutrición infantil [3,8].

La preocupación sobre el posible desplazamiento de los alimentos locales, por alimentos ultraprocesados es alarmante, tanto que 27 países indicaron que al menos 2 de cada 10 estudiantes consumían comida rápida un mínimo de 3 veces por semana [3,4]. Entre un 10% y un 30% de los niños en edad escolar reportaban no comer ningún tipo de fruta y la cuarta parte señaló que no comía ninguna hortaliza. Además, todos los países señalaron que 1 de cada 5 estudiantes consumía refrescos al menos una vez al día [3,7]. Se estima que los alimentos ultraprocesados pueden suponer un 50% de las grasas saturadas y azúcares que ingieren niños y adolescentes [36].

Los centros educativos desempeñan un papel influyente al crear entornos que determinen opciones alimentarias más saludables y nutritivas, al tiempo que se imparte educación sobre alimentación. Las políticas también influyen en gran medida reduciendo las comunicaciones comerciales cerca de colegios o prohibiendo las máquinas de vending en ellos [3,7,32].

Una cierta cantidad de actividad física habitual es deseable a estas edades ya que junto con una buena nutrición, se asocia con un crecimiento adecuado y con un menor riesgo de obesidad [8].

Los adolescentes, son una población prioritaria para la acción nutricional. La OMS recomienda la suplementación de hierro especialmente en niñas entre 10 a 19 años, debido a las altas tasas de anemia. Las anemias pueden deberse a posibles deficiencias de hierro debido al rápido crecimiento combinado con las pérdidas menstruales [7,21].

Por otro lado, los estilos de vida sedentarios en estas poblaciones, están aumentando en la mayoría de las sociedades del mundo, principalmente debido al mayor acceso a tecnología como televisores, consolas, ordenadores y dispositivos móviles.

Los niños sedentarios a menudo comen cantidades de alimentos que superan sus requisitos energéticos y entran en un balance energético positivo, aumentando el riesgo al sobrepeso u obesidad [8].

Esto está generando aumento del sobrepeso y obesidad tanto en niños como en adolescentes por lo que es necesario acciones que promuevan no solo la alimentación saludable sino el aumento de la actividad física [3,7,8,10].

Para que estas medidas tengan efecto, es importante captar la atención de los adolescentes. Para ello, es necesario usar todas las herramientas disponibles, como actividades en los centros educativos y los sistemas de salud o mejorar el uso que se le da a los medios de comunicación y las tecnologías móviles [32].

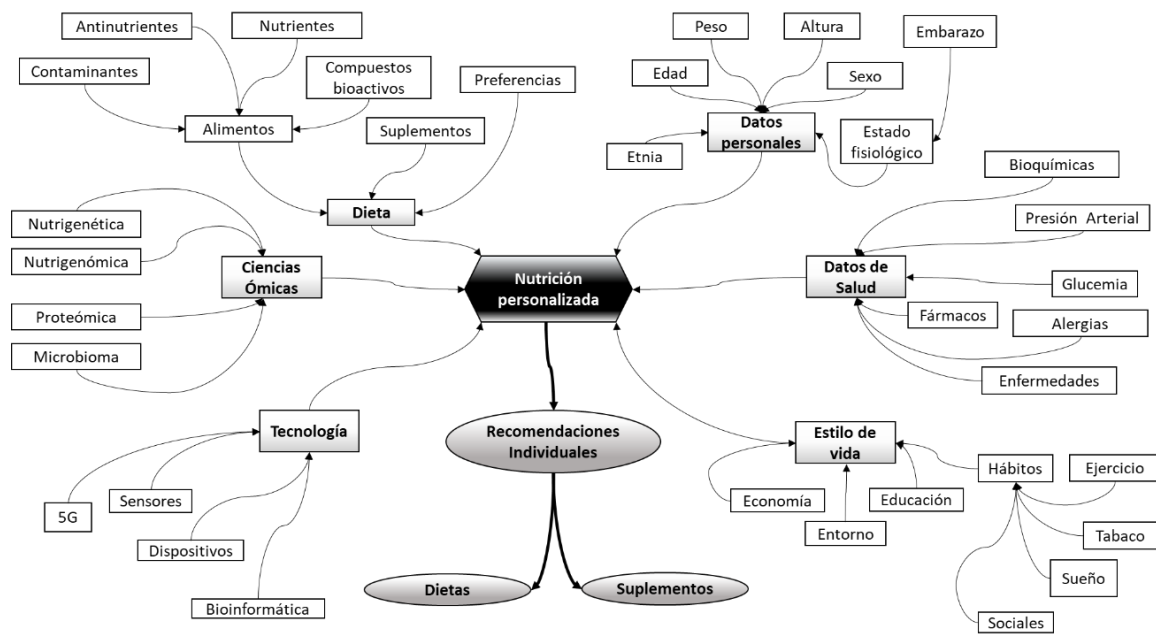


## 1.4. La era de la nutrición personalizada

Mantener una dieta sostenible y un estado nutricional adecuado en la actualidad es complicado. Las recomendaciones dietéticas existentes se basan en recomendaciones establecidas para grandes grupos de poblaciones saludables. Estas recomendaciones son generales dado que tienen en cuenta las necesidades promedio dentro de grupos modelos clasificados por edad, género y estilo de vida [6,28,37]. Dentro de cada grupo existe un espectro muy amplio de respuestas a los diferentes patrones dietéticos, dado que cada individuo presenta características diferentes [6,28].

Estas respuestas dietéticas heterogéneas de los individuos aumentan la necesidad de desarrollar una nutrición de precisión o personalizada (NP). En los últimos años, la ciencia de los alimentos y los avances tecnológicos han ayudado a analizar la ingesta de nutrientes y los comportamientos dietéticos a nivel individual para así comprender mejor las necesidades particulares de cada persona [31,37]. En la NP existen diferentes niveles de personalización, desde simples cuestionarios hasta suplementos personalizados. La NP implica muchos factores, representados en la **figura 6**, como la ingesta nutricional, la actividad física, las características individuales propias de cada persona, el asesoramiento nutricional, los productos y suplementos dietéticos, los biomarcadores de salud, el uso de tecnologías ómicas, como la genómica o estudios del microbioma [31,38]. La unión de todos estos factores ayuda a comprender mejor las interacciones que ocurren y permiten crear una guía nutricional personalizada para cada individuo.

Aunque la NP es todavía un fenómeno relativamente joven tiene un gran potencial para la prevención de enfermedades, especialmente cuando se combina con el poder y la accesibilidad de las nuevas tecnologías [38]. El uso de estas tecnologías tiene varias ventajas sobre los métodos convencionales, ya que a través de diferentes sensores, químicos, eléctricos o físicos, son capaces de controlar todas las variaciones y proporcionar una orientación en tiempo real de miles de factores como los niveles de glucosa, la intensidad de la actividad física, estimar tamaños de ración de alimentos o identifica compuestos del sudor [38].

**Figura 6:** Principales factores que intervienen en la nutrición personalizada

A este desarrollo tecnológico se le suma el desarrollo de la biología molecular. La biología molecular ha permitido comprender cómo los nutrientes regulan la respuesta metabólica [6,28]. De ahí surge la nutrigenómica, la cual estudia el mecanismo de acción de los nutrientes a nivel molecular y cómo regulan la expresión génica, la nutrigenética, que determina la respuesta de nutrientes en base a variantes genéticas o la proteómica [37]. Con base en los conceptos de la genómica nutricional se han diseñado estrategias nutricionales para abordar los trastornos metabólicos, asociados con diferentes enfermedades como la obesidad. Diversos estudios en gemelos han demostrado que la genética no es el único factor que afecta, lo que hizo que se incorporara un nuevo factor, la microbiota intestinal [31,37]. El término microbioma se refiere al genoma de la microbiota. Existen unas 1400 especies, que se clasifican en familias específicas, que incluyen principalmente *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, y *Actinobacteria*. Se ha demostrado que la disbiosis microbiana está relacionada con algunas enfermedades, como la obesidad y los trastornos autoinmunes [31,37].

Por tanto, las respuestas individuales basadas en las ciencias ómicas logran generar grandes conjuntos de datos con los cuales se pueden construir modelos correlativos multivariados, relacionando el estado metabólico y genético individual con sus hábitos dietéticos a largo plazo y su posible respuesta a una intervención dietética [37]. Con la bioinformática es posible acceder a la enorme cantidad de datos y procesarlos.

De esta manera, se pueden relacionar las ciencias ómicas y los factores nutricionales, transformar estos datos de forma integral y ponerlos a disposición del individuo, la industria, o las organizaciones correspondientes para aumentar la calidad de la dieta, el sabor o el valor nutricional de los alimentos [37]. Dichos modelos de respuestas metabólicas permiten construir hipótesis para combinaciones de nutrientes beneficiosas sobre el estado de salud. El diseño de dietas selectivas ya es visible como en nutrición deportiva o en el rendimiento militar donde también se usan formulaciones específicas y productos concretos centrados en potenciar ciertas características para su beneficio [6,28].

Es probable que en el futuro, se podrán dar consejos dietéticos más precisos según los diferentes riesgos individuales a padecer enfermedades [6,28]. Por ejemplo, el uso de compuestos bioactivos que se consideran antioxidantes pueden modificar el metabolismo de la glucosa y mejorar así la función de la microbiota intestinal [31]. El uso de Aplicaciones Móviles (APP) o wearables han ayudado a evaluar y seguir dietas a través de consejos saludables [37]. Por lo que el futuro de la nutrición pasa por la NP, capaz de fusionar los análisis tradicionales de la dieta y el estado nutricional con las ciencias ómicas, lo que permite definir mejor la respuesta individual a la dieta y un tratamiento personalizado para cada persona.

En este sentido, la UE está financiando nuevos proyectos centrados en la NP. Stance4Health (Tecnologías inteligentes para la nutrición personalizada y la participación del consumidor) o S4H, es un proyecto financiado por el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea, cuyo objetivo es evaluar los beneficios de un nuevo servicio de NP e inteligente en un gran estudio clínico con adultos sanos o con sobrepeso y niños con diferentes alergias [39].

Durante el proyecto se ha desarrollado una APP, la cual se conecta con una Base de Datos de Composición de Alimentos (FCDB), desarrollada en el propio marco del proyecto y que permite evaluar la ingesta de nutrientes [40]. Además, a través de diferentes estudios, se ha evaluado el efecto de los nutrientes y compuestos bioactivos sobre la microbiota intestinal [41,42]. Stance4Health por tanto podrá realizar recomendaciones nutricionales saludables que, a su vez, logren modular la microbiota intestinal.

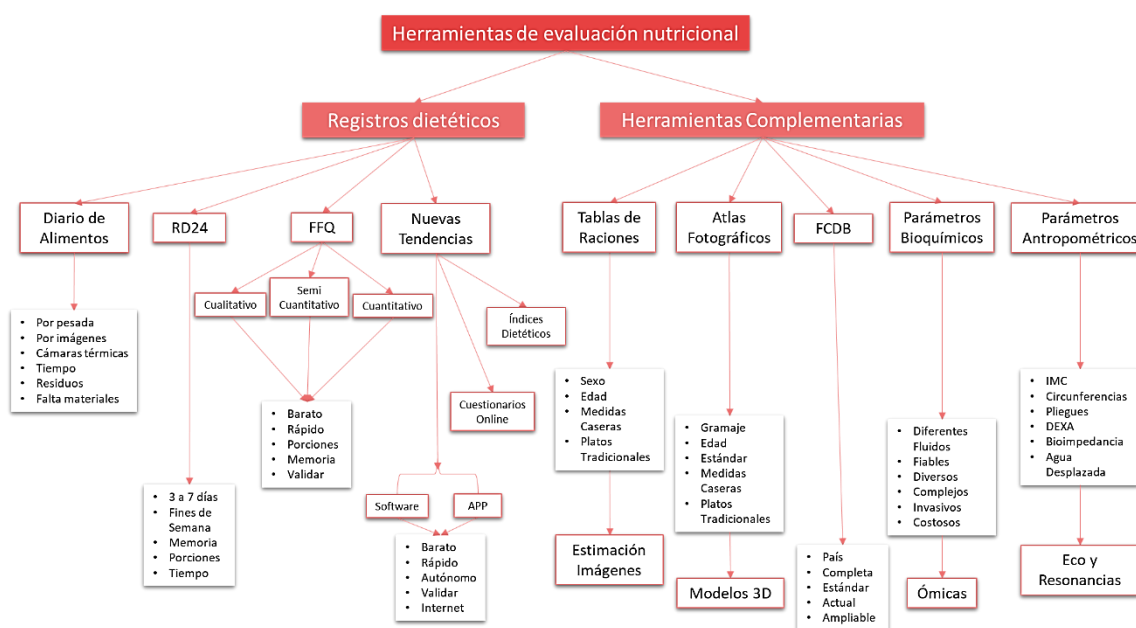
## 2. Herramientas para la evaluación nutricional

Son muchos los esfuerzos para poder estimar correctamente los valores nutricionales de los alimentos, los hábitos dietéticos o la ingesta de alimentos consumidos por la población. Medir la ingesta dietética es un gran desafío que puede estar sujeto a errores de medición tanto aleatorios como sistemáticos [43]. Una evaluación precisa de la ingesta dietética permite comprender los efectos de la dieta en la salud y de esta forma formular políticas de nutrición y recomendaciones dietéticas más concretas [43,44].

Por ello surge la necesidad de usar diferentes herramientas para poder estimar con mayor precisión el estado nutricional individual y de la población.

A lo largo de la historia se han recopilado datos de salud y nutrición a través de diferentes métodos, desde parámetros bioquímicos hasta registros dietéticos [28,43]. Los más utilizados son los registros dietéticos, como Cuestionarios de Frecuencia de Consumo de Alimentos (FFQ) o Recordatorios Dietéticos de 24 horas (RD24), siempre combinados con otras herramientas como tablas o Bases de Datos de Composición de Alimentos (FCDB). Estas herramientas son imprescindibles como apoyo a los registros dietéticos para interpretarlos correctamente. Estas herramientas están muy extendidas en intervenciones nutricionales y estudios epidemiológicos [36,40,45,46].

En la **figura 7**, se puede observar un resumen de las herramientas de evaluación nutricional que se utilizan en el ámbito de la investigación y de la epidemiología. Usualmente, por sí solas son capaces de proporcionar información relevante, pero es la unión de ellas las que permiten realizar una evaluación dietética completa y precisa.

**Figura 7:** Principales herramientas de evaluación nutricional

## 2.1. Herramientas de registro dietético

En el ámbito del registro dietético, existen diferentes herramientas. Cada una de ellas tienen sus ventajas y sus inconvenientes.

### 2.1.1. *Diario de alimentos o registro de alimentos*

Un registro de alimentos es un registro completo de todos los alimentos, bebidas y suplementos dietéticos que una persona consume dentro de un período de tiempo designado. Por lo general, se registran entre 4 a 14 días [43,44]. Esta herramienta se basa en el auto registro y se suele usar acompañada de balanzas para pesar el alimento antes y después del consumo, cámaras para hacer un registro fotográfico, cámaras térmicas o tecnología por infrarrojos, todo esto para estimar el tamaño de plato y de ración de alimento que se consume [43,44]. Este método tiene una mayor precisión en comparación con otros métodos de registro, pero es muy laborioso y costoso dado que se necesita mucho tiempo y mucha logística.

Durante el registro se le suele solicitar al encuestado que notifique no solo todo lo que consume sino también el residuo que no consume y esto genera un desgaste por parte del encuestado. Este tipo de registro no se suele usar en grandes estudios epidemiológicos pero en otros ámbitos, como entornos militares o deportistas de alto rendimiento, son muy útiles debido a las necesidades nutricionales específicas de estas poblaciones [44].

### 2.1.2. *Recordatorios o registros dietéticos de 24 horas*

Un Recordatorio o Registro Dietético de 24 horas (RD24) es un medio para evaluar la ingesta de alimentos de un individuo durante las 24 horas anteriores. Este registro recopila múltiples días de 24 horas, siendo días no consecutivos [43]. El más frecuente es el de 3 días de los cuales uno corresponde a un día de fin de semana. Según los estudios es el requisito mínimo para indicar la ingesta habitual de energía y macronutrientes debido a la gran variación diaria en las ingestas dietéticas [44]. Los RD24 pueden registrar la preparación de alimentos, el uso de condimentos así como el momento de la comida [43].

Los RD24 tradicionalmente han sido administrados por un entrevistador, pero también pueden ser auto administrados. Por norma general, está comprobado que el que lo realice un entrevistador ayuda a facilitar las respuestas y mejora la precisión de los datos [43,44]. Al igual que con el registro de alimentos, la motivación de los participantes disminuye con períodos más largos, lo que reduce la calidad de los datos [43].

Aunque este método es preciso, tiene algunas limitaciones que pueden influir en la ingesta, como la época del año, datos omitidos, errores en los tamaños de ración o que se basa principalmente en la memoria del encuestado. Todo esto, junto con que conlleva bastante tiempo su realización hace que sea complicado su uso en grandes muestras de población [43,44].

### 2.1.3. *Cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos*

Los cuestionarios de frecuencia de consumo (FFQ) evalúan la ingesta habitual durante un período de tiempo específico. Generalmente suelen ser periodos desde un mes hasta un año [43,47]. Estos registros pretenden evaluar con qué frecuencia una persona consume determinados alimentos y a menudo están clasificados por grupos de alimentos similares [48]. Los FFQ pueden ser cualitativos, semicuantitativos o cuantitativos. Los cualitativos no evalúan la cantidad de comida que se ingiere, solo la frecuencia. Los semicuantitativos presentan un tamaño de ración de los alimentos consumidos preestablecidas, además de evaluar la frecuencia. En los cuantitativos no solo se indica la frecuencia, sino el consumo real de esos los alimentos [43].

Los FFQ son una alternativa más rentable ya que es un método de auto registro y se emplea menos tiempo, por lo que es más rápido para el encuestado. Los FFQ se pueden crear o adaptar para medir una variedad de componentes dietéticos o para una población específica [43,47]. Han de demostrar su validez con otros métodos como son los marcadores bioquímicos de la ingesta dietética, que suele ser usado como método de referencia, con los RD24 o con ambos a la vez, que es lo que se conoce como validación por triada [49]. También, han de demostrar su reproducibilidad, bien comparándolo con distintas poblaciones de características similares o frente a la misma población en distintos tramos temporales [47,49]. Debido a que las respuestas del FFQ se basan en recuerdos de hábitos dietéticos anteriores, administrarlos a niños y ancianos puede ser particularmente problemático [47].

Los FFQ son métodos que presentan una menor precisión respecto a métodos más detallados; ya que se limita el número de los alimentos, puesto que están preestablecidos y en ocasiones pueden ser confusos de completar [43,47]. Los FFQ están destinados a evaluar la ingesta dietética general o un cambio en la ingesta a lo largo del tiempo y se suelen usar para investigaciones sobre epidemiología y enfermedades no transmisibles, así como en estudios centrados en grandes poblaciones como por ejemplo el Estudio Prospectivo Europeo sobre Nutrición y Cáncer (EPIC) que cuenta con uno de los FFQ más usado y validado [48–52].

#### 2.1.4. *Nuevas tendencias en el registro de consumo de alimentos*

Aunque no es novedoso, muchas veces se utilizan índices o scores para evaluar la calidad de la dieta, la adherencia a un patrón alimentario o el estado nutricional [26,53–55]. Estos índices, han servido para establecer patrones dietéticos saludables y ayudar a la prevención y a la mejora de los hábitos dietéticos. Es cierto que cada vez hay más índices, por lo que la elección entre unos u otros se establecerá en función de la finalidad del estudio, la viabilidad con los datos registrados, la complejidad o lo detallado que sea el índice [53].

Dentro de los más utilizados a nivel epidemiológico podemos encontrar:

- ◆ El Índice Inflamatorio de la Dieta (DII) evalúa la relación entre 45 parámetros, donde podemos encontrar energía, nutrientes como carbohidratos, proteínas, grasas, alcohol, fibra, colesterol, omega 3, omega 6, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, ácido fólico, hierro o zinc y alimentos como, ajo, cebolla o té, sobre 6 biomarcadores inflamatorios que están constituidos por IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva [54]. Este índice se ha mejorado teniendo en cuenta el gasto energético y se ha adaptado a otras poblaciones como a población infantil [56].
- ◆ La Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM), la cual se evalúa según las ingestas de diferentes grupos de alimentos típicamente consumidos en la cuenca mediterránea como son verduras, hortalizas, frutas, cereales, legumbres, pescado o aceite de oliva, dándole especial importancia al aceite de oliva virgen extra [26]. Actualmente, son muchos scores e índices que permiten ver la ADM y todos siguen las mismas premisas cambiando alimentos o puntuación [57].
- ◆ La Calidad de Antioxidantes en la Dieta (DAQS) se estima en función de la ingesta de selenio, zinc,  $\beta$ -caroteno, vitamina C y vitamina E, los cuales son considerados como antioxidantes dietéticos. Se evalúa como negativo si la ingesta de los mismos es menor de 2/3 de las ingestas de referencia para la población [55].



Con el avance de las tecnologías surgen nuevas tendencias para el registro dietético. Un claro ejemplo, es el uso de cuestionarios online. En general, los cuestionarios dietéticos se suelen realizar a través de cuestionarios de papel que posteriormente se registran por los investigadores en programas informáticos [58,59].

Internet ha permitido que tanto los encuestados como los investigadores obtengan beneficios de esta herramienta cuyas características son la inmediatez, la seguridad en la protección de los datos o su fácil disponibilidad y cada vez son más las investigaciones epidemiológicas que usan cuestionarios online [60,61].

Desde la pandemia, la cifra ha aumentado exponencialmente debido a los confinamientos de los distintos países. Los cuestionarios online se están utilizando para recopilar información sobre nutrición, comportamiento, independientemente de la edad o la condición social [60–62]. También se están utilizando para validar herramientas nutricionales o como método didáctico en educación nutricional [63,64].

No solo los cuestionarios online están siendo utilizados, si no que instrumentos basados en la web son desarrollados y validados como nuevas herramientas de evaluación dietética [65]. Las herramientas web normalmente se basan en RD24 o FFQ y ofrecen varias ventajas potenciales, como la autoadministración y un tiempo de finalización más corto, lo que se traduce a un ahorro económico y mayor adherencia [65].

Algunas pueden ser ASA-24, que permite que el participante responda las preguntas a su propio ritmo y es gratuito [43]; FETA que es un software de análisis del FFQ EPIC-Norfolk también gratuito [51]; o INTAKE 24 el cual introduce herramientas complementarias como medidas caseras o imágenes de raciones de alimentos [65].

Por último están surgiendo aplicaciones para móviles, las cuales han irrumpido en el mundo de la nutrición. Actualmente se calcula que hay unas 300.000 aplicaciones de salud para móviles, de las cuales unas 10.000 son sobre nutrición y dieta, y algunas de ellas son muy populares en términos de descargas de usuarios [58]. Algunas de estas APP se usan como registros dietéticos, para elaborar la lista de la compra, informar a los usuarios sobre calidad de los alimentos e incluso para intervenciones nutricionales [37–39,58].

Además, estas APP están arrojando muy buenos resultados, aumentando la adherencia a la dieta, aumentando el conocimiento de los consumidores sobre alimentación e incluso ayudando a la pérdida de peso [37,38,58,59]. Este desarrollo podría en un futuro, conducir a una evaluación dietética más estandarizada, personalizada y automatizada a nivel global [65].

## 2.2. Otras herramientas fundamentales

Los registros dietéticos necesitan ser complementados con otras herramientas como las FCDB, para poder estimar la ingesta de nutrientes, o atlas fotográficos de alimentos para corregir errores sistemáticos en la estimación de las raciones de estos.

### 2.2.1. *Tablas de tamaños de ración y atlas fotográficos de alimentos*

En todas las encuestas de consumo de alimentos, en las que no se pesan los alimentos, se deben aplicar estimaciones del tamaño de las porciones o raciones antes de poder calcular la ingesta de nutrientes. Esto puede ayudar a mitigar los errores sistemáticos de subregistro o sobrestimación [43].

Las tablas de tamaños de raciones de alimentos describen los pesos típicos de las raciones consumidas para una amplia gama de alimentos y bebidas en diferentes poblaciones [51,65,66]. Actualmente la más completa es la tabla irlandesa, la cual aporta información de un total de 545 alimentos, divididos por sexo y grupo de edad, niños, adolescentes y adultos [66].

Las tablas tienen una amplia gama de aplicaciones en la evaluación dietética y el etiquetado de los alimentos, y servirán como una referencia útil para comparar los datos futuros sobre el tamaño de las raciones o entre poblaciones de otros países [66,67].

Normalmente, se utilizan varios métodos visuales diferentes para ayudar a reducir el error en la estimación del consumo de alimentos, por ejemplo: el uso de medidas domésticas, donde se usaban objetos comunes, como dados o pelotas, para relacionar su tamaño con las raciones consumidas [68]. También se han usado figuras sintéticas idénticas a los alimentos. Estos modelos tenían limitaciones como el alto precio, el transporte y la cantidad de alimentos modelados [69]. Actualmente la tecnología de impresión 3D ha abaratado el coste del uso de modelos tridimensionales para estimar el tamaño de ración [67].

Otra herramienta para la estimación del tamaño de los alimentos es el uso de imágenes de raciones de alimentos a través de fotos estandarizadas. El uso de imágenes reales de raciones de alimentos constituye una herramienta útil y altamente eficaz para ayudar a medir la cantidad de alimentos consumidos. Es un método barato y portátil, además, está ampliamente considerado como una buena herramienta de apoyo a la estimación del tamaño de los alimentos [67–69].

Estas imágenes se agrupan en los denominados atlas fotográficos de alimentos. Estos atlas muestran el tamaño de las raciones que se consumen comúnmente a través de imágenes de alimentos y medidas caseras [69]. Aunque hay varios atlas de alimentos disponibles para diferentes países, se recomienda usar el propio de cada país y tener en cuenta los tramos de edad. Esto se debe a que a diferentes edades se consumen raciones diferentes y que el atlas debe tener en cuenta los alimentos comercializados, platos tradicionales y las preferencias de los sujetos [66,68,69]. Algunos estudios recomiendan estudiar los platos tradicionales al margen de estos atlas [66,68,69]. A pesar de esto, vivimos en un mundo globalizado y algunos atlas son tan completos que podrían usarse en diferentes contextos. En este sentido, uno de los más completos y de libre acceso es el atlas de alimentos de Abu Dhabi [69].

Actualmente, gracias a las nuevas tecnologías, se están mejorando las estimaciones de las raciones de alimentos. Un ejemplo, es el reconocimiento de imágenes unido a técnicas bioinformáticas, que son capaces de hacer estimaciones precisas [37,44]. Otros ejemplos pueden ser la tecnología de infrarrojos o las cámaras térmicas, que están evolucionando rápidamente [44].

## 2.2.2. Tablas y bases de datos de composición de alimentos

Los datos de composición de alimentos describen el contenido en términos de energía, macronutrientes y micronutrientes, así como otros compuestos como fitoquímicos, antinutrientes, compuestos bioactivos o compuestos tóxicos [40].

En general, los datos de composición de alimentos se publican a través de tablas o bases de datos de composición de alimentos. Las FCDB proporciona datos de alimentos y bebidas consumidos por la mayor parte de la población del país de origen, pero además han de tener en cuenta el cambio de preferencias de los consumidores, los productos procesados o nuevos alimentos [70,71].

Los datos de las FCDB pueden proceder de: datos analíticos, publicaciones científicas o importados de otras FCDB [45]. La composición de los alimentos puede verse influenciada por diferentes factores como el suelo, la estacionalidad, el clima o el tipo de cosecha entre otros [40,45]. Las FCDB son una herramienta esencial en muchos ámbitos, desde epidemiología nutricional hasta la industria alimentaria, tal y como se muestra en la **figura 8** [40].

**Figura 8:** Principales ámbitos de utilización de las FCDB



Normalmente las FCDB tiene datos de alimentos frescos, mientras que la información sobre alimentos procesados, recetas o alimentos enriquecidos suele estar ausente [45,71,72]. Pero existen muchos más problemas a la hora de usar las FCDB como por ejemplo, la estandarización de los alimentos y nutrientes, la ausencia de datos o la falta de actualización de las FCDB [70]. Es por ello que la FAO ha creado guías y cursos para ayudar a los países a elaborar y mejorar sus FCDB [45]. Actualmente, un número creciente de países está actualizando su FCDB, por ejemplo, la tabla de composición de alimentos de Reino Unido o la de Dinamarca [40].

En la **tabla 3**, podemos ver 82 FCDB a nivel mundial con su último año de actualización, el formato en el que está disponible y el número tanto de alimentos como de elementos que incluyen.

**Tabla 3:** Lista mundial de FCDB

Nombre de la FCDB	País	Formato	Actualizada	Nº Alimentos	Nº Ítems
German nutrient database: BLS	Alemania	Web	2014	937	143
Food composition table for Armenia	Armenia	PDF	2010	197	35
Frida fooddata	Dinamarca	Excel	2019	1186	198
Slovak food composition data bank	Eslovaquia	Web	2013	1430	55
Martín Peña modificado por i-Diet	España	Excel	2019	734	70
BEDCA 2.0	España	Web	2015	950	34
Tabla de composición de alimentos - Novartis	España	PDF	2005	379	39
NUTRIFEN - Fundación española	España	Web	2021	50000	44
Tablas de composición del CESNID	España	PDF	2004	800	33
Estonian food composition database Nutridata	Estonia	Web	2019	3300	60
Fineli fooddatabase	Finlandia	Web	2019	4232	74
ANSES-CIQUAL food composition table	Francia	Excel	2017	2807	61
Composition tables of foods and Greek dishes	Grecia	Web/Ex	2007	300	27
The Icelandic food composition database	Islandia	Web	2019	972	52
Faroese food composition tables	Islas Feroe	PDF	1995	128	19
Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici in Italia	Italia	Excel	2015	978	90
Norwegian food composition table (FCT)	Noruega	Web	2019	1771	56
Dutch food composition database (NEVO)	Países Bajos	Excel	2019	2152	133
Tabela composição de alimentos	Portugal	Excel	2018	1146	40
McCance and Widdowson's 'composition of foods	Reino Unido	Excel	2019	2910	190
Czech food composition database	Rep. Checa	Web	2019	934	104
Swedish food database	Suecia	Excel	2020	2160	59
Swiss food composition database	Suiza	Excel	2019	1018	60

## INTRODUCCIÓN

Canadian nutrient file (CNF)	Canadá	Excel	2015	5690	150
Food and nutrient database for dietary studies (FNDDS)	Estados Unidos	Excel	2019	8690	65
Harvard T.H. Chan school of public health - food composition table	Estados Unidos	Excel	2015	620	182
Tabla de composición de alimentos de Centroamérica	Centroamérica	PDF	2007	1300	30
Tabla de composición de alimentos universidad nacional de Luján	Argentina	Excel	2010	426	24
TACO – Tabela brasileira de composição	Brasil	Excel	2011	597	54
Tabela brasileira de composição de alimentos	Brasil	Web	2019	3500	36
Tabla chilena de composición de alimentos	Chile	PDF	1990	435	16
La tabla de composición de alimentos colombianos (TCAC)	Colombia	PDF	2018	773	29
Tablas de composición de alimentos de C. Rica	Costa Rica	PDF	2006	220	68
Tabla de composición de alimentos Ecuador	Ecuador	PDF	2018	129	18
Tablas de composición de alimentos, por país de américa latina	Latinoamérica	Excel	2010	6187	26
Tablas de composición de alimentos y productos alimenticios mexicanos	México	PDF	2015	1779	44
Tablas peruanas de composición de alimentos	Perú	Excel	2008	655	22
Tabla de composición de alimentos de Uruguay	Uruguay	PDF	2002	400	23
Tabla de composición de alimentos de Venezuela	Venezuela	Excel	2001	624	24
AUSNUT Australian food nutrient database	Australia	Excel	2017	1534	178
The Pacific Islands food composition tables	Islas del Pacífico	PDF	2004	1150	22
New Zealand food composition tables	Nueva Zelanda	Excel	2019	1187	38
Food composition table for Bahrain	Bareín	PDF	2011	230	34
Cyprus food composition tables	Chipre	PDF	2013	142	21
Moroccan food composition tables	Marruecos	Excel	2020	601	39
Food composition table for Near East	Oriente Medio	Web	1982	848	58
Food composition table for Pakistan	Pakistán	PDF	2001	198	23
Turkish food composition database	Turquía	Web	2014	645	106
Food composition table use in Africa	África	Web	1968	1624	17
Table de composition des aliments consommés au Burkina Faso	Burkina Faso	PDF	2005	188	15
Food composition database West Africa	Este de África	Excel	2012	472	28
Expanded food composition table for use in Ethiopia	Etiopía	PDF	1981	328	17
Food composition table for use in the Gambia	Gambia	PDF	2011	463	16
Kenya food composition tables	Kenia	PDF	2018	664	157
Food composition table Lesotho	Lesoto	Excel	2006	283	37
Food composition tables for Mozambique	Mozambique	PDF	2011	204	35
Nigeria food database	Nigeria	Excel	2008	281	29
South African food data system -SAFOODS -	Sudáfrica	Web	2019	1741	5
Tanzania food composition tables	Tanzania	PDF	2008	400	47
A food composition table for Central and Eastern Uganda	Uganda	Excel	2012	727	26

Table for Western Africa	África	Excel	2019	1055	54
Nutritive value of foods of Zimbabwe	Zimbabwe	PDF	1989	135	18
ASEAN food composition database	Asia	PDF	2014	700	21
Food composition table for Bangladesh	Bangladesh	PDF	2013	381	75
China food composition	China	PDF	2002	1506	54
Nutrition diet consultation system	China	Web	2016	1128	24
East Asian food composition table	Este Asia	Excel	1972	1629	65
Indian food composition tables	India	PDF	2017	528	160
Standards tables of food composition in Japan	Japón	Excel	2016	2218	52
Korean food composition table	Corea	Web/PDF	2016	2757	128
Malaysian food composition database	Malasia	Web	2014	1506	86
Food composition table for Nepal	Nepal	PDF	2012	627	17
Nutrient composition of foods	Singapur	Web	2011	3718	49
BFN Project - Food composition tables	Sri Lanka	Excel	2020	361	23
Food composition tables SMILING	Asia	Excel	2013	708	25
Thai food composition database	Tailandia	Web	2015	1700	28
Vietnamese food composition table	Vietnam	PDF	2007	526	86
Base de datos FAO/INFOODS de composición de alimentos para la biodiversidad Versión 4.0	FAO	Excel	2017	7953	490
Base de datos analíticos FAO/INFOODS de composición de los alimentos Versión 2.0	FAO	Excel	2017	2953	328
FoodB	Mundial	Web/Ex	2017	797	2442
FCDB S4H	Mundial	Web/Ex	2021	2648	880

Una de la más utilizada y más completas a nivel mundial es la del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos la cual, además, tiene compuestos bioactivos. Otra de las más completas en cuestión de biodiversidad es la de la FAO [45].

Sin embargo, un número cada vez mayor de FCDB están introduciendo tantos nutrientes y compuestos bioactivos como sea posible. A día de hoy FoodB es una de las que integran mayor cantidad de compuestos diferentes [40]. Pero cada FCDB es distinta, por ello y para que los datos sean comparables, organizaciones como FAO/INFOODS o Eurofir coordinan actividades a nivel internacional en cuestión de recopilación y unificación de FCDB [45,72].

Para ello es necesario usar la misma terminología. En este aspecto encontramos LanguaL™, siendo la ontología más utilizada y la FoodEx2 desarrollada por la EFSA [73,74]. En Europa, esta unificación de FCDB permitió el desarrollo de grandes estudios nutricionales multicéntricos. Por ejemplo, el estudio EPIC o más recientemente S4H [39,46].

### 2.2.3. *Parámetros sobre la composición corporal*

Desde hace muchos años la evaluación de composición corporal o antropometría es uno de los métodos más utilizados para la evaluación del estado nutricional. Con estas medidas se pueden determinar si un sujeto está desnutrido, tiene obesidad o predecir el posible riesgo de padecer ECV [75,76].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dado pautas para la correcta evaluación antropométrica en diferentes edades. Desde el crecimiento fetal, hasta la vejez se han dado valores y consejos específicos de manera global, resaltando las diferencias existentes por género [76].

Asociaciones como la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría también llamada ISAK establecen cursos de formación para estandarizar estas medidas y que puedan ayudar a ver posibles correlaciones con el estado de salud, la nutrición y el bienestar social [75,76]. El peso, la talla, el índice de Masa Corporal (IMC), la circunferencia de cintura y de cadera, la circunferencia del brazo medio, junto con los pliegues cutáneos subescapular y tricipital son los parámetros más utilizados [75,76].

Relacionar varias de estas medidas pueden generar información adicional como es el caso de la circunferencia de la cintura relacionada con la circunferencia de la cadera para determinar los riesgos asociados con la adiposidad central, o el conjunto de pliegues y circunferencias para estimar el porcentaje de masa grasa y masa muscular e incluso estimar el somatotipo [75,76]. Estadiómetros, básculas o plicómetros son algunas de las herramientas utilizadas para realizar las mediciones [77]. A estos datos se le suman diferentes scores, índices y cribados nutricionales que pueden permitir detectar por ejemplo una desnutrición severa en el ámbito clínico.

Con el avance de las tecnologías surgen nuevas técnicas como la absorciometría dual de rayos X o también llamada DEXA. Este método evalúa la densidad ósea y puede estimar la masa grasa [75]. Otra técnica que cada vez es más utilizada es la impedancia bioeléctrica.



Esta técnica consiste en medir el tiempo que tarda una corriente eléctrica en atravesar el cuerpo y con esa información puede predecir el agua corporal total y la masa muscular. La ventaja, es que son dispositivos más pequeños y portátiles pudiendo llegar a encontrarse como wearables [37,38,75]. Técnicas como la resonancia magnética nuclear, la ecografía de ultrasonido o el agua doblemente etiquetada o agua desplazada también son utilizadas para estimar la composición corporal [43,75].

#### 2.2.4. *Parámetros bioquímicos*

Los parámetros bioquímicos se pueden obtener de muchos tejidos desde sangre y orina hasta saliva, sudor y heces. Estos metabolitos se correlacionan con la ingesta dietética, pero no reflejan únicamente la ingesta sino, la absorción, el metabolismo, el almacenamiento y la excreción de estos nutrientes [43,49].

En nutrición se utilizan una amplia variedad de indicadores que permiten ver el estado nutricional y ver su progreso. Los indicadores más utilizados son la prealbúmina, la albúmina, la creatinina urinaria, la hemoglobina y el balance de nitrógeno [49,77,78]. Aunque también se suelen analizar, urea sérica, recuento total de linfocitos, fibronectina plasmática, leptina sérica, hormonas del crecimiento y hormonas tiroideas, complejo mitocondrial de células mononucleares, glicoproteína ácida  $\alpha$ -1 o antitripsina sérica A [49,77,78]. Muchas veces se utilizan marcadores específicos, un ejemplo pueden ser los marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  y proteína C reactiva [49,78]. En otras ocasiones son los propios nutrientes los usados como biomarcadores como aminoácidos séricos, la glucosa en sangre, algunas vitaminas como vitamina D y vitamina A o minerales como hierro, sodio, potasio, calcio, fósforo, yodo y zinc [77,78].

Las técnicas en la detección de estos metabolitos son muy diversas. Entre ellas podemos encontrar, determinación mediante inmunoensayo, cromatografía líquida de alta resolución, la espectrometría de absorción atómica o quimioluminiscencia [77]. Actualmente con el avance de las ciencias ómicas, prácticamente se puede analizar cualquier compuesto, como compuestos antioxidantes, metabolitos secundarios o contaminantes [49,77,78].

### 3. Contaminantes en los alimentos

La seguridad alimentaria, debe de garantizar la disponibilidad de los alimentos, pero también que los alimentos sean inocuos. Para ello los alimentos deben estar libres de cualquier agente patógeno como bacterias, virus o parásitos y de cualquier contaminante, como pesticidas, micro-plásticos, metales pesados o contaminantes procedentes del procesado térmico [6,15].

Los ODS identifican el cambio climático como un punto crucial en la seguridad alimentaria. El impacto ambiental no solo influye en la disponibilidad de alimentos por culpa de sequías o inundaciones sino que, se ha visto que, es posible que se aumente el crecimiento de micotoxinas en los alimentos, aumenten los residuos de pesticidas y los patógenos en los mismos [79]. La desconfianza ha crecido con las sucesivas crisis alimentarias como la crisis de las vacas locas, la peste porcina, el mercurio en pescados de gran tamaño o la salmonelosis [9].

Estos factores exponen con claridad los límites del sistema alimentario y sus disfunciones. Las nuevas tecnologías también tienen cabida en la preocupación de los consumidores, alimentos transgénicos o los residuos plásticos en alimentos son los más destacados [9].

El futuro de la seguridad alimentaria es incierto ya que se espera que los factores ambientales cambiantes introduzcan nuevos desafíos, el claro ejemplo es el aumento de las advertencias de brotes de patógenos en alimentos, notificados a nivel de la UE, por el Sistema de Alerta Rápida para Alimentos y Piensos (RASFF) [80]. Las alertas sobre inocuidad de los alimentos se recopilan las 24 horas del día y se almacenan en bases de datos en línea como RASFF, para garantizar que las notificaciones urgentes se envíen, reciban y respondan de manera colectiva y eficiente.

En el área de la salud humana y la evaluación de riesgos, se identifican muchos desafíos como ir más allá de los datos toxicológicos en animales tradicionales. Para ello el uso de las nuevas tecnologías y el Big data han hecho que evolucionen los métodos de evaluación a la exposición [79,81].

Organizaciones como la FAO, la OMS o la EFSA están desarrollando bases de datos y herramientas para ayudar a la evaluación de la exposición dietética de los diferentes contaminantes sobre la población mundial [79,81]. La base de datos de la OMS denominada GEMS/food contiene 7 millones de datos de contaminantes alimentarios y sus niveles de exposición [79,82]. FAO/OMS fundó un Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios denominados (JECFA), que se encarga de evaluar los aditivos, coadyuvantes, aromatizantes, contaminantes y toxinas naturales. También cuentan con una fuente de datos de la reunión conjunta sobre Residuos de Plaguicidas denominada (JMPR) [79].

Por otro lado, la EFSA ha estado recopilado datos relacionados con la seguridad alimentaria desde 2015 de toda la UE para evaluar, monitorear las tendencias y elaborar medidas de gestión de riesgos. La EFSA ha producido evaluaciones de riesgo para más de 5500 sustancias y unas 2200 opiniones científicas [79–81].

Según la EFSA la evaluación de riesgos se ha definido como un proceso científico que consta de 4 pasos, identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo.

La identificación de peligros y la caracterización de peligros tienen como objetivo determinar niveles seguros de exposición para productos o contaminantes para proteger la salud humana, la salud animal, las especies ambientales relevantes o todo el ecosistema [79–81]. OpenFoodTox es una base de datos que proporciona información sobre la caracterización de la sustancia y los valores de referencia ayudando a la identificación y caracterización de peligros para la salud humana [81]. Pero la EFSA también cuenta con dos herramientas para proporcionar una evaluación simplificada del riesgo de contaminantes químicos en los alimentos denominada (RACE) o la exposición del consumidor a aditivos denominada (FASE) [80].

Organismos independientes, principalmente centros de investigación y universidades, también han elaborado sus propias bases de datos. Un ejemplo puede ser la base de datos T3DB, el cual es un recurso bioinformático con más de 3.678 toxinas [83]; o las desarrolladas por la Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria, Ambiental y Ocupacional (ANSES) o por la Universidad Técnica de Dresde [84].

Existen un gran número de contaminantes procedentes de alimentos [85–88]. En la **tabla 4** se presenta un resumen separado por grupos de contaminantes.

**Tabla 4:** Clasificación de contaminantes procedentes de alimentos

<b>Biológicos</b>	<b>Virus</b>	<i>Norovirus</i> , Hepatitis A, Hepatitis E, <i>Rotavirus</i> , <i>Calicivirus</i>
	<b>Bacterias</b>	<i>Vibrio</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Cronobacter sakazakii</i> , <i>Shigella</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
	<b>Parásitos</b>	<i>Trichinella</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>Anisakis</i>
	<b>Priones</b>	vCJD, EEB, Scrapie, CWD, TME, FSE
	<b>Micotoxinas</b>	Ocratoxina A, Patulina, Deoxynivalenol, Nivalenol, T-2, HT-2, Zearalenona, Citrinina, Fumonisina, Aflatoxinas B1, G1
	<b>Toxinas acuáticas</b>	Tetrodotoxina, Ciguatera, PSP, DSP, ASP, AZP
	<b>Toxinas naturales</b>	Glicoalcaloides como Solaninas y Chaconina, Alcaloides de pirrolizidina, Muscimol, Muscarina, Ácido cianhídrico, Grayanotoxinas
	<b>Toxinas bacterianas</b>	Toxinas de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium botulinum</i> y <i>Bacilo cereus</i>
	<b>Otras toxinas</b>	Glucósidos cianogénicos como fitotoxinas, Furocumarinas, Lectinas
<b>Químicos</b>	<b>Plaguicida y productos fitosanitarios</b>	Glifosato, Nitratos, Percloratos, Arsenicales, Carbamatos, Derivados de cumarina, Derivados de urea, Dinitrocompuestos, Organoclorados, Organofosforados, Piretroides, Tiocarbamatos, Triazinas
	<b>Residuos de medicamentos de uso veterinario</b>	Tireostáticos, Beta-agonistas (como el clenbuterol), Anabolizantes como los esteroides, Sustancias hormonales, Cloranfenicol, Nitrofuranos
	<b>Contaminantes orgánicos persistentes</b>	Dioxinas, Policlorodibenzofuranos, Furanos, Perfluoroalquiladas, Retardantes de llama bromados como Bifenilos polibromado, parafinas cloradas
	<b>Material en contacto con los alimentos</b>	Perfluorovinil, Vinilpirrolidona, Hexametildisilazano, Ftalatos, Bisfenol A, Poliamida, Celulosa regenerada, Microplásticos, Nanoplásticos, Melamina
	<b>Disruptores endocrinos</b>	Estradiol-17 $\beta$ , Acetato de melengestrol, Progesterona, PFOS, Alquilfenoles
	<b>Ingredientes tecnológicos</b>	Poliolios, Acesulfame K, Sulfitos, Nitritos, Etilcarbamato, Invertasa, Lisozima, Ureasa, Betaglucanasa, Acetato de etilo, Anhídrido carbónico, Aromas
	<b>Metales pesados</b>	Cadmio, Aluminio, Mercurio inorgánico, Metilmercurio, Plomo, Arsénico inorgánico, Cobalto, Níquel, Estaño
	<b>Alérgenos y especiales</b>	Prolaminas, Cupinas, LTP, Profilinas, Caseínas, Albuminas, Fenilalanina, Cafeína, Etanol, Fructosa, Lactosa, Gluten
	<b>Compuestos térmicos</b>	Acrilamida, Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, HMF, 3-monocloropropano-1,2-diol, Quinoxalina, Acetaldehído, Propanal, Benceno

La evaluación de riesgos relacionada con estos contaminantes generalmente se realiza calculando las exposiciones dietéticas y comparando estas exposiciones con los valores de referencia toxicológicos [89,90]. Estos valores son establecidos por agencias internacionales como el comité FAO/OMS o la EFSA con el fin de proteger a la población más sensibles y vulnerables, como mujeres embarazadas y niños.

Conocer la exposición de las mujeres durante el embarazo es crucial para poder predecir cómo podría afectar la salud de sus hijos [89]. Los niños por su parte, son más vulnerables por sus características fisiológicas [90].

Se puede hacer una estimación de esta exposición utilizando los estudios de dieta total ofrecido por estas organizaciones. Sin embargo, los cambios en la dieta según el estado fisiológico como el embarazo o infancia, o los cambios según el entorno como la variedad o la disponibilidad de los alimentos, también podrían variar [89]. Por lo tanto, parece importante estudiar con precisión la ingesta de alimentos de manera precisa para evaluar mejor la exposición dietética a contaminantes. En este sentido, son los contaminantes procedentes de la conservación y el procesado de los alimentos, los que actualmente pueden estar siendo más consumidos, debido al gran cambio en las tendencias de consumo hacia una mayor alimentación de productos ultraprocesados [4,36,90].

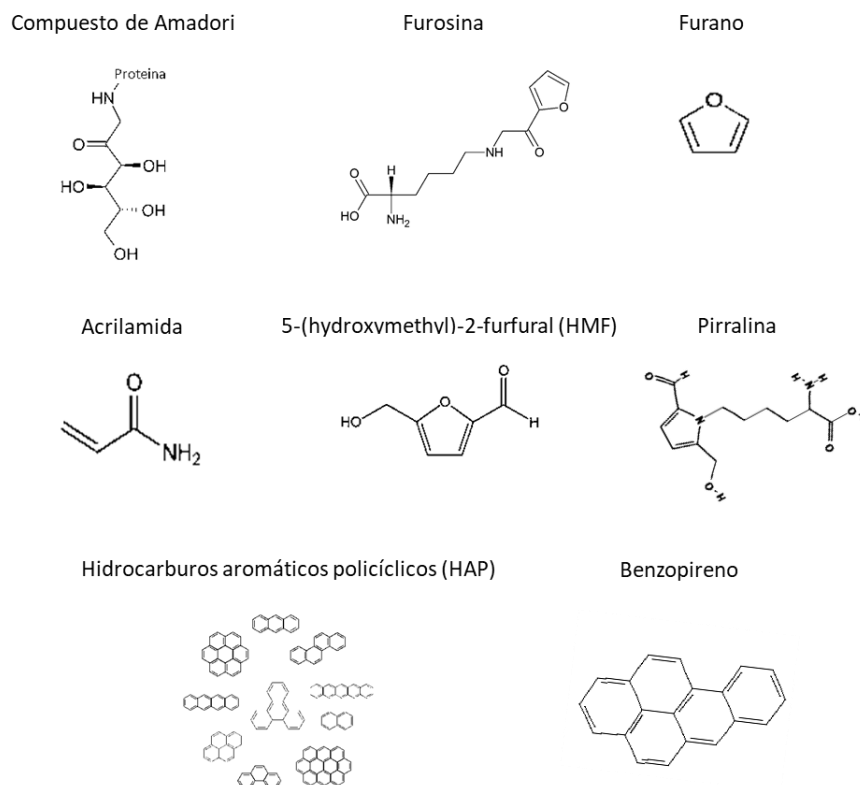
### 3.1. Contaminantes generados por procesado térmico de los alimentos

El procesado térmico se produce entorno a más del 80% en los alimentos consumidos siendo el método más extendido para el procesado de alimentos en la industria o en el hogar [91]. Durante el procesado térmico de los alimentos, como horneado o fritura, ocurren un conjunto complejo de reacciones químicas y bioquímicas que modifican las propiedades organolépticas y nutricionales de los alimentos [92]. En algunos casos, son el almidón y los azúcares no reductores, como la sacarosa, los principales componentes de este proceso ya que pueden hidrolizarse para formar azúcares reductores, lo que promueve el pardeamiento no enzimático [93]. Durante este proceso, pueden suceder diferentes reacciones como las reacciones de Maillard, la degradación del ácido ascórbico o las reacciones de caramelización [92–94]. Pero también pueden ocurrir reacciones de polimerización, formando nuevos polímeros a través de reacciones de transglicosilación no enzimáticas [93].

Durante estas reacciones no todos los compuestos que se generan son tóxicos, un ejemplo es el caso de las melanoidinas. También son compuestos derivados del procesado térmico de los alimentos, más concretamente durante la etapa final de las reacciones de Maillard. Estos compuestos están caracterizados por sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas [93,95].

Otros métodos de procesado como secado o el ahumado también son capaces de generar estos contaminantes [96]. Estos contaminantes se producen en mayor o menor medida según diferentes factores como el tipo de sustrato, la temperatura, pH o actividad de agua [93]. Para evitar los fenómenos y mitigar la aparición de estos compuestos, existen casos en que modificando parámetros como la actividad de agua, la temperatura o el pH se pueden generar más compuestos volátiles y reducir por tanto las concentraciones de estos contaminantes [97]. En la **figura 9** se pueden observar los principales contaminantes derivados del procesado térmico de los alimentos. Entre ellos encontramos: 5-Hydroxymethyl-2-Furfural (HMF), pirralina, compuestos de Amadori, furosina, acrilamida, furano e Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP), entre los que destaca el Benzopireno.

**Figura 9:** Principales contaminantes derivados del procesado térmico



### 3.1.1. *Compuestos de Amadori*

Los compuestos de Amadori, como la N-fructosilisina, son los primeros productos que se forman en las etapas más tempranas de la reacción de Maillard durante el procesado de los alimentos [98–100]. Los compuestos de Amadori pueden degradarse durante las reacciones posteriores para formar compuestos de dicarbonilo. Se ha visto como un 36% de estos compuestos se transforman en furosina [92,98].

Estos compuestos suelen ser los precursores de numerosos productos que son responsables de la formación de sabores, aromas y polímeros marrones característicos. Además, se suelen usar como buenos indicadores del procesado térmico [100]. Se encuentran en la mayoría de los alimentos, pero son cereales, tubérculos y lácteos donde más compuestos se han detectado. Incluso, se ha visto como platos ricos en almidón tenían mayor concentración de estos compuestos [98,100]. Se estima que la ingesta va de unos 102 mg/día hasta 1200 mg/día [98,99].

Los compuestos de Amadori se detectaron en plasma humano sano y la variación de su contenido podría reflejar los estilos de vida de las personas, incluido el consumo de carbohidratos, grasas o alcohol [100]. Su relevancia a nivel toxicológico radica en que pueden conducir al desarrollo de sustancias potencialmente tóxicas. En otros casos pueden dar lugar a compuestos antioxidantes [100].

Estos compuestos no se excretan completamente en orina por lo que se piensa que sufren una degradación en el intestino o el plasma a metabolitos aún desconocidos [99]. Existen numerosas estrategias basadas en la reducción de la temperatura o del tiempo de procesado térmico, lo cual puede minimizar las degradaciones de los compuestos. Es la técnica de irradiación con microondas una de las más destacadas para mitigar estos compuestos [99].

### 3.1.2. *Furosina*

La furosina es un aminoácido generado durante la hidrólisis ácida de los compuestos de Amadori, que se forma en la etapa inicial de la reacción de Maillard una vez formada la base de Schiff [92,93].

La furosina se ha considerado como un buen indicador del grado de daño térmico durante los pasos iniciales de la reacción de Maillard. Además, es una medida indirecta de la lisina disponible en el alimento ya que suele ser el aminoácido limitante. Esto puede ayudar a establecer las condiciones de fabricación y nuevas estrategias para la reducción de este contaminante [93,101]. También se ha observado un efecto sobre la formación de furosina tras la adición de especias como clavo, pimienta de Jamaica y vainilla [102].

La furosina se puede encontrar en alimentos como la leche de fórmula, la leche UHT, cereales y otros alimentos proteicos. Aunque no hay una ingesta establecida, se estima que solo con el consumo de cereales puede llegar a ser de 2,17 mg/día. Esto quiere decir que si se tiene en cuenta otros alimentos como lácteos y legumbres la ingesta de este contaminante, puede ser mucho mayor, debido a su presencia en otros alimentos [93]. Por ejemplo, otro estudio estima la ingesta de furosina en 37mg/día, en una dieta controlada [98]. Sus efectos biológicos y los mecanismos de absorción, metabolismo y excreción no se han dilucidado por completo. Recientemente, se ha demostrado que la furosina provocaba reacciones inflamatorias y era tóxica tanto a nivel hepático como renal en modelos con ratones [103].

### 3.1.3. *Furano*

El Furano es un contaminante altamente volátil que se puede encontrar en los alimentos. Se han identificado muchas vías para explicar la formación de furano, pero las rutas principales son la degradación térmica del ácido ascórbico, oxidación de ácidos grasos poliinsaturados y las reacciones de Maillard [104,105].



A pesar de ser volátil, una vez formado como resultado del tratamiento térmico, no se puede evaporar fácilmente de los alimentos, más si cabe, cuando estos están sellados herméticamente [104,105].

El furano se puede encontrar en una gran variedad de productos que, durante la elaboración, hayan sido sometidos a tratamiento térmico, incluyendo café, té, zumos, productos lácteos, cereales, alimentos procesados, productos enlatados, productos en conserva y en gran medida, alimentos infantiles. También se han descrito cantidades altas en productos fermentados, como el vinagre, la salsa de soja o los encurtidos [104,106,107].

La ingesta media española se estima entre 0,1 y 136,3  $\mu\text{g}/\text{día}$ , la cual es comparable con la ingesta de otras poblaciones europeas. Además, es el café el principal contribuyente a la exposición a furano [106].

El furano se absorbe rápidamente y es metabolizado a nivel hepático, siendo excretado a través de orina y heces [105]. Se han descrito efectos citotóxicos y se ha relacionado con daños hepáticos en roedores. Pero su mayor preocupación es que está clasificado como posiblemente cancerígeno para humanos (2B) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) [91,108]. Los efectos citotóxicos del furano pueden estar asociados a la inducción de daño en el ADN y se relaciona con adenomas, carcinomas hepatocelulares y un aumento de la incidencia de leucemias [91,108].

Las estrategias de mitigación para estos compuestos son ahora un gran campo de investigación. Por ejemplo, en Europa se añaden ingredientes como ascorbato de sodio o miel a la carne antes de procesarla por irradiación, lo que previene la formación de furanos [105]. También se está extendiendo el uso de aditivos alimentarios como el sulfato de calcio o sulfito de sodio, los cuales han demostrado que logran reducir los niveles de furano en un sistema de elaboración de salsa de soja [109].

### 3.1.4. 5-Hydroxymethyl-2-Furfural (HMF)

HMF es un aldehído cíclico producido por la degradación del azúcar a través de las reacciones de Maillard (pardeamiento no enzimático) durante el procesado de alimentos o el almacenamiento prolongado como ocurre en la miel o en bebidas alcohólicas añejadas [94,110,111].

El HMF está presente en muchos productos procesados térmicamente de consumo diario como cereales de desayuno, pan, productos lácteos, zumos de frutas, pero también en productos como bebidas alcohólicas o miel. Es el café y las frutas deshidratadas los alimentos con mayor contenido en HMF [111,112]. También se puede encontrar en aditivos alimentarios como el colorante caramelo E-150 o aromas a madera, los cuales están regulados por la EFSA [113].

En la mayoría de los estudios, se ha informado que el HMF tiene efectos negativos en la salud humana, como citotoxicidad hacia las membranas mucosas, la piel y el tracto respiratorio superior y una potencial mutagénico en animales y humanos [93,111,113,114]. Sin embargo, en estudios extensos más recientes, se ha demostrado que el HMF tiene una amplia gama de efectos positivos, como antioxidante [111].

Respecto a los niveles seguros de consumo de HMF no están bien definidos debido a que el metabolismo y la tasa de eliminación del cuerpo dependen de la función orgánica de cada persona. Lo que sí se ha demostrado es que el HMF puede convertirse en 5-sulfooximetilfurfural por medio de sulfotransferasas, que podrían ser el vínculo entre HMF y la carcinogénesis [115]. El 5-sulfooximetilfurfural es una especie química altamente reactiva que puede interaccionar con el ADN provocando graves daños [115].

Estudios describen una ingesta en humanos de entre 30 mg a 150 mg de HMF diariamente a través de varios productos alimenticios [92,111,115,116].

No existe una estrategia particular para mitigar la formación de HMF. Lo que sí existe, es una relación positiva entre un perfil temperatura-tiempo elevado y un pH ácido para la formación de HMF. Por lo que ajustando la temperatura o modulando el pH se puede disminuir significativamente la formación de HMF [93,97].

Actualmente también existen tecnologías capaces de eliminar el HMF ya formado, como la tecnología de vacío posterior que se da una vez finalizado el procesado del alimento. Suele emplearse en las prácticas apícolas [97,111].

### 3.1.5. *Acrilamida*

La acrilamida es una molécula de uso industrial, pero también es un contaminante ambiental y puede estar presente en el tabaco y en los alimentos [117]. En los alimentos, la acrilamida se genera a partir de la degradación de la asparagina en presencia de azúcares reductores durante la etapa intermedia de las reacciones de Maillard. Son durante los procesos térmicos, como freír u hornear, donde su formación se ve favorecida debido a las altas temperaturas sobre todo si son superiores a 120°C y presentan un bajo contenido de agua [104]. En particular, se encuentran altas cantidades de acrilamida en alimentos ricos en carbohidratos como galletas, pan, cereales, snacks o patatas fritas, pero se ha cuantificado en otros alimentos como el café, las aceitunas o los alimentos infantiles [105,118–120].

La acrilamida actualmente es uno de los contaminantes más estudiados debido a su alto potencial toxicológico y su amplia presencia en alimentos. Alrededor de un 60% de la acrilamida se excreta como metabolitos urinarios después de 72 horas, mientras el resto puede tener interacción con los tejidos durante periodos más prolongados [121]. La acrilamida ha sido clasificada como sustancia probablemente cancerígena para los seres humanos (2A) por la IARC [91,105,119]. Por eso se estableció como 170 µg/kg peso/día la Dosis de Referencia del Límite Inferior de Confianza más un riesgo adicional del 10% de efectos cancerígenos, también conocida como BMDL<sub>10</sub> [91]. La acción cancerígena de la acrilamida se debe a su genotoxicidad después de la activación metabólica. Se asocia a distintos cánceres relacionados con las hormonas, como el cáncer de ovario, el cáncer de endometrio y el cáncer de mama [121].

Fueron las exposiciones laborales las que han revelado su neurotoxicidad la cual, da como resultado, deterioro cognitivo, alteración de las funciones de aprendizaje y memorización [91].

Además, la acrilamida es capaz de atravesar la barrera placentaria, lo cual tiene un gran impacto sobre la exposición prenatal pudiendo ocasionar menor peso al nacer, perímetro cefálico reducido o retraso en el desarrollo [91,122,123]. También se ha visto como altas exposiciones durante el embarazo, están asociadas con un incremento de la obesidad en la edad infantil [124].

Otros estudios han informado de una posible relación de dermatitis alérgica inducida por acrilamida o asociaciones entre altos niveles plasmáticos y alergias [117]. También hay estudios donde la acrilamida puede afectar al sistema reproductivo, el sistema inmunológico o causar daños hepáticos [125].

Se estima que la ingesta puede ser de 0,02 hasta 2,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso/día [91,126]. La ingesta de los niños puede ser de 2 a 3 veces mayor que la de los adultos cuando se expresa en proporción respecto al peso corporal, por lo que la mayoría de los esfuerzos se centran en mejorar la dieta de esta población [121].

Es por ello que la industria alimentaria está bajo presión para encontrar soluciones y reducir los niveles de acrilamida en los alimentos. Un claro ejemplo es el nuevo Reglamento (UE) 2017/2158 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2017 donde las medidas de mitigación se convierten en medidas de obligado cumplimiento por parte de la industria [127].

Por su parte, en España, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) publicó en 2018 unas recomendaciones dirigidas a los consumidores para reducir la formación de acrilamida en casa con la campaña “Con la acrilamida no desentones. Elige dorado, Elige Salud” [128]. Dentro de las recomendaciones, se encuentra la mitigación por medio de la reducción de temperaturas o tiempos de proceso relativamente más cortos o la mitigación por el uso de otros tipos de cocinados menos agresivos como hervidos o al vapor, lo cual, también disminuye la formación de acrilamida.

Otro ejemplo, son las técnicas para reducir la acrilamida en los productos a base de patata, como utilizar variedades de patata menos propensas a desarrollar acrilamida, o freírlas a temperatura mínimas [108].

Otra alternativa es la adición de compuestos como sulfitos o extractos de té ricos en catequinas, ya que tienen una gran capacidad para obstaculizar las reacciones de pardeamiento no enzimático. Estos compuestos son utilizados en la industria alimentaria para inhibir las reacciones de pardeamiento no enzimático, particularmente en frutas y hortalizas [105].

En cuestión de mitigar el contenido de acrilamida, la EFSA y el JECFA apuestan por el uso de las tecnologías emergentes para reemplazar los tratamientos térmicos clásicos o para ofrecer un mejor control del grado de cocción, como la cocción al vacío [97,105,119,129].

### 3.1.6. *Pirralina*

La pirralina es un compuesto que se produce en las etapas avanzadas de las reacción de Maillard, generando productos finales de glicación avanzada, debido a la degradación de los azúcares reductores y los compuestos de Amadori [130,131].

La pirralina puede encontrarse en los alimentos ya sea en forma libre o unida a proteínas y puede ser un indicador útil para controlar la reacción de Maillard en productos esterilizados [131]. Estos compuestos se producen principalmente a temperaturas mayores de 80°C, por esta razón, se pueden encontrar en alimentos como pan, pasta, cereales, galletas y frutos secos tostados [99,132]. También en alimentos con tratamientos a altas temperaturas para su esterilización como lácteos o zumos [130,131]. Se estima que la ingesta puede rondar los 25 a 75 mg/día [132].

La pirralina se excreta de manera urinaria alrededor del 50% de lo que se ingiere, por lo que modificar la dieta puede ser una buena alternativa para reducir la exposición [99]. La pirralina a menudo se consideran un riesgo para la salud humana. Aunque no es posible atribuirle un alto efecto tóxico, se asocia a los productos finales de glicación avanzada, los cuales juegan un papel importante en el proceso de envejecimiento, las complicaciones de la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica y la enfermedad de Alzheimer [101].

### 3.1.7. *Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP)*

Los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP) son una gran familia con alrededor de más de 100 compuestos orgánicos, los cuales contienen dos o más anillos aromáticos. Algunos ejemplos son naftaleno, antraceno, benzoantraceno o benzopireno.

Estos compuestos pueden formarse y liberarse durante la combustión del petróleo, del gas natural, del carbón, de estufas de leña, la quema de basura o los gases de escape de los vehículos, por lo que normalmente son considerados como contaminantes ambientales [133,134].

Para la población general, las principales vías de exposición son el aire, exposición al tabaco y los alimentos [135]. Según un estudio realizado en Polonia, los alimentos eran la vía predominante de exposición a los HAP representando más del 90% de la ingesta total [136]. Los alimentos pueden estar contaminados por HAP ambientales que están presentes en el aire, el suelo o el agua, por métodos industriales de procesado de alimentos (por ejemplo, secado, ahumado o fritura) y por la preparación de alimentos en el hogar (por ejemplo, asado o cocinado a la parrilla) [91,133,134].

Las concentraciones de HAP en los alimentos varían según los diferentes métodos de cocción. Las altas temperaturas generan una gran cantidad de HAP. Por ejemplo, cuando la carne está en contacto directo con las llamas se forman mayores concentraciones de HAP debido a la pirólisis directa con la materia orgánica [137]. En este sentido, los puestos de comida callejera son fuentes potenciales de HAP ya que reciben más contaminación ambiental, puede que con mayor frecuencia reutilicen varias veces los aceites para freír alimentos o son frecuentes los cocinados con llamas abiertas [138].

Podemos encontrar niveles elevados de HAP en carnes y productos cárnicos, sobre todo, en productos ahumados, en aceites y grasas, productos de pescado ahumados, crustáceos, cefalópodos, moluscos, productos lácteos, frutas secas y suplementos dietéticos [133,134]. La ingesta dietética media actual de HAP totales es de 6,72 µg/día siendo mucho mayor que la ingesta por un paquete de cigarrillos para un fumador habitual [135]. La vida media de estos HAP es muy variable dependiendo de las moléculas y las matrices.

Los HAP son persistentes en el medio ambiente, sin embargo, después de ser absorbidos por el cuerpo humano, la mayoría de ellos se metabolizan rápidamente y se excretan en la orina, por lo tanto, son débilmente bioacumulativos [91,137]. Pero estos compuestos han atraído una gran preocupación debido a sus efectos adversos en la salud humana, incluidos carcinogenicidad y mutagenicidad. Actualmente solo se conoce la toxicidad de un número limitado de HAP, los de bajo peso molecular, inducen trastornos renales, hepáticos y hematológicos mientras que los de alto peso molecular son cancerígenos y genotóxicos, principalmente en hígado [91,137].

Se han propuesto diferentes enfoques de evaluación de riesgos, pero el más extendido es el propuesto por la EFSA, el cual, utiliza una selección de mínimo 4 HAP como marcadores de exposición y efecto en los alimentos [91,134]. Se estableció el BMDL<sub>10</sub> de 0,34 mg/kg de peso/día [91,134].

Actualmente se hace mucho hincapié en la salud de las mujeres embarazadas, dado que existe una asociación significativa entre la exposición prenatal a los HAP procedentes de los alimentos y la reducción del peso al nacer o el aumento del riesgo de parto prematuro y retraso del crecimiento [133,137,139,140].

Por este motivo la mitigación de los HAP es fundamental. Principalmente, se basa en el control de la polución ambiental de agua y aire, la seguridad alimentaria con un mayor control en el procesado de los alimentos, evitando el contacto directo con las llamas o no reutilizar aceites en frituras a altas temperaturas prolongadas veces [134,137].

### 3.1.8. *Benzopireno o benzo(a)pireno*

El benzopireno es uno de los HAP más estudiados, está compuesto de 5 anillos aromáticos y un alto peso molecular. Provoca muchos efectos biológicos adversos, incluida la formación de tumores, inmunosupresión, teratogenicidad y efectos hormonales [108,141]. Es uno de los pocos HAP que tiene capacidad de acumularse en varios órganos, por lo que se ha convertido en el modelo para muchas investigaciones toxicológicas.

Hasta hace muy poco era utilizado como marcador de exposición a HAP y usado como evaluador carcinogénico total [108,141].

El benzopireno tiene un nivel 1 como cancerígeno en humanos, propuesto por la IARC y avalado por la EFSA [108]. Se suele encontrar al igual que los HAP en carnes y pescados, en aceites y grasas, productos ahumados o mariscos [134]. Se estima que la ingesta puede oscilar entre 0.005 a 3,44  $\mu\text{g}/\text{día}$  [142].

Poblaciones como las mujeres embarazadas pueden tener problemas durante el desarrollo y el crecimiento fetal. Por lo que una estrategia novedosa para mitigar los efectos del benzopireno ha sido aumentar la ingesta de nutrientes antioxidantes, como las vitaminas C, E y A, las cuales son capaces de reducir el daño del ADN relacionado con la exposición al benzopireno y, por lo tanto, podrían ayudar a proteger la salud de la madre y el feto [141].

## 3.2. Contaminantes alimentarios procedentes del uso tecnológico

El uso de aditivos alimentarios es ampliamente extendido, pero algunos de estos aditivos están en el punto de mira debido a sus potenciales efectos sobre la salud si se utilizan indebidamente. Organismos como la EFSA establece un amplio marco legislativo para el control de estos compuestos, como métodos, cantidades de uso, o concentraciones específicas para cada alimento [9].

Aunque actualmente existen varios contaminantes que están cobrando especial importancia como los sulfitos, algunos edulcorantes, o el uso de enzimas como la invertasa, son los derivados del nitrógeno como nitratos, nitritos y nitrosaminas, los que podrían tener una mayor exposición alimentaria, sobre todo por el uso de estos como aditivos en derivados cárnicos procesados [13,90].



### 3.2.1. *Nitratos y nitritos*

Los nitratos y nitritos son compuestos que se forman en las plantas, el suelo o el agua a partir de la oxidación del nitrógeno por parte de microorganismos. El nitrato es la fuente más abundante de nitrógeno en los suelos, sirviendo como un nutriente clave para el desarrollo de las plantas [13].

La exposición dietética a nitratos y nitritos ocurre a través del consumo de agua potable contaminada, consumo de alimentos, especialmente verduras y hortalizas, o a través de alimentos procesados que contienen nitratos y sales de nitrito como aditivos alimentarios, específicamente nitrato de sodio E-251, nitrato de potasio E-252, nitrito de sodio E-250 y nitrito de potasio E-249 [13,143,144].

La concentración de estos compuestos en los alimentos puede ser variable. En el agua el principal responsable del aumento es la contaminación, ya sea industrial o del suelo. Por ejemplo, en el suelo el uso de fertilizantes inorgánicos repercute en el aumento de la concentración de estos compuestos en las aguas subterráneas [145]. El agua potable puede contribuir entre un 4% y un 15% a la exposición combinada a nitratos y nitritos [145]. En la UE los márgenes de nitrato en el agua potable son de un máximo de 50 mg/L mientras que en Estados Unidos, el nivel máximo en el agua potable se fijó en 10 mg/L [13]. En España es el Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano, estipula que como valores máximos serán 50 mg/L para nitratos y 0,5 mg/L para nitritos [146]. Este Real Decreto fue modificado por el Real Decreto 902/2018, de 20 de julio, pero los parámetros de estos compuestos no se vieron afectados.

En los productos de origen vegetal, el clima, el área geográfica, la temperatura, la iluminación, los métodos de cultivo, la estación o el uso de fertilizantes han sido identificados como los principales factores que influyen en la concentración de nitratos en los vegetales [143]. Un claro ejemplo, es que tienden a tener mayores concentraciones en las muestras del norte de Europa que en las de los países mediterráneos. También son más altos en muestras recolectadas en invierno o en cultivos de invernaderos, y más bajos en cultivos ecológicos [143].

El contenido de nitrato vegetal depende también del tipo de planta o la parte de esta, siendo hoja, tallo y raíz donde más acumulación de nitrato se produce [143]. La contribución de las hortalizas y productos vegetales a la exposición combinada de nitrato y nitrito se ha estimado aproximadamente 24% al 84% [13]. La mayor concentración de nitratos la podemos ver en hortalizas como la remolacha, la lechuga, la rúcula y las espinacas [147]. Los factores durante el procesado también tienen un efecto sobre la concentración de nitrato de las hortalizas como las condiciones de almacenamiento o métodos de cocinado [143,144]. Los nitratos son solubles en agua, por lo que se ha demostrado que el lavado y la cocción reducen el contenido en más de un 20%, el pelar y cortar también hace que aumente este porcentaje, debido a que es la parte externa, la que mayor concentración de estos compuestos pueden tener [143,144].

Respecto a la carne y productos de origen animal, son las sales de nitrato y de nitritos utilizadas como aditivos, los principales responsables de la ingesta de estos compuestos. Estos aditivos se utilizan con fines tecnológicos como reducir el crecimiento de las esporas de *Clostridium botulinum*, además, de mejorar el atractivo visual otorgando el típico color rojizo, un mejor sabor y asegurando la calidad de las carnes curadas [144,145]. Estos aditivos se utilizan en productos cárnicos, productos en conserva, embutidos como salchichas, jamón y quesos, lo que convierte a estos alimentos en los contribuyentes de exposición más importantes siendo entorno a un 10% de la ingesta total [13]. Estos compuestos disminuyen lentamente durante el período de almacenamiento de los productos cárnicos curados. Además, la industria cárnica está intentado reducir los niveles de estos aditivos mediante el uso de fuentes naturales de nitratos, como el zumo de apio o extractos vegetales, como el de remolacha [144,145].

Algunos países tienen restringido el uso de estos aditivos. En la UE, la EFSA presentó datos resumidos sobre los niveles de nitrato y sales de nitrito utilizados por la industria alimentaria. Estableció la Ingesta Diaria Adecuada (IDA) de nitrito en 0,07 mg/kg peso/día y la IDA de nitrato en 3,7 mg/kg peso/día [148].

Las estimaciones de exposición evaluadas en diferentes estudios excedieron la IDA establecida para nitrito cuando se tuvieron en cuenta todas las fuentes de exposición alimentaria.

Por lo tanto, la investigación debe extenderse a todos los grupos de población: bebés, niños, mujeres embarazadas y personas que siguen dietas especiales, como vegetarianos y veganos, porque un mayor consumo de nitrato de origen vegetal puede resultar en un aumento niveles de nitrito [13]. Por otro lado, cambios en la dieta hacia un tipo más occidental se asocian con una disminución del consumo de alimentos de origen vegetal y un mayor consumo de productos de origen animal y productos ultraprocesados. Este fenómeno puede proyectar una disminución en la ingesta de nitratos y nitritos de origen vegetal, pero aumentando la de origen animal [13].

La estimación de la ingesta de nitratos cubre un amplio rango desde 30 mg/día hasta 700 mg/día [149,150]. En Europa la media ronda los 150 mg/día mientras que en Estados Unidos, Corea del Sur y China rondan los 100, 500 y 400 mg/día, respectivamente [149,150]. Mientras, la ingesta de nitritos varía de 0 a 20 mg/día [149,150]. En los últimos años, las bebidas de frutas, hortalizas y verduras ricas en nitratos, especialmente las bebidas de remolacha o las bebidas vegetales se han vuelto populares, esto puede aumentar en gran medida la ingesta de estos compuestos [149].

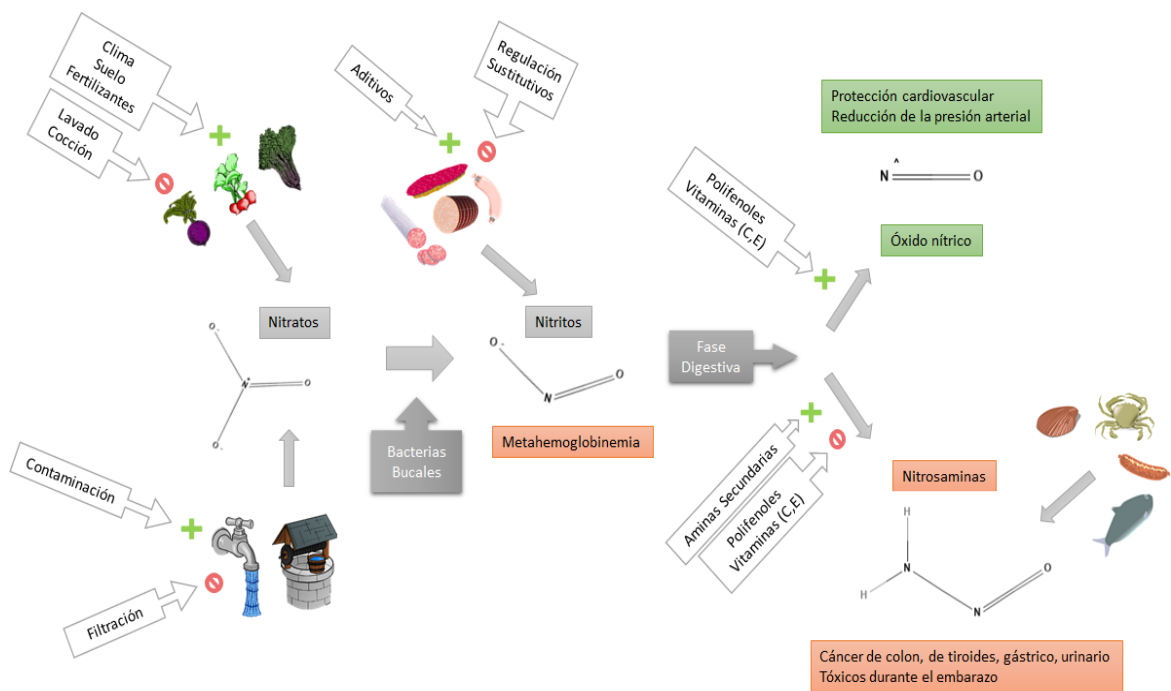
La biodisponibilidad del nitrato en la dieta es del 60% al 70% por lo que se absorbe fácilmente y se excreta rápidamente por la orina y saliva [145]. Su metabolismo junto con el de resto de compuestos nitrogenados varía según diferentes factores. Son las condiciones fisiológicas del individuo y la matriz del alimento, las que más influyen [13,149]. El nitrato no se considera tóxico, pero se convierte a través de la reducción secuencial en nitrito por la microbiota oral y por el paso por el tracto gastrointestinal [143,144]. Un ejemplo es la formación de óxido nítrico, de manera endógena, procedente de la metabolización de nitritos durante la fase gastrointestinal en condiciones ácidas [143,145].

Pero la preocupación en relación con los efectos adversos de nitratos y nitritos de la dieta procede de su potencial de conversión endógena en nitrosaminas, compuesto altamente tóxico. La formación de nitrosaminas se produce cuando se ingiere nitritos junto con una fuente de amina, esta reacción se inhibe en presencia de compuestos antioxidantes como los polifenoles o vitaminas como la vitamina C y la vitamina E, que también se encuentran en los vegetales [143,145].

Mientras que el uso de nitratos y sales de nitritos en carnes procesadas promueven la síntesis de la nitrosamina, en hortalizas y frutas, parecen que se mitiga su formación debido al contacto con el resto de antioxidantes [13].

Posteriormente, en el intestino delgado se absorben sistémicamente y terminan en la sangre y el plasma. Finalmente, el exceso de nitratos se excreta por la orina, mientras que el resto se reabsorbe o se concentra y se secreta por la saliva [145]. En la **figura 10** se presenta, un esquema de la metabolización de nitratos y nitritos.

**Figura 10:** Metabolización de nitratos y nitritos, junto a los factores que intervienen



Hay dos efectos distintos sobre la salud respecto a la ingesta de nitratos y nitritos procedente de la dieta, sus posibles efectos beneficiosos y sus posibles efectos adversos. Dependiendo de la generación de metabolitos secundarios y de la matriz alimentaria los efectos son totalmente opuestos.

◆ Los efectos beneficiosos

Las hortalizas, verduras y frutas se consideran un componente importante de una dieta saludable. Estudios asocian el consumo de nitratos y nitritos derivados de frutas y verduras con efectos beneficiosos para la salud. Tanto es así, que recientemente el Comité Olímpico Internacional ha llegado a sugerir que la suplementación con nitratos puede mejorar directamente el rendimiento deportivo [13].

Estos compuestos procedentes de la dieta, sufren una reducción química gradual a óxido nítrico, el cual tiene un efecto en la reducción de la presión arterial, mediante la disminución de la agregación plaquetaria y de la rigidez arterial. Con lo cual, al óxido nítrico al que se le asocia un menor riesgo de ECV [13,144,147].

Se ha detectado que tiene un efecto protector sobre la reducción del daño gástrico y el sangrado [144]. Se conoce que existen mayores niveles de nitritos y nitratos en la leche materna respecto a otras fórmulas y que podría contribuir al crecimiento y desarrollo del recién nacido [144]. Normalmente hábitos alimenticios saludables o patrones dietéticos como el de la dieta de salud planetaria o dieta vegetariana se basan en el consumo de una amplia variedad de vegetales y frutas, por lo que el nitrato en la dieta puede estar aumentado por encima de las IDA y en parte, ser responsable de las tasas más bajas de ECV [151]. También son conocidas las propiedades saludables y efectos beneficiosos de los suplementos dietéticos ricos en nitratos como los subproductos de la remolacha [152].

#### ◆ Los efectos adversos

La primera asociación entre altas ingestas de nitratos y un efecto adverso fue la metahemoglobinemia en bebés. Conocido como síndrome del bebé azul, este estaba relacionado con la ingesta de altas concentraciones de nitrato de agua de pozo [13,144]. Este fenómeno genera una anemia bioquímica, tras la absorción de los nitratos y nitritos. La hemoglobina se acompleja con estos compuestos y es incapaz de transportar el oxígeno, produciendo una cianosis y puede causar asfixia e incluso la muerte.

Los niños más pequeños, son los más vulnerables ya que puede ser particularmente dañino a bajas ingestas [13,144,152,153]. Pero actualmente, los riesgos para la salud de estos compuestos surgen por la alta ingesta de carne procesada o agua potable con niveles de nitrato y nitrito elevados ya que se produce una metabolización en nitrosaminas con mayor facilidad si procede de estas matrices [13,108].

Varios estudios epidemiológicos proporcionan evidencia de que el consumo de productos ultraprocesados, concretamente carnes y derivados, con altas concentraciones de nitritos pueden causar cáncer colon rectal o cáncer gástrico.

Por este motivo, la IARC ha clasificado el nitrato y el nitrito, después de su ingestión, como agentes probablemente cancerígenos en humanos (2A) [13,108]. Aunque la EFSA ha indicado que no muestran potencial genotóxico *in vivo*, admite que es necesario proteger a los subgrupos de población con un mayor riesgo de exposición a nitrosaminas como son los fumadores; veganos o personas que usen suplementos dietéticos [148].

Otra población de riesgo son las embarazadas. La ingesta materna de nitrato en el agua potable, durante el embarazo, se ha investigado como un factor de riesgo para retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y muertes neonatales [13,150]. Se ha encontrado asociaciones positivas entre una mayor exposición al nitrato del agua potable durante el embarazo y defectos del tubo neural o del sistema nervioso [150,152].

Además, se han visto como altos niveles de nitrato procedente de la dieta se asocia con daños en las glándulas tiroideas [13]. También se ha descrito como un alto consumo de carne curada con sales de nitritos aumentó el riesgo de ingreso hospitalario por enfermedad pulmonar obstructiva crónica [154]. Incluso ha habido algunos informes de casos de prurito crónico, urticaria crónica y anafilaxia después de ingerir nitratos [155].

Actualmente hay controversia en este tema, mientras que algunos investigadores intentan mitigar el consumo de estos compuestos, otros desarrollan suplementos con un elevado nivel de ellos. En general, los efectos de la exposición dependerán de la fuente de exposición, y de cómo se metabolice, por lo que se necesitan más estudios para ver los efectos [156].

### 3.2.2. *Nitrosaminas*

Las nitrosaminas se producen debido a la reacción de aminas secundarias y nitritos en condiciones ácidas junto a la ayuda de las bacterias del tracto gastrointestinal [13,108]. Las vitaminas C y E, y los polifenoles pueden inhibir su síntesis. Por lo que podría explicar porque solo se relacionan los efectos cancerígenos al consumo de carnes, pero totalmente el efecto opuesto si procede de vegetales [147,157].

Existen diferentes tipos de nitrosaminas, de entre los más frecuentes podemos encontrar la nitrosodimetilamina y la nitrosodietilamina [158].

Las nitrosaminas están catalogadas como probablemente cancerígenas para los humanos (2A) por la IARC. Los estudios han demostrado que, cuando se administran por vía oral, las nitrosaminas se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y sus metabolitos presentan carcinogenicidad, concretamente, cáncer de colon o cáncer gástrico [108,159].

Ha habido pocos estudios para evaluar la exposición dietética a las nitrosaminas, y están en torno al 0,018  $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso/día [108,160]. A través de modelos matemáticos se estableció el IDA de 18  $\mu\text{g}/\text{día}$  para nitrosaminas totales [158]. Las nitrosaminas también pueden encontrarse en alimentos como pescados, mariscos, carne procesada o derivados de soja. También pueden generarse durante la conservación de los alimentos por lo que se encuentran en alimentos salados o fermentados [108,159]. Al ser imposible distinguir las nitrosaminas creadas a partir de nitritos añadidos, de las que se encuentran en los alimentos, se hace necesario observar los niveles de exposición dietética a través de un monitoreo continuo y realizar un análisis de riesgo-beneficio para estas sustancias. Hay que destacar que la exposición por ingesta de alimentos es 100 y 1000 veces inferior que la generada por el tabaco [149].

## 4. Polifenoles en los alimentos

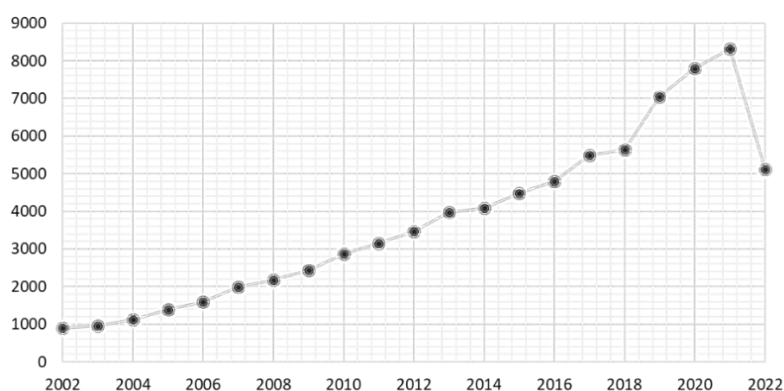
Se han identificado en plantas más de 8 mil moléculas a las que se les han agrupado y denominado como compuestos fenólicos o polifenoles [161]. Estas moléculas se caracterizan por poseer al menos un anillo aromático con grupos hidroxilo [161], y su patrón de hidroxilación puede ser muy diverso, pudiendo también encontrarse en forma glicosídica o como ésteres [162]. Estas moléculas son metabolitos secundarios de origen vegetal y generalmente están involucradas en la supervivencia y adaptación de las plantas [163]. Son parte de la defensa contra patógenos como bacterias, hongos, insectos o la radiación ultravioleta [164].

También pueden ser responsables o contribuir en características específicas de los alimentos, como amargor o astringencia (taninos), el color (antocianinas), el sabor (catequinas), el olor (fenoles) incluso a la estabilidad oxidativa (flavonoides) [165,166].

Los polifenoles son un grupo muy heterogéneo de compuestos que pueden clasificarse de diferentes maneras. Atendiendo a sus rutas metabólicas podemos identificarlos como ácidos fenólicos, chalconas y cumarinas [167]. Aunque normalmente se agrupan en función del número de anillos fenólicos que contengan, siendo las principales clases los ácidos fenólicos, los flavonoides, los estilbenos, los lignanos y otros polifenoles [161,162,167].

Los polifenoles son importantes para la nutrición humana gracias a sus propiedades biológicas, y han sido estudiados por sus efectos protectores frente a diferentes enfermedades crónicas [163]. Por esta razón, en el año 2015 el mercado mundial de polifenoles se valoró en más de 700 millones de euros. En base a las tendencias actuales y al uso creciente de extractos de polifenoles en la industria alimentaria, farmacéutica y cosmética, se prevé duplicar su valor de mercado para el año 2024 [163,165]. La demanda mundial de estos compuestos está liderada por Asia y países del pacífico, con alrededor del 40,3% seguida por el 27,8% en Europa [165]. Si nos referimos al sector alimentario, el uso de polifenoles está liderado por la elaboración de bebidas y alimentos funcionales que corresponden a un 77% [165]. Actualmente, la investigación en polifenoles también está en auge. Si analizamos los artículos en los últimos 20 años, en este caso desde la plataforma Web of Science [168], encontramos más de 78700 artículos buscando como palabra clave “polyphenols”. Exceptuando el año 2022 el incremento, año tras año, es notorio, **figura 11**.

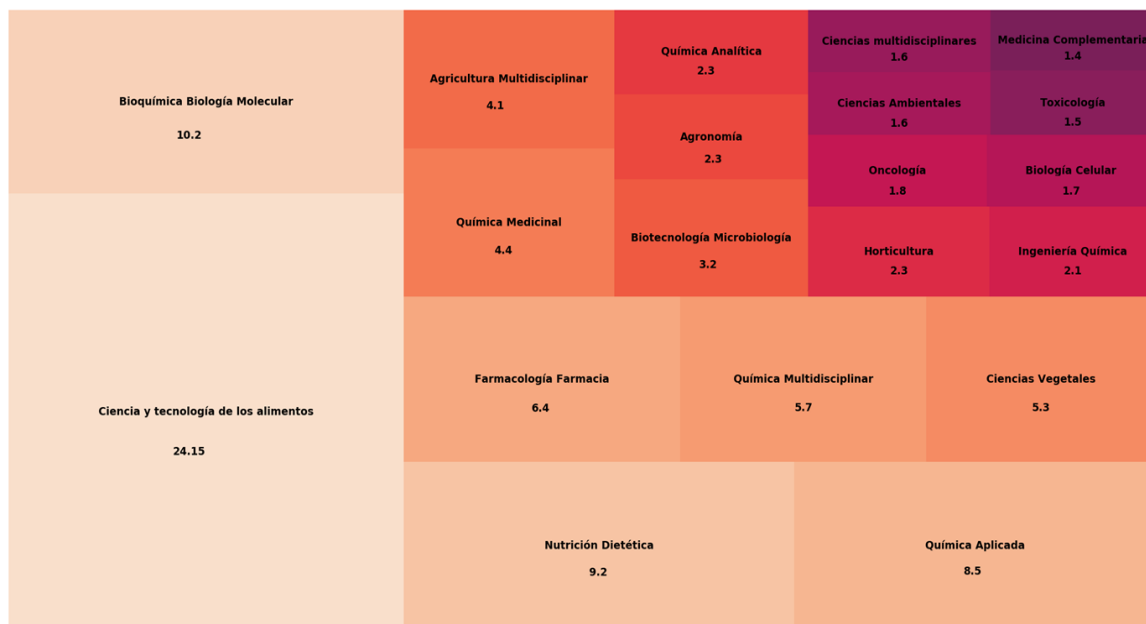
**Figura 11:** Número de publicaciones sobre polifenoles durante los últimos 20 años





Si clasificamos los artículos por categorías de conocimiento de Web of Science [168], el 72% de las publicaciones se engloban en 20 categorías principales donde ciencia y tecnología de los alimentos, bioquímica-biología molecular y nutrición y dietética corresponden a más del 40% del total, **figura 12**.

**Figura 12:** Porcentaje de las 20 áreas de conocimiento más representativas



Dentro de las 20 categorías más importantes, también destacan la farmacología, áreas relacionadas con la medicina como la oncología, la química médica o la medicina complementaria, la agricultura o la toxicología. Por todo esto, podemos ver como los polifenoles son compuestos muy interesantes en el are de la nutrición y la salud.

## 4.1. Clases y subclases de polifenoles en alimentos

Los polifenoles generalmente están presentes en la mayoría de los alimentos de origen vegetal, como los cereales, cacao, las legumbres, las especias, las frutas o las hortalizas así como en algunas bebidas como el té, el café, los zumos o las bebidas alcohólicas como el vino [161,165,166]. Pero hay que tener en cuenta que recetas y alimentos procesados también pueden contenerlos. Cada alimento puede contar con concentraciones de diferentes clases de polifenoles como es el caso del té [169].

Como existen diferentes formas de clasificar los diferentes polifenoles, como referencia para la clasificación se ha utilizado la base de datos Phenol-Explorer [170–172]. En la **tabla 5** se muestran las principales familias y subfamilias de polifenoles y los alimentos más representativos según la base de datos Phenol-Explorer.

**Tabla 5:** Clasificación por clases y subclases de polifenoles y principales alimentos

Clase de polifenoles	Subclase de polifenoles	Ejemplos de polifenoles	Alimentos
<b>Flavonoides</b>	<b>Antocianinas</b>	Malvidina, delphinidina, cianidina	Bayas, arándanos, grosellas o frambuesas
	<b>Chalconas</b>	Buteín	Habas o cervezas
	<b>Dihidrochalconas</b>	Floretin, floridzin	Orégano, zumos o manzanas
	<b>Dihidroflavonoles</b>	Dihidroquercetina	Orégano, aceitunas o vinos
	<b>Flavanoles</b>	Catequina, epicatequina, teaflavina, procianidina	Cacao, chocolates, frijoles rojos o arándanos
	<b>Flavanonas</b>	Naringenina, hesperetina, hesperidina, naringin	Menta, orégano, zumos o pomelo
	<b>Flavonas</b>	Apigenina, luteolina, sinensetina, tangeretina	Menta, orégano, perejil o harina de soja
	<b>Flavonoles</b>	Kaempferol, quercetina, miricetina	Alcaparras, azafrán, orégano o cebollas
	<b>Isoflavonoides</b>	Daidzeína, formononetina, genisteína, equol, sativanona	Soja y derivados u orégano
<b>Lignanós</b>	<b>Lignanós</b>	Sesamolin, enterodiol, gomisín D, schisandrin	Aceite de sésamo, sésamo o brócoli
<b>Estilbenos</b>	<b>Estilbenos</b>	Piceatannol, resveratrol	Vinos, grosellas, arándanos o zumos
<b>Ácidos fenólicos</b>	<b>Ácidos hidroxibenzoicos</b>	Ácido gálico, ácido elágico, ácido benzoico, ácido hipúrico	Castañas, arándanos, nueces o clavo
	<b>Ácidos hidroxicinámicos</b>	Ácido p-Cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico,	Café, menta o romero
	<b>Ácidos hidroxifenilacéticos</b>	Ácido homovanílico, ácido fenilacético	Aceitunas, salsa de tomate o arándanos
	<b>Ácidos hidroxifenilpropanoicos</b>	Ácido dihidro-p-Cumárico, ácido dihidrocaféico	Aceitunas o vinos
<b>Otros polifenoles</b>	<b>Alquilmetoxifenoles</b>	4-Vinilguayacol	Café, manzanas, cerezas o zumos
	<b>Alquilfenoles</b>	5-Heneicosenilresorcinol	Salvado, centeno, harina o trigo
	<b>Curcuminoides</b>	Curcumina	Cúrcuma, curry o habas
	<b>Furanocumarinas</b>	Xantotoxin	Perejil, apio o zumos
	<b>Hidroxibenzaldehídos</b>	Siringaldehído, vainillin	Vainilla, nueces, vinos
	<b>Hidroxibenzocetonas</b>	Norathyriol	Aceite de sésamo o cervezas
	<b>Hidroxicinamaldehídos</b>	Ferulaldehído, sinapaldehído	Vinos
	<b>Hidroxicumarinas</b>	Cumarina, escopoletina, esculetina, urolitina A	Canela, vinos o cervezas
	<b>Hidroxifenilpropenos</b>	Anetol, eugenol, [6]-Gingerol	Clavo, jengibre o aceite de maíz
	<b>Metoxifenoles</b>	Guaiacol	Café y derivados
	<b>Naftoquinonas</b>	Juglona	Nueces
	<b>Terpenos fenólicos</b>	Carnosol, rosmadial, timol, carvacrol	Romero
	<b>Tirosoles</b>	Tirosol, hidroxitirosol, oleuropeína,	Aceitunas, salsa de tomate o aceite de oliva
	<b>Otros polifenoles</b>	Cumestrol, catecol, arbutina	Café, zumos, aceitunas

◆ Los flavonoides constituyen aproximadamente el 60% de todos los polifenoles conocidos y se caracterizan por tener 2 anillos de benceno conectados por un tercer carbono [161]. Estos, se pueden dividir en 9 subclases basadas en sus propiedades: antocianinas, chalconas, dihidrochalconas, dihidroflavonoles, flavanoles, flavanonas, flavonas, flavonoles, isoflavonoides. Estos compuestos necesitan la exposición a la luz solar para su biosíntesis, por lo tanto, están concentrados en la parte más externa de la planta, como en tallo, hojas o en zonas de pigmentación [161,162,167].

Los flavonoles son los flavonoides que aparecen en mayor concentración en los alimentos y pueden estar presentes en formas glicosiladas. Las exposiciones a la luz solar hacen que varíen sus concentraciones drásticamente [161,167].

Las flavonas son mucho menos comunes y son principalmente glucósidos de luteolina y apigenina, en algunas ocasiones pueden ser muy hidrofóbicas [161,164].

Las flavanonas generalmente se encuentran glicosiladas por un disacárido en la posición 7 y pueden aportar sabor amargo, su mayor concentración se suele encontrar en las partes sólidas de los cítricos [161].

Las isoflavonas tienen una gran similitud estructural con los estrógenos. Aunque no son esteroides, tienen grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 4. Esto les confiere propiedades pseudohormonales, incluida la capacidad de unirse a los receptores de estrógenos, por lo que se clasifican como fitoestrógenos [161,173]. En algunas ocasiones aportan un sabor desagradable, amargor o astringencia [161]. Son sensibles al calor y a menudo se hidrolizan a glucósidos [161]. Su concentración varía mucho en función de la zona geográfica, y procesado térmico [161,173].

Los flavanoles existen tanto en forma de monómero como de polímero, a diferencia de otras clases de flavonoides, se pueden encontrar libre en los alimentos y son más estables al calor [161,164].

Las antocianinas son pigmentos disueltos en los tejidos de flores y frutos, a los que confieren un color rosa, rojo, azul o púrpura. Son resistentes a la luz, y su concentración varía según la maduración o procesos de añejamiento [161].

El resto de flavonoides como las chalconas se encuentran en pocas cantidades y por tanto su ingesta suele ser menos relevante.

◆ Los lignanos están formados por 2 unidades de fenilpropano y son compuestos muy diferentes. La mayoría no son absorbibles en el tracto gastrointestinal, lo que le permite llegar a intestino grueso y ser metabolizados por la microbiota intestinal [161,174].

◆ Los estilbenos se encuentran también en pequeñas cantidades en los alimentos. Uno de ellos, es el resveratrol, para el que se han demostrado grandes efectos beneficiosos para la salud. Debido a sus bajas concentraciones en los alimentos es poco probable que con la ingesta nutricional normal pueda ejercer efectos positivos a través de la dieta [161,175].

◆ Los ácidos fenólicos son componentes de estructuras complejas que rara vez se encuentran en forma libre, excepto en alimentos procesados [161,164]. Se pueden dividir en 4 grandes subclases como son ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinámicos, ácidos hidroxifenilacéticos y ácidos hidroxifenilpropanoicos. El contenido de estos ácidos es generalmente muy bajo, con la excepción de ciertos alimentos. También cuentan con la facilidad de poder conjugarse entre sí, formando estructuras mucho más complejas y posiblemente más abundantes [161,164].

◆ Por último, encontramos un grupo muy heterogéneo clasificado como otros polifenoles. Estos compuestos cuentan con estructuras muy diferentes y solo están presentes en alimentos específicos como es el caso de los curcuminoides.

## 4.2. Biodisponibilidad de los compuestos fenólicos

Debido a su heterogeneidad, los polifenoles que presentan una mayor ingesta dietética, no son necesariamente los más activos, ya sea porque tienen una menor reactividad, porque se absorben ineficientemente, se metabolizan peor o se excretan rápidamente [161].

La contribución real de los polifenoles sobre la salud depende de la cantidad consumida, la absorción y la biodisponibilidad. La biodisponibilidad, entendiéndola como la cantidad de polifenoles que una vez ingeridos son absorbidos y pueden llegar y ejercer acciones biológicas [162]. La biodisponibilidad de los polifenoles depende de una serie de factores, incluido su estabilidad química, interacción con los alimentos, como la reducción de la actividad enzimática influenciada por otros nutrientes consumidos como el ácido ascórbico, la absorción intestinal, el sexo, la edad o la microbiota intestinal [176,177]. Los métodos de procesado de alimentos, también juegan un rol importante, dado que el tipo de cocción, el grado de calentamiento, el tiempo o incluso el medio de cocción, afectan a la composición de los polifenoles, pudiendo hacerlos más biodisponibles o por el contrario eliminarlos [165,178].

Los polifenoles tienen una baja biodisponibilidad en su forma natural, como lo demuestra el hecho de que menos del 5% de los polifenoles totales consumidos son absorbidos y entran en el plasma sin sufrir ninguna transformación [162,179]. La biodisponibilidad también varía mucho entre los polifenoles y la matriz del alimento. Los polifenoles que se absorben mejor en el ser humano son las isoflavonas y el ácido gálico, seguidos de las catequinas y las flavanonas. Los polifenoles que menos se absorben son las proantocianidinas y las antocianinas [180]. Por lo que para poder entender los efectos de los polifenoles sobre la salud es necesario comprender cómo se absorben y cómo se obtienen de la matriz de los alimentos [161,176].

Los polifenoles pueden ser absorbidos vía gástrica si durante la masticación la  $\beta$ -glucosidasa es capaz de degradar los compuestos y liberarlos de la matriz [161,176].

En el tracto gastrointestinal superior, los polifenoles actúan como sustratos para una amplia variedad de enzimas que regulan la proporción de polifenoles que se absorben. Durante la transferencia a través del yeyuno y el íleon, los polifenoles están sujetos a un extenso metabolismo por parte de enzimas oxidantes y de hidrólisis de fase I, incluidas las enzimas citocromo P450 y glucosidasa, y por enzimas desintoxicantes y de conjugación de fase II [179]. A través de estas reacciones enzimáticas, los polifenoles sufren diversas modificaciones que les permite que sean absorbidos atravesar la barrera intestinal.

Una vez absorbidos, llegan al torrente sanguíneo para ser distribuidos y metabolizados en distintos órganos, como el metabolismo de fase I y II que producirán una extensa degradación formando metabolitos activos en el hígado, al cual llegarán a través de la vena porta [176,179,181]. A pesar de que existe una falta de conocimiento para algunas subclases, se han descrito biotransformaciones de alrededor de 383 metabolitos, lo que permite entender mejor sus posibles efectos biológicos [174]. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos totales oscilan entre 0 y 4  $\mu\text{mol/L}$  con una ingesta de 50 mg de agliconas equivalentes. Su duración va de entre 1,5 hasta 5,5 horas, dependiendo del lugar de absorción intestinal [180].

Los polifenoles no absorbibles llegan e interactúan con la microbiota intestinal. Las bacterias intestinales son capaces de modular la formación de ácidos fenólicos por desconjugación y deshidroxilación. Las enzimas bacterianas del colon catalizan la reacción para convertir los polifenoles complejos en ácidos fenólicos simples, los cuales, posteriormente son absorbidos [162]. Los polifenoles normalmente sufren una amplia biotransformación por reacciones de fase I y II en los enterocitos tras la captación, o en el hígado tras el transporte por el torrente sanguíneo intestinal [176,177]. Finalmente, los polifenoles, sus metabolitos de fase II y los derivados bacterianos son excretados a través de orina o por las heces [176,179].

Los metabolitos grandes y ampliamente conjugados tienen más probabilidades de eliminarse por la bilis, mientras que los pequeños, se excretan preferentemente en la orina [180]. Los polifenoles absorbidos son rápidamente excretados del cuerpo después de las 24 horas de consumo, por ello, su metabolización se ha estudiado en metabolitos de muestras de orina de 24 horas [176,179].

Al parecer, la cantidad ingerida de polifenoles hace que estos se metabolicen de manera diferente. Es decir, el uso de suplementos con cantidades elevadas de polifenoles podría tener un comportamiento diferente a pesar de ser el mismo compuesto que si es ingerido por la dieta a menor concentración [179].

## 4.3. Estimación de la ingesta

Actualmente existen diferentes dificultades para poder estimar la ingesta de polifenoles correctamente. Desde que existe una gran variabilidad de la concentración de un mismo compuesto en el mismo alimento, hasta metodologías poco estandarizadas y heterogéneas. En este apartado se describen los principales factores que influyen en la ingesta de los polifenoles procedentes de la dieta.

### 4.3.1. *Variabilidad de las concentraciones de polifenoles*

Diferentes factores influyen en la concentración de polifenoles en los alimentos. Los factores ambientales tienen un efecto importante en el contenido de polifenoles. Estos factores pueden ser la composición del suelo, la exposición solar, las lluvias y humedad relativa, los tipos de cultivo, el rendimiento y vejez de la planta o la madurez del fruto [161]. Por ejemplo, la exposición a la luz solar tiene un efecto sobre el aumento de la mayoría de los flavonoides [161]. Durante la maduración, las concentraciones de antocianinas aumentan, mientras que las concentraciones de ácido fenólico disminuyen [161].

Muchos polifenoles, especialmente los ácidos fenólicos, están directamente involucrados en la respuesta de las plantas a diferentes tipos de estrés y pueden aumentar después de la infección [161]. Por ello la agricultura orgánica o ecología puede hacer que tenga un mayor contenido en polifenoles al estar más expuesta a patógenos [161]. El almacenamiento también puede afectar al contenido de polifenoles ya que estos se pueden oxidar produciendo cambios en la calidad de los alimentos, particularmente en el color y las características organolépticas [161]. Dichos cambios pueden ser beneficiosos (como en el té negro) o dañinos (como en la fruta).

Los métodos de procesado térmico y preparación también influyen en las concentraciones de polifenoles [165,178]. Por ejemplo, el simple pelado de la fruta o cocinar en medio acuoso el alimento puede eliminar una parte significativa de polifenoles del alimento [161].

Por el contrario, las operaciones de maceración o envejecimiento aumentan el trasvase de polifenoles [110,161]. Por ejemplo, en un estudio realizado en con diferentes rones comerciales, pudimos ver como los rones blancos sometidos a un proceso de filtrado de carbón activo perdían gran parte de los polifenoles [110]. También se pudo observar cómo mientras mayor tiempo de envejecimiento, mayor era el contenido de polifenoles, debido a tener un mayor contacto con la barrica [110].

#### 4.3.2. *Diversos métodos analíticos*

Para estimar el contenido y ver el posible efecto sobre la salud de los polifenoles, se hace necesario el poder cuantificar el contenido de polifenoles tanto en alimentos, como una vez ingeridos, en metabolitos excretados por sangre, orina o heces.

Si hablamos de alimentos, habría que tener en cuenta la matriz. Por ejemplo, se sabe que existen polifenoles extraíbles y no extraíbles, por lo que para lograr una correcta cuantificación se ha de determinar el mejor enfoque para cada situación [182]. Por lo tanto, podemos diferenciar dos procesos fundamentales.

El primero es el de extracción, el cual intenta separar los polifenoles de la matriz. Actualmente hay diferentes métodos de extracción y la elección dependerá del tipo de matriz y los compuestos que se quieran extraer [167].

Algunos de los más destacados son la extracción por solvente, la extracción asistida por microondas, ultrasonidos, extracción de fase sólida, por calor, por polaridad, asistida por enzimas, por líquido presurizado o extracción de fluidos supercrítico [167]. Cabe recordar que una extracción adecuada debe minimizar la descomposición de los polifenoles por la luz, las altas temperaturas y la exposición al oxígeno [167].



Una vez extraídos los polifenoles, existen dos tipos de análisis para la cuantificación. El primer grupo consiste en una reacción de transferencia de átomos de hidrógeno, en la que el antioxidante y el sustrato compiten. Estas técnicas se controlan mediante un viraje de color cuando se reduce el oxidante [167].

Se le denominan métodos espectrofotométricos y son los más utilizados para la cuantificación de fenoles totales [167,170,183,184]. Estos métodos son los menos invasivos para cuantificar la cantidad total de polifenoles. El problema de estos métodos es que no solo interaccionan con polifenoles sino que también pueden interaccionar con otros compuestos [167,185]. Por lo que, aunque estos métodos son rápidos, carecen de la especificidad para estimar compuestos individuales.

El ensayo de Folin-Ciocalteu para cuantificar polifenoles totales ha sido adaptado en múltiples ocasiones desde su creación [183]. Actualmente permanece como un método estándar, y es ampliamente utilizado [170]. El color producido, tiene una absorción máxima entre 725 y 750nm y es proporcional a la cantidad de polifenoles presentes. Pero este método es sensible aminoácidos, azúcares reductores y algunos ácidos orgánicos [167].

Dentro de estas técnicas, también podemos encontrar, el método espectrofotométrico, basado en el Azul de Prusia, el cual usa la reducción de hierro [167]. O el método Fast Blue BB, donde las sales reaccionan solo con el grupo OH de los fenoles. Este método a priori es más específico y sigue el mismo principio que los anteriores pero a longitud de onda diferentes 420nm [183]. Por último ha surgido un nuevo método espectrofotométrico-enzimático el cual es muy específico pero a su vez es más costoso [167].

El otro tipo de análisis son las técnicas analíticas basadas en las nuevas tecnologías. Existen una gran variedad de instrumentos acoplados a distintas técnicas de detección, como la cromatografía líquida de alta resolución, la de alta presión, cromatografía de gases, espectrómetros de masas de tiempo de vuelo triple cuádruplo, o a través de resonancia magnética nuclear [167,177]. La cromatografía líquida de alta resolución es la más frecuentemente [179]. Pero se necesita patrones o bibliotecas de compuestos pudiendo llegar a ser más caras [167,177].

En el caso de la cromatografía de gases, los polifenoles tiene baja volatilidad por lo que es necesario su derivatización, lo que dificulta el proceso [167]. El uso de diferentes técnicas da como resultado otra fuente de variación en la medición del contenido de polifenoles. Un ejemplo es cuando se comparan la cromatografía líquida de alta resolución que suele arrojar valores más bajos respecto a la prueba de Folin-Ciocalteu que puede generar una sobreestimación [179].

Otras técnicas utilizadas para la determinación de polifenoles son los métodos basados en los infrarrojos o la electroforesis capilar. Estas técnicas suelen ser más costosas, pero tiene una mayor resolución y sensibilidad [167]. Actualmente con el avance de la tecnología, están surgiendo los denominados biosensores. Estos sensores que tiene una escala reducida y bajos costes, a su vez tienen una alta especificidad, precisión, alta sensibilidad y una respuesta rápida [167]. Los biosensores se basan en una interacción específica, que produce uno o varios cambios fisicoquímicos, como la transferencia electroquímica, transferencia de calor, cambio de potencial, cambio en el pH, propiedades ópticas, que permiten detectar o cuantificar los polifenoles [167].

Si hablamos de orina, sangre o heces, hay que tener en cuenta la degradación de la muestra, por ejemplo, la orina que ha de ser de 24h [167,174,184]. O la estandarización, por ejemplo, se debe de estandarizar la diuresis con la concentración de creatinina en orina para poder realizar una correcta cuantificación [183].

El cuantificar directamente en muestras biológicas, no solo permite poder estimar la ingesta de polifenoles, sino, de hacer estudios de biodisponibilidad [161,174–176,179,180,183]. Ambas técnicas de cuantificación son válidas para muestras biológicas. Un ejemplo es el uso del método Folin-Ciocalteu, ampliamente utilizado, y el método Fast Blue BB en muestras de orina [183]. O utilizar el método de Folin-Ciocalteu en muestras fecales [185].

#### 4.3.3. *Diferentes herramientas para la estimación dietética de polifenoles*

No siempre se pueden tener muestras biológicas para poder estimar la ingesta de compuestos fenólicos, por ello, herramientas como los FFQ y los registros dietéticos son ampliamente utilizados en estudios epidemiológicos [57,184,186–195]. La selección del método de recopilación de datos dietéticos puede ser un límite en la precisión de los resultados [177]. Al igual que para la ingesta de nutrientes, estas herramientas han de estar validadas. Normalmente se suelen validar FFQ frente a RD24. Aunque también se establece el método por triadas como una buena opción de validación [184].

Normalmente los FFQ suelen sobreestimar la cantidad de polifenoles pero es cierto que puede llegar a ser más representativo, los RD24 muchas veces no reflejan la ingesta real de la persona en un periodo de tiempo más prolongado [177]. Dependerá por tanto del tipo de estudio, la utilización de uno u otro tipo de registro.

#### 4.3.4. *Distintas bases de datos de polifenoles*

Una vez obtenidos los datos de consumo de alimentos, es necesario convertirlos en ingesta de polifenoles, por medio del uso de FCDB específicas.

Un cálculo realista de la ingesta, al igual que ocurre con nutrientes, dependerá de que la FCDB sea lo más completa y precisa posible, con un amplio número de alimentos que contribuyan a la ingesta de polifenoles [177]. Un matiz importante es que las bases de datos que existen disponibles, solo tienen información limitada tanto de diversidad como de concentración de polifenoles [179].

Actualmente podemos diferenciar dos grandes FCDB ampliamente utilizadas. Las tablas proporcionadas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) y la base de datos Phenol-Explorer [188]. Un número cada vez mayor de estudios usa estas bases de datos de acceso abierto como Phenol-Explorer 35% y las bases de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos 19% [193].

El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos aporta información de diferentes polifenoles entre ellos, proantocianidinas, isoflavonas y flavonoides. Estos polifenoles están distribuidos en 3 tablas, las cuales recopilan información de más de 1200 alimentos y 35 compuestos entre las 3, convirtiéndose en una de las FCDB más extensa [196–198]. Mientras en Europa se desarrolló la base de datos Phenol-Explorer. Con alrededor de 450 alimentos y con más de 500 polifenoles. Phenol-Explorer es la primera y la mayor base de datos sobre el contenido de polifenoles. Con sus actualizaciones fueron incluyendo más alimentos o los factores de retención según el método de procesado térmico [170–172]. Gran parte de los estudios de todo el mundo, utilizaron estas bases de datos [199].

Aunque la tendencia está cambiando, cada vez son más las FCDB que incluyen sus propios valores de polifenoles o de algunas subclases de polifenoles. Incluso otros investigadores usan sus propios datos analíticos [192,200,201]. En Japón, la Organización Nacional de Investigación Agrícola y Alimentaria Japonesa (NARO) elaboró una versión actualizada del contenido de polifenoles de 162 alimentos. En ella se añadían productos con altas concentraciones de polifenoles y consumidos habitualmente en el país, como derivados de la soja o algas. Estos alimentos pueden diferir del resto del mundo. En consecuencia, la ingesta total de polifenoles puede ser estimada utilizando una base de datos de polifenoles específica del país [199,202].

No solo Japón, India, China, Vietnam, Corea, Brasil o Dinamarca, han introducidos sus propios valores de algunos compuestos, como en el caso de China o Vietnam de isoflavonas, o el de Brasil y Corea que han añadido muchos más compuestos en sus actualizaciones [203–208]. No solo los países, sino organizaciones como la FAO con su FCDB de alimentos y biodiversidad [209,210] o EuroFIR con FCDB sobre compuestos bioactivos (eBASIS) [211], también están apostando por introducir polifenoles y otros compuestos bioactivos a las FCDB tradicionales. Proyectos como EPIC, FooDB o S4H también están optando por este abordaje [40,212,213].

Algunos estudios compararon Phenol-Explorer frente a los datos de la USDA y concluyeron que la estimación de flavonoides eran similares [214]. Incluso se encontraron estudios que usaban las 2 para completar los datos ausentes entre ellas [215].

Diseñar herramientas y FCDB que permitan estandarizar y mejorar la estimación de la ingesta de polifenoles es imprescindible, más si cabe si se quiere estudiar los posibles efectos que estos ejercen sobre la salud. Los métodos deben seguir documentándose para poder hacer comparaciones entre estudios. Actualmente podemos observar como la ingesta dietética total de polifenoles varía mucho entre los distintos estudios, además de los factores descritos anteriormente, existen otros factores que tiene una gran repercusión como el tipo de población, el área geográfica y por supuesto los patrones dietéticos [188,199,216].

Un ejemplo, lo encontramos en la UE donde países mediterráneos mostraron una mayor ingesta de flavonoides y los alimentos con un mayor contenido en los mismos fueron el café y las frutas, mientras que, en los países no mediterráneos, predominaron el café, el té y el vino como fuente de flavonoides [216,217]. Otro ejemplo, podemos verlos en los países asiáticos donde los diferentes tipos de té, el chocolate, o derivados de la soja fueron los alimentos que mayor aporte de polifenoles tuvieron. Incluso, entre la misma población, usando otra herramienta de registro dietético, fueron las bebidas no alcohólicas, los condimentos y las especias, los tres principales contribuyentes [192,199,218].

La mayoría de los estudios coinciden que frutas, hortalizas, verduras y bebidas como los diferentes tipos de té, el café, el vino tinto, son los principales responsables de la ingesta de polifenoles. Sin embargo, los cereales, el chocolate, el cacao, las aceitunas, el aceite de oliva, las algas, las legumbres, los derivados de la soja, las especias o los frutos secos también pueden ser responsables de aumentar en gran medida la ingesta total de polifenoles [162,182,188,201,219–222].

Algunos polifenoles solo se encuentran en alimentos específicos como por ejemplo el ácido 4-cafeoilquínico procedente del café o la oleuropeína procedente del consumo de aceitunas y aceite de oliva, los cuales son alimentos asociados a patrones dietéticos saludables como la Dieta Mediterránea [57,223,224]. Otros estudios reflejan el importante papel de la fruta donde del total de la dieta en un día, 700 mg de polifenoles, pueden proceder solo del consumo de este grupo de alimentos [225].

En general, según todos los estudios desarrollados hasta la fecha, la media del consumo de polifenoles totales puede estimarse en torno a 1 g/día [166,188,192,226,227]. Aunque hay estudios, donde refiere que existe una subestimación de los polifenoles ingeridos debido a obviar que existe polifenoles extraíbles y no extraíbles, pudiendo dar lugar a ingestas en torno a 3 g/día [182].

Por ejemplo, estudios desarrollados en países asiáticos como Malasia o Irán reportan ingestas cercanas a 3 g/día [186,228], mientras en países como Brasil, Argentina o Méjico reportaron valores inferiores a 1 g/día [190,229,230].

Otro ejemplo se encuentra en una revisión de dietas ricas en polifenoles utilizadas en estudios de intervención. Ya sea a través de alimentos con un elevado contenido en polifenoles o por medio de suplementación, los estudios recomendaban dietas que produjeran ingestas elevadas de polifenoles [187]. Los autores resaltaron que dentro del rango que se propuso como altas dosis, valores desde el 1,5 g/día hasta 4 g/día, podían llegar a lograrse solo con la modulación de la dieta estándar, sin necesidad de utilizar suplementación [187].

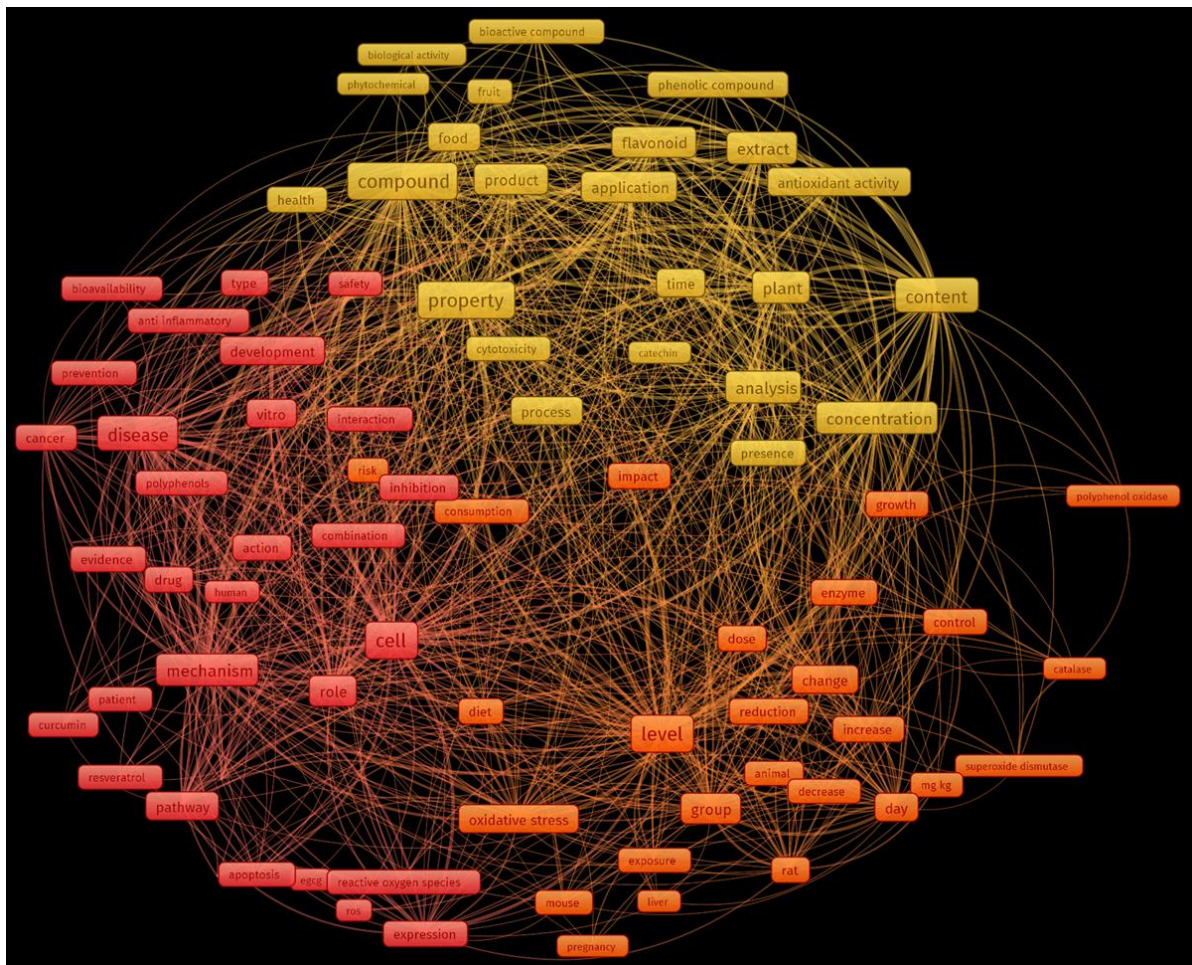
Cabría destacar que la gran parte de estudios sobre ingesta de polifenoles, se centran en población adulta, población anciana o población con patologías. Esto se debe a que la estimación de ingesta de polifenoles se suele realizar en grandes estudios epidemiológicos como el estudio PREDIMED o el estudio EPIC [57,224]. Actualmente la tendencia está cambiando y aunque hay pocos estudios en niños, adolescentes u otras poblaciones de interés como embarazadas, cada vez surgen nuevos estudios proporcionando nueva información sobre ingesta de polifenoles en estas poblaciones [188,222,229,231–233].

La ingesta de polifenoles es mucho más alta que el de todos los demás antioxidantes dietéticos, unas 10 veces más alta que la ingesta de vitamina C y 100 veces más que la de vitamina E o la de vitamina A [166]. Por lo que no es extraño que, a lo largo de los años, la investigación haya querido ver los efectos de estos compuestos sobre la salud humana.



Los polifenoles, por tanto, pueden tener efectos beneficiosos sobre la salud como efectos antioxidantes, actividades anticancerígenas a través de la apoptosis o comportamientos antiinflamatorios; pero también, puede tener ciertos efectos antinutricionales, ser hepatotóxico, producir nefrotoxicidad o presentar un riesgo ingestas elevadas durante el embarazo.

**Figura 14:** Mapeo de palabras clave sobre polifenoles y efectos adversos



#### 4.4.1. *Efectos beneficiosos*

La principal característica de los polifenoles es su efecto antioxidante. Esta capacidad le permite captar electrones y ejercer un efecto protector sobre las células frente al daño oxidativo y, por lo tanto, limitar el riesgo de diversas enfermedades degenerativas asociadas al estrés oxidativo [166,167].



En comparación con otros antioxidantes, la investigación acerca de sus efectos sobre la salud comenzó más recientemente, debido a la gran complejidad de estructuras químicas y la gran variedad de compuestos [166,188]. Son los grupos fenólicos, los que le otorgan esa capacidad antioxidante, permitiendo eliminar los radicales libres e inactivar otras especies pro-oxidantes, interrumpiendo las reacciones de oxidación en cadena en los componentes celulares [162]. Las propiedades antioxidantes varían según los tejidos y las condiciones fisiológicas. Por ejemplo, pueden inhibir el daño oxidativo de los componentes celulares, del ADN, las proteínas y los lípidos o estimular los sistemas de defensa endógenos [166].

Se ha descrito como los polifenoles pueden actuar modulando las respuestas inflamatorias a través de la mitigación de las vías de citoquinas proinflamatorias y bloqueando los factores de transcripción implicados en las enfermedades metabólicas [162,163,188,199,235,236].

A algunas clases de polifenoles se le atribuyen efectos antiobesogénicos, potencialmente a través de la  $\beta$ -oxidación lipídica, la inhibición de la lipogénesis, la reducción de la inflamación y el aumento del gasto energético al inducir la termogénesis en el tejido adiposo pardo, lo que conduce a una reducción significativa del peso corporal [186,235]. También presentan un posible efecto hipocolesterolémico al estimular la actividad de unión de receptores lipídicos [216].

Los alimentos ricos en flavonoides o el resveratrol se han asociado a una mejor salud ventricular, a la reducción de la agregación plaquetaria, y a la disminución de la presión arterial mediante la normalización del tono vascular. Estos efectos podrían disminuir el riesgo de ECV [162,187,235,237]. Por ejemplo, alimentos como el té, se le han atribuido efectos protectores como mejorar la obesidad o reducir los factores de riesgo de ECV debido a sus polifenoles concretamente al efecto de las catequinas [169,238].

Los polifenoles influyen en el metabolismo de la glucosa a través de varios mecanismos [188,199]. Fue al observar el uso de algunas plantas medicinales con alto contenido en polifenoles donde se detectó algunos efectos hipoglucemiantes, siempre que fuesen administradas antes de la fuente de glucosa [166].

Por lo que uno de los mecanismos es la reducción de la digestión y la absorción intestinal de la glucosa, por medio de la inhibición de las enzimas involucradas en estos procesos [164]. Se ha visto otros mecanismos como la estimulación de las células  $\beta$  pancreáticas para secretar insulina, la modulación de la liberación hepática de glucosa y una mejora de la sensibilidad a la insulina [162–164,216]. Un ejemplo son las catequinas o las antocianinas que pueden ayudar a la prevención y el control de la diabetes tipo 2. Estos polifenoles ejercen una protección frente a la toxicidad de la glucosa en las células  $\beta$  o modula los transportadores de glucosa, lo que conduce a un mejor índice glucémico [216,227,235].

La ingesta de algunos polifenoles como flavonoides, antocianinas o catequinas, se han asociados a efectos de reducción del crecimiento celular de diferentes tipos de tumores, como el cáncer de colon, el de próstata, epitelial, o el de mama [163,195,235,239]. Estos efectos se han observado también en el cáncer de hígado o de pulmón [166]. Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar sus efectos anticancerígenos. Como un efecto de bloqueo en la etapa de iniciación, agentes supresores de la formación y el crecimiento de tumores o por la inhibición de la proliferación celular [166,188,199].

Otro efecto de los polifenoles es la posible contribución a la prevención de la demencia, Alzheimer y el deterioro cognitivo [166,199,219,236]. Estos efectos se deben a su función neuroprotectoras debido a su eficacia contra el estrés oxidativo y la inflamación. Además, ya sea de forma indirecta o directamente, después de atravesar la barrera hematoencefálica, los polifenoles pueden actuar en el cerebro, favoreciendo la neuroplasticidad y reduciendo la inflamación y la apoptosis de las células cerebrales [219,240]. También, se han atribuido algunos efectos positivos sobre el Parkinson o la enfermedad de Huntington [235]. Podrían estar asociados con efectos beneficiosos sobre las funciones cognitivas como la atención o la memoria en jóvenes y ancianos [219,241]. El resveratrol ha demostrado tener efectos en el alivio de los síntomas del autismo, vía microbiota intestinal, regulando la producción de ácidos grasos de cadena corta lo que interfiere con la producción de neurotransmisores e influir en la función cerebral [240].

Se ha demostrado que los polifenoles exhiben un efecto similar al de los prebióticos. Son las interacciones recíprocas entre los polifenoles y la microbiota intestinal las que aumentan la abundancia de bacterias beneficiosas y reducen las bacterias perjudiciales [181]. También produce metabolitos más absorbibles, ya que el 90% llegan al colon en su forma intacta [181]. Por ejemplo, las catequinas del té, pueden interactuar con las mucinas y generar una barrera selectiva, ayudando en la defensa contra patógenos intestinales, incluso ofrecer un efecto antiinflamatorio [169].

La suplementación con extracto de té puede aliviar el daño inducido por factores ambientales en los ovocitos, como mitigar los efectos teratogénicos de la hiperglucemia en el embrión o prevenir defectos del tubo neural inducidos por la diabetes [242].

Los polifenoles pueden actuar como fitoestrógenos repercutiendo en la salud hormonal o en la mineralización ósea [162,166]. Además, se han descrito propiedades antimicrobianas y efectos protectores sobre la piel mediante aplicaciones tópicas [188,243].

En conclusión, podemos ver como la ingesta de polifenoles puede repercutir positivamente en la salud tanto en la prevención como en el tratamiento de diferentes patologías. Es más, patrones dietéticos saludables como la Dieta Mediterránea, se asocian con ingestas de polifenoles más elevadas, con lo cual, son los polifenoles parte los compuestos que intervienen en esos efectos saludables de estos patrones dietéticos [57,224,244].

#### 4.4.2. *Efectos adversos*

Mientras que los efectos beneficiosos de los polifenoles siempre se están realizando, son muchos los informes que muestran cierta preocupación por la falta de evaluación de riesgos de estos compuestos [163,167,175,245,246]. Actualmente tenemos poco conocimiento sobre sus efectos tóxicos tanto agudos como crónicos de los polifenoles y cada vez son más los alimentos o suplementos con un alto contenido en polifenoles que salen al mercado.

El uso de dosis más altas de polifenoles administrados en dieta o en productos farmacéuticos podría inducir efectos perjudiciales para el consumidor en varios grupos de edad, sexo y condiciones de salud [163,245]. Tal es la preocupación que recientemente se ha desarrollado una base de datos denominada ToxDP2, donde hay información de 415 polifenoles dietéticos, a los cuales se les realizó una predicción de varios criterios toxicológicos, incluidos carcinogenicidad, mutagenicidad, toxicidad del desarrollo, hepatotoxicidad y sensibilización de la piel. Estos parámetros fueron estimados basándose en sus propiedades tanto de absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad. Esta base de datos, por tanto, puede ayudar a investigar si el consumo de suplementos y formulaciones dietéticas concretas podrían llegar a generar toxicidad [163].

La mayoría de los polifenoles de la dieta tienen un grupo catecol en sus estructuras, lo que le permite formar quelatos muy estables. Esta propiedad explica la inhibición de la absorción de hierro por el consumo de bebidas que contienen polifenoles, como el café, el vino o el té [166]. También, los polifenoles están involucrados en el transporte de tiamina, ácido fólico, o ciertos medicamentos mediante la alteración de su actividad o la modulación de sus transportadores [163,173,235]. Hay que tener en cuenta, por tanto, que las interacciones hipotéticas entre los polifenoles de los alimentos, o nutraceuticos, podrían modificar la acción terapéutica de ciertos medicamentos [175]. Un ejemplo, puede ser la asociación entre la ingesta de bebidas con altas concentraciones de polifenoles y efectos negativos en personas con epilepsia, posiblemente debido a la interacción farmacológica [163].

En contacto con la piel humana, los polifenoles ejercen una acción curativa o dañina según sus propiedades físico-químicas, pudiendo generar efectos de protección solar o generar irritación de la piel, inflamación y ulceración [247]. La biodisponibilidad a través de la barrera cutánea, es importante para poder entender los mecanismos de acción, por ejemplo, ácido clorogénico logró penetrar todas las capas de la piel [247], mientras que la rutina, permaneció en la superficie [243].

En una revisión bibliográfica realizada recientemente, pudimos ver como las trabajadoras embarazadas en cultivos de té, tenían una peor salud fetal. Aunque se asociaban a contaminantes ambientales, es posible que una exposición prolongada a polifenoles vía tópica, pudiese ejercer efectos negativos durante el embarazo [169].

A menudo se dice que los polifenoles consumidos en grandes cantidades podrían tener efectos pro-oxidantes [166]. Es más, el consumo de altas concentraciones en poblaciones específicas, pueden tener varios efectos adversos presumiblemente asociados a esa capacidad pro-oxidativa [248]. Por ejemplo, se ha descrito como cantidades elevadas de cumarinas pueden ser hepatotóxicas [167]. Otro ejemplo es como la ingesta de capsulas con extractos de polifenoles, inducen un aumento significativo de las transaminasas séricas y la bilirrubina generando hepatotoxicidad [248]. Además, se han descrito como algunos flavonoides en presencia de iones metálicos aumentan su actividad pro-oxidante [236].

Con lo cual se establece que los efectos de los polifenoles son dosis dependiente. Según la concentración, los polifenoles podrían comportarse como antioxidantes o como pro-oxidantes [248].

Los polifenoles pueden ejercer como fitoestrógenos, lo que puede generar una proliferación celular y aumentar los riesgos de algunos tipos de cáncer, como cáncer de mama o cáncer de recto en mujeres [163,166,195]. Se ha descrito como algunos polifenoles, concretamente la quercetina pueden tener un efecto mutagénico y cancerígeno [236]. Un estudio experimental reciente, ha descrito un mayor riesgo de leucemia infantil debido a altas ingesta de ciertos flavonoides durante el embarazo [163].

Los flavonoides también pueden influir en la función tiroidea y tener efectos bociógenicos [163,166]. Las isoflavonas también han sido asociadas a problemas en el aparato reproductor masculino [173]. Incluso se desarrolló un protocolo que, durante los 10 primeros días de vida, los bebés deben evitar ser alimentados por fórmulas procedentes de proteínas de soja dado que se puede alterar desarrollo estructural y funcional del recién nacido debido a las propiedades hormonales [162].

Algunos polifenoles pueden ejercer un papel en la inhibición de la apoptosis de los ovocitos y la atresia folicular durante las etapas de desarrollo ovárico [162,165]. Sin embargo, clases particulares de polifenoles parecen ejercer efectos opuestos según el momento, la duración de la exposición y si es un ovocito o un embrión [162].

Uno de los mayores riesgos asociados al consumo de polifenoles es la constricción del conducto arterioso fetal en el tercer trimestre del embarazo [163,229,245,246,249–257]. El conducto arterioso es una estructura esencial en la circulación fetal, el cual, conecta la arteria pulmonar con el arco aórtico durante la vida fetal. Comienza a cerrarse dentro de las primeras horas después del nacimiento y a las 72 horas ya forma parte del patrón de circulación adulto [251]. La constricción del conducto arterioso fetal es un trastorno clínico que se produce como resultado de la inhibición de la vía de síntesis de las prostaglandinas, y se ha asociado desde hace tiempo a la ingesta materna de antiinflamatorios no esteroideos al final del embarazo [254]. Las consecuencias son potencialmente graves, como hipertensión pulmonar perinatal, insuficiencia cardíaca e incluso la muerte fetal [251].

Desde hace años se ha venido estudiando la relación entre el consumo de polifenoles y la constricción del conducto arterioso fetal, que a pesar de ser una afección rara, muchas veces era idiopática [254]. En animales se han descrito claramente el efecto de los polifenoles sobre la dinámica ductal [257], o la reducción del tamaño de la camada, reducción del perímetro cefálico y del perímetro abdominal fetal en ratones [250]. Actualmente varias investigaciones respaldan una relación de causa y efecto entre el consumo materno de sustancias ricas en polifenoles, como té de hierbas, zumo de naranja y uva, chocolate o cacao y la constricción del conducto arterioso fetal [246,251,253,255–257]. Incluso se discuten medidas preventivas para evitar la constricción ductal fetal en el tercer trimestre del embarazo, incluyendo la posible necesidad de modular la dieta, a una dieta con ingestas bajas en té, chocolate o cacao.

Siguiendo estas directrices, los investigadores propusieron dietas con bajo consumo de polifenoles en mujeres con constricción ductal fetal y lograron ver que se revertía en la gran mayoría de los fetos que se sometieron a la intervención dietética después de un período de 3 semanas con bajas ingestas de polifenoles [246,253,255].

Otros investigadores detectaron los mismos problemas [245]. Por ejemplo, se detectaron casos de cierre prematuro del conducto arterioso asociados al consumo materno de alimentos funcionales con alto contenido de antocianinas [252], o por un consumo elevado de té [249]. Tras detectar las posibles causas, se les propuso a las embarazadas reducir el consumo de esos alimentos y tras la intervención dietética observaron los mismos efectos, una mejora progresiva de la constricción ductal [249]. Además, se han descrito otros efectos negativos como que el consumo diario de té se asoció con un riesgo elevado de defectos del tubo neural en población china [258].

Pero existe controversia, puesto que otros investigadores no encontraron efectos nocivos importantes tras realizar el mismo estudio. Incluso tras la suplementación elevada de hidroxitirosol en cerdos, no observaron efectos sobre la constricción del conducto arterioso durante el embarazo [232,236]. Otros estudios también reflejan efectos positivos para embarazadas, como una mejora de la tensión arterial o una mejora de la diabetes gestacional [162,231].

Por ello se ha de ser prudente sobre todo durante el último tramo del embarazo en consumir altas concentraciones de polifenoles. Las guías brasileñas de salud cardiovascular fetal hacen recomendaciones dietéticas donde proponen alimentos que se deben evitar consumir durante el último trimestre del embarazo [251]. En la **tabla 6** se muestran las recomendaciones de forma resumida.

**Tabla 6:** Recomendaciones de ingesta de polifenoles durante el final del embarazo

<i>Frecuencia de consumo</i>	<i>Alimentos vegetales que recomiendan las guías brasileñas de salud cardiovascular fetal</i>
<b>Evitar</b>	Chocolate negro, cacao, café, infusiones de hierbas, té, mate, frutas con piel
<b>Moderado</b>	Lechuga, naranjas, uvas, zumos, aceite de oliva, fresas, mango, manzanas
<b>Libre</b>	Cereales, frutas sin color fuerte como piña, zanahorias, resto de hortalizas

A pesar de los efectos positivos de los polifenoles sobre la salud general, tal y como se ha comentado en anteriormente, está claro que se deben tomar precauciones a la hora de consumir altas cantidades de polifenoles, por ejemplo, patrones dietéticos rico en alimentos de origen vegetal, el uso de suplementos con altas concentraciones en polifenoles, o en población vulnerables como pueden ser las mujeres embarazadas.







# OBJETIVOS

## OBJETIVOS

El **objetivo general** de la presente tesis doctoral ha sido crear herramientas estandarizadas para lograr estimar de manera precisa la ingesta de polifenoles y de diferentes contaminantes presentes en los alimentos en distintas poblaciones. Para alcanzar este objetivo general, se establecieron los siguientes **objetivos específicos**:

- I. Crear y validar herramientas para la estimación de la ingesta dietética como cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y registro dietético de 24 horas.
- II. Elaborar una base de datos de contaminantes presentes en los alimentos.
- III. Adaptar y estandarizar el contenido de polifenoles y contaminantes procedentes de los alimentos a las herramientas dietéticas elaboradas.
- IV. Establecer cuáles son las principales fuentes alimentarias de polifenoles y contaminantes.
- V. Evaluar la ingesta de polifenoles respecto a parámetros antropométricos de la madre y el feto.
- VI. Determinar la relación entre la ingesta de polifenoles y la salud infantil.
- VII. Evaluar la ingesta de contaminantes procedentes de alimentos respecto a parámetros antropométricos de la madre y el feto.
- VIII. Determinar la relación entre la ingesta de contaminantes procedentes de alimentos y la salud infantil.
- IX. Comparar la ingesta estimada de polifenoles y contaminantes procedentes de alimentos con otras poblaciones.
- X. Identificar cuáles son las relaciones que existen entre el consumo de polifenoles respecto a otros índices dietéticos.

## OBJETIVOS

**AIMS**



The **general goal** of this doctoral thesis was to create standardized tools to accurately estimate the intake of polyphenols and different contaminants present in food in different populations. To reach this goal, different **specific aims** were also established:

- I. To create and validate tools to estimate dietary intake such as food frequency questionnaire and 24-hour dietary record.
- II. To develop a database of food contaminants.
- III. To adapt and standardize the content of polyphenols and food contaminants to the dietary tools developed.
- IV. To establish which are the main food sources of polyphenols and contaminants.
- V. To evaluate the intake of polyphenols with respect to anthropometric parameters of the mother and fetus.
- VI. To determine the relationship between polyphenol intake and infant health.
- VII. To evaluate the intake of food contaminants with respect to anthropometric parameters of the mother and fetus.
- VIII. To determine the relationship between food contaminant intake and infant health.
- IX. Compare the estimated intake of polyphenols and food contaminants with other populations.
- X. To identify the relationships between the intake of polyphenols with respect to other dietary indexes.





# MATERIALES Y MÉTODOS



## 5. Elaboración y adaptación de bases de datos

### 5.1. Metodología común y adaptación

Para comprender mejor el uso y estandarización de las FCDB se realizó el curso de aprendizaje electrónico ofrecido de forma gratuita por FAO/INFOODS. El curso está diseñado por expertos para ser utilizado por diferentes usuarios profesionales y se puede realizar de manera online. Consta de 10h de formación divididas en 14 temas [45].

Para la elaboración de todas las FCDB se usaron datos originales procedentes de fuentes fiables como otras FCDB o artículos de investigación. Se mantuvieron datos como el nombre original o el código de alimento con el cual era identificado. Estos datos se mantuvieron con el fin de futuras comprobaciones o actualizaciones. Además, permitía garantizar la calidad y trazabilidad de los datos documentados. Algunos datos debían someterse a algunas conversiones antes de ser agregados a las FCDB. Todos los datos fueron armonizados para obtener alimentos y nutrientes estandarizados. Posteriormente, toda la información se ingresaba en hojas de cálculo que relacionaban los datos y características entre sí. Como no todos los alimentos estaban en un solo idioma, los nombres se tradujeron al inglés y a español. Todos los alimentos se identificaron de forma única utilizando el sistema estandarizado de clasificación y descripción de alimentos propuesto por EFSA FoodEx2 [73]. FoodEx2 permite la codificación de todos los alimentos y bebidas presentes en 20 categorías principales de alimentos, divididas en subgrupos hasta un máximo de cuatro niveles. Siempre se descartaron alimentos fortificados, suplementos dietéticos, marcas comerciales o platos preparados. Se incluyeron los alimentos cocidos y se extrajo el método de cocción como un elemento de datos adicional. También se incluyeron alimentos procesados genéricos sin marca como conservas, encurtidos, carnes procesadas o bollería, entre otros [40].

## 5.2. Polifenoles

Se elaboró una adaptación de la base de datos Phenol-Explorer [170–172]. Esta adaptación se basó en Phenol-Explorer ya que actualmente, es la FCDB sobre compuestos fenólicos más amplia y con mayor número de alimentos. Se generó una FCDB propia a los cuales se le asociaron no solo los valores de polifenoles totales medidos por el método de Folin-Ciocalteu, sino que se le extrapoló la información de familias, subfamilias y polifenoles individuales. El valor de polifenoles totales se completó con la suma de los polifenoles individuales en aquellos alimentos que no tuviesen información de Folin-Ciocalteu. El contenido total de polifenoles se expresó en mg/100 g para alimentos y mg/100 ml para bebidas.

Además, se crearon nuevos alimentos para aquellos que presentaban procesado térmico y Phenol-Explorer proponía datos sobre sus factores de retención. Finalmente se completó con datos de alimentos cocinados y recetas procedentes de los datos usados en el estudio EPIC y otras recetas que se autogeneraron [213]. Para los valores de recetas, se creó la receta y se estimaron los polifenoles. El resultado se introdujo en FCDB como si fuese un alimento más. En total se creó una FCDB con 612 alimentos. Posteriormente, esta FCDB se adaptaría a la FCDB S4H, a los RD24 y a los FFQ.

## 5.3. Base de datos S4H

Para la elaboración de la FCDB del proyecto S4H, se constituyó un equipo de trabajo compuesto por investigadores, informáticos y dietistas-nutricionistas [40]. Se utilizaron como referencia las tres FCDB nacionales de los países de intervención del proyecto (España, Grecia y Alemania). Los datos se completaron con valores de nutrientes, compuestos bioactivos, como polifenoles, y alimentos de diferentes bases de datos de otros países, **tabla 7**. Todas las FCDB eran gratuitas o se obtuvieron los permisos necesarios para poder utilizarse. El propósito era crear una FCDB con el mayor número de alimentos y componentes posibles [40].

**Tabla 7:** FCFB utilizadas en la elaboración de la FCDB S4H

Nombres de las FCDB	Última actualización	Nº Alimentos <sup>1</sup>	Nº Artículos <sup>2</sup>
Tabla de composición de alimentos de Martín Peña actualizada de la versión original por i-Diet (España)	2019	711	90
The Greek food composition dataset by the Hellenic health foundation (Grecia)	2007	84	18
Bundeslebensmittelschlüssel (BLS) (Alemania)	2014	715	146
Banca dati di composizione degli alimenti per studi epidemiologici en Italia (Italia)	2015	976	97
Dutch food composition database (NEVO) (Países Bajos)	2019	949	144
McCance and Widdowson's the composition of foods integrated database (Reino Unido)	2019	1208	280
USDA's food and nutrient database for dietary studies (FNDDS) (Estados Unidos)	2018	609	69
FAO/INFOODS Base de datos analítica de composición de alimentos versión 2.0 (AnFood2.0)	2017	346	378
Base de datos de composición de alimentos para la biodiversidad de FAO/INFOODS (BioFoodComp4.0)	2017	355	538
Database on polyphenol content in foods Phenol-Explorer 3.6 (Polifenoles)	2015	457	520

<sup>1</sup>Número de alimentos utilizados incluidos. <sup>2</sup> Número de elementos recopilados, incluidos nutrientes, otros compuestos y datos.

El conjunto de datos completo fue examinado y convertido en unidades estándar. Para esta transformación se utilizaron las etiquetas descritas para componentes y nutrientes desarrollados por FAO/INFOODS [259,260]. Para garantizar la armonización de los datos, los compuestos de las FCDB que estaban en unidades diferentes o que no correspondían a los descritos en las etiquetas de FAO/INFOODS, se transformaron y recalcularon para que coincidieran con los de las etiquetas estándar. Solo en casos puntuales no se modificaron, como en el caso de algunos polifenoles [40]. Aquellos compuestos que no tenían etiquetas se les asignó una propia [40]. Todos los compuestos se expresaron en cantidad por 100 gramos o 100 mililitros de alimento y los valores de las porciones comestibles se extrajeron para cálculos adicionales. Todos los cambios se realizaron de forma manual o semiautomática en hojas de cálculo.

Una vez armonizados los datos, se creó una única FCDB denominada S4H. Los datos fueron diferenciados por origen, pero organizados en una estructura homogénea. El proceso de mapeo y unificación, implicó hacer coincidir los alimentos según el código de identificación FoodEx2. Los datos se depuraron eliminando aquellos valores que aparecían como 0 y se trataron como valores ausentes para eliminar posibles errores durante la unificación.

Los datos se unificaron para aquellos alimentos con los mismos códigos, usando la mediana como valor de referencia. Estos valores se podrían utilizar para completar los valores ausentes de un alimento de otra FCDB siempre que los emparejamientos fueran idénticos [40].

Se les añadió a los alimentos datos de porción comestible, el método de cocción y factores que pudieran generar cambios en el contenido de nutrientes como factores de retención y factores de rendimiento [261]. Para los factores de retención de los polifenoles, se utilizaron los proporcionados en Phenol-Explorer y los valores obtenidos del estudio EPIC [172,213]. Todos los datos se añadieron para poder ser utilizados en la estimación de recetas en el futuro.

Para comprobar la calidad de los datos se utilizó un sistema de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (APPCC) [262]. Para cada entrada de datos se almacenó un documento original y un documento de trabajo identificado con el mismo código. Para cada paso identificado como APPCC, se realizaron una serie de pruebas de validación, mostradas en la **tabla 8**. Estas pruebas se basaron en diferentes recomendaciones [259,260]. El procedimiento de validación fue seguido por correcciones, si eran necesarias. Finalmente se obtuvo la FCDB S4H, la cual se utilizará durante la intervenciones del proyecto S4H [39].

**Tabla 8:** Pasos identificados como APPCC y pruebas de validación

Pruebas de validación	Paso como APPCC
Verificación del nombre y descripción del alimento, posibles faltas de ortografía o errores de traducción	Armonización
Clasificación y verificación de la agrupación de alimentos	Armonización
Verificación de la codificación FoodEx2 y el etiquetado INFOODS	Armonización
La suma de (agua + proteína + grasa + carbohidratos totales + alcohol + ceniza) está dentro del rango: 95–105 gramos	Unificación
Valores inverosímiles, tal valor de grasa total, es = 0, o fibra en pescado	Unificación
Valores atípicos dentro de cada nutriente o compuesto	Unificación
Comprobación de transferencia de datos entre hojas de cálculo	Armonización

## 5.4. Contaminantes

Son muchos los contaminantes que pueden estar presente en los alimentos. 11 compuestos fueron seleccionados para la elaboración de una base de datos. De los 11 contaminantes, nitratos, nitritos y nitrosaminas, pueden estar presente en los alimentos o ser añadidos como aditivos. El resto, HMF, pirralina, compuestos de Amadori, furosina, acrilamida, furano, HAP y benzopireno provienen del procesado térmico de los alimentos o aparecen durante el almacenamiento, maduración o envejecimiento. Se denominó a la FCDB creada con estos 11 compuestos como CONT11.

A cada compuesto se le asignó una etiqueta la cual se le asoció una unidad de medida siguiendo los protocolos descritos por FAO/INFOODS. Estas etiquetas y unidades se muestran en la **tabla 9** [259,260].

**Tabla 9:** Lista de contaminantes asociados a sus etiquetas, unidades y procedencia

Nombre de los contaminantes	Etiquetas	Unidades	Fuentes de información
5-Hydroxymethyl-2-Furfural	HMF5	mg	[84,92–94,111,112,116]
Pirralina	PYRR	mg	[84,99,130,131]
Compuestos de Amadori	AMPRO	mg	[99]
Furosina	FUROS	mg	[84,93]
Acrilamida	ACRYL	µg	[82,91,94,104,118–120,129,146,263]
Furano	FURAN	µg	[91,104,106,107,109,129,264]
Nitratos	NITRA	mg	[82,143,144,146,147,157,159,265,266]
Nitritos	NITRI	mg	[82,143,144,146,147,157,159,265,266]
Nitrosaminas	NITRN	µg	[159,265]
Benzopireno	B(A)P	µg	[82,91,134,135,138,146,159,267]
Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos	TPAHC	µg	[82,91,134,135,138,146,159,267]

Para la elaboración de la FCDB CONT11 se siguieron los protocolos establecidos para la estandarización y armonización de la FCDB S4H [40]. Para el desarrollo de CONT11, se realizó una revisión de la literatura científica y de posibles fuentes de información como artículos científicos, bases de datos de centros de investigación o informes realizados por diferentes organizaciones como la OMS [82,84]. Todos los estudios y bases de datos seleccionados fueron posteriores al año 2000.



Se identificaron un total de 34 fuentes de información entre estudios y repositorios que podrían ser potencialmente útiles para construir una FCDB de ingesta de contaminantes, estas están referidas en la **tabla 9**. Cada fuente de información varió en calidad y cantidad de alimentos, pero el enfoque fue intentar tener el mayor número de datos posibles. Además, para los niveles de contaminantes en agua se utilizó los valores máximos permitidos por la actual legislación española [146], siendo similar a la europea y en la cual se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano y valores máximos de 50mg/L de nitratos, 0,5 mg/L de nitritos, 0,10 µg/L de acrilamida, 0,010 µg/L de benzopireno y 0,10 µg/L de HAP. Todos los datos fueron extraídos y recopilados manualmente en una hoja de cálculo.

De cada fuente de datos se recopiló todos los alimentos que era posible identificar claramente y las concentraciones de los 11 contaminantes seleccionados. Además, los datos originales se mantuvieron y codificaron según la fuente de información para garantizar la trazabilidad y permitir posibles comprobaciones o correcciones. Todos los alimentos se identificaron y clasificaron según la ontología propuesta por la EFSA FoodEx2 [73], lo que permitió garantizar que las combinaciones de alimentos fueran adecuadas.

Algunos alimentos fueron descartados como fórmulas infantiles o alimentos que no se pudieron clasificar adecuadamente. También se descartaron alimentos con valores por debajo de los límites de cuantificación o con valores 0. Se incluyeron los métodos de cocinado como un elemento de datos adicional. Algunos de los métodos añadidos y codificados fueron hervido, frito, asado, a la parrilla o tostado. Si había varios valores para el mismo método de cocinado, pero a diferentes temperaturas, los valores fueron relacionados. Si el método de cocción era diverso, se asoció a un método de cocción similar. También se codificaron métodos de conservación como salazón, ahumado, deshidratado o encurtido. La metodología para esta codificación se basó en la utilizada para la creación de S4H FCDB [40]. Para ayudar a su estandarización, todos los contaminantes fueron tratados como si fuesen nutrientes, por lo que las concentraciones de los contaminantes fueron estandarizadas a las unidades descritas para cada etiqueta en 100 gramos o mililitros de alimento.

Aquellos que se expresaban en gramos de proteínas, se convirtieron a gramos de alimento usando los valores de proteínas extraídos de la S4H FCDB [40]. Si en una misma fuente de información había varios valores de contaminantes para un mismo alimento, se utilizó preferentemente la media.

Para crear una sola FCDB, los datos se organizaron en una estructura homogénea lo que implicó hacer coincidir los alimentos según el código de identificación FoodEx2. Siempre se intentó que para cada alimento hubiese varios valores, por lo que diferentes fuentes de información proporcionaron datos sobre el mismo alimento y un mismo contaminante. En estos casos, se estimó la mediana para cada compuesto siempre que un alimento tuviera el mismo código.

La unificación de los datos permitió introducir valores únicos para cada alimento de cada contaminante dentro de la FCDB y así poder estimar su ingesta como si un nutriente más se tratase. Todos los cambios se realizaron de forma manual o semiautomática en hojas de cálculo.

Se siguió el mismo sistema de APPCC desarrollado para S4H para la comprobación y validación de los datos [40]. Los errores detectados, se verificaron y corrigieron mediante la trazabilidad de los datos regresando a las fuentes de información original.

## 6. Elaboración y validación de herramientas dietéticas

### 6.1. Registros dietéticos de 24h

Se han desarrollado 2 registros dietéticos de 24h (RD24), con el fin de lograr estimar tanto los polifenoles procedentes de la dieta como el resto de nutrientes y contaminantes.

### 6.1.1. *Herramienta para la estimación de polifenoles totales*

La herramienta fue creada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2007® (Redmond, EE. UU.), la cual ha sido publicada como material suplementario [268]. Se eligió el formato .xls dado que la mayoría de los usuarios lo encuentran fácil de usar. Este formato permite que sea utilizado por diferentes versiones de Microsoft Excel o por otros softwares como Apache OpenOffice® [268]. La herramienta se desarrolló en dos idiomas, español e inglés [269]. Esta consta de 12 hojas de cálculo diferentes y está protegida con contraseña, para evitar que se modifiquen fórmulas por error, lo que podría generar errores de cálculo. Esta herramienta es capaz de estimar la ingesta de polifenoles de manera semiautomática [268].

La primera hoja de cálculo contiene una descripción de la herramienta y la bibliografía utilizada. A continuación, 7 hojas de cálculo representan cada día de la semana, con la posibilidad de elegir entre todos los alimentos disponibles. La ingesta diaria se divide en 6 comidas diferentes: desayuno, media mañana, comida, merienda, cena y un comodín para las posibles comidas entre horas. Dentro de cada comida, se pueden agregar hasta 18 alimentos diferentes. Adicionalmente, existen 2 espacios vacíos (marcados en verde), por si se desea ingresar valores de algún alimento específico, como recetas, suplementos u otros que no estén incluidos en la herramienta.

Para obtener el aporte de polifenoles, el usuario sólo tiene que seleccionar el alimento consumido y la cantidad ingerida. La herramienta mostrará la ingesta total de polifenoles proporcionada por el alimento específico, por la comida completa, por día y por grupo de alimentos, **figura 15**.

Las hojas de cálculo 10 a 12 recogen todos los valores, calculando las medias y las desviaciones típicas de la ingesta total de polifenoles por semana, y por días de la semana o fines de semana, siempre ordenados por grupos de alimentos. Finalmente, la última hoja de cálculo es una tabla abierta para que se puedan ingresar hasta 32 participantes permitiendo calcular el consumo promedio semanal de una población, dando también la posibilidad de clasificar a los participantes por género [268].

Figura 15: Ejemplo de la herramienta de estimación de polifenoles totales

Comidas	Alimento	Cantidad	Grupo de alimentos	Polifenoles
Desayuno	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	0,00		0,00
	-	-	-	-

Polifenoles	0,00
-------------	------

Polifenoles	0,00
-------------	------

Totales Día	Mq
Polifenoles	0,00
Acidez y azúcares	0,00
Zumos	0,00
Bebidas alcohólicas	0,00
Café, Cacao y Derivados	0,00
Cereales y derivados	0,00
Condimentos	0,00
Frutas y derivados	0,00
Frutos secos	0,00
Hierbas	0,00
Infusiones	0,00
Legumbres	0,00
Soja y derivados	0,00
Tubérculos	0,00
Verduras	0,00
Procesados	0,00
Otros	0,00

Comidas	Alimento	Cantidad	Grupo de alimentos	Polifenoles	
Media mañana	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	0,00		0,00	
	-	-	-	-	0,00

Polifenoles	0,00
-------------	------

Polifenoles	0,00
-------------	------

Polifenoles	0,00
-------------	------

Polifenoles	0,00
-------------	------

Se utilizó la adaptación de la base de datos Phenol-Explorer, de la cual se registró el contenido total de polifenoles de 302 alimentos. Para aproximadamente 60 alimentos que no tenían valores de polifenoles totales, se estimaron sus polifenoles totales sumando los valores obtenidos de las diferentes familias de polifenoles proporcionadas por la base de datos Phenol-Explorer. Los alimentos se clasificaron en 16 grupos, en el cual el grupo llamado 'otros' es un espacio vacío que permite al usuario ingresar elementos adicionales. Además, se agregaron 12 alimentos que fueron clasificados como procesados [268]. Estos alimentos se introdujeron ya que son de consumo habitual en la población española. Se elaboró además un manual de instrucciones para facilitar el uso de la herramienta [268].

### 6.1.2. RD 24 automatizado y optimizado para el auto-registro dietético

A lo largo de estos años se han elaborado diferentes versiones de RD24 para poder estimar no solo polifenoles, sino contaminantes e incluso nutrientes. Es por ello que se han creado hasta 4 versiones de RD24, figura 16.

Figura 16: Evolución de los RD24 creados

The figure displays the RD24 application interface, which includes several key components:

- Food Equivalence Tables:** Two tables showing the conversion of common household measures to grams for breakfast (DESAYUNO) and mid-morning (MEDIA MAÑANA). The 'ALIMENTOS / PLATOS' column lists items like 'Abadajo', 'Pan', 'Lechuga', etc., while the 'MEDIDA CASERA' column lists units like '1 taza', '1 rebanada', etc., and the 'CANTIDAD (gr)' column provides the corresponding weight in grams.
- 24-Hour Food Record (RECORDATORIO 24 HORAS):** A grid for logging food intake by day of the week (Lunes to Viernes) and date. It includes a dropdown for 'Fecha' and a 'DESAYUNO' section with a table for recording food items, ingredients, preparation methods, and quantities.
- Summary Tables:** Three summary tables for 'Dia 1', 'Dia 2', and 'Dia 3', showing the total intake of 'Aceite de girasol', 'Aceite de oliva', and 'Aceite de oliva extra virgen' across different meals (Desayuno, M Mañana, Almuerzo, Merienda, Cena, Recena).

Actualmente, el RD24 consta de 7 hojas. La primera hoja presenta las instrucciones para un correcto uso del RD24. La segunda hoja, presenta dos tablas de equivalencia en gramos de medidas caseras de alimentos [270,271].

En la tercera hay preguntas de descriptiva de individuo como altura, edad o actividad física. Las siguientes 3 hojas son donde se recopilan la información de los alimentos. En cada hoja se puede elegir el día de semana pero es en la tercera hoja donde solo se es posible escoger día de fin de semana. Cada día, se divide en 6 ingestas donde se pueden escoger hasta 18 alimentos. Los alimentos aparecen automáticamente en una lista y pueden autocompletarse a través de una macro implementada en la hoja de cálculo. Se deberá de poner obligatoriamente los gramos para poder calcular los valores nutricionales a posteriori. Como información adicional se puede colocar medidas caseras o procesado térmico. En la ultima hoja automáticamente se reflejan todos los alimentos con una codificación y la cantidad en gramos. Estos datos luego podrán ser utilizados por un script donde junto con la FCDB S4H o CONT11, se podrá estimar todos los nutrientes y compuestos procedentes de la dieta, incluyendo contaminantes.

## 6.2. Registros dietéticos de frecuencia de consumo

A lo largo de la tesis se ha trabajado con diferentes FFQ, además se han modificado FFQ existentes o desarrollado algunos nuevos.

### 6.2.1. *FFQ para niños y adolescentes*

Los FFQ para población infantil y adolescentes deben tener muy presente los tamaños de ración y aquellos alimentos que no se deben consumir durante estas edades. Se han utilizado varios FFQ, de entre los que destacan, adaptaciones del FFQ de adultos de la cohorte SUN [50], el cual ha sido ampliamente utilizado en poblaciones infantiles [183,272], o el utilizado en el estudio sobre infancia y medio ambiente de Valencia (estudio INMA), un estudio de cohorte prospectivo diseñado para investigar el efecto de las exposiciones ambientales y la dieta durante el embarazo y la infancia [273,274]. Este FFQ está basado en un FFQ ampliamente validado para población española [275].

Este FFQ consta de 104 y 105 alimentos según sean adolescentes o niños [273,274] al cual, se eliminaron productos como bebidas alcohólicas o café y se adaptaron los tamaños de ración según las diferentes edades. También se utilizó el desarrollado para el estudio CHASER "Childhood Asthma and Environment Research Study" el cual tenía 70 ítems.

### 6.2.2. *FFQ para mujeres embarazadas*

Para mujeres embarazadas, se desarrolló y validó un FFQ propio dentro del marco del proyecto GENEIDA (Genética, exposiciones ambientales en la vida temprana y desarrollo infantil en Andalucía) [48]. El FFQ se elaboró basándose como modelo en un FFQ semicuantitativo previamente validado para embarazadas españolas [52].

Se añadieron alimentos adicionales ( $n = 40$ ) con el fin de evaluar mejor la ingesta diaria habitual de la población andaluza. También se incluyeron alimentos específicos de esta área geográfica (como fresas y cerezas) y platos tradicionales específicos (como el gazpacho, una sopa hecha con tomates y otras hortalizas y especias). La nueva reestructuración se muestra en la **tabla 10**. El FFQ incluye 9 respuestas posibles según la frecuencia de consumo, además, incluye el tamaño de la ración de cada alimento. El FFQ se administró 2 veces durante el embarazo, durante el primer y el tercer trimestre del embarazo.

**Tabla 10:** Grupos de alimentos descritos en el FFQ del estudio GENEIDA

Grupos de alimentos del FFQ	Subgrupos de Alimentos	Artículos por grupo
<b>Derivados lácteos</b>	Leche	4
	Queso	2
	Derivados lácteos	5
<b>Carne, pescado y huevos</b>	Carne	6
	Derivados cárnicos	7
	Pescados	9
	Otros	4
<b>Hortalizas y verduras</b>	Hortalizas y verduras	14
	Especias	2
	Tubérculos	3
<b>Legumbres</b>	Legumbres	4
<b>Frutas</b>	Frutas	11
	Derivado de frutas	3
	Frutos secos	2
<b>Panes y cereales</b>	Pan y derivados	3
	Cereales	2
	Otros	3
<b>Aceites y grasas</b>	Aceite	7
	Otras grasas	3
<b>Dulces y repostería</b>	Galletas	6
	Tartas	6
	Chocolate	2
	Otros	2
<b>Bebidas</b>	Bebidas alcohólicas	9
	Otras bebidas	10
<b>Miscelánea</b>	Fritos	3
	Salsas y otros	9

### 6.2.3. *FFQ para adultos*

Cuando se utilizó esta herramienta en adultos, fueron varios los FFQ empleados, todos ellos validados. Por ejemplo, uno de ellos fue el FFQ utilizado en el proyecto SUN [50]. El Proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) consistía en estudiar la alimentación y estilo de vida de una población cada dos años. El Proyecto SUN se focaliza en estudiar la hipertensión y otras ECV, el cáncer o la obesidad. Para ello desarrollaron un FFQ en colaboración con la Escuela de Salud Pública de Harvard [50].

El FFQ tenía 136 ítems centrados en evaluar la ingesta dietética. En el FFQ se especificaron los tamaños de las raciones de uso común (taza, cucharada, etc.) y los gramos que representan para cada alimento. Se pidió a los participantes que reportaran su consumo promedio mediante nueve opciones: nunca o casi nunca, de 1 a 3 veces al mes, 1 vez a la semana, de 2 a 4 veces a la semana, de 5 a 6 veces a la semana, 1 vez al día, de 2 a tres veces al día, de 4 a 6 veces al día y más de 6 veces al día. Las respuestas posteriormente se convertirían en ingesta diaria.

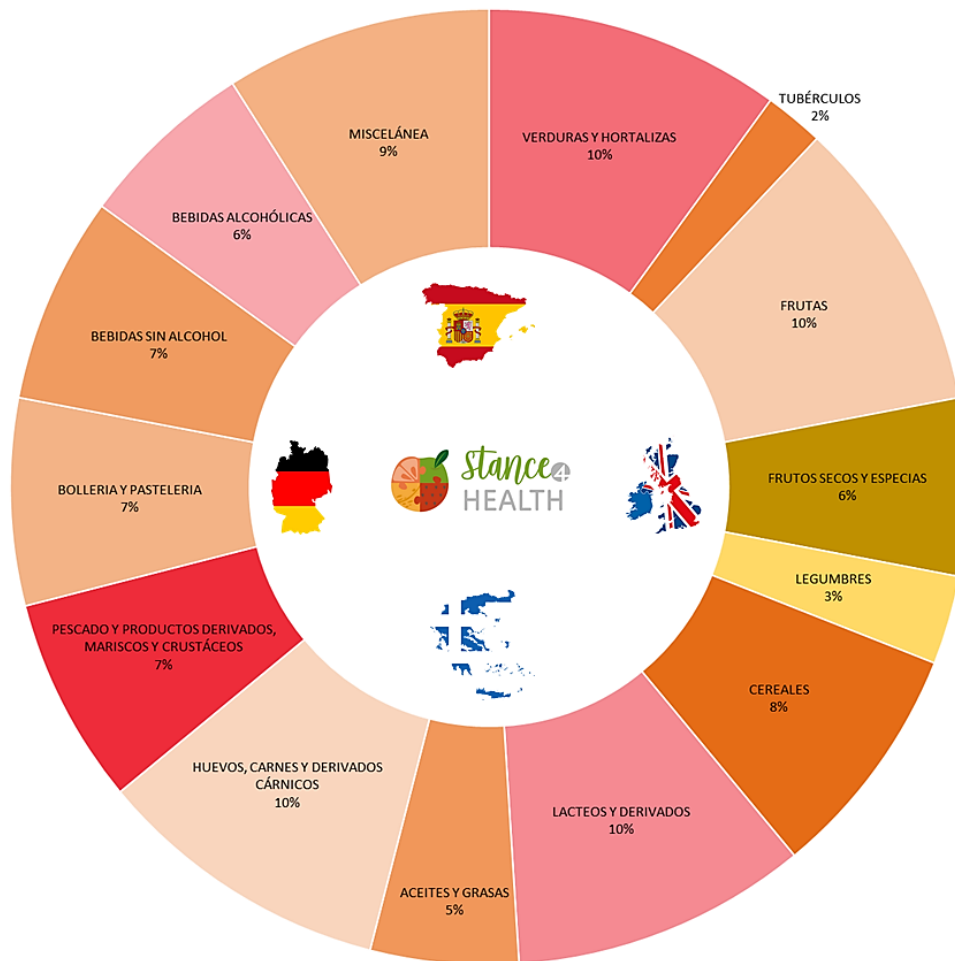
Otro de los FFQ que se han utilizado es el desarrollado por Martin-Moreno y colaboradores [275]. Es uno de los más citados con más de 600 citas. Este FFQ está validado para adultos españoles y ha sido adaptado para diferentes poblaciones y proyectos como el estudio PREDIMED [276]. Este FFQ permite estimar el consumo de hasta 118 alimentos que más se consumen en España [275].

#### 6.2.4. *FFQ S4H*

En el marco del proyecto europeo Stance4Health se desarrolló un FFQ de 200 ítems separado en 14 grupos de alimentos con el fin de crear un FFQ representativo a nivel europeo, **figura 17**. Además, se espera poder validarlo frente al uso de la APP del proyecto y con valores obtenidos de la microbiota intestinal. Para determinar los tamaños en gramos de los alimentos se realizó un estudio previo donde se propuso un tamaño de ración y se pedía que notificaran si su consumo era igual, mayor o menor al tamaño propuesto.

Este FFQ se utilizará durante las intervenciones llevadas a cabo en el proyecto y estará disponible en 4 idiomas, español, alemán, griego e inglés. Solo tendrá una variante para población infantil, la cual no tendrá el grupo de bebidas alcohólicas y se eliminarán algunos alimentos como el café. Además, se tendrá en cuenta los tamaños de ración específicos para esa población.



**Figura 17:** Distribución de alimentos por grupos del S4H FFQ

### 6.3. Estimación de polifenoles

Para estimar la ingesta de polifenoles, se utilizaron diferentes hojas de cálculo semiautomáticas. Respecto a los datos obtenidos de los RD24 se extrapolaron a la herramienta creada para la estimación de polifenoles [268], permitiendo calcular la ingesta total de polifenoles. Puesto que los alimentos podían haber sido cocinados, se aplicaron los factores de retención para cada compuesto y alimento [172]. Para calcular la ingesta de los datos procedentes de los FFQ, se usaron los valores de consumo de cada alimento y se relacionaron con la concentración de cada familia, subfamilia y polifenoles totales. Posteriormente, los datos se sumaron para evaluar la ingesta total. Finalmente, con la creación de S4H, se utilizará i-Diet y scripts para una estimación más precisa, llegando a poder estimar hasta polifenoles individuales.

## 6.4. Estimación de contaminantes

Se utilizaron diferentes hojas de cálculo para estimar la ingesta y exposición de los contaminantes. Los datos de ingesta de alimentos procedentes de los FFQ o de los RD24 se adaptaron para el uso de la FCDB CONT11. Los RD24 indicaban el alimento y el método de cocción con lo cual, facilitó la estimación de los contaminantes. En contraposición, los FFQ suelen indicar la cantidad de alimentos crudos, por lo que es necesario su adaptación. Para ello, se siguió el método adoptado por otros estudios donde se usaron valores medios ponderados del contenido de contaminantes para aquellos alimentos que presentaban diferentes concentraciones según su método de cocción [277]. Para calcular la ingesta de contaminantes, se usaron los valores de la ingesta de cada alimento por la concentración de cada contaminante descrita en CONT11. Posteriormente, los datos se sumaron para evaluar la ingesta total.

Para estimar la exposición media de la población, se utilizaron los valores de exposición individual para cada contaminante. La exposición dietética individual, se calculó multiplicando la ingesta diaria del alimento por la concentración de contaminante en ese alimento y se dividió entre el peso corporal del sujeto. Los datos se expresaron mg o  $\mu\text{g}$  de contaminante/kg de peso corporal. Los alimentos se agruparon en 20 grupos de alimentos, y también se calculó la exposición dietética media de cada grupo de alimentos, con el fin de evaluar la contribución de cada grupo de alimentos a la exposición total.

## 6.5. Índice Inflamatorio de la Dieta (DII)

Uno de los índices más utilizados para comprender y cuantificar el efecto general de la dieta sobre el potencial inflamatorio es el DII [54]. Este índice parte de una base bibliográfica sólida, con más de 1900 artículos y un proceso de estandarización exhaustivo.

En resumen, los investigadores revisaron y puntuaron 45 parámetros, en los cuales se incluían alimentos, nutrientes y compuestos bioactivos, respecto a su efecto en seis biomarcadores de inflamación (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF - $\alpha$  y proteína C reactiva). Se asignaron puntos a cada parámetro según aumentaron (+1), disminuyeron (-1) o (0) si no tuvieron relación. Luego se calculó una puntuación general del efecto inflamatorio para cada parámetro [54].

Los datos de ingesta dietética se ajustaron frente a una media diaria global de referencia y una desviación estándar de ingesta para cada parámetro para obtener puntuaciones Z y percentiles centrados. Los datos de ingesta global se obtuvieron de estudios anteriores [54].

Las puntuaciones Z se convirtieron a percentiles centrados usando la distribución normal, luego se multiplicaron por la puntuación del efecto de inflamación específico para cada parámetro y así poder obtener la puntuación de DII específica. Por último, estas se sumaron para obtener la puntuación DII general. El DII se ha aplicado en una amplia variedad de poblaciones y pocos estudios logran usar los 45 parámetros debido a la ausencia de esa información en los registros dietéticos o en las FCDB. Las puntuaciones máximas y mínimas hipotéticas de este DII se establecieron en 7,98 fuertemente proinflamatorio y -8,87 fuertemente antiinflamatorio.

En nuestro caso se pudo estimar el DII utilizando 42 de los 45 parámetros, los cuales se muestran en la **tabla 11**. Normalmente el número de parámetros que se pueden utilizar dependerá de la información recopilada por las diferentes herramientas de registro dietético.

**Tabla 11:** Los 45 parámetros dietéticos usados para estimar el DII

Vitamina B12 ( $\mu$ g)	Flavonas (mg)	Flavanol (mg)	Tiamina (mg)	$\beta$ -Caroteno ( $\mu$ g)
Antocianidinas (mg)	Flavonoles (mg)	Niacina (mg)	Eugenol (mg)	Ácido fólico ( $\mu$ g)
Carbohidratos (g)	Flavononas (mg)	Cebolla (g)	Grasa total (g)	Pimienta (g)
Vitamina B6 (mg)	Riboflavina (mg)	Proteínas (g)	Grasas trans (g)	Vitamina A (RE)
Té verde/negro (g)	Energía (kcal)	Fibra (g)	Alcohol (g)	Vitamina C (mg)
Grasa saturada (g)	Isoflavonas (mg)	Ajo (g)	Colesterol (mg)	Cafeína (mg)
Ácidos grasos $\omega$ -3 (g)	Magnesio (mg)	Romero (mg)	Vitamina D ( $\mu$ g)	Jengibre (g)
Ac. Grasos Poliinsaturados (g)	Ac. Grasos Monoinsaturados (g)	Tomillo/ orégano (mg)	Hierro (mg)	Azafrán (g)
Ácidos grasos $\omega$ -6 (g)	Vitamina E (mg)	Selenio ( $\mu$ g)	Zinc (mg)	Cúrcuma (mg)

## 6.6. Índices de Adherencia a la Dieta Mediterránea

Con el consumo de alimentos se puede evaluar la Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM). Para determinar la ADM se evaluó mediante una herramienta ampliamente validada, tanto para mujeres embarazadas como para otras poblaciones de adultos [26,278]. En resumen, para alimentos considerados saludables como son legumbres, hortalizas y verduras, frutas, cereales, frutos secos, pescados y productos lácteos cuyo consumo estaba por debajo de la mediana de la cohorte se les asignó un valor de 0, y un valor de 1 si estaba por encima. Para los componentes que se presume que son poco saludables como carne procesada se le realizó el proceso opuesto. Para la ingesta de grasas se usó la relación entre el consumo diario de lípidos monoinsaturados y lípidos saturados. Debido a que el índice se había desarrollado para adultos, en población embarazada no fue incluido el consumo de alcohol en la puntuación total que osciló entre 0 y 10 siendo 8 la máxima para embarazadas [26,278]. Los valores se categorizaron en dos niveles, baja o alta adherencia.

También se estimó la ADM en niños a través del cuestionario KIDEMED [279]. Para calcular la puntuación, se sumaba un punto si se consumía fruta o un zumo todos los días, otro punto si se tomaba más de una fruta. Igual pasaba con las verduras y las hortalizas, consumo de pescado regularmente, las legumbres, la pasta o el arroz, los cereales de grano y los frutos secos, los lácteos para desayunar y el aceite de oliva en todas sus calidades. Sin embargo, restaba un punto el consumo de comida rápida, no desayunar o consumir productos de bollería y dulces [279]. Los valores también se categorizaron en 2 niveles, baja o alta adherencia.

## 6.7. Índice de Calidad Antioxidante de la Dieta (DAQS)

Para calcular la puntuación de Calidad Antioxidante de la Dieta (DAQS) se estableció como ingestas inadecuadas aquellos valores inferiores a 2/3 de los VDR de ciertos nutrientes a los cuales se les han atribuido efectos antioxidantes según lo descrito en otros estudios [55].

Estos nutrientes son selenio, zinc,  $\beta$ -caroteno y vitaminas C y vitamina E. Si se le atribuye una ingesta adecuada se le otorga un punto, si por el contrario es inadecuada se le otorga 0 puntos. La puntuación final indica la calidad antioxidante de la dieta y va desde muy poca 0 a muy antioxidante 5. Por lo que a mayor puntuación mayor calidad antioxidante de la dieta. Los valores de los nutrientes fueron extraídos de las herramienta gracias a i-Diet [280].

## 6.8. Validación y reproducibilidad de las herramientas

### 6.8.1. *RD24 para polifenoles*

La validación del RD24 se realizó comparando los resultados de la ingesta total de polifenoles entre 3 grupos de mujeres con diferentes edades y características fisiológicas [268]. Mediante análisis estadísticos se midieron las diferencias entre los 3 grupos. Se estimó la contribución por grupo de alimentos a la ingesta total diaria de polifenoles. También, se estudiaron las diferencias entre el consumo durante la semana y el fin de semana, así como el horario diario de la comida. Los resultados obtenidos por la herramienta se compararon frente a la descritos por otros estudios para evaluar la solidez de la herramienta [268].

### 6.8.2. *FFQ para embarazadas*

Se calcularon medianas, medias y desviaciones estándar (SD) para la ingesta total de nutrientes, contaminantes procedentes de los alimentos y polifenoles partiendo de los datos obtenidos por los FFQ. El FFQ se administró en 2 ocasiones, durante el primer y el tercer trimestre de embarazo. Además, 3 RD24 de tres días cada uno fueron administrados a las mujeres embarazadas durante cada uno de los 3 trimestres del embarazo [48].

Se usó el método residual de Willett para ajustar macro y micronutrientes para la ingesta de energía [281]. La reproducibilidad del FFQ se evaluó utilizando dos enfoques estadísticos diferentes: el coeficiente de correlación de Spearman y una clasificación de las ingestas de nutrientes divididas en quintiles. Se calcularon las correlaciones dependiendo de cada nutriente antes y después de ajustar por energía; además, las ingestas de nutrientes se dividieron en quintiles y se calculó el porcentaje de sujetos correctamente clasificados en el mismo quintil o en quintiles adyacentes. Ambas técnicas estadísticas también se utilizaron para evaluar la validez del FFQ comparando las ingestas totales de nutrientes obtenidas por FFQ y RD24. La técnica de Límite de Concordancia (LoA) también se utilizó en la validación y en la reproducibilidad. La técnica LoA o método de Bland-Altman se basa en una técnica gráfica, cuyos límites de concordancia se establecieron en  $\pm 1,96$  SD de la media de la diferencia entre la ingesta total de nutrientes obtenida en los FFQ y en los RD24 [282]. Finalmente, la ingesta media de nutrientes de los dos resultados de FFQ se comparó con los valores dietéticos de referencia para cada nutriente recomendados por la EFSA [33], para mujeres embarazadas calculando el porcentaje de la diferencia relativa de los valores recomendados. Además, estos valores medios se compararon con otros estudios en mujeres embarazadas para ver la solidez de la herramienta en la estimación de nutrientes.

## 7. Descripción de las poblaciones

Se han utilizado datos de diferentes poblaciones. Todos los datos han sido obtenidos y utilizados bajo el permiso de los investigadores responsables de cada estudio. Los datos fueron tratados según lo descrito por el Reglamento (UE) 2016/679 "Reglamento General de Protección de Datos (RGPD)" relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de los mismos [283]. Todos los datos utilizados fueron tratados de manera confidencial y garantizando en todo momento el anonimato de los sujetos. Para ellos todos los sujetos se identificaban por códigos numéricos asignado aleatoriamente.

Todos los sujetos fueron informados y decidieron participar, en sus respectivos estudios, de forma voluntaria de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre ética en la investigación [284]. Todos los estudios fueron aprobados por los comités de bioética para la investigación en humanos correspondientes. En todos los estudios se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos o sus responsables legales, como fue el caso de los padres en los estudios donde había implicado menores.

## 7.1. Cohorte GENEIDA

La cohorte prospectiva de nacimiento GENEIDA (Genética, exposiciones ambientales en la vida temprana y desarrollo infantil en Andalucía) logró reclutar unas 800 mujeres las cuales fueron inscritas inicialmente en el estudio.

Finalmente, finalizaron el estudio unas 690 parejas de madre/hijo. Las mujeres embarazadas (mujeres gestantes sanas) fueron reclutadas en el “Hospital El Poniente” en El Ejido, Almería (sureste de España) durante el período entre 2014 a 2017. El seguimiento de la cohorte se realizó desde la primera visita prenatal de la madre que es donde fueron reclutadas y las cuales debían estar en el primer trimestre del embarazo (12-14 semanas de gestación), durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, en el momento del parto y hasta dos años después.

Los criterios de inclusión fueron: edad igual o superior a 16 años, intención de dar a luz en el hospital de referencia, embarazo único, embarazo sin tecnología de reproducción asistida, ausencia de alguna enfermedad crónica con carácter previo al embarazo, que no estén bajo tratamiento médico y ausencia de barrera idiomática. La edad gestacional y las medidas antropométricas de la madre y del niño como peso, talla, perímetro cefálico, perímetro abdominal se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria y se recogieron según protocolos estandarizados [76,77,285]. El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso antes del embarazo (kg) por su altura al cuadrado (metros). El IMC se clasificó como bajo peso (<18,5), normal (18,5–24,9), sobrepeso (25,0–29,9) y obesidad ( $\geq 30$ ).

La información relativa a las participantes se obtuvo de un cuestionario estructurado administrado por personal capacitado en el primer y tercer trimestre del embarazo y de la historia clínica. En el cuestionario se recogió información sobre características sociodemográficas de la madre (edad, estado civil, país de nacimiento, nivel educativo, ingreso neto total del hogar), historia laboral, historia reproductiva, peso al inicio del embarazo, antecedentes médicos, peso previo al embarazo y peso a las 32 semanas de gestación, altura, tabaquismo y consumo de alcohol, consumo de suplementos, uso de fármacos y posibles complicaciones obstétricas desde el inicio del embarazo.

El peso es un indicador objetivo de bienestar fetal y de salud posnatal. Pero este dependerá de la edad gestacional. Por este motivo, además de los parámetros antropométricos, se estimó si eran pequeños o grandes para la edad gestacional [286]. El tamaño para la edad gestacional se estimó según protocolos estandarizados usando edad gestacional neonatal en el momento del parto, medidas antropométricas (peso, talla, perímetro cefálico, perímetro abdominal) y sexo [287]. Los recién nacidos se clasificaron en tres grupos, inferior al percentil 10 para la edad gestacional, entre el percentil 10 al 90 para la edad gestacional como grupo de referencia y superior al percentil 90 para la edad gestacional.

Además, durante el primer trimestre (12-14 semanas) y tercer trimestre (32-36 semanas) del embarazo, se pidió a las mujeres que informaran sobre su consumo habitual de alimentos mediante un FFQ el cual fue validado [48]. Durante la primera visita, en torno a la semana 24 de embarazo y en la semana 32, se le pidió un subgrupo de 43 mujeres, que rellenaran un RD24 donde debían introducir su ingesta dietética de las últimas 24 horas en tres días no consecutivos, incluidos dos días de semana y un día de fin de semana. Se utilizó el software i-Diet (GSN, España) para estimar la ingesta diaria de energía y nutrientes [280].

Este estudio se realizó de acuerdo con las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki, los protocolos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital de Poniente, Almería. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes.



## 7.2. Escolares granadinos

Los datos de niños se obtuvieron de un estudio de intervención nutricional en cinco centros educativos de Granada y pueblos de la periferia. Los centros presentaban características similares en cuanto a nivel educativo y nivel socioeconómico. En el estudio participaron 228 niños de entre 10 a 11 años, de los cuales, finalmente fueron utilizados los datos de 208 niños, donde el 49% eran datos de sexo femenino.

El estudio, estuvo compuesto por un grupo de niños que no recibió ninguna intervención y otro grupo que recibió sesiones de educación nutricional, tanto para los padres como para los niños. El estudio se llevó a cabo durante un período de 6 meses [183]. Todos los niños que participaron estaban sanos y no recibían ningún tratamiento médico. Todos los sujetos participaron voluntariamente de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre ética en la investigación. El estudio fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad de Granada para la investigación en humanos con la referencia SA/11/AYU/246. También se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres de los niños. En este caso, los datos usados correspondieron a la etapa pre-intervención.

Se midieron diferentes parámetros antropométricos. Todos los parámetros se midieron según la metodología recomendada por la OMS [285]. Así para el peso se utilizó una balanza marca SECA, para la altura, se utilizó un tallímetro marca Holtain. El índice cintura/cadera se obtuvo del cociente entre el diámetro de la cintura y el diámetro de la cadera, midiéndose las circunferencias con una cinta métrica inextensible. Para evaluar el grado de actividad física, se observó la duración e intensidad del ejercicio y se clasificó como ligera, moderada y vigorosa según la clasificación establecida por la FAO [288]. Los datos nutricionales, se obtuvieron mediante un FFQ semicuantitativo de 136 ítems validado previamente [50] y a través de un RD24. Se obtuvieron 208 FFQ, los cuales estimaban la frecuencia a lo largo del último año del consumo de alimento de esos niños. Los alimentos se clasificaron en 18 grupos diferentes. Los RD24 permitió conocer el consumo de alimentos de los días anteriores además de las preparaciones culinarias.

En este caso se registraban 3 días consecutivos (dos días entre semana y 1 día de fin de semana). Ambos cuestionarios fueron rellenos por los padres con la ayuda de los niños, los cuales recibieron instrucciones sobre los tamaños de las raciones y medidas caseras en gramos. Para los RD24 se utilizaron datos de 42 niños.

### 7.3. Estudio CHASER

Durante la estancia internacional, se tuvo la oportunidad de trabajar con datos de un estudio transversal longitudinal con niños asmáticos y niños sanos.

El estudio CHASER "Childhood Asthma and Environment Research Study", (ClinicalTrials.gov ID: NCT02433275), es un estudio clínico desarrollado desde el área de Alergología y Neumología Pediátrica del Instituto de Biomedicina e Inmunología Molecular del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Este estudio consto de dos fases y ambas se desarrollaron en Palermo, Italia en el periodo de 2013 hasta 2018.

En este estudio se evaluó diferentes parámetros bioquímicos sobre contaminantes medioambientales y asma en alrededor de 428 niños con edades de entre de 5 a 16 años. Los niños fueron evaluados por especialistas médicos y se clasificaron en 2 grupos, controles, los cuales no presentaban asma o grupo casos, los cuales si se les diagnosticó asma. Todos los niños fueron evaluados de atopia y de alérgenos comunes como a gato, perro, olivo, ciprés, mohos o ácaros. Los padres o tutores legales aceptaron y firmaron el consentimiento informado como tutores de los menores. El estudio fue aprobado por el comité de ética local.

Los hábitos dietéticos de los niños fueron evaluados durante un año con un FFQ semicuantitativo de 70 ítems de alimentos/bebidas más 5 preguntas sobre hábitos dietéticos específicos que completaron los padres durante la visita. Este FFQ fue desarrollado específicamente para el estudio. Los grupos de alimentos incluidos en el FFQ fueron: cereales, hortalizas y verduras, frutas, carne y productos cárnicos, pescado y productos de pescado, huevos, soja, productos lácteos, pasteles y aperitivos, productos para untar y bebidas.

## 7.4. Otras poblaciones

Durante estos años se tuvo la oportunidad de probar y mejorar las herramientas estimando tanto los valores nutricionales, como polifenoles y contaminantes en otras poblaciones.

### 7.4.1. *90 mujeres de diferentes edades y estados fisiológicos*

Esta población constó de 90 participantes y su finalidad fue comprobar la utilidad de la herramienta de ingesta de polifenoles. Se recogieron datos de consumo de alimentos de 30 mujeres adultas, 30 niñas en edad escolar y 30 mujeres embarazadas. Se reclutaron niñas de 2 colegios del área metropolitana de Granada con iguales condiciones socioeconómicas cuyas edades oscilaron entre los 10-11 años. Las gestantes formaban parte de una cohorte del Hospital Clínico de Granada y sus edades oscilaban entre 22-35 años. Las otras 30 mujeres eran estudiantes de la Universidad de Granada; sus edades oscilaban entre los 19-28 años. La ingesta de alimentos se registró durante 7 días consecutivos con la herramienta, que tiene un formato equivalente a RD24. Todos los datos fueron codificados para garantizar la ley de protección de datos personales. El estudio siguió las pautas éticas de la Declaración de Helsinki. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado antes de iniciar el estudio (en el caso de las niñas, sus padres cumplimentaron el documento de consentimiento informado).

### 7.4.2. *100 estudiantes del grado de nutrición humana y dietética*

Se recopiló información dietética mediante RD24 a 16 mujeres jóvenes de edades entre 18-24 años. Las jóvenes participaron en un sub-estudio sobre ingesta de mosto de uva y capacidad antioxidante. Además, también se recopiló información mediante RD24 a otros 84 alumnos de los cursos 2º y 3º del grado de nutrición humana y dietética, de los cuales un 74% eran mujeres. Todos los participantes vivían y estudiaban en Granada, además firmaron un consentimiento informado de uso de sus datos.

### 7.4.3. *Estudio piloto de intervención S4H y Pre-test*

Antes de comenzar la intervención del proyecto Stance4Health, se decidió realizar un testeo de todas las herramientas que se iban a utilizar y un subestudio simulando las condiciones de la intervención. Todos los sujetos fueron reclutados en Granada previamente a la intervención del proyecto.

Para el testeo se recogió información de 9 participantes de edades entre 19-24 años, a los cuales se le suministrarían todos los cuestionarios que se utilizarían durante el proyecto, entre ellos se usó el FFQ S4H en dos periodos diferentes.

Posteriormente, se reclutó a otros 19 sujetos, con una media de edad de 22 años. Los sujetos fueron seleccionados para el estudio piloto y se clasificaron en dos grupos, control vs intervención para simular las condiciones que se encontrarían durante el proyecto. Los grupos control tomaron placebo mientras que el otro grupo tomó suplementos. Ambos grupos utilizaron la APP desarrollada en el marco del proyecto y su ingesta fue recogida mediante RD24 y el FFQ S4H. Además, se recolectó información de alergias, enfermedades y actividad física. En el estudio piloto además se obtuvo mucha más información, desde calidad de las heces hasta información de su estilo de vida. Estos estudios estaban enmarcados dentro del proyecto y contaban con la aprobación del comité ético y del conocimiento informado firmado de todos los participantes.

### 7.4.4. *Intervención S4H en España*

Stance4health se basa en la NP y está financiado por el programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea bajo el acuerdo de subvención No. 816303. Durante el proyecto, se debían realizar diferentes intervenciones nutricionales, 2 intervenciones en poblaciones de adultos sanos y con sobrepeso en España y Alemania y una intervención en niños sanos, obesos y con diferentes alergias alimentarias en Grecia.

Esta intervención fue registrada en el registro internacional ISRCTN (registro de ensayos clínicos primario reconocido por la OMS) con el número ISRCTN63745549, este registro acepta estudios de investigación clínica y cuenta con una asociación con la Autoridad de Investigación Sanitaria.

En España, el protocolo fue aprobado por La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada. Visto el informe preceptivo emitido por la Presidenta del Comité en Investigación Humana, tras la valoración colegiada del Comité en sesión plenaria, reflejó que la investigación propuesta respetaba los principios establecidos en la legislación internacional y nacional en el ámbito de la biomedicina, la biotecnología y la bioética, así como los derechos derivados de la protección de datos de carácter personal. Recibió un Informe favorable, quedando registrada con el nº 1080/CEIH/2020.

Los participantes para la intervención nutricional fueron reclutados en Oviedo, España, a través de las redes sociales del proyecto, de anuncios en periódicos, programas de radio y de televisión. Todos los participantes recibieron un documento informativo donde se les explicó el proyecto y los objetivos del estudio. Por supuesto, se les informó de la posibilidad de rechazar la participación o de abandonar el estudio libremente si así lo desean en cualquier momento. Además, se les notificó de que ningún servicio o producto tenía coste alguno ni efecto adverso.

Se garantizó la protección de sus datos mediante la normativa vigente Reglamento (UE) 2016/679 General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales a la protección de datos [283].

Se reclutaron unas 600 personas de las cuales 228 fueron aptos para participar en el estudio dado que cumplían los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión fueron tales como, edad entre 20-65 años, no presentar alergias alimentarias ni patologías, IMC entre 20 y 28 kg/m<sup>2</sup>, peso estable en un periodo de 3 meses, no estar embarazada ni en periodo de lactancia, no haber tomado antibiótico en los últimos 3 meses, no tomar suplementos ni tener dietas especiales, no tener una actividad física intensa >3h semana, no tener un consumo de alcohol excesivo >21 bebidas semana y tener un uso habitual de smartphone con conexión a internet ininterrumpida, fueron determinantes para seleccionar a los sujetos de la intervención.

Aquellos sujetos que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado antes del inicio de la intervención. Se utilizaron diferentes cuestionarios para obtener información sobre su estilo de vida, estado socioeconómico, su estado acerca su tránsito intestinal, sus hábitos dietéticos (a través de FFQ S4H), su actividad física, presión arterial, patrones de sueño y datos de biomedancia mediante una pulsera inteligente. Por último, se obtuvieron 3 muestras de heces para estudiar su microbiota intestinal antes, durante y al final de la intervención y muestras de orina para estudiar metabolitos relacionados con la salud [39]. Finalmente, 204 sujetos fueron seleccionados y randomizados de manera anónima y aleatoria en dos niveles de intervención.

Nivel de intervención 1: 50 controles frente a 50 tratados. Ambos grupos usaron la aplicación móvil desarrollada en el proyecto. La diferencia, es que el grupo tratado usó la aplicación como una herramienta novedosa ya que les aportó consejos dietéticos para mejorar la composición de la microbiota intestinal [39].

Nivel de intervención 2: 50 controles con placebo frente a 50 tratados. Ambos grupos partían de la base del nivel 1 intervención grupo tratado, pero además ambos grupos usaron un wearable (pulsera inteligente) para registrar la actividad física, las horas de sueño y la composición corporal.

La diferencia entre el grupo control y el tratado, fue que el grupo tratado debía consumir suplementos personalizados. Los suplementos se componen de capsulas de extractos vegetales ricos en taninos, los cuales buscaban una modulación de la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. Mientras el grupo control utilizo un placebo inocuo [39].

En total la intervención duró 3 meses y 108 sujetos de ambos sexos lograron concluir la intervención. En la **tabla 12**, se muestra la evolución del flujo los participantes a lo largo de la intervención. Se les ofreció a los sujetos que quisiesen continuar poder permanecer en el estudio durante un mes más. 27 participantes quisieron continuar durante este periodo.

**Tabla 12:** Flujo de sujetos de la intervención S4H

Nivel	Grupo	T0	T1	T2	T3
1	Control	51	27	16	14
	Tratado	51	29	21	19
2	Control	51	48	40	34
	Tratado	51	47	42	41
		TOTAL	TOTAL	TOTAL	TOTAL
		204	151	119	108

## 8. Software y análisis estadísticos

### 8.1. Web of science

Como motor de búsqueda bibliográfica se utilizó Web of Science [168]. Conocida por ser una de las mayores colecciones de bases de datos de referencias bibliográficas y citas, recopila investigaciones y literatura científica de alta calidad de diferentes áreas del conocimiento. Se utilizó no solo como motor de búsqueda sino para la extracción de metadatos sobre temáticas concretas como polifenoles. Se analizaron todos los artículos en los últimos 20 años usando como palabra clave “Polyphenols”, se encontraron más de 78700 registros. Los metadatos se usaron para obtener las **figuras 11 y 12**. Se realizó una revisión de literatura científica de los últimos 4 años.

Para efectos beneficiosos se usaron como palabras clave “Polyphenols” AND “health”, OR “beneficial” dando más de 10 mil registros. Para efectos perjudiciales, se usaron como palabras clave “Polyphenols” AND “toxi\*”, OR “adverse” obteniendo más de 3500 registros. Todos los registros fueron obtenidos con su título y abstract.

## 8.2. VOSviewer

El análisis sobre los efectos beneficiosos y efectos adversos de los polifenoles se realizó a través del programa Java VOSviewer [234]. Los metadatos obtenidos sobre polifenoles fueron escalonados y analizados con VOSviewer versión 1.6.18 utilizando co-ocurrencia de términos extraídos del título o resumen. Los resultados se representaron gráficamente en forma de red en las **figuras 13 y 14**. Los colores representan grupos de términos que están relativamente vinculados entre sí. El tamaño de un término significa el número de publicaciones relacionadas en las que apareció, y la distancia entre dos términos representa una indicación estimada de la relación de estos términos. De las más de 100 mil palabras clave obtenidas en efectos beneficiosos, se cogieron las 100 más utilizadas. Para los efectos adversos se realizó el mismo procedimiento para las más de 35 mil palabras clave obtenidas. Las palabras clave se estratificaron en 3 grupos automáticamente para cada temática.

## 8.3. Google forms

Cada vez es más frecuente utilizar recursos online a la hora de recopilar información en estudios de investigación. Con la pandemia de la Covid-19, herramientas como Google Forms fueron de gran ayuda. Aunque para la mayoría de las poblaciones descritas se usaron formatos en papel o hojas de cálculo para la recopilación de la información, en otras poblaciones se usó esta herramienta adaptadas para el uso en investigación [62]. En concreto, durante el estudio piloto y la intervención S4H, los cuestionarios fueron adaptados y recogidos a través de Google Form. Esta herramienta permite directamente recoger los datos en hojas de cálculo y garantizar la anonimidad de los datos, siendo, además más rápida y sencilla para los usuarios.



## 8.4. Microsoft Excel

Se utilizó como herramienta principal para recopilar y trabajar con los datos. En muchas ocasiones, se utilizó para transformar logarítmicamente las variables, en busca de obtener la normalidad de las variables o para estandarizar las representaciones gráficas de las variables. Este software se usó en gran parte para la elaboración de tablas y figuras. También se utilizó para la elaboración de todos los RD24, para la estimación tanto de compuestos fenólicos como para la de contaminantes. Además, se usó como herramienta estadística para hacer análisis descriptivos rápidos de los datos, calcular medias, medianas y SD. También se estimaron los DII, DAQS y ADM.

## 8.5. SPSS 22

Todos los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 22 (SPSS Inc., EE. UU.). Se realizaron pruebas Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors para ver la normalidad de las variables. La homocedasticidad se evaluó mediante la prueba de Levene. Las variables cualitativas se presentan según su distribución de frecuencias. Las asociaciones entre variables cualitativas se determinaron mediante análisis de chi-cuadrado con corrección de Bonferroni. Para las variables que no presentaban normalidad, se realizaron las pruebas no paramétricas, mientras que para las que tenían una distribución normal se realizaron pruebas paramétricas. Se tuvieron en cuenta todas las variables para realizar las comparaciones de los sujetos.

Las pruebas paramétricas utilizadas fueron la t de Student, para comparación entre la media de dos grupos, ANOVA que se utiliza para comparar las varianzas entre las medias de diferentes grupos, además de una prueba post hoc de Bonferroni, y se estimó el coeficiente de correlación de Pearson. Las pruebas no paramétricas utilizadas fueron la prueba de U de Mann-Whitney, aplicada a 2 muestras independientes, la prueba de Kruskal-Wallis, realizada para 3 o más grupos y coeficiente de correlación de Spearman. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para  $P < 0,05$  o inferior.

Se calculó el Z-score de algunas variables como el IMC por medio de la fórmula matemática  $Z = (X - M) / S$ , donde Z es la medida estándar. X es el valor que será estandarizado. M es la media de la población y S es la desviación estándar. Para el Z-score de IMC en niños, se tuvo en cuenta las curvas de crecimiento y la metodología propuesta por la OMS [76,285]. Puntuación Z entre -2 y -1 indicó bajo peso; La puntuación Z entre -1 y +2 peso adecuado. Los valores de puntaje  $Z \geq +2$  se definió como obesidad [77].

Se crearon gráfico de dispersión para los análisis del coeficiente de correlación. También se usó para la división por quintiles y estratificación de las variables. Los gráficos de Bland-Altman que muestra la diferencia de medias y el análisis para los LoA con intervalos de confianza del 95%, también fueron realizados con SPSS.

## 8.6. I-Diet software nutricional

i-Diet (GNS, España) es un software que fue desarrollado originalmente para generar dietas saludables por dietistas y nutricionistas y contiene una gran base de datos de alimentos españoles que permite estimar la ingesta de más de 50 nutrientes. Su sistema ha sido adaptado para el uso en investigación optimizando el tiempo y garantizando una alta calidad de resultados [280]. El software ha sido ampliamente utilizado en los últimos años en estudios epidemiológicos e intervenciones dietética para estimar la ingesta de nutrientes en las poblaciones de estudio [48,289]. Actualmente cuenta con una tecnología avanzada y conexión con S4H FCDB [280]. En este caso el software i-Diet se utilizó para estimar la ingesta diaria de energía y nutrientes. En la actualidad también se podría utilizar para estimar polifenoles y contaminantes.

## 8.7. Python 3.7

Se utilizó Python 3.7 con los paquetes numpy, matplotlib, squarify, sklearn, pandas y seaborn. Se desarrollaron diferentes scripts para realizar la depuración y unificación de valores a la hora de trabajar con las FCDB. También se usó para realizar análisis estadísticos complementarios como el Análisis de Componentes Principales (PCA) como un análisis exploratorio multivariante para buscar variables de agrupamiento y para modelos de regresión lineal para ver la relación entre dos o más variables. Algunas de las representaciones gráficas de la tesis también han sido elaboradas por medio de este software, como los gráficos de violín. Finalmente, junto con un equipo de informáticos, se han desarrollado diferentes scripts que han permitido automatizar la estimación de polifenoles y contaminantes desde los RD24 y FFQ.





# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 9. Validación de herramientas y perspectivas de futuro

### 9.1. Construcción y validación de las FCDB

#### 9.1.1. *FCDB S4H*

A nivel mundial existe una gran diferencia en cuestión de datos nutricionales ya sea bien por la ausencia de alimentos como por la escasez de nutrientes [259]. Esta tendencia está cambiando, ya que muchos países están haciendo esfuerzos para crear o actualizar sus FCDB [290]. Los estudios epidemiológicos en los que participan varios países, como el estudio EPIC, son cada vez más habituales. Durante el estudio EPIC se seleccionaron un total de 10 FCDB de diferentes países, 550 alimentos por país y alrededor de 26 nutrientes con el objetivo de crear una FCDB única y poder hacer comparaciones entre países [46]. Por lo tanto, este hecho refleja la necesidad de contar con una FCDB lo más completa posible en términos de alimentos, nutrientes y otros compuestos para realizar una estimación nutricional que garantice datos fiables y una mayor precisión.

Dado que el proyecto S4H involucra a varios países, se utilizó el estudio EPIC como referencia y se creó una FCDB propia [40]. Para la elaboración de esta FCDB, se escogieron las FCDB de los tres países involucrados en las intervenciones nutricionales como fuentes principales de información, asumiendo que serían los valores más fiables. Para intentar completar con el mayor número de nutrientes y minimizar posibles errores, se añadieron adicionalmente 3 FCDB de países europeos (Italia, Países Bajos y Reino Unido) ya que estos países tenían versiones más actualizadas de sus FCDB.



Además, se incluyeron 4 FCDB internacionales para enriquecer la composición nutricional: la de EEUU (ampliamente utilizada), las 2 FCDB de la FAO (que permiten aumentar la cantidad de nutrientes y tener en cuenta la biodiversidad de algunos alimentos) y Phenol-Explorer (por la gran implicación que tienen los polifenoles en la dieta y la salud [40]).

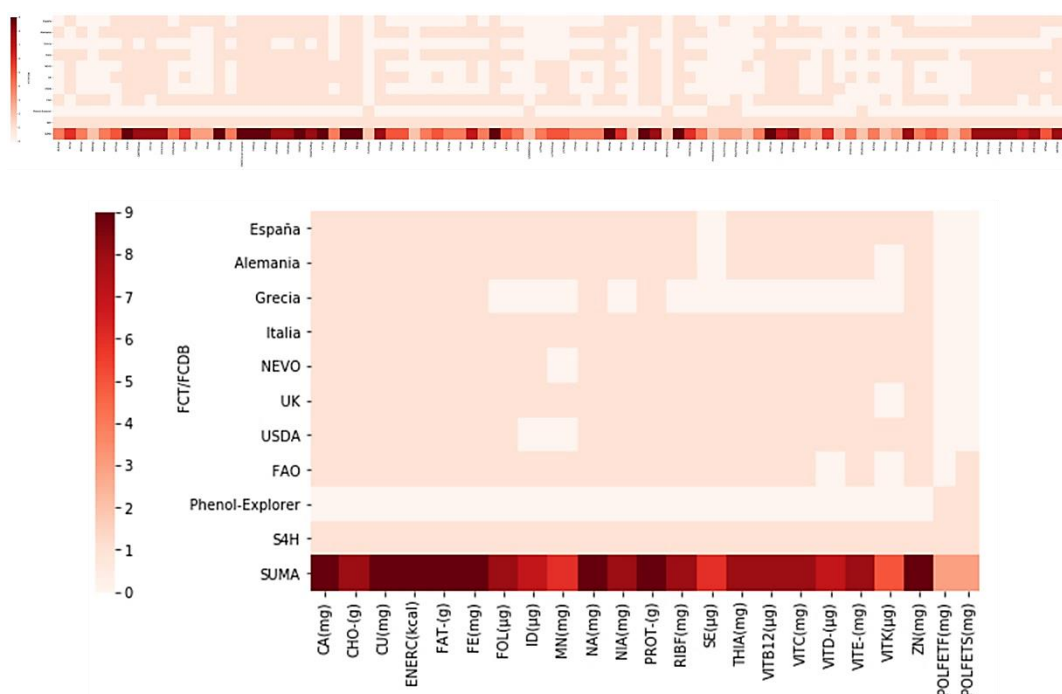
El uso de datos de composición de alimentos de diferentes países requiere un alto nivel de armonización, por lo que es necesario utilizar una nomenclatura precisa y métodos estandarizados, como ontologías para clasificar los alimentos o etiquetas que permitan una correcta descripción de los nutrientes [291]. Se utilizó la clasificación recomendada por la EFSA, FoodEx2, para hacer coincidir los alimentos, intentado garantizar la mayor comparabilidad posible [73,74]. Sin embargo, para definir los nutrientes de la misma manera y poder compararlos se utilizaron las etiquetas recomendadas por la FAO [260]. Los trabajos de armonización y estandarización se realizaron manualmente y con métodos semiautomáticos, dado que de esta manera se garantizaba una mayor precisión al comparar los mismos alimentos que con predicciones automatizadas [292].

◆ Alimentos, nutrientes y compuestos bioactivos

Para la construcción de la FCDB S4H se recolectaron aproximadamente unos 26.200 alimentos de las diferentes FCDB. Alrededor del 75% de los alimentos fueron excluidos, debido a que eran alimentos comerciales, recetas o formulas infantiles, los cuales son específicos para cada país. Finalmente se obtuvo un total de 6410 alimentos. Las FCDB europeas, fueron las que aportaron la mayor cantidad de alimentos, mientras que muchos de los alimentos de la FAO fueron excluidos, ya que presentaban información incompleta. En cuanto a nutrientes, compuestos bioactivos y otra información, se recolectaron 880 ítems. Cerca del 95% de los ítems correspondían a nutrientes o compuestos bioactivos. Solo el 5% correspondía a otros ítems como grupo de alimento, código original o algún factor adicional como método de cocinado. El 78,7% de los ítems se estandarizaron según lo recomendado por FAO [259,260]. A esta FCDB se le añadió la FCDB adaptada de polifenoles, que no tenían etiquetas estándar y representaron el 55,7% del total de los compuestos.

El 5,3% de los demás compuestos no tenían etiquetas estándar y un 8,4% del número total de compuestos que si tenían etiqueta estándar se modificaron, cambiando las unidades a unidades más funcionales. Cabe señalar que el 65,5% de los nutrientes que fueron incluidos en la base de datos eran polifenoles. Si no tenemos esto en cuenta, la FCDB de la FAO es la que aportó un mayor porcentaje de compuestos, un 28,2% [40]. En la **figura 18** se puede ver la ausencia o presencia de diferentes compuestos y nutrientes en las diferentes FCDB. Para ello solo se fijaron 90 nutrientes y las familias de polifenoles. Además, hemos representado en un mapa de calor en cuantas FCDB aparece cada nutriente.

**Figura 18:** Mapa de calor de los nutrientes presentes en las diferentes FCDB



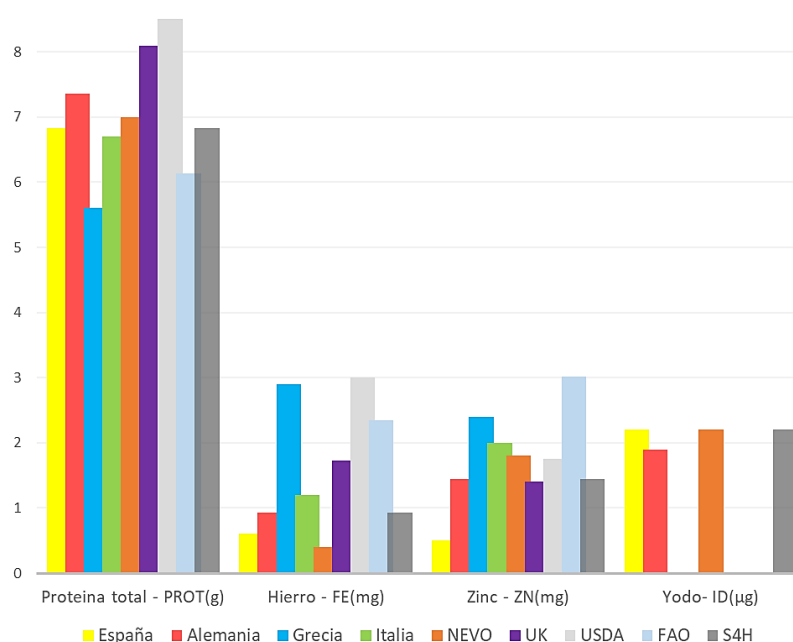
Gracias a la unificación y estandarización, la FCDB S4H contiene todos los nutrientes posibles, mientras que en el resto de FCDB presentan la ausencia de algunos de ellos. Así, se pudo comprobar cómo los macronutrientes y algunos micronutrientes relevantes para la salud (como vitamina B12, hierro y calcio) están presentes en la gran mayoría de las FCDB excepto en Phenol-Explorer, que es específica de polifenoles. Sin embargo, minerales o vitaminas que se estiman con menor frecuencia (como puede ser la Vitamina K o el selenio) no aparecen en todas las FCDB [40].

Varios estudios afirman que, para fines de investigación en epidemiología nutricional, es mejor aproximar los valores de los nutrientes que dejarlos sin cuantificar [46]. Por ello, después de estandarizar tanto los alimentos, como los nutrientes, se tuvo la oportunidad de unificar los datos de aquellos alimentos que estaban categorizados como idénticos. Esto permitió comparar los datos entre las FCDB y crear valores de nutrientes unificados para completar datos ausentes. Tras la unificación, filtrado y validación de calidad, se obtuvieron 2648 alimentos de los cuales el 47% tenían un alimento equivalente en otra FCDB, por lo que se lograron obtener valores unificados [40].

Para la unificación se calculó la media y la mediana, pero fueron los valores de la mediana los que se eligieron como valor de referencia después de la unificación. La mediana era mejor medida de tendencia central, especialmente cuando podía haber valores extremos procedentes de las FCDB originales [293]. Con esto se asegura la homogeneización de los datos y se evitan estimaciones erróneas.

Durante las primeras pruebas de unificación entre alimentos, se identificaron grandes desviaciones estándar en algún macronutriente o micronutriente, provenientes en gran parte de bebidas y especias (que presentaron valores 0 que afectaban a las estimaciones). Por ello, antes de unificar los valores, se eliminaron todos los valores 0 para mejorar los resultados, si en otras FCDB había un valor para ese nutriente o compuesto. Esto no afectaba a los datos para los que realmente el valor era 0, ya que permanecerían siendo un valor vacío (y por tanto cuantificaría como 0) pero sin afectar a la estimación [262].

En la **figura 19** se muestra un ejemplo de los valores del proceso de unificación para el alimento “Arroz blanco, crudo”, el cual, fue clasificado como A001D - 00380 - RICE GRAIN (EFSA FOODEX2). Se seleccionó el arroz crudo porque estaba incluido en todas las FCDB. El valor de macronutrientes (por ejemplo, proteínas totales) son bastante similares entre las diferentes FCDB, lo que confirma una correcta clasificación del alimento. Sin embargo, los valores de micronutrientes fueron más heterogéneos entre las diferentes FCDB. Con la unificación, se garantiza la homogeneización de valores, presentando S4H como una alternativa de valor central (como ocurrió con el hierro, puesto que sus valores intermedios consideraban la posible variabilidad de los datos). La unificación también permitió, en el caso del yodo, obtener un valor con el cual poder completar valores ausentes de otras FCDB (ya que estaba presente en 3 FCDB).

**Figura 19:** Valores de varios nutrientes para el arroz, procedentes de diferentes FCDB

Para validar la calidad de los datos se usó un sistema de APPCC [262], que permitió evaluar la calidad de los datos en diferentes etapas. Además, las guías de la FAO sirvieron de referencia en la detección de puntos críticos en cualquier etapa del proceso [259]. La incorporación de los identificadores de los alimentos originales fue un punto de control crítico, ya que permitía identificar al alimento de origen, garantizar la trazabilidad, corregir posibles errores y recuperar o actualizar la información. Con la validación no se detectaron errores en la transformación de unidades porque no se detectaron problemas sistemáticos en ningún nutriente o compuesto específico. Algunos nutrientes mostraron desviaciones estándar altas, probablemente procedentes de la FCDB original o de errores en la codificación. Además, se utilizaron varios enfoques para la verificación:

- ◆ Controlar que la suma de los macronutrientes estaba dentro del rango recomendado por las guías de referencia [259]. Un 4,9% de los alimentos no cumplían con los límites de calidad establecidos para la suma de macronutrientes.

- ◆ Detectar valores inverosímiles y verificar la transferencia de datos entre diferentes hojas de cálculo.

- ◆ Verificar la clasificación por grupos de alimentos y las traducciones.

Tras las comprobaciones, el 17% de los alimentos tenían algún tipo de error. De este porcentaje, alrededor del 88% pudo resolverse. Finalmente, 54 alimentos fueron eliminados, dando como resultado final un total de 2648 alimentos para la S4H FCDB [40].

◆ Estimación nutricional de recetas

Debido a que las recetas pueden ser muy variables dependiendo del origen, estas no se incluyeron en FCDB S4H. Pero puesto que no es posible realizar análisis químicos para todas las recetas y matrices alimentarias complejas, para poder conocer su información nutricional, es necesario realizar estimaciones de manera indirecta utilizando la información nutricional de cada ingrediente [71].

Para calcular correctamente la información de una receta se deben tener en cuenta diferentes parámetros, como la porción comestible, los factores de retención o factores de rendimiento. Se quiso probar la solidez de la FCDB S4H para la estimación de valores nutricionales en recetas. Para ello, se seleccionó como referencia uno de los procedimientos de cálculo de recetas más utilizados [45,70,290,294]. En consecuencia, FCDB S4H se interconectó con tablas semiautomáticas para poder estimar valores de nutrientes en recetas, las cuales tienen en cuenta todos los parámetros necesarios, obtenidos de fuentes ampliamente contrastadas [172,261].

Para comprobar su validez se seleccionó un conjunto de recetas y se realizaron cálculos manuales y semiautomáticos. Para los cálculos se obtuvo el peso de cada ingrediente de la receta teniendo en cuenta su porción comestible, posteriormente según su cocinado, se le aplicó un factor de rendimiento y se estimaron los nutrientes a los cuales se le aplicaron los factores de retención también según el cocinado (**tabla 13**). Los resultados fueron idénticos en el 80% de los casos y, cuando no lo fueron, las discrepancias se debieron a un fallo de la elección manual de los factores de retención, por lo que cuando se automatizaba, estos errores desaparecían. Por lo tanto, se puede corroborar la fiabilidad del uso de S4H FCDB como una herramienta útil para estimar la composición nutricional de recetas y platos preparados.

**Tabla 13:** Ejemplo de cálculo nutricional de receta: Pasta de atún con tomate

Gramos Origen	Alimento	Tipo Cocinado	Porción Comestible	Factor de Rendimiento	Kcal	Grasas - g	Proteínas - g	Hierro - mg	Vit.B1 - mg	Polifenoles - mg
150	Pasta	Hervida	100	2,1	368	2,4	13	2,1	0,14	4,8
90	Atún	Parrilla	90	0,8	159	8,1	21,5	1	0,16	
200	Salsa de Tomate	Crudo	100	1	75	3,7	1,4	0,6	0,08	61,8
Factor de Retención					1	1	1	0,7	0,8	0,6
					1	0,7	0,7	0,8	0,7	0
					1	1	1	1	1	1
					Kcal	Grasas - g	Proteínas - g	Hierro - mg	Vit.B1 - mg	Polifenoles - mg
					552	3,6	19,5	2,21	0,17	4,32
					128,8	4,59	12,19	0,65	0,09	0,00
150	7,4	2,8	1,2	0,15	123,57					
Gramos Origen	Receta / 100g	Gramos reales	Porción Comestible	Factor de Rendimiento	Kcal	Grasas - g	Proteínas - g	Hierro - mg	Vit.B1 - mg	Polifenoles - mg
440	Pasta de atún con tomate	587	100	1	141,5	2,66	5,88	0,69	0,07	21,79

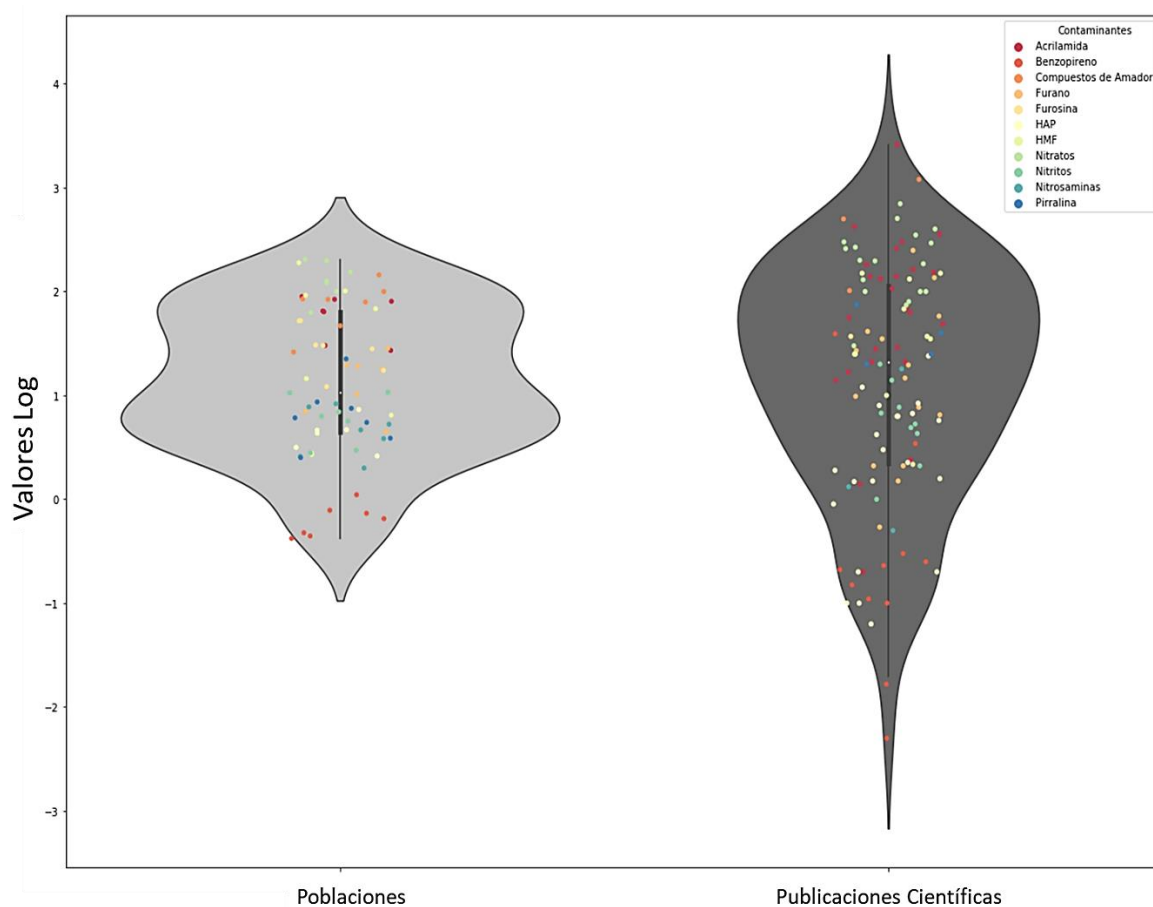
S4H FCDB responde a muchos de los problemas que se pueden encontrar en las FCDB. Un ejemplo es la elección de la mediana como valor central al unificar las FCDB, puesto que solucionaba la variabilidad en la composición de los alimentos o posibles valores extremos procedentes de la FCDB originales [45,70]. Con la unificación se pudo dar respuesta a la falta de alimentos y nutrientes de las FCDB nacionales, lo que permite completar y comparar datos entre los diferentes países, teniendo en cuenta la biodiversidad y diferentes parámetros que puedan afectar el mismo tipo de alimento, y así evitar subestimaciones de nutrientes [40,295]. En la mayoría de los estudios de epidemiología nutricional, los resultados se interpretan de manera similar, independientemente de cómo se hagan las estimaciones o qué FCDB se utilice. Esto genera una relación poco realista de la ingesta de nutrientes y su impacto en la salud [40]. Cada vez son más los estudios epidemiológicos que intentan hacer que sus datos sean comparables entre diferentes países [46]. Organizaciones como EUROFIR tienen un gran potencial de crear una FCDB estandarizada y ponerla a disposición de cualquier usuario de forma gratuita [262]. Un ejemplo es la herramienta presentada por la EFSA, la cual da un primer paso hacia la unificación de nutrientes [296]. Además, S4H FCDB es una de las FCDB más completas en cuanto a número de alimentos y nutrientes, solo siendo superada por el proyecto FoodB, apoyado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud y por The Metabolomics Innovation Centre [212].

Esta FCDB incluye no solo información nutricional, sino también una gran cantidad de compuestos bioactivos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el S4H FCDB utiliza diferentes FCT/FCDB, lo que proporciona valores nutricionales mucho más homogéneos y comparables. Por tanto, S4H FCDB se presenta como una herramienta útil y fiable para el uso en estudios epidemiológicos y para estimar la ingesta de nutrientes y compuestos bioactivos [40].

### 9.1.2. *CONT11*

Tras seleccionar y analizar las diferentes fuentes de información, CONT11 cuenta con 220 alimentos, de los cuales a 45 se les han asociado varios datos según su método de cocinado. Todos los alimentos fueron clasificados en 20 grupos. CONT11 fue incorporada a S4H FCDB como tabla anexa y relacionada. Para evaluar si los datos recopilados y la construcción de la FCDB era adecuada, se evaluó la ingesta en diferentes poblaciones. Los resultados variaron en función de la forma de obtención de las ingestas (FFQ o RD24) o de la población de estudio.

En la **figura 20** se pueden ver los resultados obtenidos para las distintas poblaciones estudiadas frente a lo descrito en literatura científica. Los valores fueron transformados logarítmicamente para poder representarlos dentro de un mismo gráfico. A pesar de que algunos contaminantes presentaban una gran variabilidad en la ingesta descrita por la propia literatura, todos los datos estimados estaban dentro de los rangos descritos en otras investigaciones o eran inferiores. Por ello, CONT11 se presenta como una FCDB capaz de estimar la ingesta de diferentes contaminantes de manera fiable y representativa en diferentes poblaciones [91–93,98,99,106,107,112,115,116,119,126,132,138,142,143,150,151,153,158,263,266,297–299].

**Figura 20:** Distribución de valores de contaminantes calculados frente a literatura científica

## 9.2. Validación de RD24 para la ingesta de polifenoles

Actualmente no hay un consenso ni un protocolo sobre la metodología para calcular la ingesta de polifenoles. Por ejemplo, algunos estudios usan FFQ y otros RD24 u otros registros dietéticos [216,217,226,228]. Así mismo, también se difiere en qué FCDB usar, si la de las de la USDA, Phenol-Explorer, una mezcla de las dos, una de otro países, incluso una FCDB propia, creada de estimaciones directas en alimentos [187,200,201,231,241,300]. Pero incluso utilizando la misma FCDB, algunas veces se estima el contenido total de polifenoles y otras veces la suma de todas las subclases disponibles [215,268]. Todas estas cuestiones dan lugar a una importante discrepancia a la hora de calcular la ingesta de polifenoles de una determinada población, aunque normalmente suele oscilar entre 1 y 3 g/día [57,182,184,188]. Estas variaciones podrían mejorar si se crease un protocolo estandarizado.



Por todo ello, se desarrolló una herramienta intuitiva y fácil de usar para facilitar el cálculo de la ingesta de polifenoles totales. Esta herramienta se elaboró como una hoja de cálculo con formato de RD24 y está disponible gratuitamente tanto en español como en inglés [268,269]. El cálculo de la ingesta de polifenoles totales podría ser la mejor manera de estimar los polifenoles de la dieta, ya que en muchos casos evita la subestimación de datos. El contenido total de polifenoles de los alimentos se obtuvo de la adaptación de la FCDB Phenol-Explorer, ya que era la base de datos más detallada y también una de las más utilizadas en investigación [184,222,301].

En la mayoría de los alimentos, el contenido de polifenoles totales se obtuvo de los valores estimados mediante el método de Folin-Ciocalteu. Aunque este no es el mejor ensayo analítico para medir el contenido total de polifenoles (debido a las interferencias con otras sustancias [185,302]) es el más utilizado, por lo que podemos encontrar valores para la gran mayoría de alimentos [170,171]. Además, en la FCDB, aquellos alimentos que no tenían valores de polifenoles totales, pero si individuales, se le asignó como polifenoles totales la suma de éstos [268].

Aunque se usan diferentes tipos de cuestionarios dietéticos para estimar el contenido de polifenoles [184,222,301], la herramienta se desarrolló en base a los RD24 para intentar obtener la información nutricional más completa. Aunque el uso de factores de retención y rendimiento debería ser recomendable, no fue posible para todos los alimentos incluidos en la herramienta, dado que los factores de retención para los polifenoles totales en ciertos alimentos a veces no se incluyen en la base de datos Phenol-Explorer [172]. Por lo tanto, se consideró apropiado utilizar factores de retención solo para aquellos alimentos en los que el método de cocción aplicado es claro y está correctamente descrito en la base de datos de Phenol-Explorer, ya que de lo contrario podría agregar más variabilidad a los resultados.

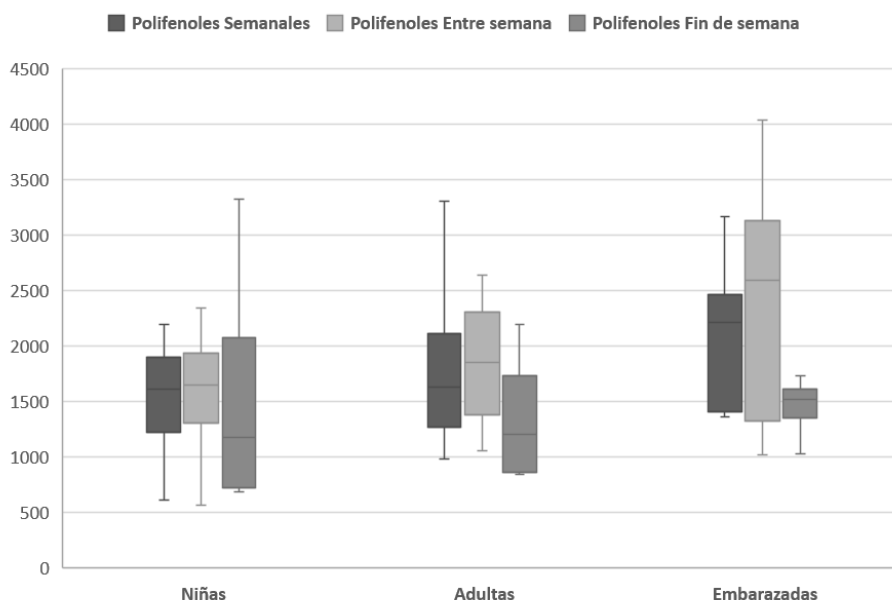
Para validar la herramienta se probó en una población de 90 mujeres de diferentes edades y estados fisiológicos. La ingesta total de polifenoles mostró un promedio de 1790  $\pm$  629 mg/día, lo que está en línea con lo reflejado en otros estudios. Por ejemplo, Hoge y colaboradores estimaron la ingesta total de polifenoles a partir de un FFQ y compararon dichos resultados con los obtenidos a partir de un registro dietético en 3 días. Sus resultados oscilaron entre 1204 y 2271 mg de polifenoles al día [184].

Por otro lado, Grosso y colaboradores estimaron la ingesta de polifenoles de la población de Cracovia (Polonia), encontrando una ingesta media de  $1756 \pm 695$  mg/día de polifenoles [301]. Ambos estudios utilizaron Phenol-Explorer como base de datos de referencia.

Si nos centramos en la ingesta de polifenoles estimada en mujeres de países de la UE los valores de ingesta obtenidos oscilaron entre 653 y 1552 mg de polifenoles por día, siendo la población danesa la de mayor ingesta [217]. Si nos centramos en población española, cabe destacar un estudio donde se consideraron polifenoles extraíbles y no extraíbles, el cual mostró una ingesta de polifenoles de entre 2591-3016 mg/día, siendo superior a las reportadas por otros estudios que estiman una ingesta diaria de polifenoles de 1171 mg [182,301].

Una de las aplicaciones de la herramienta es la posibilidad de estimar los polifenoles totales en diferentes tipos de poblaciones. Si se clasifica la población según los tres diferentes grupos, se encuentran algunas diferencias, como se muestra en la **figura 21**.

**Figura 21:** Distribución de la ingesta de polifenoles de 90 mujeres de diferentes edades



El mayor consumo de polifenoles se observó en las mujeres embarazadas, con una ingesta de 2064 mg/día, mientras que en niñas el consumo fue el más bajo, con una ingesta de 1541 mg/día. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Se debe prestar especial atención al consumo de polifenoles por parte de embarazadas, ya que existen estudios que apuntan que una ingesta elevada de polifenoles durante el embarazo puede conllevar complicaciones para el feto [254,257].

Respecto a la ingesta en población infantil, uno de los estudios más importantes en Europa es el estudio Healthy Lifestyle by Nutrition in Adolescence (HELENA) que estimó la ingesta dietética de polifenoles [222], sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio no pueden compararse con los reportados por el estudio HELENA, ya que utilizaron la suma de familias de polifenoles, no los polifenoles totales.

Si observamos el consumo total de polifenoles durante la semana en la **figura 21**, no hubo diferencias significativas entre la ingesta semanal y los fines de semana. Es más, durante el fin de semana la ingesta fue menor en los tres grupos de población. El motivo podría ser una menor ingesta de legumbres, frutas, hortalizas y verduras durante el fin de semana, lo que repercutiría en una menor ingesta de polifenoles [268].

La **tabla 14** muestra la distribución de la ingesta total de polifenoles en cada una de las comidas diarias. Cabe señalar que el almuerzo es la comida con mayor aporte de polifenoles excepto en niñas, donde el desayuno presenta el mayor aporte. Por el contrario, el menor aporte diario se produjo en la merienda (excepto en niñas, que estaba en la media mañana). Es lógico que la ingesta de polifenoles durante el almuerzo sea la que mayor cantidad aporte, puesto que también suele ser la que proporciona un mayor aporte calórico. Hay que tener en cuenta que, en edades tempranas, en el desayuno y en la merienda suele darse un alto consumo de chocolate y cacao [268], alimentos con altas concentraciones de polifenoles [220,301].

**Tabla 14:** Ingesta de polifenoles totales divididas en las comidas diarias y poblaciones

	Desayunos	Media mañanas	Almuerzos	Meriendas	Cenas	Entre horas
Niñas	521,2	137,7	365,3	320,6	186,9	9,4
Adultas	393,5	165,0	655,4	170,7	304,8	77,4
Embarazadas	298,8	195,3	927,8	220,6	357,2	64,9

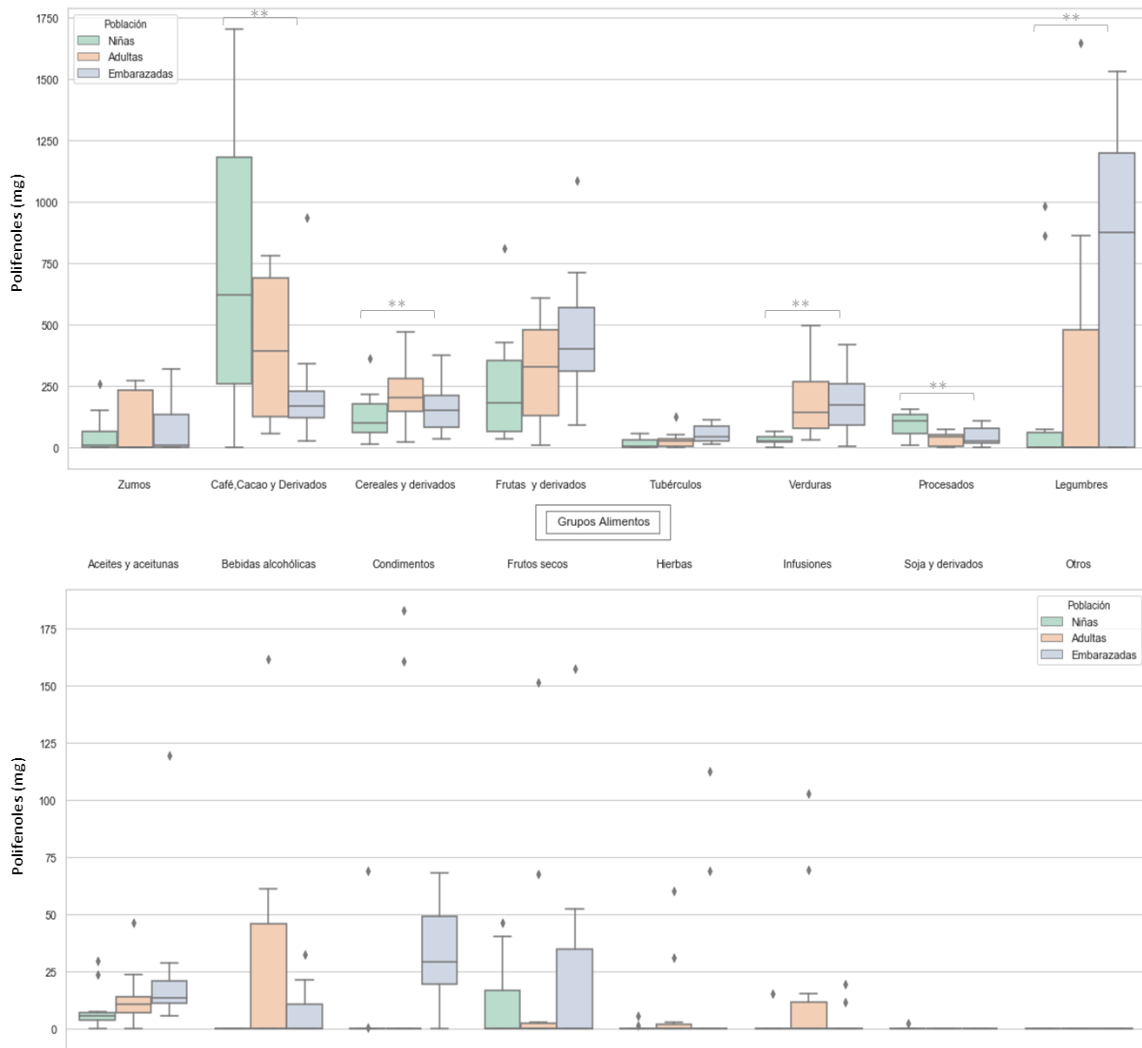
Estos resultados, se acentúan si separamos por grupos de alimentos. Así, la herramienta es capaz de clasificar automáticamente la ingesta de polifenoles para cada alimento en uno de los 16 grupos de alimentos que aparecen en la FCDB.

Sin embargo, esta herramienta le permite al usuario ingresar alimentos manualmente, lo que le permite cambiar ciertos alimentos a otro grupo de alimentos si fuese necesario.

La **figura 22** muestra la distribución de la ingesta total de polifenoles por grupos de alimentos. Así, se puede observar cómo la contribución de cada categoría de alimentos a la ingesta total de polifenoles cambia en función de la edad. En mujeres adultas la mayoría de los polifenoles son aportados por tres grupos: café, cacao y derivados (que aportan el 23% de la ingesta total de fenoles), frutas y derivados (aportan el 18%) y las legumbres (aportando otro 18%). En niñas, el café, cacao y derivados duplicaron su aporte (hasta el 47%), mientras que las frutas y derivados aportaron el 16% de la cantidad total de polifenoles, seguidas de las legumbres (con el 13%). En el caso de las embarazadas, las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ) para varios grupos de alimentos. Disminuyó el aporte de café, cacao y derivados, siendo las legumbres (con un 35%) y las frutas y derivados (con un 22% del aporte de polifenoles) los principales proveedores de polifenoles en la dieta de las gestantes. Los siguientes dos grupos que supusieron también un aporte significativo de polifenoles fueron las verduras y hortalizas y los cereales y derivados, con un 9% y un 8%, respectivamente.

La contribución de los diferentes grupos de alimentos a la ingesta diaria de polifenoles son similares a los reportados en otros estudios, siendo café, chocolate, frutas y verduras los principales contribuyentes de la ingesta total de polifenoles [220,301]. Las legumbres representan una fuente importante de polifenoles para la dieta, aportando valores muy similares a los de las frutas y hortalizas [244]. Por otro lado, el consumo de legumbres y hortalizas ha disminuido en los últimos años y quizás por eso veamos una menor ingesta de polifenoles en la población infantil. Por el contrario, el aumento de consumo de alimentos procesados también se ve reflejado, siendo las niñas las que mayor aporte de polifenoles obtengan de este grupo [268].

**Figura 22:** Distribución por grupos de alimentos de los 3 grupos de mujeres



La herramienta presenta ciertas limitaciones: alimentos que no estén disponibles o que se necesiten cambiar de grupo, o ausencia de alimentos fortificados o extractos. Para solucionarlo, se crearon diversos espacios vacíos, permitiendo incluir y reclasificar nuevos alimentos a voluntad. Otra limitación es que la herramienta fue construida para incluir los 7 días de la semana en los cálculos, de modo que, si hay interés en solo días específicos, los cálculos entre diferentes días tendrían que hacerse manualmente por hoja de cálculo o pedir una adaptación de la herramienta. Aún con estas limitaciones, esta herramienta ha demostrado ser extremadamente útil para calcular la ingesta total de polifenoles a partir de RD24 de una forma sencilla, rápida y precisa, obteniendo resultados similares a los descritos por otros estudios [268].

### 9.3. Validación del FFQ para mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas, como bien es conocido por todos, es un grupo de población muy específico por lo que ha sido muy importante estimar la ingesta de alimentos de la manera más representativa y fiable posible. Para ello se modificó un FFQ previamente validado en mujeres embarazadas [52], para poder así adaptarlo a las necesidades de la población de la cohorte de nacimiento GENEIDA. Se añadieron hasta 40 modificaciones al FFQ, por lo que fue necesario volver a validar la herramienta.

A pesar de que el uso de biomarcadores representa el método de preferencia para validar el FFQ [48], este podría tener algunas limitaciones a la hora de utilizarlo en mujeres embarazadas debido al uso de suplementos como la vitamina B12. Por lo tanto, para validar la reproducibilidad y la validez del FFQ se decidió utilizar RD24 y FFQ en el primer y en el tercer trimestre de embarazo.

De todas las embarazadas del estudio se seleccionó una submuestra de 43 mujeres para realizar el análisis de validación del FFQ. Las participantes completaron los RD24 de 3 días además de los FFQ en el primer y tercer trimestre del embarazo. Se observaron valores similares entre los diferentes métodos excepto en algunos nutrientes (como sodio o grasas saturadas). Aquellos que mostraron diferencias significativas tuvieron valores ligeramente más bajos en los FFQ.

Tras calcular los coeficientes de correlación de Spearman de la ingesta de nutrientes ajustados por energía, solo 13 de los 32 valores estimados fueron estadísticamente significativos (**tabla 15**). Los coeficientes de correlación oscilaron entre 0,465 para el cobalto y 0,305 para el colesterol. Hay que destacar, que, a pesar de ser valores bajos, se ha visto cómo los estudios de correlación para evaluar la comparabilidad entre métodos no son siempre la mejor opción [48]. En 1983 se propuso un análisis alternativo, basado en la cuantificación de la concordancia entre dos medidas cuantitativas [282]. Este método se basa en los LoA, los cuales incluyen tanto el error sistemático (sesgo) como el aleatorio (precisión), y proporcionan una medida útil para comparar las posibles diferencias entre los resultados de dos métodos.

Actualmente es un método ampliamente utilizado en epidemiología nutricional para evaluar la validación y reproducibilidad de diferentes herramientas [47,50,52,273,274,282].

**Tabla 15:** Resumen de la validación de la información nutricional entre FFQ y RD24

<b>Nutrientes<sup>a</sup></b>	<b>FFQ</b>	<b>RD24</b>	<b>Coefficiente de correlación<sup>b</sup></b>	<b>Acuerdo por quintil (%)<sup>c</sup></b>	<b>Acuerdo por LoA (%)<sup>d</sup></b>
<i>Energía (kcal)*</i>	1745 ± 530	2165 ± 437,6		44,19	97,67
<i>Proteínas (g)*</i>	80,69 ± 30,37	97,07 ± 21,51	0,217	58,14	93,02
<i>Grasas totales (g)</i>	78,17 ± 23,5	99,97 ± 25,32	0,113	60,47	95,35
<i>Carbohidratos (g)</i>	192,7 ± 74,89	228,4 ± 51,28	0,300	67,44	95,35
<i>Grasas saturadas (g)**</i>	16,12 ± 4,69	28,15 ± 9,01	0,176	53,49	95,35
<i>Colesterol (mg)**</i>	227,8 ± 63,02	228,2 ± 70,08	0,305 *	55,81	93,02
<i>Fibra (g)</i>	26,64 ± 13,19	24,04 ± 6,99	0,358 *	62,79	93,02
<i>Alcohol (g)</i>	0,19 ± 0,56	0,54 ± 1,56	0,341 *	60,47	83,72
<i>Sodio (mg)**</i>	1849 ± 612,8	2500 ± 836,6	0,130	51,16	93,02
<i>Potasio (mg)*</i>	3742 ± 1489	4699 ± 1304	0,332 *	67,44	95,35
<i>Calcio (mg)</i>	850,2 ± 362,3	1014 ± 267,9	0,397 **	62,79	95,35
<i>Magnesio (mg)*</i>	327,5 ± 115,7	416,5 ± 103	0,378 *	62,79	95,35
<i>Fósforo (mg)</i>	1378 ± 556,6	1502 ± 323,9	0,299	62,79	93,02
<i>Hierro (mg)*</i>	14,35 ± 5,82	18,19 ± 4,37	0,113	60,47	95,35
<i>Zinc (mg)</i>	10,49 ± 4,02	10,79 ± 2,95	0,433 *	53,49	97,67
<i>Manganeso (µg)</i>	3150 ± 1512	3004 ± 796,2	0,228	62,79	93,02
<i>Yodo (µg)</i>	107,7 ± 47,8	99,26 ± 40,17	0,257	62,79	95,35
<i>Molibdeno (µg)**</i>	140,9 ± 56,92	222,8 ± 99,18	0,349 *	65,12	93,02
<i>Cromo (µg)**</i>	54,99 ± 21,44	70,11 ± 18,73	0,114	58,14	95,35
<i>Cobalto (µg)**</i>	18,36 ± 9,79	17,92 ± 7,46	0,465 **	74,42	93,02
<i>Vitamina A (µg)</i>	1690 ± 961,7	1811 ± 902,3	0,197	65,12	93,02
<i>Vitamina E (mg)</i>	10,52 ± 4,2	8,85 ± 3,4	0,332 *	60,47	90,7
<i>Vitamina D (µg)</i>	3,01 ± 1,47	3,58 ± 2,28	0,271	55,81	95,35
<i>Vitamina C (mg)</i>	190,1 ± 105	202,4 ± 80,21	0,398 **	60,47	97,67
<i>Vitamina B1 (mg)</i>	1,35 ± 0,46	1,56 ± 0,38	0,337 *	58,14	93,02
<i>Vitamina B2 (mg)</i>	1,89 ± 0,79	1,95 ± 0,47	-0,130	51,16	97,67
<i>Vitamina B6 (mg)*</i>	2,12 ± 0,87	2,36 ± 0,61	0,391 **	67,44	95,35
<i>Niacina (mg)</i>	19,94 ± 7,39	22,89 ± 7,44	0,173	60,47	97,67
<i>Biotina (µg)**</i>	35,3 ± 12,81	47,89 ± 14,36	-0,055	46,51	95,35
<i>Vitamina K (µg)</i>	283,5 ± 142,1	313,8 ± 179,8	0,283	55,81	95,35
<i>Vitamina B12 (µg)</i>	5,27 ± 2,45	6,04 ± 1,74	0,268	60,47	93,02
<i>Folato (µg)</i>	363,9 ± 164,9	323,2 ± 99,06	0,298	62,79	90,7

<sup>a</sup> Diferencias entre muestras emparejadas. <sup>b</sup> Coeficientes de correlación de Spearman ajustados al total de energía. <sup>c</sup> Porcentaje de los sujetos clasificados en el mismo quintil de ingesta de nutrientes o en uno quintil adyacente. <sup>d</sup> Proporción global de los LoA entre ambos cuestionarios correspondiente a los gráficos de Bland-Altman. \* Significativo al nivel P < 0,05; \*\* Significativo al nivel P < 0,01.

En la validación, los resultados de LoA oscilaron entre el 83,7% para el alcohol y el 97,6% para la energía total, la vitamina C y la niacina. La **figura 23** ilustra el método Bland-Altman para algunos nutrientes.

**Figura 23:** Grafico de Bland-Altman para la validación entre FFQ y RD24 de nutrientes

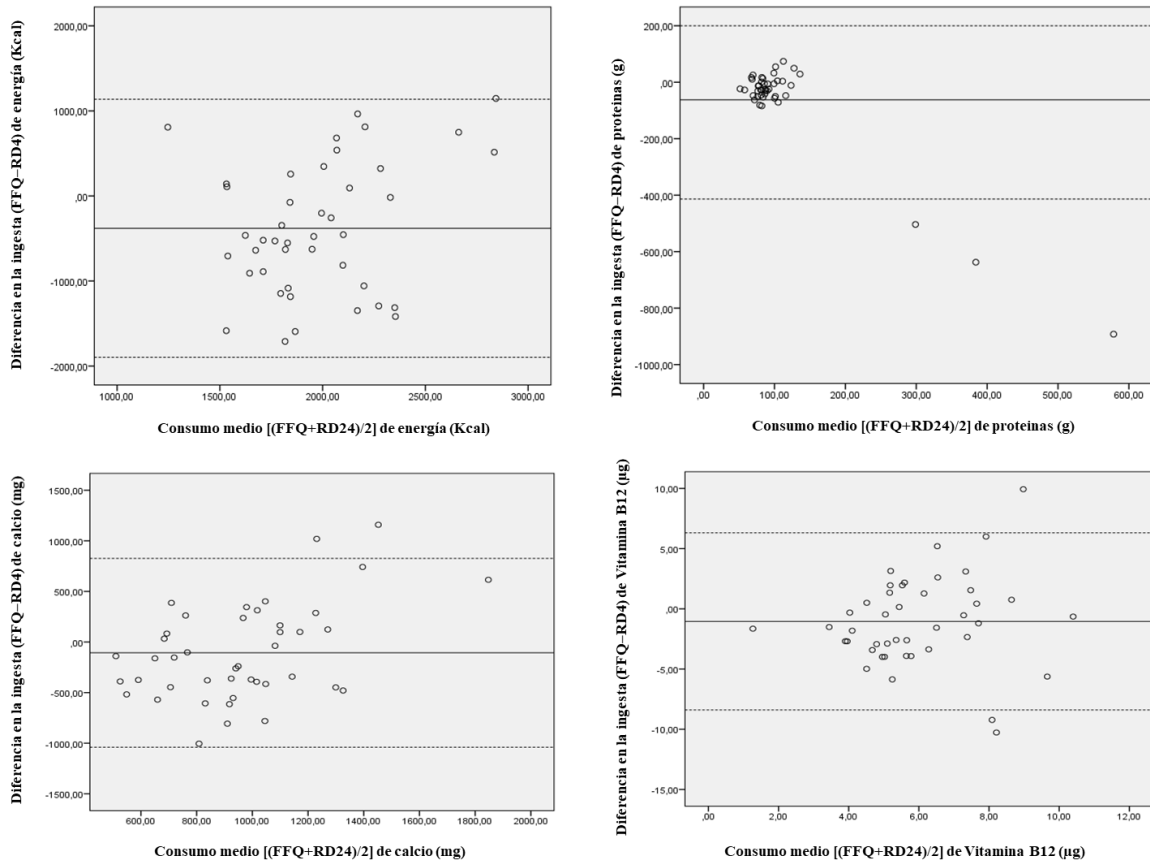


Diagrama de Bland-Altman entre FFQ y RD24 para medir la ingesta diaria de energía, proteínas, calcio y vitamina B12. Las líneas continuas representan las diferencias medias entre los dos métodos. Las líneas discontinuas representan los límites de acuerdo correspondientes a  $\pm 1,96$  SD.

Otra forma adecuada de evaluar la concordancia entre métodos es el porcentaje de concordancia por quintil. Según la clasificación en quintiles, la media de nutrientes de las mujeres que se clasificaban en el mismo quintil (o en quintiles adyacentes) fue de un 60%. Destacar que los valores oscilaron entre el 44% para la energía y el 74% para el cobalto. Los resultados obtenidos fueron comparables a los descritos en otros estudios realizados en mujeres embarazadas [48,52].



Para evaluar la reproducibilidad del FFQ se compararon los resultados obtenidos de los 2 FFQ entre el primer y el tercer trimestre de embarazo. Así, en la **tabla 16** se muestra la media de la ingesta diaria de nutrientes, la cual fue ligeramente menor en el tercer trimestre del embarazo.

**Tabla 16:** Resumen de la reproducibilidad de la información nutricional del FFQ

<i>Nutrientes<sup>a</sup></i>	<b>FFQ1</b>	<b>FFQ2</b>	<b>Coefficiente de correlación<sup>b</sup></b>	<b>Acuerdo por quintil (%)<sup>c</sup></b>	<b>Acuerdo por LoA (%)<sup>d</sup></b>
<i>Energía (kcal)**</i>	2400 ± 742	2051 ± 671		68,7	95,9
<i>Proteínas (g)**</i>	103 ± 29,51	89,94 ± 28,67	0,408**	65,8	97,0
<i>Grasas totales (g)**</i>	109 ± 39,43	94,02 ± 36,87	0,407**	64,5	95,4
<i>Carbohidratos (g)**</i>	267 ± 99,75	229 ± 84,24	0,432**	67,5	95,7
<i>Grasas saturadas (g)**</i>	24,7 ± 9,08	20,57 ± 8,11	0,405**	63,8	97,3
<i>Colesterol (mg)**</i>	347 ± 126	291 ± 110	0,415**	64,5	98,1
<i>Fibra (g)**</i>	34,48 ± 13,66	30,61 ± 13,24	0,416**	67,8	94,4
<i>Alcohol (g)**</i>	2,07 ± 3,39	0,25 ± 0,76	0,366**	72,6	95,7
<i>Sodio (mg)**</i>	2637 ± 996	2176 ± 871	0,366**	61,6	95,8
<i>Potasio (mg)**</i>	5174 ± 1781	4703 ± 1768	0,384**	65,8	96,8
<i>Calcio (mg)**</i>	1175 ± 430	1047 ± 398	0,387**	66,7	95,4
<i>Magnesio (mg)**</i>	454 ± 152	431 ± 165	0,359**	65,7	95,9
<i>Fósforo (mg)**</i>	1704 ± 510	1530 ± 504	0,430**	67,8	96,5
<i>Hierro (mg)**</i>	18,69 ± 5,98	16,12 ± 5,58	0,426**	67,4	96,7
<i>Zinc (mg)**</i>	13,24 ± 4,02	11,3 ± 3,80	0,437**	67,0	96,5
<i>Manganeso (μg)**</i>	3749 ± 1309	3291 ± 1296	0,395**	63,0	95,5
<i>Yodo (μg)**</i>	139 ± 58,2	118 ± 52,38	0,443**	66,5	97,4
<i>Molibdeno (μg)**</i>	195 ± 95,6	179 ± 90,76	0,373**	60,6	94,4
<i>Cromo (μg)**</i>	65,64 ± 25,6	57,79 ± 24,76	0,372**	67,0	95,2
<i>Cobalto (μg)**</i>	26,4 ± 12,9	22,83 ± 12,14	0,445**	67,5	94,6
<i>Vitamina A (μg)**</i>	2234 ± 1216	1903 ± 1112	0,418**	61,6	94,2
<i>Vitamina E (mg)**</i>	13,11 ± 5,04	11,4 ± 4,69	0,297**	60,9	94,2
<i>Vitamina D (μg)**</i>	4,65 ± 2,46	3,74 ± 2,04	0,435**	63,0	96,5
<i>Vitamina C (mg)**</i>	299 ± 149	244 ± 125	0,344**	60,6	94,2
<i>Vitamina B1 (mg)**</i>	1,76 ± 0,56	1,51 ± 0,53	0,446**	68,7	96,2
<i>Vitamina B2 (mg)**</i>	2,36 ± 0,78	2,05 ± 0,71	0,449**	68,7	96,4
<i>Vitamina B6 (mg)**</i>	2,63 ± 0,85	2,28 ± 0,83	0,509**	72,0	97,3
<i>Niacina (mg)**</i>	26,31 ± 8,69	24,08 ± 9,28	0,337**	62,9	97,0
<i>Biotina (μg)**</i>	48,78 ± 17,4	45,05 ± 18,16	0,469**	69,3	95,8
<i>Vitamina K (μg)**</i>	371 ± 161	291 ± 137	0,419**	66,7	94,5
<i>Vitamina B12 (μg)**</i>	7 ± 2,82	6,1 ± 2,88	0,472**	60,9	94,8
<i>Folato (μg)**</i>	462 ± 167	412 ± 165	0,385**	70,0	95,9

<sup>a</sup> Diferencias entre muestras emparejadas. <sup>b</sup> Coeficientes de correlación de Spearman ajustados al total de energía. <sup>c</sup> Porcentaje de los sujetos clasificados en el mismo quintil de ingesta de nutrientes o en uno quintil adyacente. <sup>d</sup> Proporción global de los LoA entre ambos cuestionarios correspondiente a los gráficos de Bland-Altman. \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$ .

Los coeficientes de correlación de Spearman para los nutrientes estimados también se presentan en la **tabla 16**, observándose correlaciones significativas para todos los nutrientes estimados. El promedio de los coeficientes de correlación fue de 0,41 para la ingesta de los 32 nutrientes y oscilaron entre 0,509 y 0,297 para la vitamina B6 y vitamina E, respectivamente. Estos valores fueron ligeramente inferiores a los obtenidos en el estudio INMA-Valencia en España [52], donde la media del coeficiente de correlaciones fue de 0,51. Sin embargo, los coeficientes de correlación para la mayoría de los nutrientes fueron similares a otros estudios de validación de FFQ en mujeres embarazadas [48]. Como se comentó anteriormente, el coeficiente de correlación no es una medida de concordancia, sino una medida de asociación, y puede estar parcialmente influenciado por factores como el tamaño de la muestra [48,282]. Por este motivo, también se aplicó el método de Bland-Altman (**figura 24**) y el porcentaje de acuerdo por quintil.

**Figura 24:** Grafico de Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad del FFQ

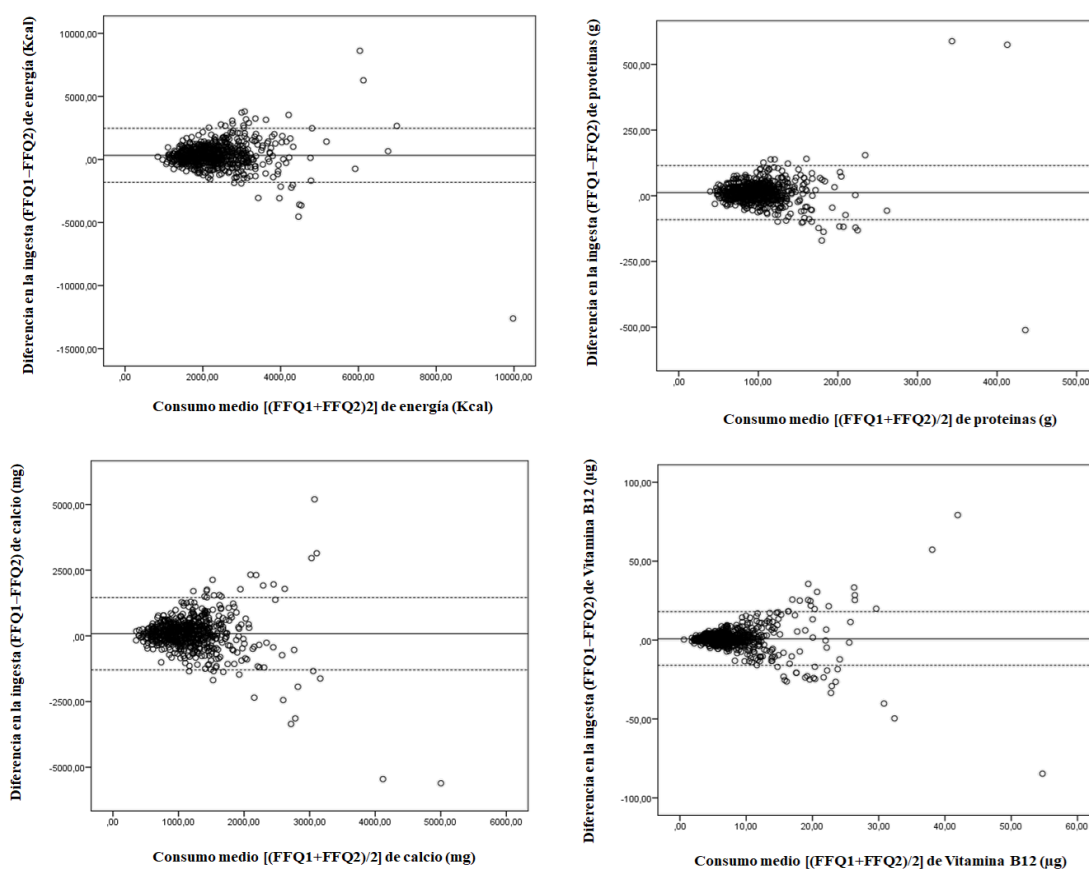


Diagrama de Bland-Altman entre FFQ1 y FFQ2 para medir la ingesta diaria de energía, proteínas, calcio y vitamina B12. Las líneas continuas representan las diferencias medias entre los dos métodos. Las líneas discontinuas representan los límites de acuerdo correspondientes a  $\pm 1,96$  SD.

Los resultados se muestran en porcentajes en la **tabla 16**, donde todos los valores del LoA están por encima del 94%, lo que demuestra que el FFQ tiene una alta reproducibilidad. Según la clasificación por quintiles de ingesta de nutrientes (entre los dos FFQ) se encontraron diferencias que oscilaron, entre 72,6% y 60,5% para alcohol y molibdeno, respectivamente.

Los coeficientes de correlación obtenidos para la prueba de reproducibilidad fueron mejores que los encontrados para la validación. Esto se debe a que la evaluación de reproducibilidad mide la correlación entre la misma prueba realizada en dos momentos diferentes (primer y tercer trimestre de embarazo), mientras que la evaluación de validación mide la correlación entre dos pruebas diferentes utilizadas para medir el mismo evento. La mayoría de los estudios de validación de FFQ reportan resultados similares [47,49,50,52,273,274,282].

Si comparamos los resultados obtenidos con los VDR establecidos para cada nutriente por la EFSA [296], se puede comprobar cómo las mujeres embarazadas no estaban consumiendo las cantidades recomendadas de algunos nutrientes según su período gestacional. Nutrientes como la grasa total o el sodio, estaban por encima del 50% de la cantidad diaria recomendada. Estas ingestas deben de controlarse de cerca, ya que una ingesta elevada de estos nutrientes podría suponer un riesgo para la salud de las mujeres embarazadas y del feto [31,32]. A pesar de que algunos micronutrientes (como el fósforo, la vitamina K o la vitamina C) estuvieron por encima del 150% de las recomendaciones, ninguno de ellos se acercó a los valores de toxicidad considerados nocivos para la salud de las mujeres embarazadas. Las mayores deficiencias en la ingesta de micronutrientes se encontraron para el yodo, la vitamina D y el folato. Estos nutrientes son esenciales durante el embarazo y el desarrollo fetal, y por ello es tan importante la suplementación habitual durante el embarazo [245]. Teniendo en cuenta los valores obtenidos, el estado nutricional de las mujeres embarazadas en el Sureste de España está dentro del rango reflejado por otros estudios, especialmente si son de poblaciones europeas [48]. Aunque no fueron utilizados parámetros bioquímicos para la validación, los resultados obtenidos son comparables con los de otras poblaciones de similares características. Así, el FFQ modificado ha demostrado tener una buena validez y una gran reproducibilidad para todas las ingestas de nutrientes durante el embarazo.

En cuanto a la validez externa, los resultados muestran una gran similitud respecto a otras poblaciones españolas de mujeres embarazadas [48]. Por tanto, el presente FFQ se convierte en una herramienta válida para la recogida de datos dietéticos y podría ser utilizado en otros estudios sobre mujeres embarazadas realizados en España, y más concretamente en población andaluza. Los resultados, además, incluyeron datos de algunos nutrientes (como vitamina K, cromo, cobalto o molibdeno) que no suelen informarse en estudios de mujeres embarazadas [48].

A pesar de contar con la validación para nutrientes, se exploró la reproducibilidad para la ingesta de polifenoles y para la de contaminantes. En la **tabla 17** se puede observar el resumen de los coeficientes de correlación de Spearman, los porcentajes de LoA y, además, el porcentaje de acuerdo por quintiles de polifenoles totales, familias de polifenoles y de los contaminantes descritos en CONT11. Los resultados obtenidos fueron similares a los valores de reproducibilidad estimados para el resto de nutrientes.

**Tabla 17:** Resumen de la reproducibilidad de otros compuestos para el FFQ

<b>Compuestos</b>	<b>FFQ1</b>	<b>FFQ2</b>	<b>Coefficiente de correlación<sup>a</sup></b>	<b>Acuerdo por quintil (%)<sup>b</sup></b>	<b>LoA (%)<sup>c</sup></b>
<i>Polifenoles totales (mg)</i>	2433 ± 911	2110 ± 938	0,355**	65,20	94,13
<i>Flavonoides (mg)</i>	624 ± 364	518 ± 353	0,336**	69,75	93,54
<i>Ácidos fenólicos (mg)</i>	461 ± 225	350 ± 200	0,406**	65,64	95,74
<i>Lignanós (mg)</i>	68,3 ± 45,4	57,8 ± 45,69	0,376**	68,87	94,42
<i>Estilbenos (mg)</i>	0,47 ± 0,53	0,2 ± 0,24	0,141**	60,06	96,62
<i>Otros polifenoles (mg)</i>	60,5 ± 46,9	50,59 ± 40,9	0,321**	67,55	93,98
<i>HMF (mg)</i>	98,64 ± 105,2	37,9 ± 57,6	0,391**	69,02	96,92
<i>Pirralina (mg)</i>	9,26 ± 8,06	8,01 ± 6,7	0,378**	68,72	95,30
<i>Compuestos de Amadori (mg)</i>	80,54 ± 53,75	77,96 ± 59,6	0,323**	67,99	95,01
<i>Furosina (mg)</i>	28,6 ± 17,46	27,5 ± 20,4	0,311**	64,32	95,74
<i>Acrilamida (µg)</i>	89,29 ± 39,14	71,58 ± 37,59	0,394**	67,69	94,42
<i>Furano (µg)</i>	22,3 ± 11,06	15,96 ± 8,26	0,368**	68,43	94,86
<i>HAP (µg)</i>	4,92 ± 1,8	4,41 ± 1,85	0,436**	70,93	95,01
<i>Benzopireno (µg)</i>	0,68 ± 0,24	0,61 ± 0,26	0,421**	70,04	94,57
<i>Nitratos (mg)</i>	132 ± 83,4	120 ± 104	0,535**	73,27	95,01
<i>Nitritos (mg)</i>	10,98 ± 5,6	10,18 ± 7,24	0,342**	71,51	94,86
<i>Nitrosaminas (µg)</i>	8,1 ± 3,15	7,39 ± 3,62	0,351**	70,04	95,01

<sup>a</sup> Coeficientes de correlación de Spearman. <sup>b</sup> Porcentaje de los sujetos clasificados en el mismo quintil de ingesta de nutrientes o en uno quintil adyacente.

<sup>c</sup> Proporción global de los LoA entre ambos cuestionarios correspondiente a los gráficos de Bland-Altman. \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$ .

También comprobamos la validación del FFQ utilizando los polifenoles totales y los polifenoles procedente de cada grupo de alimento, cuyos resultados se muestran en la **tabla 18**. Al igual que ocurría para los diferentes macro y micronutrientes, los coeficientes de correlación son bajos para la validación, mientras que el resto de pruebas muestran resultados que reflejan que esta herramienta puede ser válida para estimar la ingesta de polifenoles y otros compuestos. A día de hoy, son pocas las herramientas que también han sido validadas para estimar la ingesta de otros compuestos diferentes a nutrientes, como polifenoles o contaminantes [143,184,192,228,229], dándole aún más valor a este FFQ adaptado para mujeres embarazadas [48].

**Tabla 18:** Resumen de la validación de los polifenoles totales entre FFQ y RD24

<b>Compuestos</b>	<b>FFQ</b>	<b>RD24</b>	<b>Coefficiente de correlación<sup>a</sup></b>	<b>Acuerdo por quintil (%)<sup>b</sup></b>	<b>Acuerdo por LoA (%)<sup>c</sup></b>
<i>Polifenoles totales (mg)</i>	2380 ± 1023	2040 ± 835	0,303*	67,4	95,4
<i>Verduras y hortalizas (mg)</i>	476 ± 321	312 ± 296	0,369*	62,8	93,1
<i>Espicias e infusiones (mg)</i>	7,33 ± 5,02	139 ± 209	0,326*	67,4	95,4
<i>Cereales y tubérculos (mg)</i>	230 ± 131	234 ± 126	0,314*	69,8	90,7
<i>Legumbres (mg)</i>	676 ± 408	219 ± 395	0,015	60,5	93,1
<i>Frutas (mg)</i>	358 ± 185	407 ± 279	0,418*	69,8	90,7
<i>Derivados de frutas (mg)</i>	68,5 ± 30,9	49,3 ± 81,5	0,224	62,8	90,7
<i>Aceites (mg)</i>	29,5 ± 15,8	12,3 ± 9,57	-0,086	53,5	95,4
<i>Frutos secos (mg)</i>	45,9 ± 10,4	33,4 ± 68,8	0,261	67,4	95,4
<i>Alimentos procesados (mg)</i>	66,8 ± 49,3	65,1 ± 81,1	-0,056	67,4	90,7
<i>Chocolate y café (mg)</i>	418 ± 345	564 ± 527	0,347*	76,7	93,1
<i>Bebidas alcohólicas (mg)</i>	5,07 ± 2,73	4,87 ± 9,01	0,260	65,1	90,7

<sup>a</sup> Coeficientes de correlación de Spearman. <sup>b</sup> Porcentaje de los sujetos clasificados en el mismo quintil de ingesta de nutrientes o en uno quintil adyacente.

<sup>c</sup> Proporción global de los LoA entre ambos cuestionarios correspondiente a los gráficos de Bland-Altman. \* Significativo al nivel P < 0,05.

## 9.4. Perspectivas de futuro del uso de las herramientas

Actualmente, con el trabajo que se ha realizado, es posible estimar la ingesta de nutrientes, polifenoles y contaminantes desde cualquier tipo de registro dietético. Las perspectivas de futuro se enfocan en mejorar y ampliar el uso de estas herramientas.

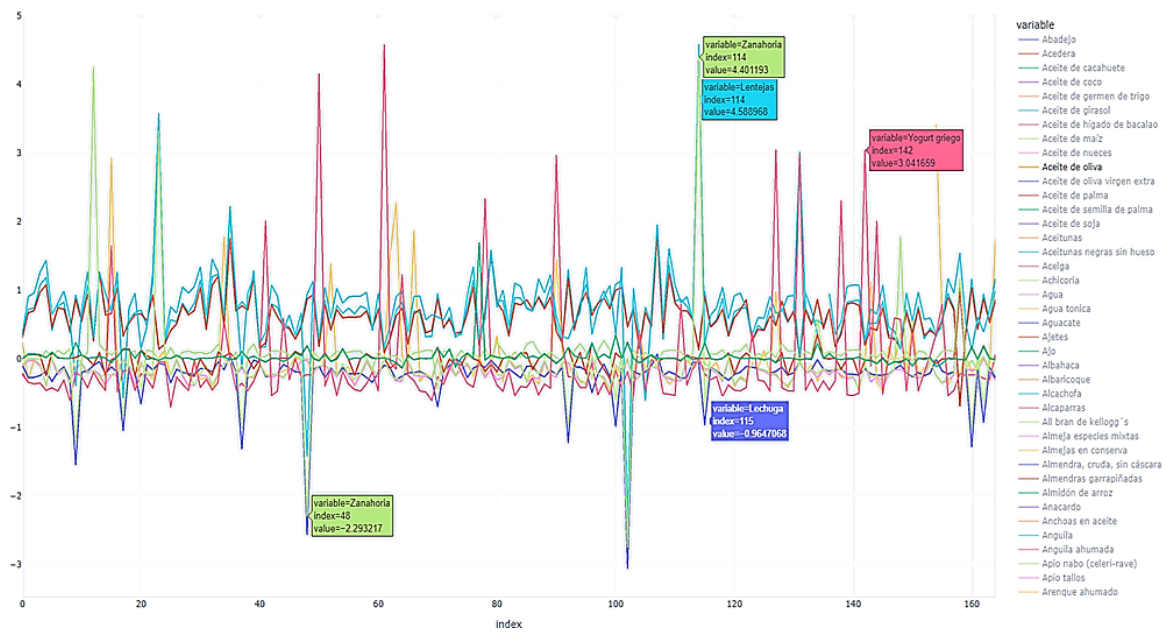
Un problema de las FCDB es su falta de actualización [71,259], y por este motivo, cuando se construyeron las FCDB se introdujo un sistema de trazabilidad, lo cual permitía, si fuese necesario actualizar los datos. En este sentido se está trabajando para introducir otras FCDB, para de esta forma poder introducir más compuestos y mejorar los valores previamente desarrollados. En el futuro se espera que el S4H FCDB se amplíe mediante la implementación de más compuestos bioactivos y otros contaminantes [82,212]. También, debido a la importancia del cambio climático, queremos introducir parámetros de sostenibilidad y diferentes marcadores capaces de evaluar el impacto de los alimentos sobre el cambio climático, lo que sería un valor añadido para la FCDB [17,21].

Por lo general, evaluar la exposición a tóxicos alimentarios a través de registros dietéticos es una labor complicada, dado que en la mayoría de las ocasiones no tienen en cuenta la forma en la que se cocinan los alimentos [94]. Además, algunos registros (como los FFQ) no suelen incluir todas las posibles fuentes dietéticas de un contaminante o de polifenoles. El enfoque tanto de S4H FCDB y de CONT11 permite optimizar los procesos de cálculo, obteniendo resultados más fiables y reducir la subestimación de estos compuestos. Actualmente se está trabajando en un conjunto de scripts para poder estimar cualquier compuesto procedente de la dieta, siempre que se tenga un FFQ y una FCDB. Esto permitiría introducir la posibilidad de obtener polifenoles individuales de una manera más sencilla. Además, el uso de cuestionarios online (como Google Forms) está permitiendo extrapolar herramientas como FFQ a un formato más sencillo lo cual ayuda a la evaluación dietética [62].

La principal idea es que S4H FCDB pueda conectarse a otras herramientas. Por ejemplo, relacionar los datos con datos de la microbiota intestinal. En este sentido, uno de los hitos de la NP es conocer el nivel de salud de la microbiota intestinal de un sujeto determinado. Los datos generados por S4H FCDB son muy completos y se han logrado relacionar con AGREDA, una reconstrucción ampliada del metabolismo de la dieta por parte de la microbiota intestinal humana [41,42]. Esto permitirá evaluar cómo afectan los nutrientes y los diferentes alimentos en la modulación de la microbiota intestinal (**figuras 25 y 26**).

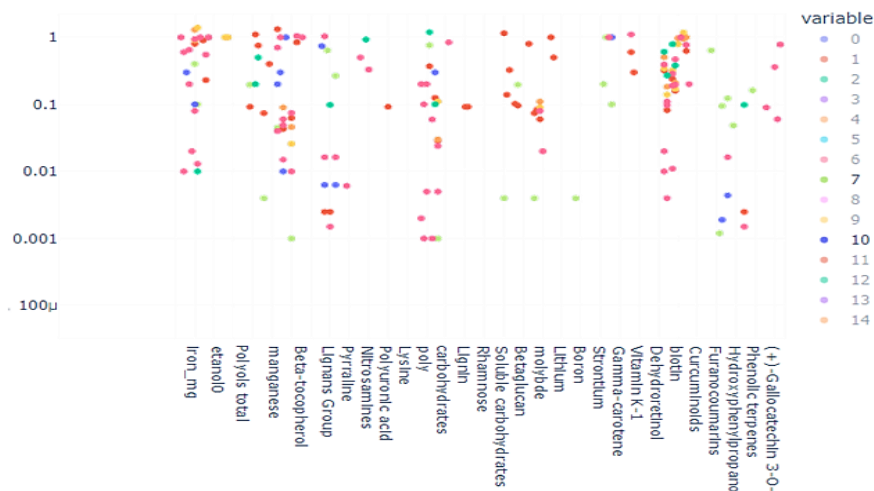
En la **figura 25** se recogen los valores escalados de algunos alimentos y cómo interactúan con diferentes microbiotas intestinales. Por ejemplo, se muestra que las zanahorias pueden interactuar de diferente manera con un conjunto de microorganismos o con otros (recuadro verde).

**Figura 25:** Escala de modulación de alimentos sobre la microbiota intestinal



En la **figura 26** se muestra cómo algunos nutrientes ayudan, en mayor o menor medida, a la modulación de la microbiota intestinal de cada persona de forma individualizada. Estos resultados podrían ser utilizados para personalizar las recomendaciones nutricionales según la microbiota intestinal de cada individuo, recomendando un tipo de alimento o potenciando un nutriente en concreto.

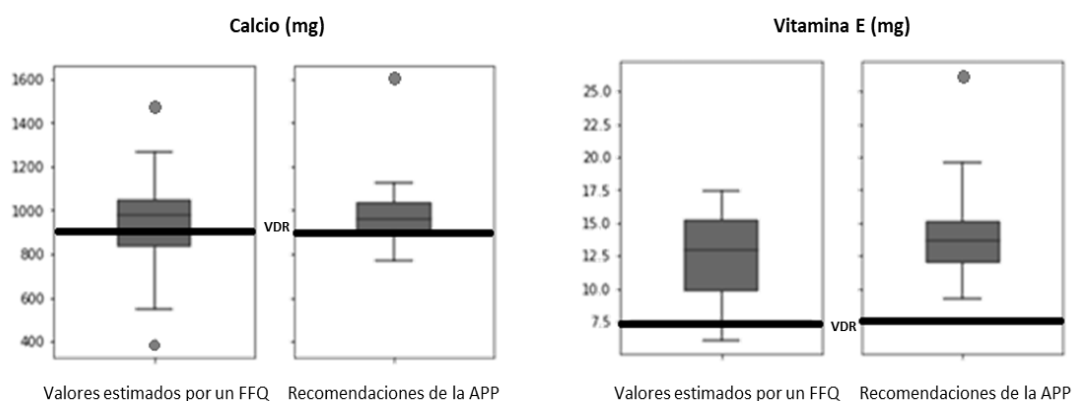
**Figura 26:** Escala de modulación de nutrientes sobre la microbiota intestinal



Tanto CONT11 como S4H FCDB fueron creadas para permitir reestructurarse como tablas interrelacionadas, formando de esta manera un completo sistema de información nutricional. Estas tablas se han conectado a una APP desarrollada en el marco del proyecto S4H. Dicha APP se está utilizando durante las diferentes intervenciones nutricionales desarrolladas durante el proyecto S4H, tanto en adultos como en niños [39]. Esta APP contiene tanto un evaluador como un generador de dietas automatizado, que se podrá utilizar desde los dispositivos móviles o tabletas. S4H FCDB permite estimar los valores nutricionales de un conjunto de más de 10.000 recetas de todos los países. Además, S4H FCDB en algunos casos ayuda a completar valores procedentes de productos comerciales, y a su vez éstos podrán ser añadidos a S4H FCDB [292,293]. Estos productos de diferentes países del proyecto harán que S4H FCDB sea más completa y representativa.

En un primer testeo a la población pre-test del proyecto S4H (**figura 27**), se probó la fiabilidad de la APP, la cual era capaz de generar menús saludables, pudiendo alcanzar y sobrepasar los VDR.

**Figura 27:** Comparación entre los datos de FFQ y los generados por la APP



Por tanto, las perspectivas a corto plazo, son el mejorar la FCDB derivada del proyecto, crear una herramienta que permita evaluar la información nutricional de manera más rápida y precisa, conectar la FCDB con diferentes herramientas (como la APP) y servir como punto de partida para futuras investigaciones.



## 10. Ingesta de contaminantes

Uno de los problemas actuales de la nutrición humana es la contaminación de los alimentos. Diferentes organismos como la EFSA están invirtiendo muchos recursos para evaluar la exposición y los posibles riesgos para la salud de los diferentes contaminantes alimentarios. Hay muchas sustancias inorgánicas y orgánicas potencialmente tóxicas que pueden contaminar los alimentos. En esta tesis doctoral se estudiaron contaminantes específicos que se producen durante el procesado térmico o almacenamiento de los alimentos y otros que se introducen con fines tecnológicos, como la conservación.

Tras desarrollar la FCDB CONT11 se pudo evaluar la ingesta de contaminantes en diferentes poblaciones. En primer lugar, se adaptó la FCDB CONT11 a las herramientas (tanto FFQ como RD24). En algunas ocasiones, dependiendo del registro dietético, fue necesario ponderar el contenido de contaminantes para aquellos alimentos que presentaban diferentes concentraciones según su método de cocción [277], con lo que se pudo mejorar la estimación de los mismos. Una vez adaptadas, se procedió a la estimación tanto de la ingesta como de la exposición de los diferentes contaminantes.

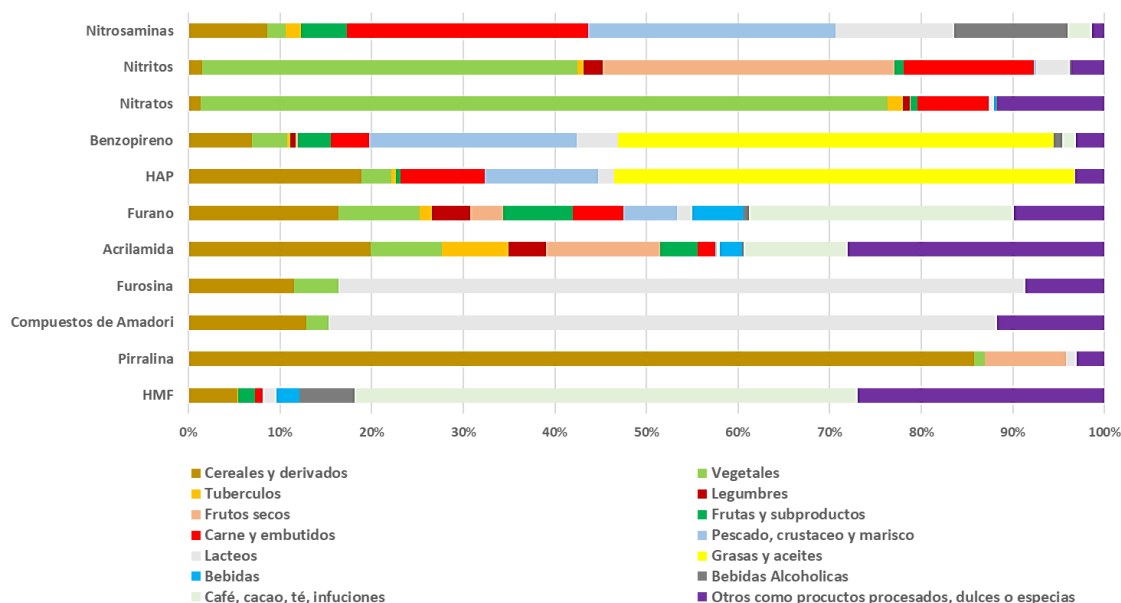
### 10.1. Alimentos con altos niveles de contaminantes

Distintos alimentos pueden contribuir a la ingesta de contaminantes, por lo que se estudiaron los alimentos y grupos de alimentos que podrían ser las principales fuentes de exposición a contaminantes alimentarios.

En la **figura 28** se muestran (en porcentaje) los grupos de alimentos que pueden afectar más a la ingesta de los 11 contaminantes de la FCDB CONT11 dependiendo de la cantidad absoluta de cada uno de ellos. Si hacemos una descripción contaminante por contaminante, podemos ver cómo para el HMF son los alimentos como el café o productos procesados (como dulces y cereales) los que más influyen en la ingesta de este compuesto.

Esto coincide con lo descrito por otros estudios [112,116,303], donde cereales y café son los principales responsables de la exposición a HMF. En el caso de la pirralina, son los cereales y sus derivados los principales responsables de la ingesta [130].

**Figura 28:** Porcentaje de los grupos de alimento según su concentración en contaminantes



En el caso de los compuestos de Amadori y la furosina, los lácteos fueron el grupo que suponen una mayor exposición a estos compuestos, seguido de los cereales [93,98]. Para furano y acrilamida, los principales grupos de alimentos que contribuyen más a su exposición son los alimentos procesados como dulces, snacks, café y cereales [107,119,120,299]. Aunque son muchos los esfuerzos para mitigar la presencia de estos contaminantes en los alimentos tanto por parte de las organizaciones como por parte de la industria, hay alimentos concretos que contienen elevados niveles de estos compuestos tóxicos, pero cuyo efecto a nivel de exposición disminuye si se tiene en cuenta el grupo completo, como puede ser café, pescado frito, patatas fritas o frutos secos fritos [94,97,105,264]. Para los HAP (y en especial el benzopireno) son las grasas, pescados, carnes y derivados y cereales los principales responsables de la exposición, destacando los pescados ahumados y embutidos como los que suponen un mayor aporte junto con los aceites [136,142]. Un claro ejemplo es cómo la comida rápida y la comida callejera supone una mayor exposición a estos contaminantes por la exposición a humos y el recalentamiento del aceite [138].

Por último, podemos ver la gran diferencia que hay entre grupos de alimentos en el aporte de nitratos, nitritos y nitrosaminas. Mientras que vegetales y especias son los principales responsables de la ingesta de nitratos, pescados, carnes y derivados son los principales responsables de la exposición alimentaria a nitrosaminas [147,157,158,160]. Para los nitritos podemos diferenciar dos grandes grupos: vegetales y frutos secos (que contienen estos compuestos por absorción a partir de agua de regadío y suelos) frente a carnes y derivados, a los cuales se les añaden nitritos como aditivos [144,148].

Renovar el uso de aceites, disminuir la temperatura de cocinado o usar otros métodos de cocción, cocinar junto con especias o aditivos, modificar parámetros durante la producción de los alimentos como la actividad de agua o el pH, utilizar nuevos métodos de esterilización o reducir el consumo de alimentos procesados, son los factores más importantes para mitigar la exposición a la mayor parte de los contaminantes estudiados [93,94,97,102,105,109,145]. Estas acciones han sido evaluadas por comités científicos y diferentes organizaciones como la EFSA, las cuales están obligando a la industria alimentaria a adquirir un compromiso para la reducción de dichos compuestos por el riesgo que suponen para la salud [119,120,129,134,146,148,264].

## 10.2. Contaminantes en mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas son una población vulnerable y por ello es necesario evaluar su ingesta de contaminantes, de forma que se pueda controlar su exposición a los mismos, la cual podría suponer un riesgo para la salud fetal [122–124,141,150,152]. Para la evaluación de contaminantes se seleccionaron un total de 666 embarazadas, que participaron en la cohorte GENEIDA y que completaron de manera adecuada todos los cuestionarios de FFQ.

En la **tabla 19** se muestra la descriptiva de la población seleccionada, donde el 49% de los fetos fueron niñas y en total el 79% contaban con una curva de crecimiento adecuada a su edad gestacional y sus parámetros antropométricos.

**Tabla 19:** Descriptiva de la cohorte GENEIDA en la estimación de contaminantes

Características feto	Media $\pm$ SD	Características madre	Media $\pm$ SD
Peso al nacer (g)	3331 $\pm$ 425	Peso madre (kg)	64,7 $\pm$ 12,6
Edad Gestacional	39,6 $\pm$ 1,3	Talla madre (m)	1,64 $\pm$ 0,06
Talla niño (cm)	50,6 $\pm$ 2,42	Edad	31 $\pm$ 4
Perímetro Cefálico(cm)	33,8 $\pm$ 1,57	IMC madre (kg/m <sup>2</sup> )	24,21 $\pm$ 4,53
Perímetro Torácico (cm)	33,1 $\pm$ 1,87	GET promedio madre	2410 $\pm$ 444
Sexo feto Hembras/Varones	49% - 51%	Curva Crecimiento P-N-G	5%-79%-16%
Ingesta	Media $\pm$ SD	Exposición	Media
HMF (mg)	68,54 $\pm$ 69,34	HMF (mg/kg peso/día)	1,103
Pirralina (mg)	8,63 $\pm$ 6,12	Pirralina (mg/kg peso/día)	0,139
Compuestos de Amadori (mg)	79,2 $\pm$ 46,1	Compuestos de Amadori (mg/kg peso/día)	1,280
Furosina (mg)	28 $\pm$ 15,38	Furosina (mg/kg peso/día)	0,452
Acilamida ( $\mu$ g)	80,14 $\pm$ 31,83	Acilamida ( $\mu$ g/kg peso/día)	1,294
Furano ( $\mu$ g)	19,13 $\pm$ 8,06	Furano ( $\mu$ g/kg peso/día)	0,307
Nitratos (mg)	125,7 $\pm$ 82,77	Nitratos (mg/kg peso/día)	1,984
Nitritos (mg)	10,52 $\pm$ 5,28	Nitritos (mg/kg peso/día)	0,169
Nitrosaminas ( $\mu$ g)	7,71 $\pm$ 2,77	Nitrosaminas ( $\mu$ g/kg peso/día)	0,123
Benzopireno ( $\mu$ g)	0,65 $\pm$ 0,21	Benzopireno ( $\mu$ g/kg peso/día)	0,010
HAP ( $\mu$ g)	4,65 $\pm$ 1,54	HAP ( $\mu$ g/kg peso/día)	0,074

Los valores de la ingesta de contaminantes (**tabla 19**) son similares a los descritos por otras poblaciones. Por ejemplo, en cuanto a la ingesta de HMF, estuvo entre los valores descritos por otros estudios en población española [115]. En cuanto a los niveles de pirralina, compuestos de Amadori, furosina o furano, son menores a los descritos en otros estudios [98,99,299]. Respecto a la acilamida, los valores están dentro de lo recogido en otro estudio de mujeres embarazadas y no sobrepasa los límites de exposición establecidos por la EFSA [119,123]. En referencia a los HAP (y en concreto el benzopireno) los límites se asemejan a los descritos en otros estudios [135,138]. Por último, los niveles de nitratos, nitritos y nitrosaminas son similares (o incluso inferiores) a los descritos por otros autores [158,266,297,304].

Si evaluamos la ingesta de contaminantes, obtenida durante el primer y tercer trimestre del embarazo (**tabla 20**) obtenemos resultados que indican que las mujeres embarazadas, durante el tercer trimestre, redujeron significativamente la ingesta de prácticamente todos los contaminantes. Este fenómeno puede deberse a una mayor preocupación por la alimentación durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre [31,32].

Por ejemplo, se ha visto cómo durante el 3º trimestre el consumo de café se redujo notoriamente, lo que produjo un claro descenso de la ingesta de HMF. Son muchos los estudios que advierten del efecto de algunos contaminantes (como la acrilamida o los HAP) sobre el peso al nacer, fomentando incluso la obesidad materna y que ésta pueda ser transmitida a la descendencia. Además, su ingesta no solo puede influir en el peso, sino que puede dar lugar a malformaciones o incluso abortos [89,91,122–124,137,139,141]. En cuanto a nitratos, nitritos y nitrosaminas, son bien conocidos sus efectos frente a la falta de oxígeno para el recién nacido, o incluso se ha visto un retraso en el crecimiento fetal tras una alta ingesta de nitritos por el consumo de zumos vegetales [150,152]. El resto de contaminantes no han sido muy estudiados en mujeres embarazadas, por lo que no se tiene suficiente información sobre sus efectos.

**Tabla 20:** Ingesta media de contaminantes registrados en el 1º y 3º trimestre

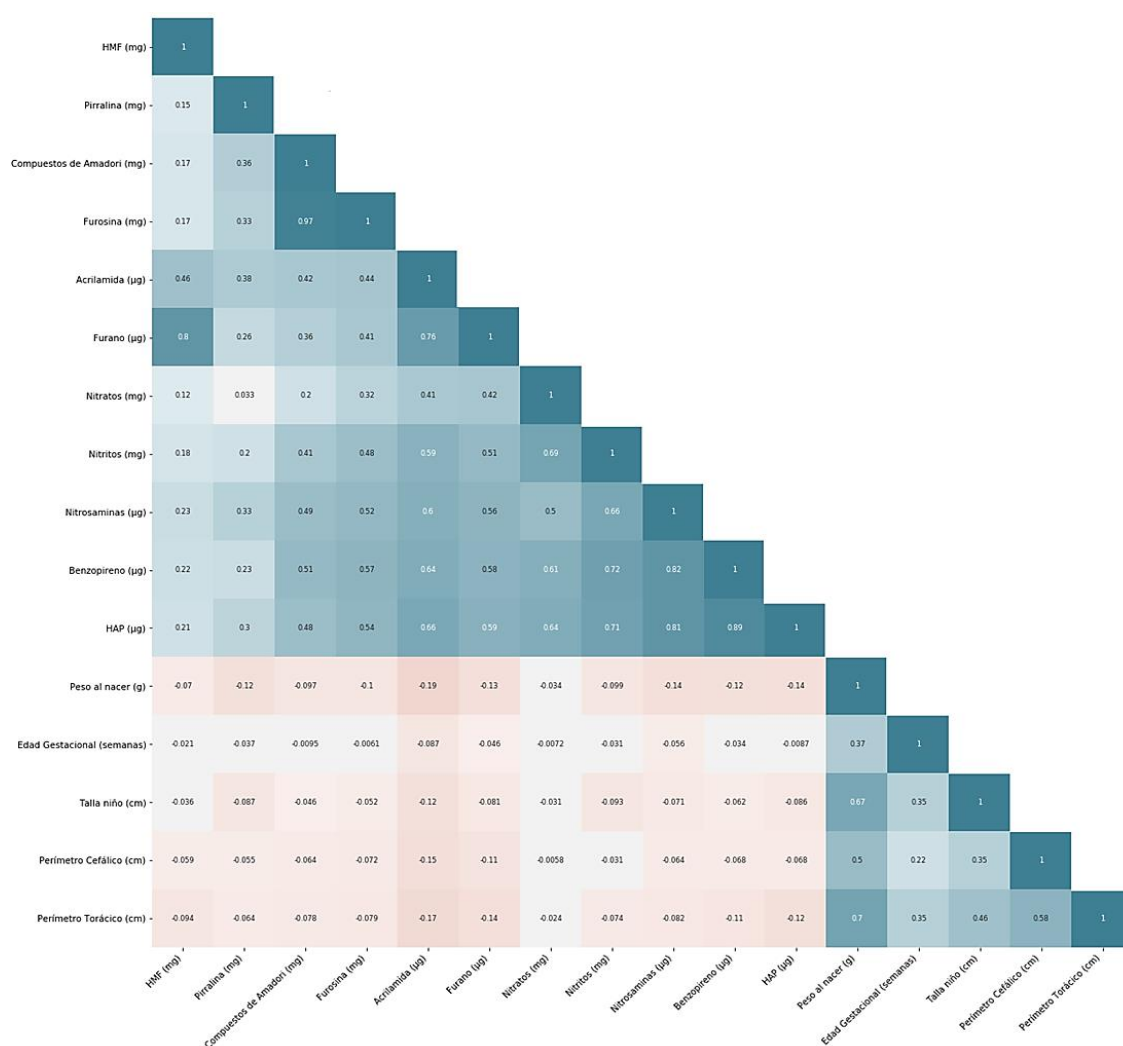
Contaminantes	FFQ 1º trimestre	FFQ 3º trimestre
HMF (mg)**	99,0	38,3
Pirralina (mg)**	9,3	8,0
Compuestos de Amadori (mg)	81,4	78,4
Furosina (mg)	29,0	27,7
Acrilamida (µg)**	90,3	72,6
Furano (µg)**	22,5	16,2
Nitratos (mg)**	133,8	122,3
Nitritos (mg)*	11,1	10,4
Nitrosaminas (µg)**	8,3	7,5
Benzopireno (µg)**	0,7	0,6
HAP (µg)**	5,0	4,5

Diferencias entre muestras emparejadas. \* Significativo al nivel  $P < 0,05$  \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$ .

Visto la evidencia sobre los efectos en la salud materno-fetal, se quiso evaluar la correlación entre la exposición de contaminantes y los parámetros antropométricos fetales. Se obtuvieron bajas correlaciones inversas (**figura 29**) respecto a la exposición de contaminantes y ciertos parámetros antropométricos (como el peso al nacer). Así, la acrilamida es el contaminante que más se relaciona con la antropometría fetal, lo que corrobora lo descrito por otros estudios [91,123,141].

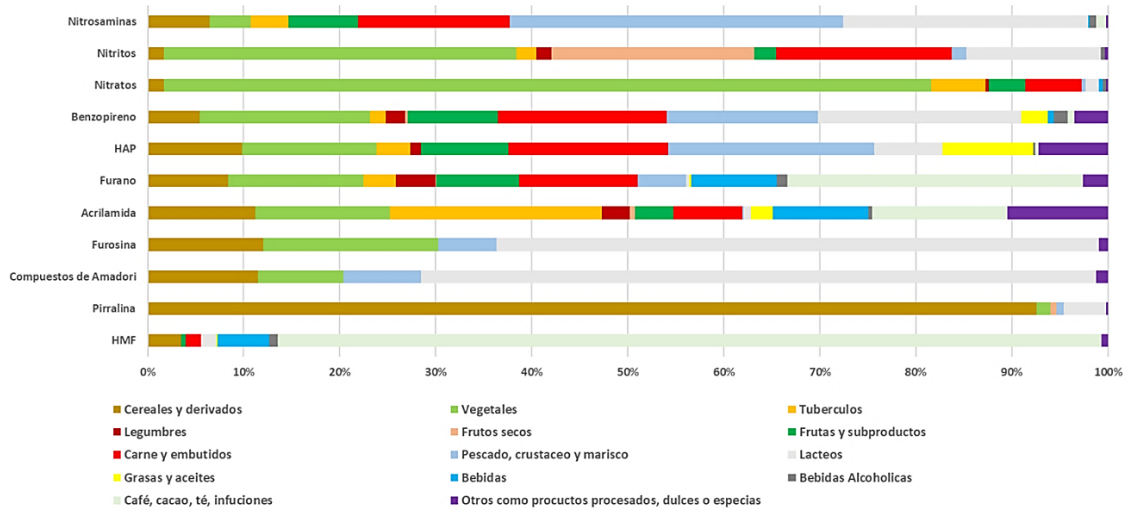
HAP y benzopireno, junto con pirralina son los más influyentes después de la acrilamida, lo cual corrobora lo visto en otras investigaciones donde altos niveles de estos compuestos se relacionan con bajo peso y prematuridad [133,137,139,140]. También se encontró que los nitratos son los que menos afectan al peso fetal, corroborando otros estudios donde describen ciertos beneficios para la salud materno-fetal [144]. Así mismo, acrilamida, furano y nitrosaminas tienen cierto efecto sobre la edad gestacional.

**Figura 29:** Heatmap con correlaciones entre contaminantes y antropometría fetal



Hay que destacar también cómo la ingesta de compuestos de Amadori, furosina y acrilamida también está correlacionada inversamente con el IMC materno de manera significativa. Si observamos detenidamente qué grupos de alimentos aportan más de éstos contaminantes a lo largo de todo el embarazo (**figura 30**) podríamos encontrar una estrategia de mitigación más fiable para reducir la exposición a los diferentes contaminantes alimentarios.

**Figura 30:** Exposición a contaminantes en embarazadas por grupos de alimentos



Disminuir el consumo de café reduciría en gran medida la exposición a HMF y furano. Aunque los cereales intervienen en la exposición de casi todos los contaminantes estudiados, es en la exposición a pirralina la principal preocupación. Lavar las hortalizas y las verduras ayudaría a mitigar la exposición a nitratos y nitritos. El consumo de carne y pescado influye en gran medida tanto en la exposición de nitritos y nitrosamina, así como en la de HAP y benzopireno. De igual forma, los lácteos son los principales responsables de la exposición a furosina y compuestos de Amadori. Por último, podemos ver que la acrilamida se asocia al consumo de tubérculos, productos procesados y productos fritos. Así, reduciendo el consumo de dichos alimentos o modificando el método de cocinado de los mismos se lograría reducir su exposición. Otra estrategia de mitigación sería la descrita por Zhao y colaboradores [140], donde un aumento de la ingesta de vitaminas (como A, E y folatos) pueden tener efectos protectores. Hay que destacar que son pocas las investigaciones sobre la ingesta de contaminantes en mujeres embarazadas y cómo éstas afectan a la salud materno fetal. Por ello, nuestros resultados marcan un camino para futuras investigaciones.

### 10.3. Contaminantes en niños

Los niños son otra de las poblaciones más vulnerables y expuestas a la ingesta de contaminantes alimentarios. A través de diferentes herramientas, se ha podido evaluar la ingesta de contaminantes en 2 poblaciones infantiles de diferentes países.

### 10.3.1. Escolares granadinos

En un primer momento se utilizó un total de 208 niños que completaron un FFQ validado, donde el 49% eran de sexo femenino. Se estimó la ingesta de contaminantes total y separa por sexo, tal y como se puede ver en la **tabla 21**. Solo se obtuvieron diferencias significativas entre sexo para los compuestos de Amadori, lo que puede deberse por el aumento de ingesta de lácteos por parte de la población femenina.

**Tabla 21:** Ingesta de contaminantes de 208 escolares separadas por género

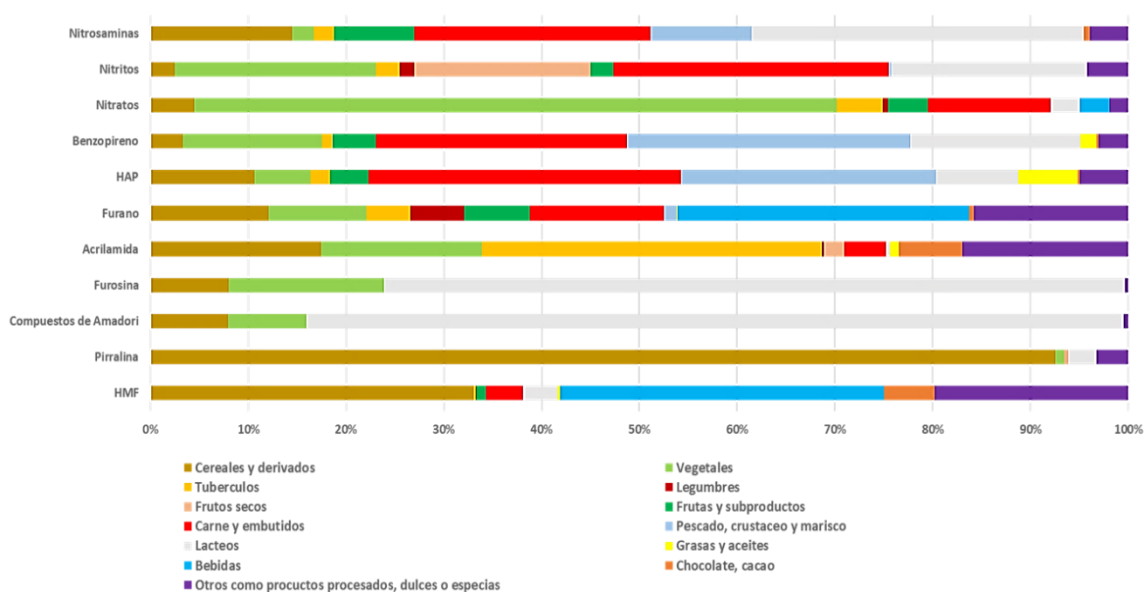
Ingesta	Media $\pm$ SD	Niñas	Niños
HMF (mg)	14,7 $\pm$ 5,93	14,6	14,8
Pirralina (mg)	22,6 $\pm$ 9,44	21,4	23,8
Compuestos de Amadori (mg)*	146 $\pm$ 95	161	133
Furosina (mg)	53,4 $\pm$ 33,13	57,7	49,2
Acrilamida ( $\mu$ g)	90,5 $\pm$ 27,14	90	91
Furano ( $\mu$ g)	19,7 $\pm$ 7,61	19,6	19,8
HAP ( $\mu$ g)	7,3 $\pm$ 1,83	7,3	7,4
Benzopireno ( $\mu$ g)	1,1 $\pm$ 0,35	1,1	1,1
Nitratos (mg)	101 $\pm$ 43,1	100	101
Nitritos (mg)	10,6 $\pm$ 3,53	10,7	10,5
Nitrosaminas ( $\mu$ g)	8,4 $\pm$ 2,4	8,1	8,7

Diferencias entre muestras emparejadas. \* Significativo al nivel  $P < 0,05$

Si estudiamos cuales son los grupos de alimentos que más pueden intervenir en la exposición a contaminantes, se pueden ver algunas diferencias notables (**figura 31**). Hay que destacar que, a diferencia con otras poblaciones, en su FFQ no se registra el consumo de bebidas alcohólicas ni de café, debido a que no deberían ser consumidos por estas poblaciones.

Se puede observar cómo los cereales, lácteos, alimentos procesados y bebidas (más concretamente zumos) son los principales responsables de la exposición a algunos contaminantes (como HMF, pirralina, furosina y compuestos de Amadori). En cuanto a la ingesta de acrilamida, son los tubérculos (más concretamente patatas fritas) junto con el resto de alimentos procesados los que más cantidad aportan a la ingesta. La exposición a furano está muy repartida entre diferentes grupos como bebidas, alimentos procesados o carnes y derivados.



**Figura 31:** Exposición a contaminantes en escolares por grupos de alimentos

La exposición a HAP y benzopireno se ve modulada por la ingesta de alimentos de origen animal (como carnes y pescados) aunque las grasas y aceites también contribuyen a la misma. Respecto a nitratos, son los productos de origen vegetal los que mayor concentración tienen, mientras en el caso de los nitritos fueron los frutos secos y carnes. Por último, la exposición a nitrosaminas está influenciada por la ingesta de carnes y lácteos.

Teniendo en cuenta los resultados descritos anteriormente, se puede concluir que mitigar los efectos de estos contaminantes puede ser un poco más complicado en niños. Para ello habría que reducir el consumo de fritos o usar otros métodos de cocción, reducir el consumo de lácteos y alimentos procesados o consumir menores cantidades y más variadas de cereales [97,99,119,129,134].

Para evaluar la exposición a contaminantes alimentarios se seleccionaron 42 niños de entre 10 y 11 años, incluyendo también datos antropométricos como IMC o índice de cintura/cadera. La exposición se evaluó a partir de los alimentos recogidos por medio de RD24 de 3 días. En la **tabla 22** podemos ver una breve descriptiva de la población, junto con la exposición a contaminantes se paró por género. No se observó ninguna diferencia significativa entre niños y niñas ante la exposición de los diferentes contaminantes. Tampoco obtuvimos ninguna relación significativa entre la ingesta de contaminantes y los parámetros antropométricos de los escolares.

**Tabla 22:** Descriptiva de los escolares en la estimación de contaminantes

Variables	Total	Niñas	Niños
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,17	19,33	19,03
Índice Cintura/Cadera	0,81	0,79	0,83
HMF (mg/kg peso/día)	0,35	0,37	0,34
Pirralina (mg/kg peso/día)	0,55	0,51	0,58
Compuestos de Amadori (mg/kg peso/día)	3,42	3,37	3,46
Furosina (mg/kg peso/día)	1,26	1,24	1,27
Acrilamida (µg/kg peso/día)	2,17	1,96	2,35
Furano (µg/kg peso/día)	0,52	0,50	0,54
HAP (µg/kg peso/día)	0,19	0,17	0,20
Benzopireno (µg/kg peso/día)	0,03	0,03	0,03
Nitratos (mg/kg peso/día)	2,58	2,34	2,79
Nitritos (mg/kg peso/día)	0,26	0,24	0,28
Nitrosaminas (µg/kg peso/día)	0,21	0,20	0,22

Comparando los resultados obtenidos respecto a los descritos por otros estudios en poblaciones infantiles, encontramos que existe una cierta concordancia en la exposición a ciertos contaminantes como HMF [115], acrilamida [90] o compuestos de Amadori [98]. El resto de contaminantes se tuvieron que comparar con ingestas en población adulta debido a la ausencia de información para niños. Así, los resultados estuvieron dentro de los rangos de exposición de otros estudios para HAP, nitratos y nitritos [136,139,266].

### 10.3.2. Estudio CHASER

Durante la estancia internacional realizada como parte de esta tesis doctoral, en el Institute of food science del National Research Council de Avellino, Italia, se pudo analizar parte de la información obtenida durante el desarrollo del estudio CHASER "Childhood Asthma and Environment Research Study", (ClinicalTrials.gov ID: NCT02433275). Un total de 428 niños participaron en el estudio, con edades comprendidas entre los 5 a los 18 años. De los 264 participantes que padecían asma, 174 eran niños y 90 niñas. De los 164 niños sin asma, 106 eran niños y 58 niñas. La media de la población según su altura y peso era de 133,7 cm y 35,3 kg, respectivamente.

La media de su IMC fue de 19,1 kg/m<sup>2</sup>. Los datos se clasificaron en 2 cuartiles según su puntuación Z score del IMC [77]. Los niños fueron evaluados por especialistas médicos y se clasificaron en 2 grupos: controles (no presentaban asma) o casos (sí padecían asma). Calculamos la ingesta de los contaminantes tras adaptar los resultados obtenidos por el FFQ. Debido a las características de esta población, se pretendió estudiar las posibles relaciones entre la ingesta de contaminantes y el desarrollo de enfermedad asmática. Se utilizó un análisis estadístico multivariante para evaluar los posibles efectos de la ingesta de contaminantes. Se separó la población por sexo y se analizó la relación de los 11 contaminantes con respecto a la presencia o ausencia de asma. Se utilizaron como covariables el Z score del IMC, la edad y el total de Kcal. Para esta población encontramos diferencias significativas (**tabla 23**) en la ingesta de acrilamida (P=0,017) y nitratos (P=0,031) entre los niños control y casos; así, la ingesta de dichos contaminantes fue significativamente mayor en los sujetos asmáticos.

**Tabla 23:** Ingesta de contaminantes diferenciados entre asmáticos y no asmáticos

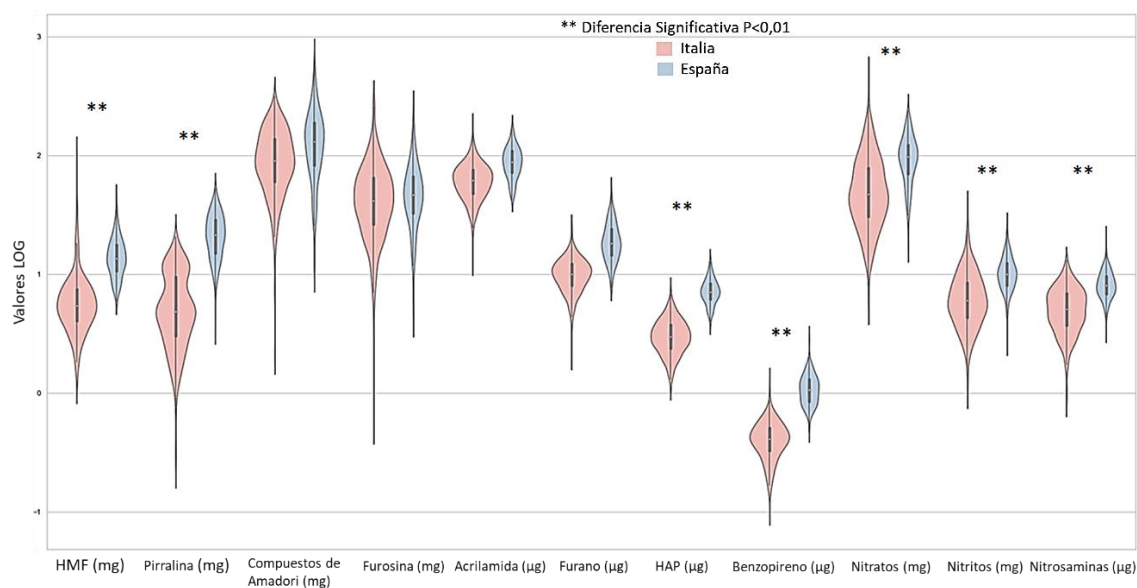
Patología	Asmáticos			No asmáticos		
	Q1	Q2	Total	Q1	Q2	Total
HMF (mg)	7,21	5,74	6,45	7,26	8,65	7,92
Pirralina (mg)	6,21	5,96	6,08	6,07	6,33	6,19
Compuestos de Amadori (mg)	103	97,4	99,9	105	111	108
Furosina (mg)	53,6	50,9	52,2	51,7	49,6	50,7
Acrilamida (µg)	64,6	63,1	63,9	66,4	57,6	62,2
Furano (µg)	10,4	10,1	10,3	10,9	9,77	10,4
HAP (µg)	3,09	3,22	3,16	3,23	2,97	3,11
Benzopireno (µg)	0,43	0,42	0,42	0,45	0,39	0,42
Nitratos (mg)	61,7	63,8	62,8	65	49,9	57,8
Nitritos (mg)	6,95	6,92	6,94	7,45	6	6,76
Nitrosaminas (µg)	5,34	5,23	5,28	5,72	5,23	5,49

En cuanto a la posible relación del asma con los nitratos y la acrilamida, se encontraron algunos estudios que podrían dar cierta explicación. La ingesta elevada de carne curada (que usa nitratos y/o nitritos como conservantes) aumentó el riesgo de reingreso por enfermedad pulmonar obstructiva [154]. A esto se le suma la notificación de algunos casos de prurito crónico, urticaria crónica y anafilaxia tras la ingesta de nitratos [155].

Algunos estudios han descrito casos de dermatitis alérgica inducida por acrilamida [117]. Sin embargo, la evidencia epidemiológica de la población general es limitada. También se han observado asociaciones entre biomarcadores de acrilamida en sangre y presencia de alergias en población general [117].

Por otro lado, se quiso comparar los resultados obtenidos de ingesta de contaminantes entre los dos países estudiados (**figura 32**). Así, se pudo ver que los escolares españoles tienen ingestas superiores, en líneas generales, en la mayoría de los contaminantes estudiados respecto a los niños italianos. Incluso se encontraron diferencias significativas ( $P < 0,05$ ) para 6 de los 11 contaminantes. Esto se podría deber a que el FFQ usado para el estudio CHASER era un FFQ específico para ese estudio y no estaba validado. En el futuro sería recomendable usar las mismas herramientas validadas (o al menos similares) para poder realizar comparativas.

**Figura 32:** Diferencia en la ingesta de contaminantes entre niños y países



## 10.4. Contaminantes en otras poblaciones

Además de las poblaciones de embarazadas y niños, se tuvo la oportunidad de poder trabajar con otras poblaciones en este caso de adultos. Entre las poblaciones con las que se pudo trabajar estaban las poblaciones del estudio piloto de intervención S4H y Pre-test, las de la intervención nutricional del proyecto S4H en España o 100 estudiantes del grado de nutrición humana y dietética.

### 10.4.1. Estudio piloto y Pre-test de la intervención nutricional S4H

Antes de comenzar la intervención nutricional del proyecto europeo S4H se realizaron dos estudios previos para evaluar todas las herramientas, y estudiar la logística de lo que sería la futura intervención. Un 77% de los sujetos para el Pre-test fueron mujeres, y tenían un promedio de edad de 20 años. Se estimó su IMC, dando como valor medio 22,4 kg/m<sup>2</sup>. Se recogió el consumo de alimentos por medio del FFQ S4H y se estimó la ingesta de contaminantes en 2 periodos diferentes: pre y post. Tal y como se muestra en la **tabla 24**, no se encontró ninguna relación entre la ingesta de contaminantes y el IMC, aunque sí se observó una diferencia significativa entre los FFQ pre y el post. Se observó que la ingesta de algunos contaminantes (como compuestos de Amadori, nitratos, nitritos, nitrosaminas y HAP) fueron significativamente mayores ( $P < 0,05$ ) en el Pre que en el Post. Destacar también que la ingesta energética fue menor en el Post FFQ, lo que puede explicarse debido a que el participar en un estudio dietético haya hecho que su alimentación mejorase per se, hecho reflejado en otros estudios [305]. Los resultados sobre la ingesta de contaminantes encontrados en los 19 sujetos del estudio piloto también se describen en la **tabla 24**.

**Tabla 24:** Ingesta de contaminantes en el grupo Pre-test y del estudio piloto S4H

Población	Pre-Test			Piloto		
	Pre FFQ	Post FFQ	Sig.	RD24	FFQ	Sig.
Energía (Kcal)	2848	2438	*	1943,7	2403,2	**
HMF (mg)	86,1	97,8		77,0	147,6	*
Pirralina (mg)	5,6	2,2		6,1	4,0	
Compuestos de Amadori (mg)	110	60	**	22,9	92,9	*
Furosina (mg)	38,3	22,8		8,9	34,0	**
Acrilamida (µg)	73,4	56,4		25,1	40,4	**
Furano (µg)	18,3	17,5		5,9	9,2	
HAP (µg)	4,8	4,4	*	2,4	3,0	*
Benzopireno (µg)	0,81	0,65		0,3	0,6	**
Nitratos (mg)	257	150	**	86,3	195,2	**
Nitritos (mg)	6,2	5,1	*	2,3	3,8	**
Nitrosaminas (µg)	4,27	3,4	*	1,7	2,7	**

Diferencias entre muestras emparejadas. \* Significativo al nivel  $P < 0,05$  \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$

En este caso el 65 % eran mujeres y la edad media era de 22 años. El IMC promedio fue de 21,4 kg/m<sup>2</sup> y no se encontró ninguna relación con la ingesta de contaminantes. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pre y post, pero sí entre las herramientas utilizadas (FFQ vs. RD24). Esto se puede explicar debido a que los FFQ tienen en cuenta un periodo más largo (que no fuera registrado por el RD24) lo que alteraría la ingesta de HMF, nitratos y nitritos. Así mismo, el FFQ, al tener muchos grupos de alimentos, puede estimar de una manera más genérica la exposición a contaminantes. Lo mismo ocurre debido a los métodos de cocción, si en los RD24 no se notificó ningún frito, los valores puede ser menores en muchos compuestos, mientras que los FFQ incluyen ponderaciones. Esto es una diferencia que no solo se encuentra en contaminantes, sino en el resto de nutrientes [48,50,52,274].

#### 10.4.2. *Intervención nutricional S4H*

Se evaluó la ingesta de contaminantes obtenida en los FFQ S4H durante la intervención nutricional para población española. La media de edad para la población fue de 45 años y el IMC fue de 24,3 kg/m<sup>2</sup>.

Los resultados se compararon al principio y al final de la intervención (**tabla 25**) encontrando diferencias significativas ( $P < 0,05$ ) en la ingesta de algunos contaminantes como reducción de HMF y acrilamida (por menor consumo de alimentos ultraprocesados) y un aumento de nitratos (por aumento del consumo de frutas y hortalizas). Esto puede indicar que la intervención nutricional realizada en S4H ha mejorado ciertos hábitos alimenticios, reduciendo el consumo de alimentos procesados y aumentando el consumo de alimentos de origen vegetal. No se compararon los grupos control respecto al grupo intervención, dado que solo se quería evaluar los resultados de ingesta en líneas generales.

**Tabla 25:** Ingesta de contaminantes de la intervención nutricional S4H

Valores	Pre FFQ	Post FFQ	Sig.
Energía (Kcal)	2855	2884	
HMF (mg)	210	168	*
Pirralina (mg)	2,7	2,3	
Compuestos de Amadori (mg)	87,5	80,6	*
Furosina (mg)	31,3	29,2	
Acrilamida (µg)	88,9	79,3	*
Furano (µg)	30,3	26,4	
HAP (µg)	4,18	4,49	*
Benzopireno (µg)	0,77	0,79	
Nitratos (mg)	181	215	*
Nitritos (mg)	6,2	6,4	
Nitrosaminas (µg)	4,7	4,6	

Diferencias entre muestras emparejadas. \* Significativo al nivel P < 0,05

### 10.4.3. 100 estudiantes

En este caso se analizó la ingesta de contaminantes de un grupo de 84 estudiantes de 2º y 3º curso del grado de Nutrición Humana y Dietética de la Universidad de Granada mediante un RD24. Los resultados obtenidos se separaron por curso y por sexo, tal y como se muestra en la **tabla 26**.

**Tabla 26:** Ingesta de contaminantes en los alumnos de 2º y 3º del grado de nutrición y dietética

Población	2º de Nutrición			3º de Nutrición		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
Energía (Kcal)	2410	1686	1863	2411	1876	2025
HMF (mg)	3,8	2	2,4	4,6	2,3	3
Pirralina (mg)	12,1	4,9	6,7	16,4	5,2	8,3
Compuestos de Amadori (mg)	38	22,1	26	35,8	22,7	26,4
Furosina (mg)	16,8	9,7	11,4	18,1	10,8	12,8
Acrilamida (µg)	34,3	24,1	26,6	26,7	28	27,7
Furano (µg) *	4,3	3,7	3,9	4,9	5,2	5,1
HAP (µg) *	2,7	2,1	2,2	3,5	3,3	3,3
Benzopireno (µg)	0,5	0,4	0,4	0,8	0,5	0,5
Nitratos (mg) *	78,1	104	97,9	244	198	211
Nitritos (mg)	5,1	2,3	2,9	3,8	2,7	3
Nitrosaminas (µg)	2,5	2,2	2,3	3,5	2,6	2,9

Gris: Significativo al nivel P < 0,05 entre sexo. \* Significativo al nivel P < 0,05 entre cursos

Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) entre los diferentes los alumnos de diferentes cursos. Aunque los valores de HAP y furano fueron superiores en los alumnos de 3º respecto a los de 2º, también lo fue la ingesta calórica; lo que podría condicionar este factor, ya que en general todos los valores son superiores. El valor más destacado es el de la ingesta de nitratos, cuya ingesta fue el doble en los alumnos de 3º ( $P < 0,05$ ). Esto se puede explicar debido al aumento del consumo de hortalizas y frutas, que estaría asociado a un mayor conocimiento sobre alimentación en cursos superiores, afectando a sus hábitos dietéticos [306,307].

Si se separan los resultados por sexo, se puede observar cómo los valores de ingesta de contaminantes en hombres son superiores a los estimados en mujeres, siendo significativos estadísticamente ( $P < 0,05$ ) en HMF, furosina y nitritos. Aunque esto podría explicarse por una mayor ingesta calórica, también podría verse influenciado por unos peores hábitos dietéticos y un mayor consumo de alimentos procesados.

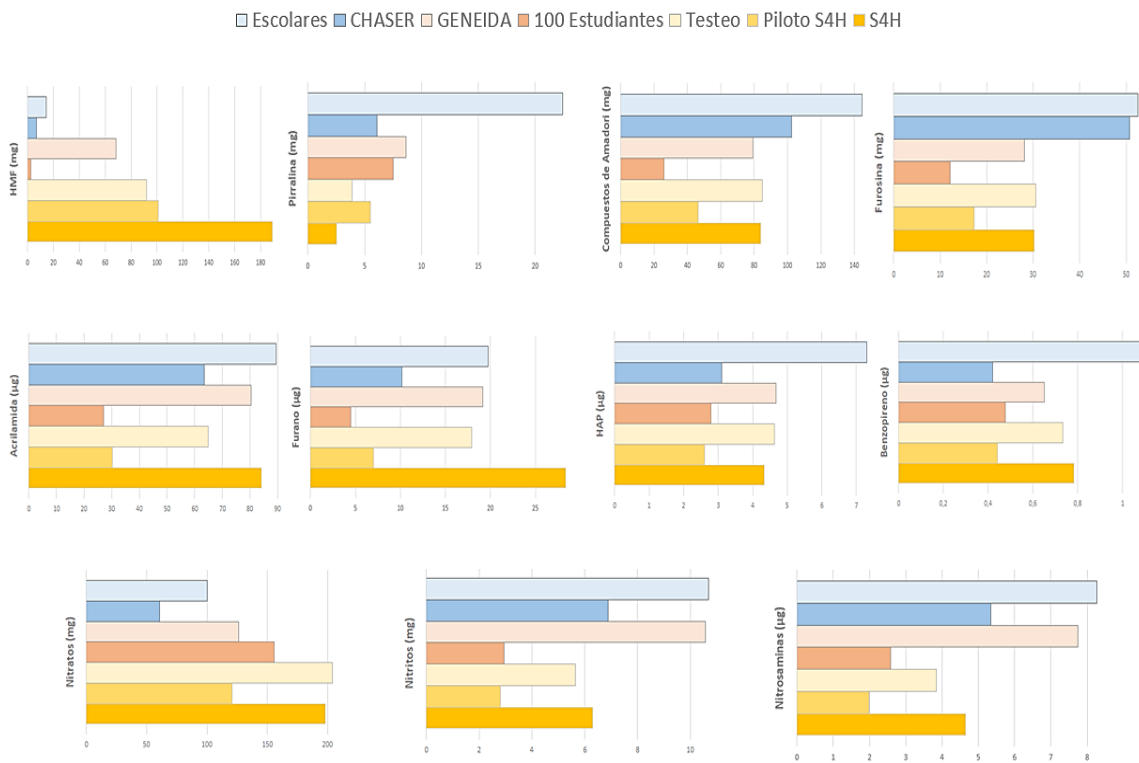
#### 10.4.4. *Comparación general entre todas las poblaciones*

Si se comparan los valores estimados de ingesta de los diferentes contaminantes en todas las poblaciones (**figura 33**) se puede ver una gran variabilidad en los valores de HMF o pirralina. La media de la ingesta de HMF fue de 67,7 mg/día, destacando que los niños y los estudiantes fueron los que tuvieron valores más bajos; esto se puede atribuir al bajo consumo de algunos alimentos cuyo contenido en HMF es bastante elevado (como el café). Estos resultados concuerdan con los valores obtenidos en otros estudios [94,111,112,115]. La media en la ingesta de pirralina fue de 8 mg/día, la de compuestos de Amadori fue de 80 mg/día y la de furosina fue de 31,8 mg/día, valores dentro de los rangos descritos en otros trabajos [92,98,99,106,130,132]. La ingesta de acrilamida media de todas las poblaciones fue de 63 µg/día mientras que la de furano fue de 15,3 µg/día. Ambos valores son menores a los que la EFSA considera como poco recomendables y se alejan mucho de los valores propuestos como IDA o BMDL10 [91,106,107,119,120,124,126,263,298,299].



La ingesta media de nitratos, nitritos y nitrosaminas fue de 138 mg/día, 6,6 mg/día y 4,9 µg/día respectivamente; estos valores son muy similares a los descritos por la literatura científica [143,150,151,153,158,160,266,297]. Por último, la ingesta estimada a los HAP para la media de las poblaciones fue de 4,2 µg/día y la estimación de benzopireno fue de 0,66 µg/día, resultados similares a los descritos por otros estudios [89,99,135,138,139,142,308].

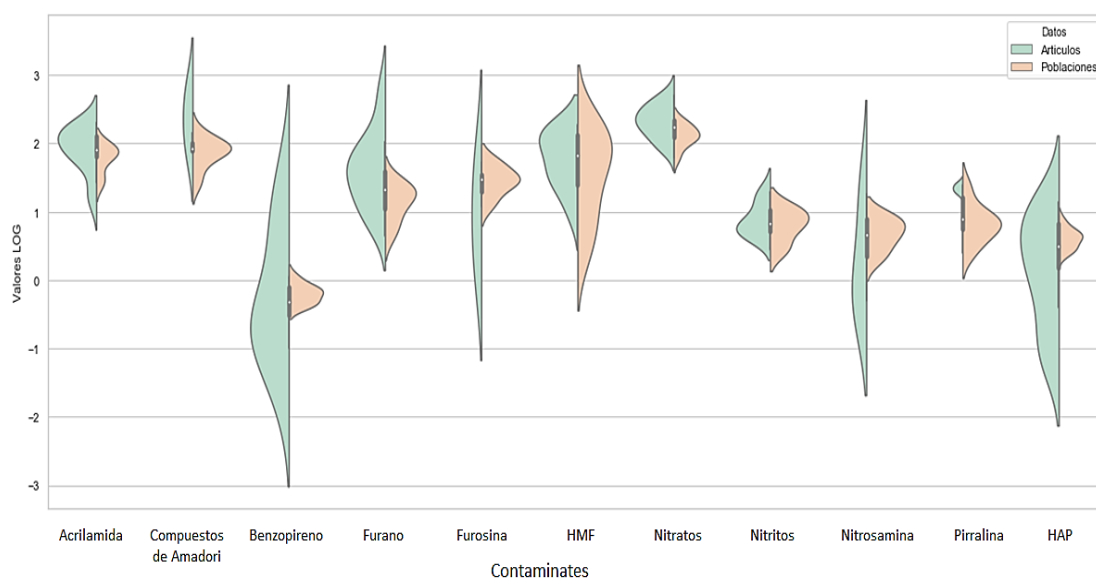
**Figura 33:** Comparación de la ingesta de contaminantes de todas las poblaciones estudiadas



Para poder tener una mejor comparativa de los valores de ingesta estimada en esta tesis doctoral frente a las descritas en otros trabajos científicos [91–93,98,99,106,107,112,115,116,119,126,132,138,142,143,150,151,153,158,263,266,297–299], se representaron dichas ingestas realizando previamente una transformación logarítmica de dichos valores (**figura 34**). Tanto HAP, como benzopireno son los que presentan mayor diferencia respecto a la literatura científica, debido principalmente a su gran variabilidad. Todos los datos estimados en las poblaciones estudiadas estaban dentro de los rangos descritos por otras investigaciones, o eran incluso inferiores.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos afirmar que las estimaciones de la ingesta de contaminantes en las poblaciones estudiadas son coherentes y semejantes a las estimaciones descritas en otros estudios. Por ello, las herramientas desarrolladas y utilizadas para la estimación de contaminantes procedentes de alimentos (FFQ, RD24 y FCDB CONT11) son herramientas válidas para la estimación de la ingesta de contaminantes en diferentes poblaciones.

**Figura 34:** Comparación de la ingesta de contaminantes entre poblaciones y literatura científica



## 11. Ingesta de polifenoles

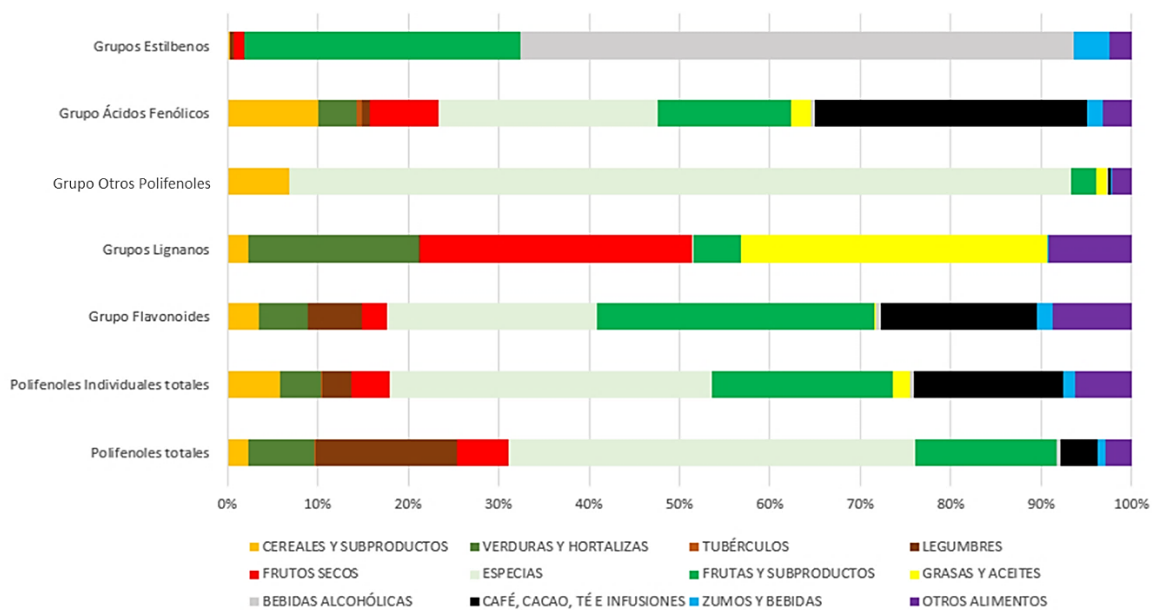
Actualmente los polifenoles han cobrado una gran importancia tanto a nivel de investigación como a nivel nutricional por ser los compuestos bioactivos con mayor ingesta a nivel dietético y por sus propiedades beneficiosas sobre la salud [164,166], como su gran capacidad antioxidante, efectos anti-obesogénicos y anti-tumorales o incluso modulación positiva de la microbiota intestinal [180,181,235,240]. Así mismo, también existe una cierta preocupación por ciertos efectos tóxicos descritos en poblaciones específicas como mujeres embarazadas [229,236,246,256], o efecto negativos de polifenoles concretos en tejidos específicos [163,167,245]. Estos son los motivos por lo que cada vez es una práctica más frecuente el estimar la ingesta dietética de polifenoles.

Por todo ello, uno de los objetivos de esta tesis doctoral fue estimar la ingesta de polifenoles en diferentes poblaciones. Para ello, el tener una adaptación de la FCDB Phenol-Explorer asociada a S4H FCDB y a diferentes herramientas [40,268], facilitó la estimación de la ingesta de polifenoles en las diferentes poblaciones.

### 11.1. Alimentos con alto contenido en polifenoles

Existe una gran variedad de alimentos que pueden contribuir a la ingesta de compuestos fenólicos. Es tal la variabilidad en la estructura de los polifenoles que muchas veces es complicado estimar qué alimentos o grupo de alimentos aportan mayor cantidad a la dieta. Es más, muchos alimentos aportan polifenoles muy específicos como puede ser las especias, el cacao, el café o el té [169,189]. Partiendo de la FCDB modificada de Phenol-Explorer, se examinó el porcentaje que aportaba cada grupo de alimentos a las concentraciones totales de polifenoles y cómo podría afectar a la ingesta. En la **figura 35** se puede observar el porcentaje que representa la media de cada grupo de alimentos sobre el contenido de polifenoles totales, suma de polifenoles individuales y familia de polifenoles.

**Figura 35:** Porcentaje por grupo de alimentos de los polifenoles totales y familias de polifenoles



Si se analizan detenidamente los datos, se observa cómo en polifenoles totales son las especias, las legumbres y las frutas las principales fuentes de polifenoles dietéticos. Si el análisis se realiza por suma de polifenoles individuales, aparecen nuevos grupos de alimentos como grasas y aceites, y otros alimentos como café, cacao o cereales sufren un aumento en su relevancia respecto al aporte de polifenoles en la ingesta dietética (a costa de las legumbres y hortalizas). Es llamativo cómo algunos grupos de alimentos representan un elevado porcentaje en familias concretas de polifenoles, como son los frutos secos (en líganos) o las bebidas alcohólicas (en estilbenos) [309].

En la **tabla 27** se pueden ver los principales alimentos que contienen una alta concentración en polifenoles totales, así como aquellos alimentos que presentan cantidades elevadas de cada familia de polifenoles. Aunque es cierto que son las especias las que mayor contenido en polifenoles tienen, su repercusión en la dieta es mínima, dado que se consumen en pequeñas cantidades [310]. En este sentido, grupos de alimentos como frutas o legumbres pueden suponer un mayor aporte [178,189,222].

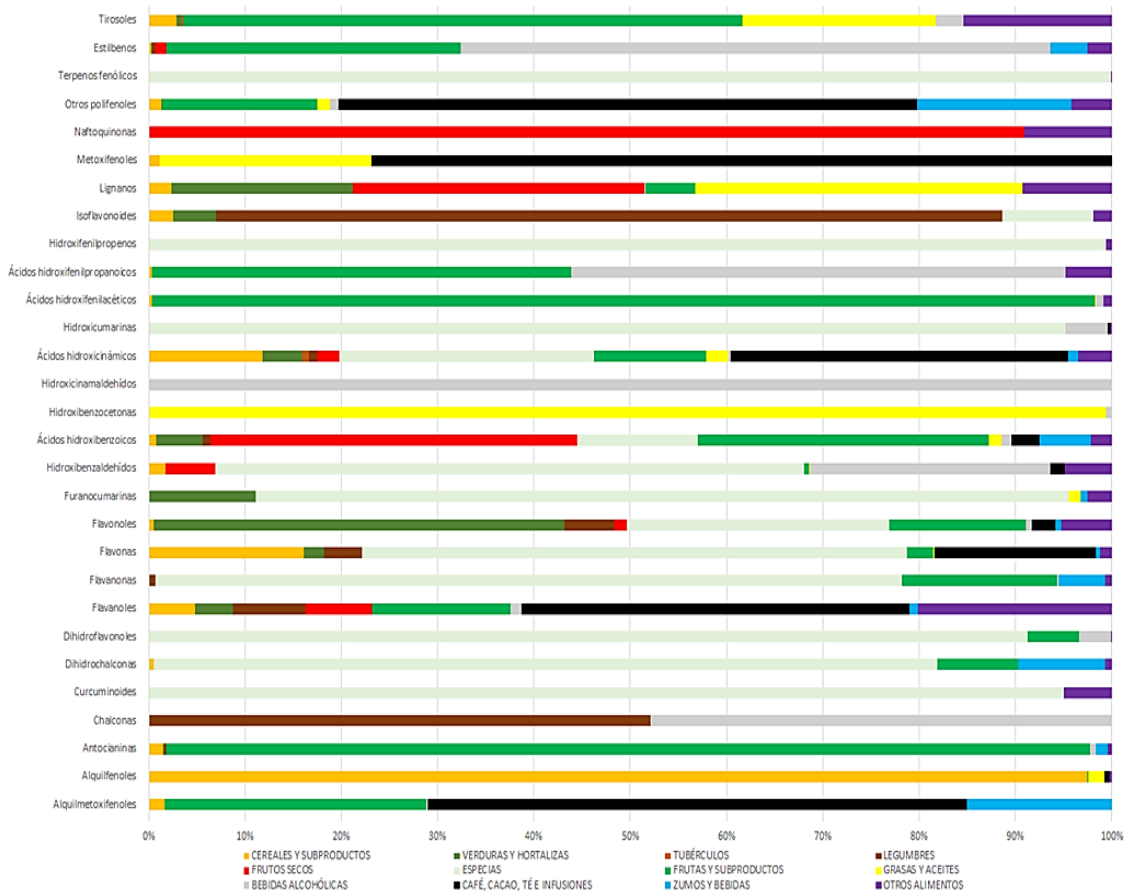
**Tabla 27:** Principales alimentos que contribuyen en el aporte de polifenoles totales y por familias

Polifenoles Totales	Polifenoles Individuales totales	Grupo Flavonoides	Grupos Lignanós	Grupo Otros Polifenoles	Grupo Ácidos Fenólicos	Grupos Estilbenos
Clavo	Clavo	Menta	Sésamo	Clavo	Menta	Vino
Canela	Menta	Cacao	Col	Cúrcuma	Café	Arándanos
Alubias	Cúrcuma	Bayas	Brócoli	Anís	Castaña	Bayas

También se estudiaron las subfamilias de polifenoles y su relación con los diferentes grupos de alimentos, **figura 36**. Al igual que ocurría anteriormente con las familias de polifenoles, en el caso de las subfamilias son las especias y las frutas los grupos de alimentos con mayor concentración de ciertas subfamilias de compuestos fenólicos [166,225]. Esto puede suponer un problema, ya que en la mayoría de los FFQ apenas existe información sobre el consumo de especias y en los RD24 no se suelen notificar (debido a las pocas cantidades empleadas). Esto hace que ciertas subfamilias de polifenoles puedan ser subestimadas.

Por ejemplo, el FFQ S4H integra un mayor número de especias, que nos permiten conocer de una forma más precisa la ingesta de dichos polifenoles. Por este motivo es importante poder desarrollar y mejorar las herramientas de registro dietético, y si se quiere estimar la ingesta total de polifenoles se deben tomar en cuenta tanto los polifenoles totales como la suma de los polifenoles individuales [177].

**Figura 36:** Porcentaje por grupo de alimentos de las subfamilias de polifenoles



## 11.2. Ingesta de polifenoles en mujeres embarazadas

Actualmente hay algunos estudios que atribuyen problemas en el desarrollo fetal y bajo peso al nacer por una alta ingesta de polifenoles [163,229,245,246,249–257]. Estos estudios se basan en las propiedades de los polifenoles similares a los fármacos antiinflamatorios, los cuales pueden ser perjudiciales durante el desarrollo fetal por interactuar con el conducto arterioso fetal [254].

La constricción de dicho conducto comienza durante las primeras horas tras el nacimiento, pero su cierre prematuro puede generar consecuencias potencialmente graves para el feto [251]. Es por ello que se decidió estimar la ingesta de estos compuestos en la cohorte del estudio GENEIDA y ver si una ingesta elevada de polifenoles podría estar relacionada con bajo peso al nacer, o de alguna manera con los parámetros antropométricos del feto.

La ingesta de polifenoles se estimó usando la FCDB modificada de Phenol-Explorer junto con el RD24 desarrollado para la estimación de polifenoles y el FFQ previamente validado [48,268]. Los datos se extrajeron de los FFQ de 640 mujeres embarazadas del total de la cohorte, además de los RD24 para 40 mujeres embarazadas. Si comparamos los datos de las 40 mujeres embarazadas que habían rellenado tanto los RD24 como los FFQ (**tabla 28**), se puede ver cómo el consumo total de polifenoles del FFQ fue ligeramente superior si se compara con la media de los RD24. Los polifenoles totales se ajustaron a la ingesta de energía para las mediciones estadísticas. La media de la energía total fue de  $2226 \pm 707$  Kcal/día.

**Tabla 28:** Ingesta mg/día de polifenoles en embarazada por grupo de alimentos (RD24 vs FFQ)

	FFQ	RD24
Polifenoles totales*	2380	2040
Hortalizas y verduras *	476	312
Espicias e infusiones*	7,33	139
Cereales	230	234
Legumbres*	676	219
Frutas	358	407
Derivados de frutas*	68,5	49,3
Aceites*	29,5	12,3
Frutos secos*	45,9	33,4
Alimentos procesados	71,9	69,9
Chocolate y café *	418	564

\* Significativo al nivel  $P < 0,05$  entre FFQ y RD24

Se compararon todos los grupos de alimentos y se clasificaron según su contribución a la ingesta total de polifenoles. Así, las legumbres, frutas, hortalizas, chocolate y café fueron las principales fuentes dietéticas de polifenoles totales y coincidieron entre FFQ y RD24.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) entre la ingesta total de polifenoles obtenida con el FFQ y RD24 para hortalizas y verduras, legumbres, derivados de frutas y frutos secos. Los valores obtenidos mediante el FFQ fueron mayores para chocolate y café, mientras que los valores obtenidos mediante RD24 fueron mayores en los grupos de especias e infusiones (**tabla 28**). Se puede ver claramente que un registro más minucioso es capaz de determinar el verdadero aporte de polifenoles procedente de las especias, infusiones o café [310]. Muchas veces estos alimentos no son representativos en los FFQ, por lo que la tendencia es incluir estos grupos en los nuevos FFQ que se están validando [311].

Si se observa detenidamente los resultados obtenidos de los RD24 (datos no mostrados) se pueden identificar los alimentos que suponen un mayor aporte en polifenoles en la dieta. En este caso destacan las lentejas, cacao en polvo, manzana, chocolate, naranjas, pan blanco, tomate y pimiento como los alimentos que más polifenoles aportan a la dieta en relación con su contenido de polifenoles totales y su consumo habitual en las mujeres. Estos alimentos también se identificaron como fuente de polifenoles en otros estudios [225,312].

Cada vez son más los estudios que destacan el papel de las legumbres por su aporte de polifenoles totales a la dieta, alcanzando valores de hasta un 32% del aporte diario [220]. El cacao y el chocolate también contribuyeron a la ingesta total de polifenoles en nuestro estudio, lo cual ha sido corroborado en otros trabajos [222]. Aunque el aporte en polifenoles de cereales es menor que el de otros alimentos, estos se consumen con mayor frecuencia. Lo contrario ocurre con alimentos como el cacao, las legumbres o las especias, que con un menor consumo, aportan una gran cantidad de polifenoles al total de la dieta debido a su alto contenido [221]. Normalmente, las bebidas no alcohólicas (como los zumos de frutas, el té y el café) representan una fuente importante en la ingesta dietética total de polifenoles [169,192,194,201,218]. Sin embargo, alimentos como el té o el café en poblaciones mediterráneas no representan una contribución excesiva a la ingesta de polifenoles si lo comparamos con otras poblaciones de Asia u Oriente Medio, aun así, esta tendencia está cambiando [175,216,244,301].

Por otro lado, si se analiza la ingesta a lo largo de la semana, se puede observar como la ingesta media de polifenoles entre semana fue de 2320 mg/día, mientras que los fines de semana descendía hasta los 1791 mg/día, siendo estas diferencias estadísticamente significativas entre las ingestas de polifenoles. Esto se debió a la reducción de la ingesta de legumbres, frutas y hortalizas y verduras durante el fin de semana respecto a los días entre semana, lo que supuso unos peores hábitos dietéticos durante el fin de semana [313,314].

A continuación, se utilizaron los FFQ para estimar la ingesta de compuestos fenólicos divididos en familias y subfamilias (**tablas 29 y 30**). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) entre los resultados obtenidos de los FFQ del primer y tercer trimestre de embarazo (**tabla 29**) tanto para polifenoles totales como para familia de polifenoles. Flavonoides, ácidos fenólicos y lignanos fueron las familias con mayor contribución a la ingesta diaria de polifenoles totales, resultados similares a los de otros estudios [237,309].

**Tabla 29:** Comparación de Ingesta de polifenoles y familia de polifenoles en embarazada

Polifenoles totales y familias de polifenoles	1 Trimestre	3 Trimestre	Promedio
Polifenoles totales Folin (mg)*	3559	3175	3367
Polifenoles individuales totales (mg)*	1153	914	1033
Grupo flavonoides (mg)*	625	518	572
Grupos lignanos (mg)*	68,3	57,8	63,1
Grupo otros polifenoles (mg)*	60,5	50,6	55,6
Grupo ácidos fenólicos (mg)*	461	350	406
Grupos estilbenos (mg)*	0,47	0,2	0,34
Polifenoles promedio totales (mg)*	2433	2110	2272

\* Significativo al nivel  $P < 0,05$  entre los FFQ del primer y tercer trimestre de embarazo

Respecto a las subfamilias con mayor porcentaje de polifenoles, solo se encontraron diferencias significativas entre los dos FFQ para la mitad de ellas (**tabla 30**). Se puede observar que más del 50% de la ingesta total de polifenoles procede de las subfamilias de flavanoles y ácidos hidroxicinámicos. Estas subfamilias se pueden encontrar principalmente en alimentos como café, cacao, legumbres, frutas y especias. Así mismo, estas subfamilias de compuestos fenólicos han sido las más representativas en cuanto a la ingesta total de polifenoles para otras poblaciones [194,237].



En general, los resultados de ingesta de compuestos fenólicos totales son similares a los descritos por otros estudios, estando en torno a 2g/día de polifenoles [184,186,187,228].

**Tabla 30:** Porcentaje de subfamilias de polifenoles respecto a la ingesta total en embarazadas

Subfamilias de polifenoles	Porcentajes del total
Flavanoles (%) *	31,2
Ácidos hidroxicinámicos (%)*	28,1
Flavanonas (%)	8,2
Antocianinas (%)*	8,0
Ácidos hidroxibenzoicos (%)*	6,6
Flavonoles (%)	5,5
Lignanós (%)*	5,4
Tirosoles (%)*	3,4
Flavonas (%)	1,3
Alquilfenoles (%)	1,1
Ácidos hidroxifenilacéticos (%)	0,6
Otras subfamilias (%)	0,6

\* Significativo al nivel  $P < 0,05$  entre los FFQ del primer y tercer trimestre de embarazo

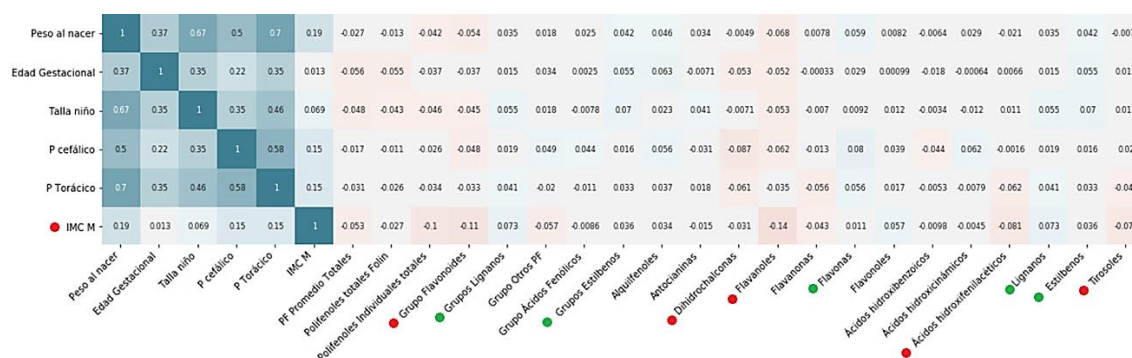
En el caso de las mujeres embarazadas, los datos sobre la ingesta de polifenoles son limitados. El estudio más completo se ha descrito en una cohorte de 120 embarazadas brasileñas, donde se estimó un consumo medio de aproximadamente  $1048 \pm 362$  mg/día de polifenoles, valores inferiores a los que se obtuvieron del promedio de consumo total de polifenoles de nuestra cohorte [229]. Si se tiene en cuenta la ingesta de polifenoles de la suma de los polifenoles individuales, podemos ver cómo nuestros resultados si se asemejan a los de la cohorte brasileña y es superior a la ingesta que se describió en otro estudio en mujeres embarazadas de China [231]. Los valores medios de ingesta de polifenoles para las mujeres europeas oscilan entre 653-1552 mg/día [195]. Por ejemplo, la cohorte de mujeres del estudio HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) tuvo una ingesta media de polifenoles de  $1726 \pm 662$  mg/día [301]. Al igual que en nuestro estudio, las frutas, hortalizas y productos de cacao contribuyeron en gran medida a la ingesta diaria de polifenoles.

Si se tiene en cuenta la ingesta media diaria de polifenoles en la población española adulta, se encuentran diferentes valores de ingesta desde 671 mg/día hasta 3016 mg/día [182,195]. La diferencia puede deberse al uso de diferentes FCDB, tipo de registro dietético o estimar la ingesta por medio de los valores de polifenoles totales, de la suma de familias de polifenoles o de los polifenoles individuales [177,182].

Para evaluar los posibles efectos de la ingesta de polifenoles sobre los parámetros antropométricos fetales, se utilizaron análisis de correlación de Spearman (**figura 37**). Los resultados tuvieron correlaciones muy bajas, pero algunas fueron significativas.

Subfamilias como flavanoles (que representaban más de un 30% de la ingesta total), tienen una correlación significativa inversa respecto a parámetros antropométricos del feto (como peso al nacer o perímetro torácico). Por otra parte, subfamilias como estilbenos o lignanos tienen correlaciones significativas positivas con los mismos parámetros. Se puede decir que, dependiendo del tipo de polifenoles, puede afectar de una manera u otra al crecimiento fetal. Lo que está claro es que el IMC materno está claramente correlacionado con el crecimiento del feto. Además, se puede observar cómo una ingesta alta de polifenoles se relaciona con un menor IMC materno.

**Figura 37:** Correlaciones entre ingesta de polifenoles y antropometría del feto



Para complementar estos resultados, se analizó por medio de modelos de regresión lineal ajustados por factores de confusión, la asociación entre la ingesta de polifenoles y los parámetros antropométricos fetales. Los resultados no fueron concluyentes, puesto que factores como la edad o el IMC materno tenían mucho más peso en los análisis que la ingesta de polifenoles. Aunque en algunos casos los modelos eran significativos, solo podían explicar menos de un 5% de los casos.

A pesar de los resultados obtenidos, se necesitan investigaciones adicionales para profundizar aún más en el efecto de los polifenoles sobre el desarrollo fetal, tal y como sugieren otros estudios [175], sobre todo, estudiando subfamilias específicas [163,248]. Aunque la información sobre las funciones biológicas y los efectos positivos en la salud humana de la ingesta de polifenoles es abundante [188,235], en etapas fisiológicas concretas (como el embarazo) podrían tener efectos negativos en el crecimiento fetal [249,253,257]. Por ello se necesita más información (sobre todo de polifenoles individuales) para poder establecer restricciones durante el embarazo, como aparecen en las guías brasileñas [251]. Estos estudios son también necesarios para poder establecer y recomendar un VDR sobre la ingesta de polifenoles [182,230]. Esto es especialmente importante, ya que existen numerosos suplementos dietéticos y nutracéuticos que se consumen actualmente con valores elevados en polifenoles, ya que se estima que las personas que toman suplementos consumen 100 veces más polifenoles al día [173]. Esto podría ser beneficioso para la salud, pero en etapas como el embarazo se debería tener un mayor control de su ingesta por los posibles efectos adversos.

### 11.3. Ingesta de polifenoles en niños

Se utilizaron las herramientas desarrolladas para estimar la ingesta diaria de polifenoles en dos poblaciones infantiles, una española y otra italiana.

#### 11.3.1. *Ingesta de polifenoles en escolares granadinos*

Se estimó la ingesta de polifenoles mediante dos herramientas diferentes (FFQ y RD24), con una distribución por género del 50% en ambos casos. En el caso del FFQ, se administró un FFQ validado en 208 niños (**tabla 31**), de los cuales solo se usó la información para la estimación de polifenoles en 184 [50].

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas en la ingesta total de polifenoles diarios o por grupos de alimentos. En general, las frutas y las legumbres fueron los grupos de alimentos que mayor aporte de polifenoles supusieron a la dieta, en torno a un 32 % cada uno. El chocolate y el cacao supusieron también un aporte importante (11%). Así mismo, las bebidas (especialmente zumos), hortalizas y cereales fueron los siguientes grupos que aportaron polifenoles a la dieta, en torno a un 22% si se suman los tres grupos. Estos resultados también se han descrito en otros estudios, donde la ingesta de frutas y legumbres supusieron el mayor aporte de polifenoles respecto el total dietético [178,225].

**Tabla 31:** Ingesta total de polifenoles dividida por grupos de alimentos y género

Grupos de alimentos	Totales	Niños	Niñas
Polifenoles totales (mg)	2089	2081	2096
Legumbres (mg)	660	656	663
Cereales (mg)	152	159	145
Aceites (mg)	14,9	14,9	14,8
Hortalizas y verduras (mg)	167	162	172
Frutas (mg)	672	670	674
Bebidas (mg)	150	152	148
Chocolate y cacao (mg)	229	223	234
Frutos secos (mg)	22,5	22,3	22,8
Otros (mg)	21,6	21,6	21,6

En 42 de los escolares también se estimó la ingesta diaria de compuestos fenólicos por medio de RD24 [268,269]. Solo se han utilizado los datos de 34 de sujetos de los RD24, debido a que de estos 34 sujetos se tenía la máxima información antropométrica posible (**tabla 32**). Al comparar los resultados obtenidos respecto a la ingesta total de polifenoles entre ambas herramientas, no se encontraron diferencias significativas para la ingesta total de polifenoles, pero en cambio sí se encontraron diferencias significativas por grupos de alimentos. Mientras que el consumo de frutas disminuye significativamente en el RD24, el aporte de los cereales y frutos secos aumenta. La ingesta media diaria de polifenoles totales se estimó en 1543 mg/día por medio del RD24, lo que está próximo a los valores descritos por otros estudios en niños [187,200,216], aunque es superior al observado en otras poblaciones infantiles [233,315].

**Tabla 32:** Diferencias en el consumo de polifenoles en escolares por grupo de alimentos y días

	RD24	Entre Semana	Fin de Semana	Sig.
Polifenoles totales	1543	1949	1166	**
Legumbres	34,9	38,4	21,4	*
Cereales	18	16	24	**
Aceites	0,93	0,53	2,23	**
Hortalizas y verduras	5,42	5,17	6,04	
Frutas	19,2	18,8	19,8	
Bebidas	5,55	5	7,13	
Chocolate y cacao	12	10,5	15	*
Frutos secos	2,8	3,52	0,37	**
Otros	1,2	0,3	5,5	**

Gris: Significativo al nivel  $P < 0,05$  entre RD24 y FFQ. \* Significativo al nivel  $P < 0,05$  \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$

Al igual que en el FFQ no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas según el sexo (**tabla 33**). El grupo de legumbres tuvo la mayor contribución a la ingesta diaria de polifenoles, como resultado del alto contenido de polifenoles de estas. Los otros dos grupos con mayor aporte fueron las frutas, principalmente naranjas, manzanas y fresas [178,225]. Tal y como se muestra en la **tabla 32**, el chocolate y cacao en polvo también repercutieron de manera considerable (entre un 10 y un 15% de la ingesta total de polifenoles) lo cual es similar a los resultados descritos en otros estudios [222].

Si separamos los resultados por ingestas (**tabla 33**), el 50% de la ingesta total se producía en el almuerzo, mientras que el resto de la ingesta se repartía a lo largo del día, siendo el desayuno la siguiente con un 15% de la ingesta total de polifenoles. Así mismo, si tenemos en cuenta la ingesta entre semana respecto a la de fin de semana (**tabla 32**) podemos ver diferencias en el total de la ingesta de polifenoles y en grupos de alimentos. Esto se puede asociar a patrones dietéticos diferentes entre semana y fin de semana, donde se reduce significativamente la ingesta de legumbres y frutos secos y aumenta el consumo de dulces, chocolates, bebidas y productos ultra procesados [1,4,5,313].

**Tabla 33:** Porcentaje de la ingesta de polifenoles por sexo y comidas principales

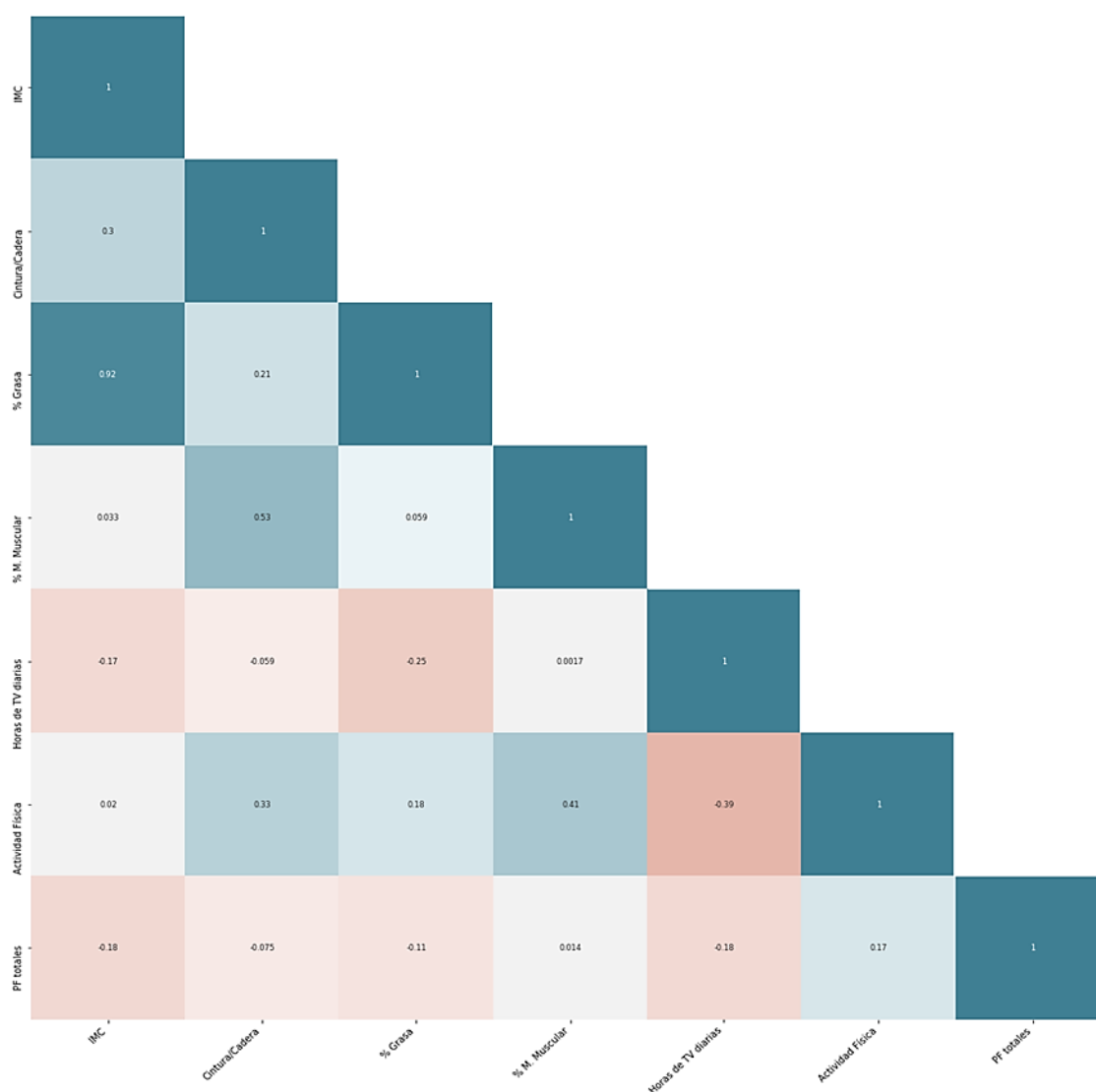
	Niñas	Niños
Desayuno	16,1	14,2
Media mañana	9,7	9,2
Almuerzo	50,7	51,1
Merienda	11,2	12,9
Cena	10,3	11,1
Recena	2	1,5

Algunos estudios relacionan una alta ingesta de polifenoles con un menor riesgo de enfermedad metabólica [180,190,227,238,315]. Por ello, se quiso evaluar la relación entre la ingesta de polifenoles totales y diferentes parámetros antropométricos medidos en los escolares. La media de IMC fue de 19,4 kg/m<sup>2</sup>, la del índice cintura/cadera fue de 0,8 y el porcentaje de grasa y músculo fue de 28% y 41% respectivamente. Así mismo, hay que destacar que el 17% acudía al comedor escolar, tenían una actividad física moderada y pasaban en torno a 2 horas viendo la televisión diariamente.

De esta forma, se estimaron las correlaciones entre los diferentes parámetros, tal y como muestra la **figura 38**. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre la ingesta total de polifenoles el IMC, el índice cintura/cadera o el porcentaje de masa grasa de los escolares, si se obtuvo una relación inversa, por lo que un mayor consumo de polifenoles se asocia con mejores parámetros antropométricos. También se observó que un consumo alto de polifenoles se asocia a un estilo de vida saludable, con menor sedentarismo y una mayor actividad física [186,188,216,316,317].

Finalmente (y de forma colateral) con este trabajo se pudo demostrar que el método Fast Blue BB puede ser igual de válido a la hora de estimar cantidad de fenoles totales excretados en la orina que el método de Folin-Ciocalteu [183], presentando como ventaja la ausencia de una purificación previa de los compuestos fenólicos mediante extracción en fase sólida.

**Figura 38:** Correlaciones entre diferentes características de los escolares



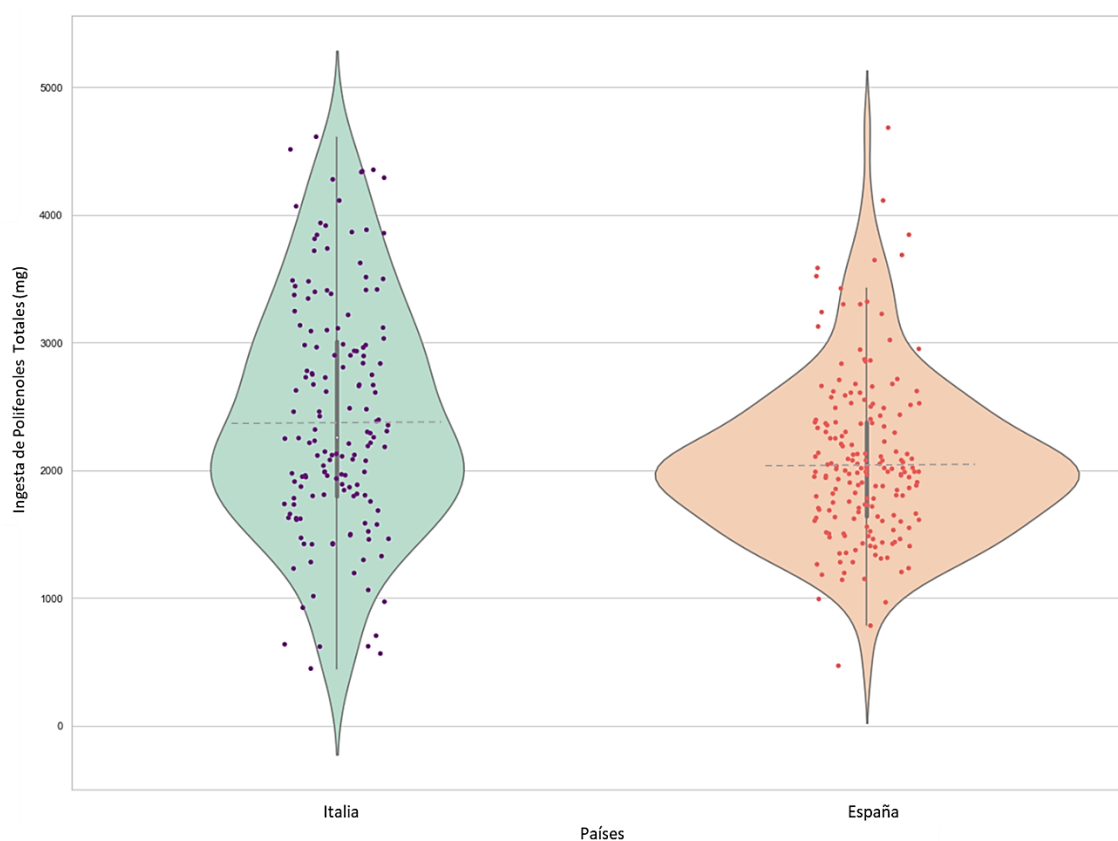
### 11.3.2. Ingesta de polifenoles en la cohorte CHASER

Se estimó la ingesta de polifenoles totales y familias de polifenoles para los niños italianos de la cohorte CHASER y se evaluó la posible relación entre la ingesta de polifenoles, parámetros antropométricos y asma. No se encontró ninguna relación entre los parámetros estudiados (**tabla 34**) aunque al igual que en los escolares españoles, la relación entre la ingesta total de polifenoles y el IMC era inversa. La **tabla 34** también muestra los porcentajes que aportan los principales grupos de alimentos a la ingesta total de polifenoles. Las legumbres, frutas, chocolate y cacao supusieron el mayor aporte, lo que coincide con los resultados anteriormente descritos para los escolares españoles.

**Tabla 34:** Ingesta de polifenoles y familias de polifenoles de la cohorte CHASER

Edad Media	9 años	Porcentaje mujeres	34,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,1	Porcentaje asmáticos	61,7
Media de polifenoles totales (mg)	1607	Legumbres (%)	56
Polifenoles totales (mg)	2483	Frutas (%)	15,4
Polifenoles individuales totales (mg)	731	Chocolate y cacao (%)	10,5
Grupo flavonoides (mg)	480	Hortalizas (%)	6,8
Grupos lignanos (mg)	23,2	Cereales (%)	6,7
Grupo otros polifenoles (mg)	14,9	Frutos secos (%)	0,65
Grupo ácidos fenólicos (mg)	212	Aceites (%)	0,18
Grupos estilbenos (mg)	1,21	Otros (%)	3,62

Finalmente se comparó la ingesta total de polifenoles de las cohortes de niños españoles (n = 184) e italianos (n = 164, no asmáticos). Como se muestra en la **figura 39**, se encontró que la ingesta de polifenoles totales de los niños italianos es significativamente superior ( $P < 0,05$ ) a la de los escolares españoles, con un valor medio de 2427 y 2074 mg/día, respectivamente. La mayor diferencia se encontró en el consumo de legumbres, que era mucho más alto en niños italianos que en los españoles.

**Figura 39:** Ingesta diaria de polifenoles totales de niños españoles e italianos



## 11.4. Ingesta de polifenoles en otras poblaciones

Además de las poblaciones que se han descrito en los apartados anteriores, se estudiaron otras poblaciones de adultos españoles pertenecientes al proyecto S4H, al estudio piloto de intervención y al Pre-test, además de a los 100 estudiantes del grado de Nutrición Humana y Dietética de la Universidad de Granada.

### 11.4.1. *Ingesta de polifenoles en los 100 estudiantes*

La ingesta diaria de polifenoles totales se obtuvo a partir del RD24 validado en las 16 jóvenes que participaron en una intervención nutricional (consumo de zumo de uva orgánico) y en el resto a partir de un RD24 mejorado, que permitía estimar familias y subfamilias de polifenoles [268].

En el caso de las jóvenes que participaron en la intervención nutricional no se encontró ninguna correlación entre el IMC y la ingesta de polifenoles. Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas ( $P < 0,05$ ) entre el pre y post de la ingesta de zumo de uva, siendo la ingesta de 1727 y de 2889 mg de polifenoles/día, respectivamente. El uso de zumos como suplementos para aumentar la ingesta total de polifenoles es una práctica que se está extendiendo [318].

También se estudió la ingesta de polifenoles por comidas (**tabla 35**). En el análisis pre-intervención el almuerzo fue la ingesta que más contribuyó a la ingesta de polifenoles totales (un 52%), seguida del desayuno (16%) y la cena (15%). En el caso de la post-intervención el almuerzo supuso un 46%, pero la cena incrementó el aporte de polifenoles hasta un 26%, encontrando también un incremento en el aporte de polifenoles en la merienda y media mañana. Esto se puede explicar porque la ingesta del zumo se solía hacer en las cenas (principalmente) o también en meriendas y medias mañanas.

**Tabla 35:** Porcentaje de la ingesta de polifenoles pre y post intervención

	Pre intervención	Post intervención
Polifenoles (mg/día)*	1727	2889
Desayuno	16,3	10,1
Media mañana	7,7	8,8
Almuerzo	52,4	46
Merienda	8,1	9
Cena	15,5	26,1

\* Significativo al nivel  $P < 0,05$ 

El otro estudio con estudiantes se realizó con un RD24 mejorado (para obtener resultados por familias y subfamilias de polifenoles). Estos estudiantes se segmentaron por sexo y por curso, encontrando diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) en polifenoles totales y polifenoles individuales por curso (**tabla 36**) y en algunas familias como lignanos, ácidos fenólicos y otros polifenoles. No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres si tenemos en cuenta ambos cursos. Sin embargo, si se segmenta por sexo y curso, sí se encontraron diferencias significativas por género en los alumnos de 3º, concretamente en la familia de los flavonoides. Esto podría explicarse por un incremento de la educación nutricional de dichos alumnos, al estar en un curso más avanzado, ya que diversos estudios han demostrado que mientras más conocimiento sobre nutrición se tiene, mejor es la alimentación de los individuos [305–307].

**Tabla 36:** Ingesta de polifenoles (mg/día) de los alumnos de 2º y 3º del grado de nutrición

Sexo	Curso	Polifenoles totales	Polifenoles individuales totales	Grupo flavonoides	Grupos lignanos y estilbenos	Grupo otros polifenoles	Grupo ácidos fenólicos
Hombres	2º	1699	409	205	16,5	44,8	122
Mujeres	2º	1527	559	304	28,2	36,2	196
Total	2º	1569*	522*	280	25,4*	38,3*	178*
Hombres	3º	1924	640	252	37,9	87,1	232
Mujeres	3º	2027	836	404*	59,3	59,0	304
Total	3º	1998*	781*	362	53,3*	66,8*	284*

\* Significativo al nivel  $P < 0,05$

### 11.4.2. Ingesta de polifenoles en el pre-test y estudio piloto S4H

En los estudios previos a la intervención nutricional del proyecto S4H también se estimó la ingesta total de polifenoles. En los sujetos pre-test se estimó la ingesta de polifenoles a través de FFQ elaborado para el proyecto, en 2 periodos distintos. No se encontraron diferencias significativas en la ingesta de polifenoles totales o familias de polifenoles entre pre y post (**tabla 37**). Así mismo, tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre la ingesta de polifenoles totales (o familia de polifenoles) y el IMC. Sin embargo, al igual que en otras poblaciones estudiadas, las relaciones fueron inversas.

**Tabla 37:** Ingesta de polifenoles en el grupo Pre-test y del estudio piloto S4H

Población	Pre-Test			Piloto		
	Pre FFQ	Post FFQ	Sig.	RD24	FFQ	Sig.
Promedio de polifenoles totales (mg)	2690	2323		798	1926	**
Polifenoles totales (mg)	4004	3322		1007	2815	**
Polifenoles individuales totales (mg)	1375	1324		588	1036	**
Grupo flavonoides (mg)	759	627		249	475	**
Grupos lignanos (mg)	45,1	29,7		23,2	53,9	**
Grupo otros polifenoles (mg)	119	110		42,0	306	**
Grupo ácidos fenólicos (mg)	684	714		288	435	**
Grupos estilbenos (mg)	0,32	0,36		0,1	0,3	**

Diferencias entre muestras emparejadas. \*\* Significativo al nivel  $P < 0,01$

Los resultados sobre la ingesta de polifenoles encontrados en los 19 sujetos del estudio piloto también se muestran en la **tabla 37**. No se encontraron diferencias en la ingesta de compuestos fenólicos en ambos sexos ni relación entre el IMC y la ingesta de polifenoles totales o familia de polifenoles. Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas ( $P < 0,01$ ) entre las herramientas (RD24 vs. FFQ). Estos resultados se pueden atribuir a que el FFQ es muy completo y alimentos como legumbres, frutas o especias (con alto contenido en polifenoles) pueden no haberse consumido en ese periodo (o haber omitido su consumo), por tanto, no haberse registrado en los RD24. Esto se ha descrito en otros estudios, donde la temporalidad o el uso de diferentes herramientas en la estimación de polifenoles pueden suponer un cambio sustancial en las ingestas registradas [177,191,193,199,200,215,220,248,310,319].

### 11.4.3. *Ingesta de polifenoles durante el proyecto S4H en España*

Tras la intervención nutricional del proyecto S4H en España, se evaluó la ingesta de polifenoles obtenida a partir de los FFQ S4H durante toda la intervención nutricional. La media de edad de la población se estimó en 45 años, con un IMC medio de 24,3 kg/m<sup>2</sup>. Si se comparan los resultados al principio y al final de la intervención, no encontramos diferencias significativas en la ingesta de polifenoles totales o por familia de polifenoles. La ingesta media de polifenoles totales osciló entre los 2 y 4 g/día, dependiendo si se estimaba mediante la suma de polifenoles totales o por la suma de los polifenoles individuales. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otros estudios de población adulta, los cuales registraron una ingesta de polifenoles entre 2 y 3 g/día [182,184,186,187,228].

Sí se observó una tendencia diferente a otras poblaciones, ya que la ingesta de ácidos fenólicos era más elevada, aportando hasta un 52% del total de polifenoles de la dieta; En el caso de los flavonoides, aportaron un 38% del total de polifenoles. En el estudio EPIC describieron un mayor consumo de ácidos fenólicos en poblaciones del norte de Europa, mientras que en poblaciones mediterráneas su consumo era igual, o incluso superado por el de flavonoides [217]. Normalmente, en otras poblaciones la ingesta de ácidos fenólicos suele ser igual o superior a la de flavonoides [201,218,220,301], aunque es cierto que la población mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de flavonoides y lignanos [224,309,320].

Se encontró también (**tabla 38**) una correlación significativa e inversa entre la ingesta de polifenoles y el IMC, lo cual es similar a lo que lo descrito en otros estudios, donde la ingesta de polifenoles (especialmente de la familia de los flavonoides) puede ayudar a combatir el síndrome metabólico y la obesidad [165,175,181,186,190,191,315].

**Tabla 38:** Correlaciones entre la ingesta de familias de polifenoles y el IMC en la intervención S4H

	IMC S4H
Promedio de polifenoles totales	-0,203 **
Polifenoles totales	-0,206**
Polifenoles individuales totales	-0,159*
Grupo flavonoides	-0,143*
Grupos lignanos	-0,111
Grupo otros polifenoles	-0,07
Grupo ácidos fenólicos	-0,117
Grupos estilbenos	-0,01

\* Significativo al nivel P < 0,05 \*\* Significativo al nivel P < 0,01

#### 11.4.4. Comparación de la ingesta de polifenoles entre las poblaciones

Finalmente se compararon los resultados de ingesta de polifenoles de todas las poblaciones estudiadas en la presente tesis doctoral. Los resultados se clasificaron en promedio de polifenoles totales, polifenoles totales por método de Folin y suma de polifenoles individuales, así como por tipo de herramienta para estimar la ingesta (FFQ o RD24) y por el tipo de población. Tras realizar pruebas estadísticas como U de Mann-Whitney o el análisis de Kruskal-Wallis, no se obtuvieron diferencias significativas entre poblaciones o herramientas utilizadas, pero sí se encontraron diferencias significativas (P<0,05) si se trataban de polifenoles totales o procedentes de la suma de los individuales (**tabla 39**). En estos parámetros se obtuvo un coeficiente de correlación de Spearman de 0.773, lo cual indica que ambos resultados están íntimamente relacionados.

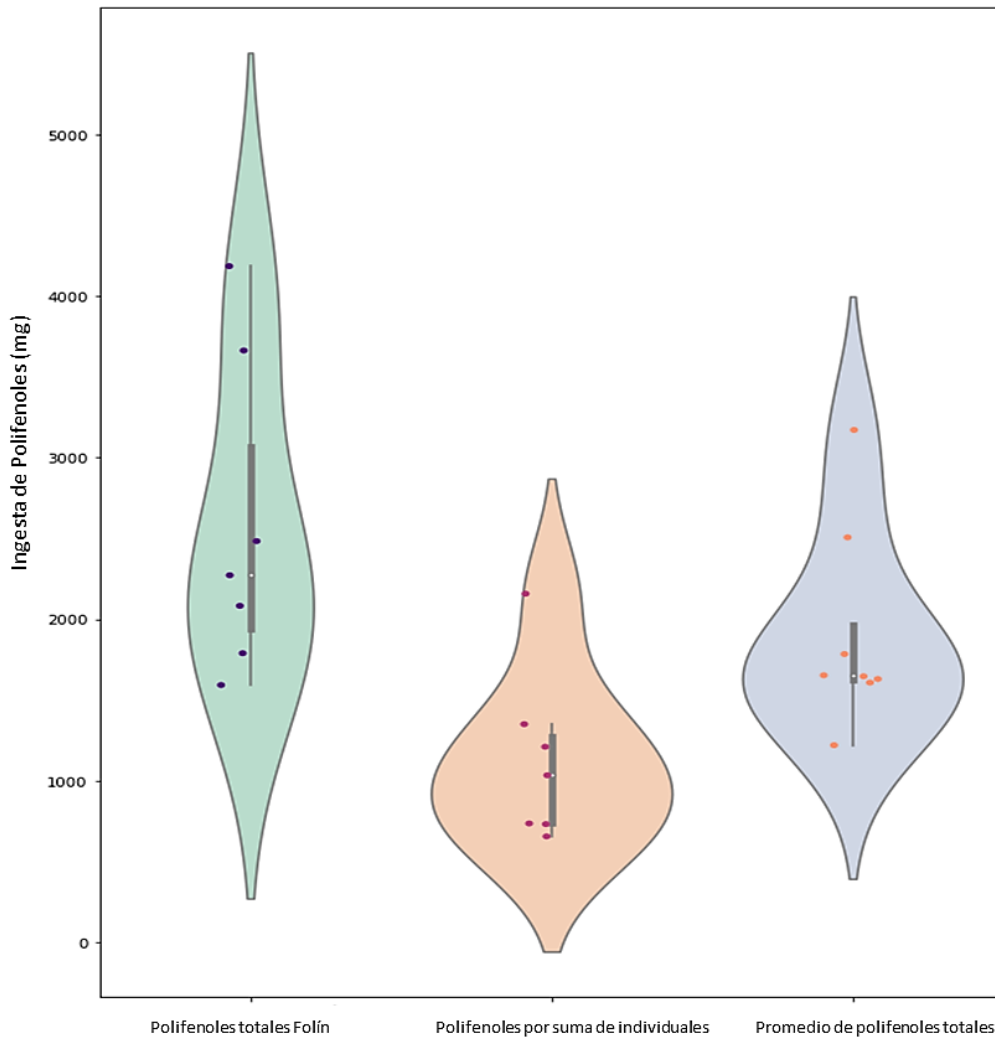
**Tabla 39:** Ingesta total de polifenoles de todas las poblaciones y porcentaje por familias

	S4H	Piloto S4H	Testeo	100 Estudiantes	GENEIDA	CHASER	Escolares
Promedio total polifenoles (mg)	3171	1163	2506	1222	1652	1607	1646
Polifenoles totales Folin (mg)	4185	1592	3663	1789	2272	2483	2082
Polifenoles individuales totales (mg)	2157	735	1350	655	1033	731	1210
Grupo flavonoides (%)	38,3	39,2	44,9	49,8	52,1	65,7	
Grupo ácidos fenólicos (%)	52,0	41,2	45,3	35,9	37,0	29,0	
Grupo otros polifenoles (%)	7,3	15,5	7,4	8,2	5,1	2,0	
Grupos lignanos y estilbenos (%)	2,4	4,1	2,4	6,1	5,8	3,3	

Estos resultados nos confirman que para la ingesta de polifenoles se podrían usar tanto el RD24 como el FFQ ya que, aunque habrá diferencias, los resultados podrían ser comparables. Así mismo, estos resultados indican que, aunque las poblaciones tengan ingestas diferentes, las diferencias no son significativas, siempre que se tenga en cuenta el resto de factores. Lo que sí es importante es el tipo de polifenoles que se usan para realizar la estimación, es decir, si se usan los valores de polifenoles totales los resultados serán superiores (y mostrarán diferencias estadísticamente significativas) que si se estiman por la suma de familias o polifenoles individuales. Esto es importante tenerlo en cuenta, ya que en muchas ocasiones es complicado obtener la ingesta de todos los polifenoles posibles, por lo que se podría subestimar la ingesta [175,177,200,215].

En la figura 40 se muestran las estimaciones de polifenoles por polifenoles totales, compuestos fenólicos totales obtenidos por suma de polifenoles individuales y el promedio de ambas estimaciones. El estimar los polifenoles totales nos permite tener en cuenta muchos más alimentos que los individuales. Aunque es cierto que el estimar por suma de polifenoles individuales puede ser más preciso (debido a los métodos analíticos empleados para obtener las concentraciones de polifenoles) en muchas ocasiones esto puede generar subestimaciones si las fuentes de datos no están completas. Debido a esto, se sugiere como propuesta calcular tanto los polifenoles totales como los polifenoles individuales y calcular la media de ambos valores para reflejar lo que sería la ingesta diaria de polifenoles.

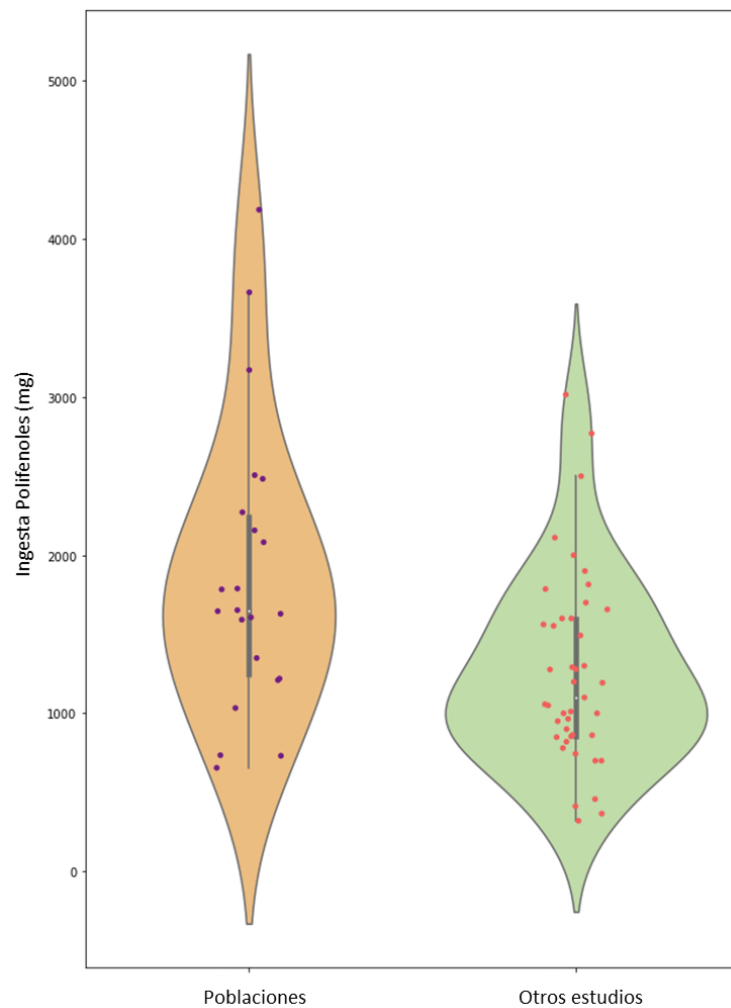
Se observó que en la mayoría de los casos la ingesta de flavonoides y ácidos fenólicos son los que mayor aporte de polifenoles realizaron a la dieta, lo cual coincide con lo reflejado en otros estudios [191,201,221,222,309,320]. En nuestro estudio se observó que la población adulta de la intervención S4H es la que mayor porcentaje de ingesta de ácidos fenólicos presentó. En el resto de poblaciones estudiadas, el porcentaje aportado por los ácidos fenólicos fue igual al de flavonoides, excepto en las embarazadas y niños italianos, donde la ingesta de flavonoides fue significativamente mayor.

**Figura 40:** Estimación de la ingesta de polifenoles de todas las poblaciones de estudio

También se compararon los valores de la ingesta de polifenoles de las poblaciones estudiadas con las ingestas descritas por la literatura científica [57,175,182,184,186–192,195,199–201,216–218,220–222,224,226–229,231,233,237,239,241,244,246,300,301,312,315–317]. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**figura 41**), sí se encontró que los valores estimados en las poblaciones de estudio son ligeramente superiores, sobre todo si se estiman mediante polifenoles totales con método de Folin. También hay que destacar una gran variabilidad en los valores de ingesta de polifenoles totales entre los diferentes estudios [184,228,231,300]. Esta variabilidad se puede deber a factores como al tipo de población, aunque realmente no se han encontrado diferencias significativas entre ellas. Otro factor puede ser una ponderación frente a la ingesta de energía o al peso, pero son pocos los estudios que tienen en cuenta dicha ponderación [175,177].

La diversidad dietética también puede influir, por ejemplo, debido a la heterogeneidad en las dietas o hábitos alimentarios observada entre los diferentes países [201,217,268,316], un ejemplo sería la comparación de poblaciones mediterráneas con las sudamericanas, donde la ingesta de polifenoles totales es ligeramente inferior [217,226,229,233,237,315]. Las diferentes herramientas usadas en las estimaciones pueden ser otro de los factores a destacar, ya no solo entre FFQ y RD24, si no entre los propios FFQ, donde si se tienen en cuenta alimentos como especias y bebidas puede obtenerse una ingesta más realista [177,215]. La FCDB que se utiliza también puede influir. Aunque mayoritariamente se utilizan Phenol-Explorer o la base de datos estadounidense, no se han apreciado grandes diferencias. Sin embargo, el usar una FCDB propia o no tener en cuenta algunos polifenoles puede generar subestimaciones, debido a la gran dificultad de obtener esta información [188,194,201,214].

**Figura 41:** Comparación de la ingesta de polifenoles estimada respecto a la de otros estudios





Se puede concluir que las herramientas y FCDB que se emplearon para estimar la ingesta de compuestos fenólicos en nuestra población son completamente adecuadas, ya que son comparables con lo descrito por otros estudios. Además, se pudo ver que el estimar polifenoles totales e individuales y realizar una media de ambos valores podrían dar estimaciones mucho más representativas de la ingesta total de polifenoles en términos generales.

## 12. Relaciones con otros índices

Actualmente existen muchos índices que permiten clasificar los patrones dietéticos de las poblaciones [24–26,53–55,279]. Puesto que la mayoría de estos índices evalúan si las dietas son más o menos saludables, se quiso determinar posibles relaciones entre estos índices y la ingesta de polifenoles.

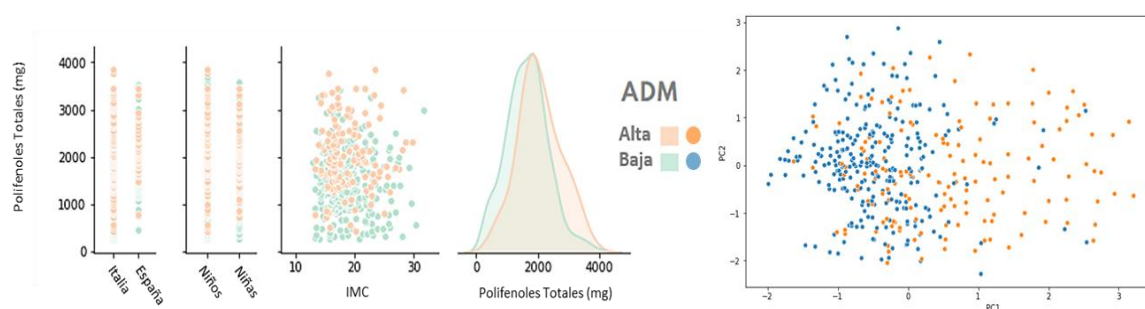
### 12.1. Niños y Adherencia a la Dieta Mediterránea

La Dieta Mediterránea es uno de los patrones dietéticos más saludable y sostenibles [24,25]. Sin embargo, son muchos los cambios dietéticos sufridos por la población en los últimos años, como el aumento de alimentos ultraprocesados y la reducción del consumo de legumbres [5,21,36,313]. Esto hace que cada vez más la población se aleje de patrones de dietas saludables, como el de la Dieta Mediterránea, siendo sobre todo, las poblaciones infantiles las más afectadas por estos cambios [321–323]. Curiosamente, los alimentos representativos de la Dieta Mediterránea (aceite de oliva, legumbres, frutas, hortalizas y frutos secos) contienen una gran cantidad de polifenoles y parecen ser los responsables de las propiedades beneficiosas asociadas a este patrón dietético [24,309]. Por ello se evaluó la Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM) a través del índice KIDMED y su relación con la ingesta de polifenoles. Para ello se separó la población infantil por país, sexo y se tuvo en cuenta la ingesta de polifenoles y el IMC (**figura 42**).

No se encontraron diferencias significativas entre sexo, pero sí entre países, y respecto a la ingesta total de polifenoles. En Italia, el 29,4% de los niños tenían una ADM media o alta, mientras que en España el porcentaje fue de un 20,1% de los niños. Estos resultados son similares a lo descrito por otros estudios, siendo la ADM de los niños españoles inferior a italianos o griegos [323,324]. Si clasificamos la adherencia en 2 grupos respecto a la puntuación media podemos ver cómo la ingesta de polifenoles fue de 1660 mg/día en baja ADM, frente a 2097 mg/día en el grupo de alta ADM.

En la **figura 42** se puede observar la relación entre la ADM, IMC y la ingesta de polifenoles en España e Italia. Dichas relaciones fueron significativas en ambos países ( $P < 0,05$ ) lo que indica que a mayor ingesta de polifenoles, mayor será la ADM. Esto corrobora que la Dieta Mediterránea no solo es un patrón dietético saludable, sino que está formado por alimentos ricos en compuestos bioactivos. De esta forma se podría asociar los efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea (como la modulación del IMC) al alto contenido en polifenoles [24,244,309,325]. Además, si se realiza una PCA teniendo en cuenta otras características como la actividad física, también se diferencian 2 grupos según la ADM (**figura 42**). Esto corrobora que la Dieta Mediterránea es un patrón dietético completo y saludable más allá de la propia alimentación.

**Figura 42:** Relación entre la ingesta de polifenoles y la ADM en niños de España e Italia



## 12.2. Embarazadas y diferentes índices dietéticos

Entre los diversos patrones dietéticos, la Dieta Mediterránea es uno de los más saludables y sostenibles del mundo [24,25]. La evidencia indica que la Dieta Mediterránea tiene grandes efectos sobre la salud durante el embarazo, tanto para la madre como para el niño [278,326].

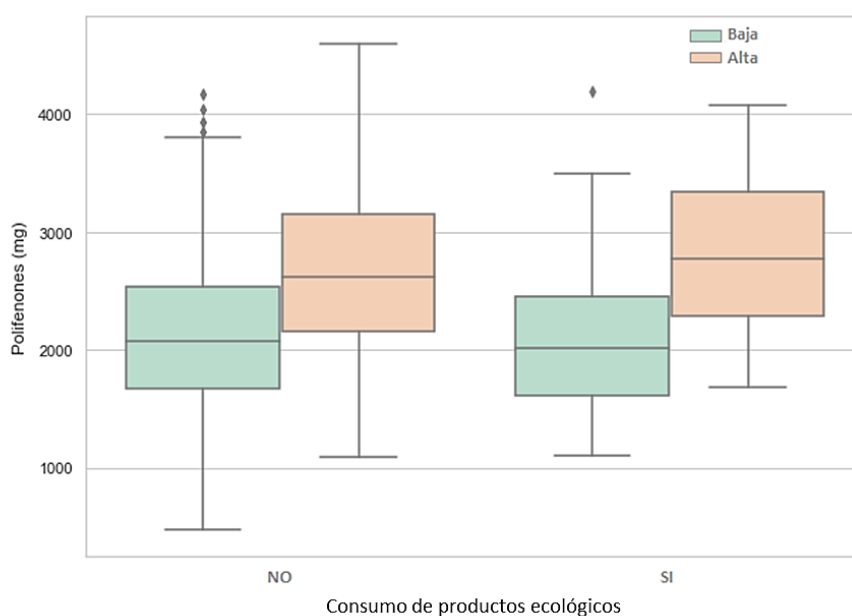
Más específicamente, una mayor ADM se asoció con la prevención de la diabetes gestacional y a mejores parámetros antropométricos [278,326]. El embarazo además se ha considerado como un estado inflamatorio sistémico, lo cual aumenta los marcadores inflamatorios, por lo que la protección frente a ellos es sumamente importante [326,327]. Al tener estimada la ingesta de polifenoles en embarazadas se quiso determinar la posible relación con diferentes índices como el DII, ADM o el DAQS. Además, se estudió el consumo de alimentos ecológicos y su relación con la ADM.

### *12.2.1. Ingesta de compuestos ecológicos en mujeres embarazadas*

Hasta ahora, se han realizado pocos estudios sobre la influencia de los alimentos ecológicos a lo largo del embarazo. Los estudios existentes describen la existencia de una asociación positiva entre el consumo de alimentos ecológicos y una mejor salud durante el embarazo [328–330]. Teniendo en cuenta esa información, se evaluó la ingesta de alimentos ecológicos en la población de embarazadas por medio de preguntas suplementarias introducidas en el FFQ previamente validado, y se comparó con lo visto en otros estudios. En general, el consumo de alimentos ecológicos osciló entre el 13,1% de las embarazadas en el primer trimestre y el 16,7% en el último trimestre. Esto puede reflejar un mayor interés por una alimentación más saludable durante el último trimestre del embarazo. Los grupos de alimentos más consumidos fueron las frutas ecológicas (30%), huevos ecológicos (21,7%) arroz y cereales (8,8%), pan (8,4%), leche (7,7%) y carne (7,2%), el resto de alimentos como hortalizas y verduras, legumbres o pescado supusieron un 16,2% del total. Estos resultados son similares a los descritos por otros estudios [328–330]. En el estudio noruego de cohortes de madres e hijos (MoBa), se encontró que el 9,1% de las mujeres embarazadas consumen a menudo alimentos ecológicos, principalmente hortalizas y verduras y huevos [328,329]. En el estudio de la cohorte holandesa de niños, padres y salud (estilo de vida y constitución genética, KOALA), el 17% de las mujeres embarazadas consumían más del 50% de sus alimentos como productos orgánicos [328,330]. Ambos estudios demostraron una asociación positiva entre el consumo de alimentos ecológicos con un IMC materno más saludable y una menor prevalencia de diabetes gestacional [328–330].

En nuestra población de embarazadas no se encontró una asociación clara con respecto a la salud de las madres, o los valores antropométricos fetales. Lo que sí se observó fue una relación frente a la ADM y la ingesta de polifenoles frente al consumo de alimentos ecológicos (**figura 43**). Los resultados mostraron que las embarazadas que consumían productos ecológicos tenían un mayor consumo de polifenoles y una elevada ADM. Estos resultados podrían corroborar que aquellas personas que consumen alimentos orgánicos, también tiene una preocupación mayor por un patrón dietético saludable y presentan un consumo mayor de alimentos de origen vegetal [331]. En conclusión, con algunas preguntas adicionales en los FFQ, es posible evaluar el consumo de alimentos ecológicos y ver si afecta a la salud durante el embarazo, o si hubiera relación con patrones saludables como la ADM.

**Figura 43:** Relación entre consumo de alimentos ecológicos, ADM e ingesta de polifenoles



### 12.2.2. Índices en mujeres embarazadas

El embarazo normalmente induce un perfil de respuesta antiinflamatoria, que está estrechamente regulado hasta el parto. Sin embargo, hay pocas pruebas de que ese cambio inmunitario antiinflamatorio pueda atenuar la inflamación provocada por los propios cambios fisiológicos del embarazo, o los procedentes de la obesidad materna.

De hecho, la inflamación materna inducida por la obesidad puede tener un efecto directo en el desarrollo fetal, debido al trasvase de citoquinas a través de la placenta a la circulación fetal [53,216,278]. Un gran número de estudios muestran que la dieta (en concreto algunos componentes de los alimentos) son capaces de modular distintos marcadores epigenéticos, por lo que es posible que a través de la nutrición reducir los compuestos pro-inflamatorios y así mejorar la salud materno-fetal [53]. Por lo tanto, la ingesta de compuestos antioxidantes (como los polifenoles) o seguir patrones dietéticos saludables (como la Dieta Mediterránea) podrían repercutir favorablemente.

Diversos índices que miden la inflamación procedente de la dieta (como el DII) o la adhesión a dietas saludables (como ADM) se han asociado con una mejor salud materno-fetal [53,278,327,332]. En algunas ocasiones se han visto asociaciones entre estos índices y otros índices antioxidantes, o incluso la ingesta de compuestos bioactivos como polifenoles [53,57,216,224,244,309,333].

Para evaluar estos factores en la cohorte GENEIDA, se recopiló la información obtenida a través del FFQ de la ingesta de algunos alimentos y nutrientes específicos, de forma que se pudieran calcular diferentes índices dietéticos (como el DII, DAQS o la ADM) y compararlos con los parámetros antropométricos maternos y fetales y la ingesta de polifenoles.

Del total de la cohorte se seleccionaron 600 mujeres para esta estimación. La edad media de las mismas fue de 31 años y entorno a un 33% tenían sobrepeso u obesidad antes del embarazo. La media de edad gestacional fue de 39,6 semanas y el peso medio de nacimiento de los fetos fue de 3,3 kg. El DII se estimó siguiendo la metodología descrita [54], pudiendo utilizar 42 de los 45 parámetros posibles. Además, se siguieron las últimas recomendaciones sobre este índice como el ajuste respecto al consumo de energía [56,334]. Para determinar la ADM se utilizó una herramienta validada en mujeres embarazadas y posteriormente se agrupó en 2 grupos (alta o baja ADM) [26,278]. Por último se estimó la puntuación de Calidad Antioxidante de la Dieta (DAQS) para corroborar la relación entre índices [55].

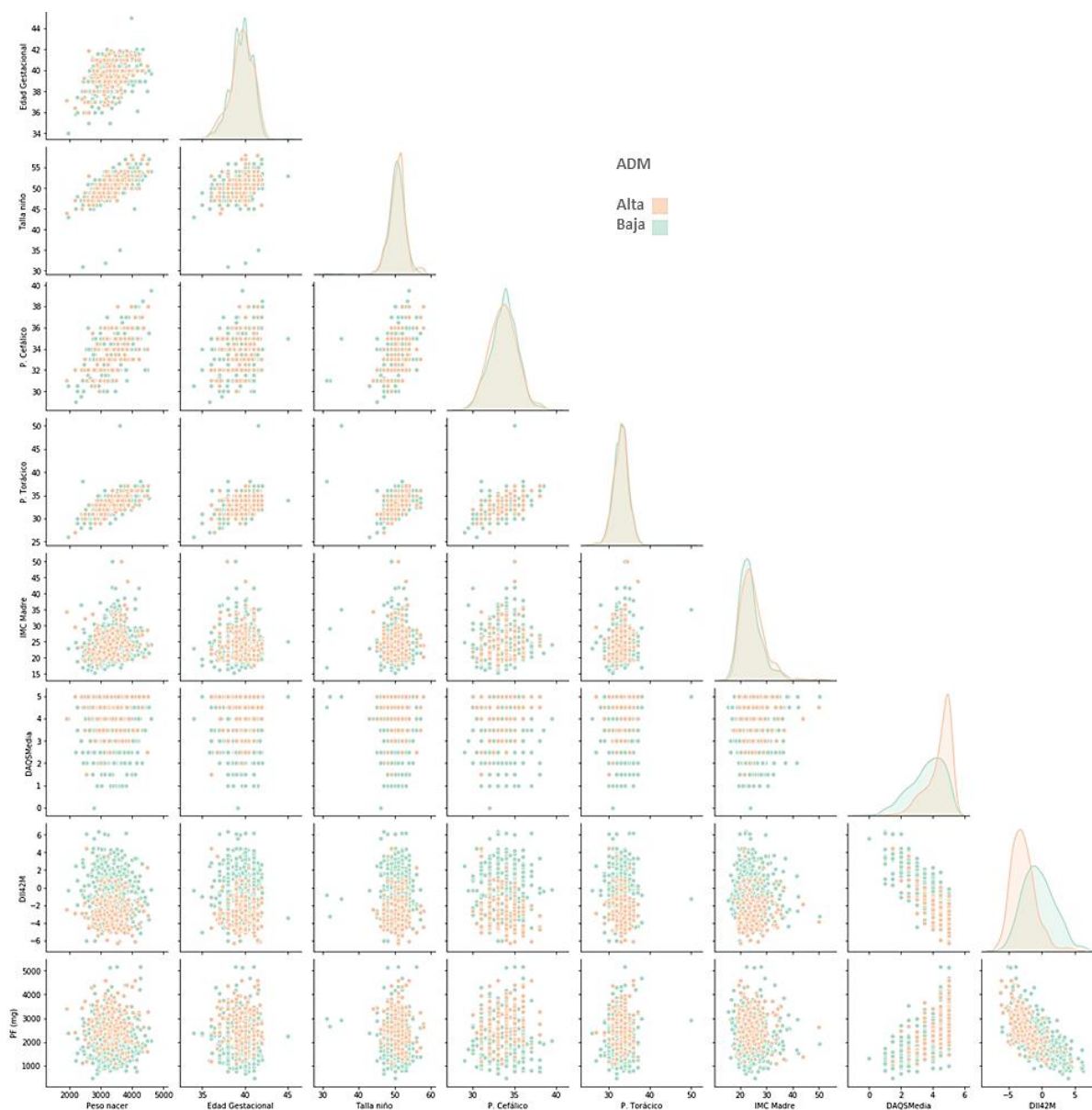
Hasta ahora, las investigaciones sobre el DII materno y su posible influencia en la salud fetal no son del todo concluyentes. Un ejemplo es la encontrada en investigaciones como el Proyecto Viva o el estudio Healthy Start, las cuales revelaron que una dieta más pro-inflamatoria durante el embarazo estaba asociada a un menor peso al nacer para la edad gestacional; también se encontraron asociaciones entre un alto DII con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas generales como aborto espontáneo, preeclampsia o interrupción de la lactancia materna en el primer mes después del parto [327,332,333]. De manera inversa, aquellas mujeres embarazadas con DII bajos se asociaron a mejores parámetros antropométricos fetales y una menor prevalencia a padecer diabetes gestacional [327,332]. Por otra parte, la cohorte del Estudio Epigenético del Recién Nacido (NEST) examinó las asociaciones entre el DII materno durante el embarazo con parámetros antropométricos y bioquímicos sin encontrar asociaciones significativas [333].

En el caso de la cohorte GENEIDA, el DII ajustado a la energía osciló entre -6,6 (el valor más antioxidante) y 6,4 (el valor más pro-oxidante), siendo el valor medio de -1,01. Los resultados encontrados son similares a los descritos en otras cohortes, donde los DII fueron de -1,6 y -1,3 (para SUN y PREDIMED, respectivamente) [327,333]. Además, los valores obtenidos fueron inferiores a la media de la cohorte brasileña (DII ajustado a energía de 1,7) o a los estimados en embarazadas norteamericanas (media de DII de 1.4) [56,332,333]. Los valores de DII y DII ajustado a energía en embarazadas presentaban una gran variabilidad entre los estudios, lo que puede deberse tanto a los diferentes contextos socioculturales de las poblaciones, como a los patrones dietéticos, o al número de parámetros (de los 45 posibles) usados para estimar el DII [56,332,334].

En nuestro caso no se encontraron asociaciones significativas entre el DII y los parámetros antropométricos materno-fetales, pero sí se obtuvo una leve tendencia entre DII altos y un bajo peso al nacer, o un IMC materno elevado (**figura 44**). También se encontraron correlaciones significativas con el resto de índices y con la ingesta de polifenoles (**tabla 40**). Dichas correlaciones muestran que el DII está influenciado por la ingesta de polifenoles, y que aquellas dietas que presentaron un DII bajo son dietas de alta calidad antioxidante, como la Dieta Mediterránea.

Los resultados obtenidos se asemejan a lo descrito por otros estudios, relacionado una ADM elevada con DII bajos [184]. En nuestro caso, el 21% de las embarazadas tuvieron una ADM alta durante todo el embarazo.

**Figura 44:** Relación entre antropometría e índices dietéticos y la Adherencia a la Dieta Mediterránea



España está situada en el área mediterránea y su alimentación tiene características típicas de esta zona geográfica, por lo que cabría esperar una alta ADM [244,320]. Pero son varios los estudios que sugieren que los patrones dietéticos durante el embarazo no son todo lo saludables que cabría esperar y deberían mejorarse [278,326]. Así mismo hay que puntualizar que los alimentos que caracterizan a la Dieta Mediterránea también tienen un alto contenido en polifenoles [216,223,224,244,278,309].

La Dieta Mediterránea se ha asociado normalmente con propiedades saludables para las mujeres embarazadas, como un mayor peso al nacer y un menor riesgo de parto prematuro [278,326]. Varios estudios relacionan una mayor ingesta de polifenoles con una mayor ADM [216,244], lo cual es similar a lo que se encontró en la cohorte GENEIDA, a pesar del bajo porcentaje de mujeres que tuvieron una alta ADM. El consumo medio de polifenoles fue de 2,27 g/día y el promedio de DAQS fue de 3.8. Así, se obtuvieron correlaciones significativas entre el alto consumo de polifenoles y una mayor ADM (**tabla 40**).

También se evidenció una relación directa entre la ADM y el resto de índices (como el DAQS), relación similar a la descrita por otros investigadores [57,333]. Estos resultados nos indican que un consumo alto de polifenoles se asocia a niveles adecuados y saludables en los diferentes índices, lo que corrobora la importancia de poder estimar la ingesta de polifenoles procedentes de la dieta e incluso llegar a un consenso para una recomendación dietética. A pesar de no encontrar relaciones significativas en nuestra cohorte, sí se observó un claro patrón entre dietas saludables y antioxidantes, y unos valores antropométricos materno-fetales más saludables. Así, se corrobora el uso de este tipo de índices como herramientas útiles para evaluar la relación entre dieta y salud.

**Tabla 40:** Matriz de correlación entre parámetros antropométricos e índices dietéticos

Edad Gestacional	0,37**									
Talla niño	0,67**	0,35**								
P. Cefálico	0,50**	0,22**	0,348**							
P. Torácico	0,70**	0,35**	0,463**	0,58**						
IMC Madre	0,19**	0,01	0,07	0,15**	0,15**					
DAQS	0,03	0,03	0,01	0,03	0,03	-0,01				
DII42	-0,05	-0,02	-0,02	-0,05	-0,05	0,04	-0,80**			
Polifenoles (mg)	-0,03	-0,06	-0,05	-0,02	-0,03	-0,05	0,65**	-0,72**		
ADM	0,05	0,06	0,04	0,05	0,06	-0,09	0,38**	-0,49**	0,32**	
** Significativo al nivel P < 0,01	Peso al nacer	Edad Gestacional	Talla niño	P. Cefálico	P. Torácico	IMC Madre	DAQS	DII42M	Polifenoles (mg)	





# CONCLUSIONES



La **conclusión general** de la presente tesis doctoral es que todas las herramientas (tanto bases de datos de composición de alimentos como cuestionarios de frecuencia de consumo y registros dietéticos de 24 horas) desarrolladas para estimar la ingesta de contaminantes de los alimentos y polifenoles, son válidas y fiables. Además, se demuestra que estas herramientas permiten la estimación de la ingesta de estos compuestos de manera precisa y estandarizada en diferentes poblaciones, especialmente mujeres embarazadas y niños.

#### **Conclusiones específicas:**

- I. Las herramientas creadas para estimar la ingesta de contaminantes y polifenoles fueron validadas como herramientas fiables en distintas poblaciones.
- II. Las bases de datos de composición de alimentos desarrolladas CONT11 y S4H permitieron realizar las estimaciones de una manera fácil y fiable.
- III. Tanto las herramientas como las bases de datos de composición de alimentos fueron adaptadas satisfactoriamente para la estimar la ingesta de polifenoles y contaminantes alimentarios.
- IV. Los alimentos y grupos de alimentos que proporcionan un mayor aporte dietético de polifenoles son las legumbres, frutas, especias, cacao y café, mientras que en el caso de los contaminantes son los alimentos fritos, ahumados, ultraprocesados, embutidos, cereales, aceites y grasas y café.
- V. Tras evaluar la ingesta diaria de polifenoles en las mujeres embarazadas, se encontraron relaciones positivas y negativas (según familias de polifenoles) con parámetros antropométricos del niño. Además, se encontró que una alta ingesta de polifenoles se relaciona con un índice de masa corporal materno menor.
- VI. Se ha evidenciado una relación inversa pequeña en niños entre el índice de masa corporal, el índice cintura/cadera o el porcentaje de masa grasa y la ingesta de polifenoles.
- VII. Una alta ingesta de ciertos contaminantes (como acrilamida o hidrocarburos aromáticos policíclicos) en embarazadas está relacionada con un peor índice de masa corporal materno y un bajo peso fetal al nacer.

- VIII. La ingesta de contaminantes en niños no tuvo relación con ningún parámetro antropométrico, pero sí se encontró una alta ingesta de ciertos contaminantes (como acrilamida o nitratos) en niños asmáticos.
- IX. Las estimaciones de ingesta de polifenoles y contaminantes en otras poblaciones dieron resultados similares a los descritos por otros estudios, lo que confirma la utilidad de las herramientas. Destacar que un mayor conocimiento nutricional puede mejorar la ingesta de polifenoles y reducir la de contaminantes.
- X. Una ingesta elevada de polifenoles podría estar relacionada con una mejor Adherencia a la Dieta Mediterránea, tanto en niños como en mujeres embarazadas. Además, la ingesta de compuestos orgánicos, el Índice Inflamatorio de la Dieta y el índice de calidad antioxidante de la dieta están positivamente correlacionados con la ingesta de polifenoles, la Adherencia a la Dieta Mediterránea y la salud materno-fetal.

# CONCLUSIONS

## CONCLUSIONS

The **overall conclusion** of this doctoral thesis is that all the tools (food composition databases, food frequency questionnaires and 24-hour dietary records) developed to estimate the intake of food contaminants and polyphenols are valid and reliable. In addition, it is shown that these tools allow the estimation of intake of these compounds in an accurate and standardised approach in different populations, especially pregnant women and children.

**Specific conclusions:**

- I. The tools developed to estimate the intake of food contaminants and polyphenols were validated as reliable tools in different populations.
- II. The food composition databases developed CONT11 and S4H provided easy and reliable estimations.
- III. Foods composition databases and food tools were successfully adapted for the estimation of polyphenol and food contaminant intakes.
- IV. Foods composition databases and food tools were successfully adapted for the estimation of polyphenol and food contaminant intakes.
- V. After the evaluation of daily polyphenol intake in pregnant women, positive and negative relationships (according to polyphenol families) were found with anthropometric parameters of the child. In addition, a high polyphenol intake was found to be associated with a lower maternal body mass index.
- VI. A small inverse relationship between body mass index, waist/hip ratio or fat mass percentage and polyphenol intake has been reported in children.
- VII. A high intake of certain food contaminants (such as acrylamide or polycyclic aromatic hydrocarbons) in pregnant women is associated with a worse maternal body mass index and low birth weight of the newborn.
- VIII. The intake of food contaminants in children was not related to any anthropometric parameter, but a high intake of certain contaminants (such as acrylamide or nitrates) was found in asthmatic children.



- IX. Estimates of polyphenol and food contaminant intakes in other populations gave similar results to those described by other studies, confirming the usability of the tools. Highlight that increased nutritional knowledge can improve the intake of polyphenols and reduce the intake of contaminants.
- X. A high intake of polyphenols could be related to better Adherence to the Mediterranean Diet, both in children and pregnant women. In addition, intake of organic compounds, dietary inflammatory index and dietary antioxidant quality index are positively correlated with polyphenol intake, Adherence to the Mediterranean Diet and maternal and fetal health.

# REFEFRENCIAS



1. Gracia-Arnaiz, M. Eating Issues in a Time of Crisis: Re-Thinking the New Food Trends and Challenges in Spain. *Trends in Food Science & Technology* 2021, *116*, 1179–1185.
2. Emadi, M.H.; Rahmanian, M. Commentary on Challenges to Taking a Food Systems Approach within the Food and Agriculture Organization (FAO). In *Food Security and Land Use Change under Conditions of Climatic Variability*; Springer, 2020; pp. 19–31.
3. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO *The State of Food Security and Nutrition in the World 2019: Safeguarding against Economic Slowdowns and Downturns*; FAO, 2019; Vol. 2019; ISBN 92-5-131570-1.
4. Monteiro, C.A.; Cannon, G.; Levy, R.B.; Moubarac, J.-C.; Louzada, M.L.; Rauber, F.; Khandpur, N.; Cedieli, G.; Neri, D.; Martinez-Steele, E. Ultra-Processed Foods: What They Are and How to Identify Them. *Public health nutrition* 2019, *22*, 936–941.
5. Pagliai, G.; Dinu, M.; Madarena, M.; Bonaccio, M.; Iacoviello, L.; Sofi, F. Consumption of Ultra-Processed Foods and Health Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Nutrition* 2021, *125*, 308–318.
6. Lillford, P.; Hermansson, A.-M. Global Missions and the Critical Needs of Food Science and Technology. *Trends in Food Science & Technology* 2021, *111*, 800–811.
7. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO *The State of Food Security and Nutrition in the World 2022*; FAO, 2022; ISBN 978-92-5-136499-4.
8. United Nations University; World Health Organization *Human Energy Requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Rome, 17-24 October 2001*; Food & Agriculture Org., 2004; Vol. 1; ISBN 92-5-105212-3.
9. European Food Safety; Bronzwaer, S.; Kass, G.; Robinson, T.; Tarazona, J.; Verhagen, H.; Verloo, D.; Vrbos, D.; Hugas, M. Food Safety Regulatory Research Needs 2030. *EFSA Journal* 2019, *17*.
10. Ainsworth, B.E.; Haskell, W.L.; Whitt, M.C.; Irwin, M.L.; Swartz, A.M.; Strath, S.J.; O'Brien, W.L.; Bassett, D.R.; Schmitz, K.H.; Emplaincourt, P.O. Compendium of Physical Activities: An Update of Activity Codes and MET Intensities. *Medicine and science in sports and exercise* 2000, *32*, S498–S504.
11. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, A. Informe Del Consumo Alimentario En España 2021. *MAPA. Gobierno de España* 2021.
12. Zhang, Y.; Huang, M.; Zhuang, P.; Jiao, J.; Chen, X.; Wang, J.; Wu, Y. Exposure to Acrylamide and the Risk of Cardiovascular Diseases in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Environment international* 2018, *117*, 154–163.
13. Kotopoulou, S.; Zampelas, A.; Magriplis, E. Dietary Nitrate and Nitrite and Human Health: A Narrative Review by Intake Source. *Nutrition Reviews* 2022, *80*, 762–773.
14. Esteve-Llorens, X.; Martín-Gamboa, M.; Iribarren, D.; Moreira, M.T.; Feijoo, G.; Gonzalez-Garcia, S. Efficiency Assessment of Diets in the Spanish Regions: A Multi-Criteria Cross-Cutting Approach. *Journal of Cleaner Production* 2020, *242*, 118491.
15. Rabbi, M.F.; Hasan, M.; Kovács, S. Food Security and Transition towards Sustainability. *Sustainability* 2021, *13*, 12433.
16. Alcorta, A.; Porta, A.; Tárrega, A.; Alvarez, M.D.; Vaquero, M.P. Foods for Plant-Based Diets: Challenges and Innovations. *Foods* 2021, *10*, 293.
17. Colomb, V.; Ait-Amar, S.; Basset-Mens, C.; Gac, A.; Gaillard, G.; Koch, P.; Mousset, J.; Salou, T.; Tailleux, A.; Van Der Werf, H.M. AGRIBALYSE®, the French LCI Database for Agricultural Products: High Quality Data for Producers and Environmental Labelling. 2015.
18. Clune, S.; Crossin, E.; Verghese, K. Systematic Review of Greenhouse Gas Emissions for Different Fresh Food Categories. *Journal of Cleaner Production* 2017, *140*, 766–783.
19. Beal, T.; Ortenzi, F. Priority Micronutrient Density in Foods. *Frontiers in nutrition* 2022, 379.
20. Stylianou, K.S.; Fulgoni, V.L.; Jolliet, O. Small Targeted Dietary Changes Can Yield Substantial Gains for Human Health and the Environment. *Nature Food* 2021, *2*, 616–627.
21. Willett, W.; Rockström, J.; Loken, B.; Springmann, M.; Lang, T.; Vermeulen, S.; Garnett, T.; Tilman, D.; DeClerck, F.; Wood, A. Food in the Anthropocene: The EAT–Lancet Commission on Healthy Diets from Sustainable Food Systems. *The Lancet* 2019, *393*, 447–492.
22. Semba, R.D.; de Pee, S.; Kim, B.; McKenzie, S.; Nachman, K.; Bloem, M.W. Adoption of the ‘Planetary Health Diet’ Has Different Impacts on Countries’ Greenhouse Gas Emissions. *Nature Food* 2020, *1*, 481–484.

23. García-Oliveira, P.; Fraga-Corral, M.; Pereira, A.; Prieto, M.; Simal-Gandara, J. Solutions for the Sustainability of the Food Production and Consumption System. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2022, *62*, 1765–1781.
24. Russo, G.L.; Siani, A.; Fogliano, V.; Geleijnse, J.M.; Giacco, R.; Giampaoli, S.; Iacoviello, L.; Kromhout, D.; Lionetti, L.; Naska, A. The Mediterranean Diet from Past to Future: Key Concepts from the Second “Ancel Keys” International Seminar. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2021, *31*, 717–732.
25. Serra-Majem, L.; Tomaino, L.; Dernini, S.; Berry, E.M.; Lairon, D.; Ngo de la Cruz, J.; Bach-Faig, A.; Donini, L.M.; Medina, F.-X.; Belahsen, R. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *International journal of environmental research and public health* 2020, *17*, 8758.
26. Trichopoulou, A.; Costacou, T.; Bamia, C.; Trichopoulos, D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine* 2003, *348*, 2599–2608.
27. Fardet, A.; Rock, E. Ultra-Processed Foods and Food System Sustainability: What Are the Links? *Sustainability* 2020, *12*, 6280.
28. Ververis, E.; Ackerrl, R.; Azzollini, D.; Colombo, P.A.; de Sesmaisons, A.; Dumas, C.; Fernandez-Dumont, A.; da Costa, L.F.; Germini, A.; Goumperis, T. Novel Foods in the European Union: Scientific Requirements and Challenges of the Risk Assessment Process by the European Food Safety Authority. *Food Research International* 2020, *137*, 109515.
29. Stojanov, R.; Eftimov, T.; Pinchen, H.; Traka, M.; Finglas, P.; Torkar, D.; Seljak, B.K. Food Waste Ontology: A Formal Description of Knowledge from the Domain of Food Waste.; IEEE, 2019; pp. 5190–5194.
30. Sun, L.; Xin, F.; Alper, H.S. Bio-Synthesis of Food Additives and Colorants-a Growing Trend in Future Food. *Biotechnology Advances* 2021, *47*, 107694.
31. Alabduljabbar, S.; Zaidan, S.A.; Lakshmanan, A.P.; Terranegra, A. Personalized Nutrition Approach in Pregnancy and Early Life to Tackle Childhood and Adult Non-Communicable Diseases. *Life* 2021, *11*, 467.
32. Heidkamp, R.A.; Piwoz, E.; Gillespie, S.; Keats, E.C.; D’Alimonte, M.R.; Menon, P.; Das, J.K.; Flory, A.; Clift, J.W.; Ruel, M.T. Mobilising Evidence, Data, and Resources to Achieve Global Maternal and Child Undernutrition Targets and the Sustainable Development Goals: An Agenda for Action. *The Lancet* 2021, *397*, 1400–1418.
33. European Food Safety Authority (EFSA) Dietary Reference Values (DRV) Finder Available online: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm> (accessed on 31 July 2022).
34. United Nations Children’s Fund (UNICEF) Improving Young Children’s Diets during the Complementary Feeding Period. *UNICEF programming guidance* 2020.
35. Martínez García, R.M.; Jiménez Ortega, A.I.; Peral-Suárez, Á.; Bermejo, L.M.; Rodríguez-Rodríguez, E. Importancia de La Nutrición Durante El Embarazo. Impacto En La Composición de La Leche Materna. *Nutrición Hospitalaria* 2020, *37*, 38–42.
36. Lauria, F.; Russo, M.D.; Formisano, A.; De Henauw, S.; Hebestreit, A.; Hunsberger, M.; Krogh, V.; Intemann, T.; Lissner, L.; Molnar, D. Ultra-Processed Foods Consumption and Diet Quality of European Children, Adolescents and Adults: Results from the I. Family Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2021, *31*, 3031–3043.
37. Torres, N.; Tovar, A.R. The Present and Future of Personalized Nutrition. *Revista de investigación clínica* 2021, *73*, 321–325.
38. Sempionatto, J.R.; Montiel, V.R.-V.; Vargas, E.; Teymourian, H.; Wang, J. Wearable and Mobile Sensors for Personalized Nutrition. *ACS sensors* 2021, *6*, 1745–1760.
39. Dello Russo, M.; Russo, P.; Rufián-Henares, J.Á.; Hinojosa-Nogueira, D.; Pérez-Burillo, S.; de la Cueva, S.P.; Rohn, S.; Fatouros, A.; Douros, K.; González-Vigil, V. The Stance4Health Project: Evaluating a Smart Personalised Nutrition Service for Gut Microbiota Modulation in Normal-and Overweight Adults and Children with Obesity, Gluten-Related Disorders or Allergy/Intolerance to Cow’s Milk. *Foods* 2022, *11*, 1480.
40. Hinojosa-Nogueira, D.; Pérez-Burillo, S.; Navajas-Porras, B.; Ortiz-Viso, B.; de la Cueva, S.P.; Lauria, F.; Fatouros, A.; Priftis, K.N.; González-Vigil, V.; Rufián-Henares, J.Á. Development of an Unified Food Composition Database for the European Project “Stance4Health.” *Nutrients* 2021, *13*, 4206.

41. Balzerani, F.; Hinojosa-Nogueira, D.; Cendoya, X.; Blasco, T.; Pérez-Burillo, S.; Apaolaza, I.; Francino, M.P.; Rufián-Henares, J.Á.; Planes, F.J. Prediction of Degradation Pathways of Phenolic Compounds in the Human Gut Microbiota through Enzyme Promiscuity Methods. *npj Systems Biology and Applications* 2022, *8*, 1–9.
42. Blasco, T.; Pérez-Burillo, S.; Balzerani, F.; Hinojosa-Nogueira, D.; Lerma-Aguilera, A.; Pastoriza, S.; Cendoya, X.; Rubio, Á.; Gosalbes, M.J.; Jiménez-Hernández, N. An Extended Reconstruction of Human Gut Microbiota Metabolism of Dietary Compounds. *Nature communications* 2021, *12*, 1–12.
43. Bailey, R.L. Overview of Dietary Assessment Methods for Measuring Intakes of Foods, Beverages, and Dietary Supplements in Research Studies. *Current Opinion in Biotechnology* 2021, *70*, 91–96.
44. Chapman, S.; Rawcliffe, A.; Smith, L.; Izard, R.; Roberts, J. Evaluation of the Current Methods Used for Assessing Dietary Intake in Military Research Settings: A Scoping Review. *BMJ Mil Health* 2021, *167*, 126–130.
45. Charrondiere, U.R.; Rittenschober, D.; Nowak, V.; Nicodemi, C.; Bruggeling, P.; Petracchi, C. Fao/Infodis e-Learning Course on Food Composition Data. *Food Chemistry* 2016, *193*, 6–11.
46. Slimani, N.; Deharveng, G.; Unwin, I.; Southgate, D.; Vignat, J.; Skeie, G.; Salvini, S.; Parpinel, M.; Møller, A.; Ireland, J. The EPIC Nutrient Database Project (ENDB): A First Attempt to Standardize Nutrient Databases across the 10 European Countries Participating in the EPIC Study. *European journal of clinical nutrition* 2007, *61*, 1037–1056.
47. Sierra-Ruelas, É.; Bernal-Orozco, M.F.; Macedo-Ojeda, G.; Márquez-Sandoval, Y.F.; Altamirano-Martínez, M.B.; Vizmanos, B. Validation of Semiquantitative FFQ Administered to Adults: A Systematic Review. *Public health nutrition* 2021, *24*, 3399–3418.
48. Hinojosa-Nogueira, D.; Romero-Molina, D.; Giménez-Asensio, M.J.; Gonzalez-Alzaga, B.; López-Flores, I.; Cueva, S.P. de la; Rufián-Henares, J.Á.; Hernández, A.F.; Lacasaña, M. Validity and Reproducibility of a Food Frequency Questionnaire to Assess Nutrients Intake of Pregnant Women in the South-East of Spain. *Nutrients* 2021, *13*, 3032.
49. Voortman, T.; Steegers-Theunissen, R.P.; Bergen, N.E.; Jaddoe, V.W.; Looman, C.W.; Kiefte-de Jong, J.C.; Schalekamp-Timmermans, S. Validation of a Semi-Quantitative Food-Frequency Questionnaire for Dutch Pregnant Women from the General Population Using the Method of Triads. *Nutrients* 2020, *12*, 1341.
50. de la Fuente-Arrillaga, C.; Ruiz, Z.V.; Bes-Rastrollo, M.; Sampson, L.; Martínez-González, M.A. Reproducibility of an FFQ Validated in Spain. *Public health nutrition* 2010, *13*, 1364–1372.
51. Mulligan, A.A.; Luben, R.N.; Bhaniani, A.; Parry-Smith, D.J.; O’Connor, L.; Khawaja, A.P.; Forouhi, N.G.; Khaw, K.-T. A New Tool for Converting Food Frequency Questionnaire Data into Nutrient and Food Group Values: FETA Research Methods and Availability. *BMJ open* 2014, *4*, e004503.
52. Vioque, J.; Navarrete-Muñoz, E.-M.; Gimenez-Monzó, D.; García-de-la-Hera, M.; Granado, F.; Young, I.S.; Ramón, R.; Ballester, F.; Murcia, M.; Rebagliato, M. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire among Pregnant Women in a Mediterranean Area. *Nutrition journal* 2013, *12*, 1–9.
53. Hodge, A.M.; Bassett, J.K.; Dugué, P.-A.; Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Milne, R.; English, D.R.; Giles, G.G. Dietary Inflammatory Index or Mediterranean Diet Score as Risk Factors for Total and Cardiovascular Mortality. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018, *28*, 461–469.
54. Shivappa, N.; Steck, S.E.; Hurley, T.G.; Hussey, J.R.; Hébert, J.R. Designing and Developing a Literature-Derived, Population-Based Dietary Inflammatory Index. *Public health nutrition* 2014, *17*, 1689–1696.
55. Tur, J.A.; Serra-Majem, L.; Romaguera, D.; Pons, A. Does the Diet of the Balearic Population, a Mediterranean Type Diet, Still Provide Adequate Antioxidant Nutrient Intakes? *European Journal of Nutrition* 2005, *44*, 204–213.
56. van Duynhoven, F.J.; Brouwer, J.G.; van Woudenberg, G.J.; Kampman, E.; Feskens, E.J. Comment on “Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions.” *Advances in Nutrition* 2020, *11*, 177–178.
57. Hernandez-Ruiz, A.; Garcia-Villanova, B.; Guerra-Hernandez, E.; Amiano, P.; Sanchez, M.-J.; Dorransoro, M.; Molina-Montes, E. Comparison of the Dietary Antioxidant Profiles of 21 a Priori Defined Mediterranean Diet Indexes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2018, *118*, 2254–2268.
58. Vasiloglou, M.F.; Christodoulidis, S.; Reber, E.; Stathopoulou, T.; Lu, Y.; Stanga, Z.; Mouggiakakou, S. Perspectives and Preferences of Adult Smartphone Users Regarding Nutrition and Diet Apps: Web-Based Survey Study. *JMIR mHealth and uHealth* 2021, *9*, e27885.

59. Villinger, K.; Wahl, D.R.; Boeing, H.; Schupp, H.T.; Renner, B. The Effectiveness of App-based Mobile Interventions on Nutrition Behaviours and Nutrition-related Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity reviews* 2019, *20*, 1465–1484.
60. Saqib, M.A.N.; Siddiqui, S.; Qasim, M.; Jamil, M.A.; Rafique, I.; Awan, U.A.; Ahmad, H.; Afzal, M.S. Effect of COVID-19 Lockdown on Patients with Chronic Diseases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2020, *14*, 1621–1623.
61. Teixeira, M.T.; Vitorino, R.S.; da Silva, J.H.; Raposo, L.M.; Aquino, L.A. de; Ribas, S.A. Eating Habits of Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic: The Impact of Social Isolation. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2021, *34*, 670–678.
62. Hinojosa-Nogueira, Daniel Elaboración y manipulación de formularios creados con Google Forms en el ámbito de la investigación. 2022, doi:10.5281/ZENODO.6419007.
63. Boulhosa, R.S.; Côrtes, D.M.; de M Cunha, C.; Oliveira, L.P.; Lyra, A.C.; de Jesus, R.P. Specific Nutrition Evaluation of Patients with Advanced Chronic Liver Disease: Development and Validation. *Nutrition in Clinical Practice* 2022.
64. Samudhrasri, S.; Premavathy, D. Educating the Student Population Regarding Nutrition for General Health. *International Journal of Early Childhood* 2022, *14*.
65. Conrad, J.; Koch, S.A.; Nöthlings, U. New Approaches in Assessing Food Intake in Epidemiology. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2018, *21*, 343–351.
66. Lyons, J.; Walton, J.; Flynn, A. Development of an Online Database of Typical Food Portion Sizes in Irish Population Groups. *Journal of nutritional science* 2013, *2*.
67. Bradley, J.; Rowland, M.K.; Matthews, J.N.; Adamson, A.J.; Spence, S. A Comparison of Food Portion Size Estimation Methods among 11–12 Year Olds: 3D Food Models vs an Online Tool Using Food Portion Photos (Intake24). *BMC nutrition* 2021, *7*, 1–10.
68. Villena-Esponera, M.P.; Moreno-Rojas, R.; Mateos-Marcos, S.; Salazar-Donoso, M.V.; Molina-Recio, G. Validación de Un Atlas Fotográfico de Porciones de Alimentos Diseñado Como Una Herramienta Para Estimar Visualmente Las Cantidades de Alimentos En Ecuador. *Nutrición Hospitalaria* 2019, *36*, 363–371.
69. Al Marzooqi, H.M.; Burke, S.J.; Al Ghazali, M.R.; Duffy, E.; Al Yousuf, M.H.S. The Development of a Food Atlas of Portion Sizes for the United Arab Emirates. *Journal of Food Composition and Analysis* 2015, *43*, 140–148.
70. Kapsokefalou, M.; Roe, M.; Turrini, A.; Costa, H.S.; Martinez-Victoria, E.; Marletta, L.; Berry, R.; Finglas, P. Food Composition at Present: New Challenges. *Nutrients* 2019, *11*, 1714.
71. Marconi, S.; Durazzo, A.; Camilli, E.; Lisciani, S.; Gabrielli, P.; Aguzzi, A.; Gambelli, L.; Lucarini, M.; Marletta, L. Food Composition Databases: Considerations about Complex Food Matrices. *Foods* 2018, *7*, 2.
72. Finglas, P.M.; Berry, R.; Astley, S. Assessing and Improving the Quality of Food Composition Databases for Nutrition and Health Applications in Europe: The Contribution of EuroFIR. *Advances in Nutrition* 2014, *5*, 608S-614S.
73. European Food Safety Authority (EFSA) *The Food Classification and Description System FoodEx 2 (Revision 2)*; Wiley Online Library, 2015;
74. Møller, A.; Ireland, J. LanguaL™ 2017 The LanguaL™ Thesaurus. 2015.
75. Day, K.; Kwok, A.; Evans, A.; Mata, F.; Verdejo-Garcia, A.; Hart, K.; Ward, L.C.; Truby, H. Comparison of a Bioelectrical Impedance Device against the Reference Method Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Anthropometry for the Evaluation of Body Composition in Adults. *Nutrients* 2018, *10*, 1469.
76. De Onis, M.; Habicht, J.-P. Anthropometric Reference Data for International Use: Recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 1996, *64*, 650–658.
77. Lourenção, L.F. de P.; Paula, N.C. de; Cardoso, M.A.; Santos, P.R.; Oliveira, I.R.C. de; Fonseca, F.L.A.; Veiga, G.L. da; Alves, B. da C.A.; Graciano, M.M. de C.; Pereira-Dourado, S.M. Biochemical Markers and Anthropometric Profile of Children Enrolled in Public Daycare Centers. *Jornal de Pediatria* 2022, *98*, 390–398.
78. Ferrie, S.; Tsang, E. Monitoring Nutrition in Critical Illness: What Can We Use? *Nutrition in Clinical Practice* 2018, *33*, 133–146.
79. Talari, G.; Cummins, E.; McNamara, C.; O'Brien, J. State of the Art Review of Big Data and Web-Based Decision Support Systems (DSS) for Food Safety Risk Assessment with Respect to Climate Change. *Trends in Food Science & Technology* 2021.

80. Ioannidou, S.; Cascio, C.; Gilseman, M.B. European Food Safety Authority Open Access Tools to Estimate Dietary Exposure to Food Chemicals. *Environment International* 2021, *149*, 106357.
81. Kovarich, Simona; Ciacci, Andrea; Baldin, Rossella; Roncaglioni, Alessandra; Mostrag, Aleksandra; Tarkhov, Aleksey; Carnesecchi, Edoardo; Gibin, Davide; Di Piazza, Giulio; Pasinato, Luca; et al. OpenFoodTox: EFSA's Chemical Hazards Database 2022.
82. World Health Organization Tracking Contaminants in Food. 2012.
83. Wishart, D.; Arndt, D.; Pon, A.; Sajed, T.; Guo, A.C.; Djoumbou, Y.; Knox, C.; Wilson, M.; Liang, Y.; Grant, J. T3DB: The Toxic Exposome Database. *Nucleic acids research* 2015, *43*, D928–D934.
84. TUD - AGE Database Available online: <https://lemchem.file3.wcms.tu-dresden.de/> (accessed on 14 August 2022).
85. Bari, M.L.; Yeasmin, S. Foodborne Diseases and Responsible Agents. In *Food Safety and Preservation*; Elsevier, 2018; pp. 195–229.
86. Cotterill, J.; Chaudhry, M.; Matthews, W.; Watkins, R. In Silico Assessment of Toxicity of Heat-Generated Food Contaminants. *Food and chemical toxicology* 2008, *46*, 1905–1918.
87. Tsagkaris, A.S.; Nelis, J.L.; Ross, G.; Jafari, S.; Guercetti, J.; Kopper, K.; Zhao, Y.; Rafferty, K.; Salvador, J.P.; Migliorelli, D. Critical Assessment of Recent Trends Related to Screening and Confirmatory Analytical Methods for Selected Food Contaminants and Allergens. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2019, *121*, 115688.
88. Vandermeersch, G.; Lourenço, H.M.; Alvarez-Muñoz, D.; Cunha, S.; Diogène, J.; Cano-Sancho, G.; Sloth, J.J.; Kwadijk, C.; Barcelo, D.; Allegaert, W. Environmental Contaminants of Emerging Concern in Seafood—European Database on Contaminant Levels. *Environmental Research* 2015, *143*, 29–45.
89. Chan-Hon-Tong, A.; Charles, M.-A.; Forhan, A.; Heude, B.; Sirot, V. Exposure to Food Contaminants during Pregnancy. *Science of the Total Environment* 2013, *458*, 27–35.
90. Mielech, A.; Puścion-Jakubik, A.; Socha, K. Assessment of the Risk of Contamination of Food for Infants and Toddlers. *Nutrients* 2021, *13*, 2358.
91. Hulin, M.; Bemrah, N.; Nougadère, A.; Volatier, J.; Sirot, V.; Leblanc, J. Assessment of Infant Exposure to Food Chemicals: The French Total Diet Study Design. *Food Additives & Contaminants: Part a* 2014, *31*, 1226–1239.
92. Delgado-Andrade, C.; Morales, F.J.; Seiquer, I.; Navarro, M.P. Maillard Reaction Products Profile and Intake from Spanish Typical Dishes. *Food Research International* 2010, *43*, 1304–1311.
93. Mesías, M.; Sáez-Escudero, L.; Morales, F.J.; Delgado-Andrade, C. Occurrence of Furosine and Hydroxymethylfurfural in Breakfast Cereals. Evolution of the Spanish Market from 2006 to 2018. *Foods* 2019, *8*, 158.
94. Capuano, E.; Fogliano, V. Acrylamide and 5-Hydroxymethylfurfural (HMF): A Review on Metabolism, Toxicity, Occurrence in Food and Mitigation Strategies. *LWT-food science and technology* 2011, *44*, 793–810.
95. Rufián-Henares, J.A.; Morales, F.J. Functional Properties of Melanoidins: In Vitro Antioxidant, Antimicrobial and Antihypertensive Activities. *Food Research International* 2007, *40*, 995–1002.
96. Sirot, V.; Rivièrè, G.; Leconte, S.; Vin, K.; Traore, T.; Jean, J.; Carne, G.; Gorecki, S.; Veyrand, B.; Marchand, P. French Infant Total Diet Study: Dietary Exposure to Heat-Induced Compounds (Acrylamide, Furan and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) and Associated Health Risks. *Food and Chemical Toxicology* 2019, *130*, 308–316.
97. Anese, M.; Manzocco, L.; Calligaris, S.; Nicoli, M.C. Industrially Applicable Strategies for Mitigating Acrylamide, Furan, and 5-Hydroxymethylfurfural in Food. *Journal of agricultural and food chemistry* 2013, *61*, 10209–10214.
98. Delgado-Andrade, C.; Seiquer, I.; Navarro, M.P.; Morales, F.J. Maillard Reaction Indicators in Diets Usually Consumed by Adolescent Population. *Molecular nutrition & food research* 2007, *51*, 341–351.
99. Förster, A.; Kühne, Y.; Henle, T.O. Studies on Absorption and Elimination of Dietary Maillard Reaction Products. *Annals of the new york academy of sciences* 2005, *1043*, 474–481.
100. Yang, C.; Zhang, S.; Shi, R.; Yu, J.; Li, S.; Tao, G.; Tsao, R.; Zhang, J.; Zhang, L. LC-MS/MS for Simultaneous Detection and Quantification of Amadori Compounds in Tomato Products and Dry Foods and Factors Affecting the Formation and Antioxidant Activities. *Journal of food science* 2020, *85*, 1007–1017.
101. Li, H.; Yu, S. Review of Pentosidine and Pyrraline in Food and Chemical Models: Formation, Potential Risks and Determination. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2018, *98*, 3225–3233.



102. Przygodzka, M.; Zieliński, H.; Ciesarová, Z.; Kukurová, K.; Lamparski, G. Study on Sensory Quality, Antioxidant Properties, and Maillard Reaction Products Formation in Rye-Buckwheat Cakes Enhanced with Selected Spices. *Journal of Chemistry* 2015, 2015.
103. Li, H.; Yang, H.; Li, P.; Li, M.; Yao, Q.; Min, L.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zheng, N. Maillard Reaction Products with Furan Ring, like Furosine, Cause Kidney Injury through Triggering Ferroptosis Pathway. *Food chemistry* 2020, 319, 126368.
104. Hamlet, C.G.; Asuncion, L.; Liang, L. Survey of Acrylamide and Furan in UK Retail Products: Summary Report for Samples Purchased between November 2011 and Dec 2013. *Food Standards Agency C* 2014, 30, 1–74.
105. Rannou, C.; Laroque, D.; Renault, E.; Prost, C.; Sérot, T. Mitigation Strategies of Acrylamide, Furans, Heterocyclic Amines and Browning during the Maillard Reaction in Foods. *Food Research International* 2016, 90, 154–176.
106. Mesías, M.; Guerra-Hernández, E.; García-Villanova, B. Estimation of Exposure to Furan in the Spanish Population. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2012, 63, 16–22.
107. Sijia, W.; Enting, W.; Yuan, Y. Detection of Furan Levels in Select Chinese Foods by Solid Phase Microextraction–Gas Chromatography/Mass Spectrometry Method and Dietary Exposure Estimation of Furan in the Chinese Population. *Food and chemical toxicology* 2014, 64, 34–40.
108. Kwon, K.; Jo, C.-H.; Choi, J.-D. Korea Total Diet Study-Based Risk Assessment on Contaminants Formed During Manufacture, Preparation and Storage of Food. *Journal of Food Hygiene and Safety* 2021, 36, 213–219.
109. Seok, Y.-J.; Her, J.-Y.; Kim, Y.-G.; Kim, M.Y.; Jeong, S.Y.; Kim, M.K.; Lee, J.; Kim, C.; Yoon, H.-J.; Lee, K.-G. Furan in Thermally Processed Foods—a Review. *Toxicological Research* 2015, 31, 241–253.
110. Hinojosa-Nogueira, D.; Pérez-Burillo, S.; Rufián-Henares, J.Á.; de la Cueva, S.P. Characterization of Rums Sold in Spain through Their Absorption Spectra, Furans, Phenolic Compounds and Total Antioxidant Capacity. *Food chemistry* 2020, 323, 126829.
111. Shapla, U.M.; Solayman, M.; Alam, N.; Khalil, M.; Gan, S.H. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) Levels in Honey and Other Food Products: Effects on Bees and Human Health. *Chemistry Central Journal* 2018, 12, 1–18.
112. Arribas-Lorenzo, G.; Morales, F.J. Estimation of Dietary Intake of 5-Hydroxymethylfurfural and Related Substances from Coffee to Spanish Population. *Food and Chemical Toxicology* 2010, 48, 644–649.
113. Abraham, K.; Gürtler, R.; Berg, K.; Heinemeyer, G.; Lampen, A.; Appel, K.E. Toxicology and Risk Assessment of 5-Hydroxymethylfurfural in Food. *Molecular nutrition & food research* 2011, 55, 667–678.
114. Wang, C.; Liu, Z.; Hu, T.; Li, Y.; Liu, R.; Zhang, J.; He, H. Potential Neurotoxicity of 5-Hydroxymethylfurfural and Its Oligomers: Widespread Substances in Carbohydrate-Containing Foods. *Food & function* 2020, 11, 4216–4223.
115. Pastoriza de la Cueva, S.; Álvarez, J.; Végvári, Á.; Montilla-Gómez, J.; Cruz-López, O.; Delgado-Andrade, C.; Rufián-Henares, J.A. Relationship between HMF Intake and SMF Formation in Vivo: An Animal and Human Study. *Molecular nutrition & food research* 2017, 61, 1600773.
116. Rufián-Henares, J.; De la Cueva, S. Assessment of Hydroxymethylfurfural Intake in the Spanish Diet. *Food Additives and Contaminants* 2008, 25, 1306–1312.
117. Guo, J.; Yu, D.; Lv, N.; Bai, R.; Xu, C.; Chen, G.; Cao, W. Relationships between Acrylamide and Glycidamide Hemoglobin Adduct Levels and Allergy-Related Outcomes in General US Population, NHANES 2005–2006. *Environmental Pollution* 2017, 225, 506–513.
118. Bermudo, E.; Moyano, E.; Puignou, L.; Galceran, M. Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry for the Analysis of Acrylamide in Typical Spanish Products. *Talanta* 2008, 76, 389–394.
119. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) Scientific Opinion on Acrylamide in Food. *Efsa Journal* 2015, 13, 4104.
120. Food Safety Commission of Japan Acrylamide in Foods Generated through Heating. *Food Safety* 2016, 4, 74–88, doi:10.14252/foodsafetyfscj.2016013s.
121. Nagata, C.; Konishi, K.; Wada, K.; Tamura, T.; Goto, Y.; Koda, S.; Mizuta, F.; Nishizawa, S.; Sukigara, E.; Watanabe, K. Associations of Acrylamide Intake with Urinary Sex Hormone Levels among Preschool-Age Japanese Children. *American journal of epidemiology* 2018, 187, 75–81.

122. Duarte-Salles, T.; Von Stedingk, H.; Granum, B.; Gützkow, K.B.; Rydberg, P.; Törnqvist, M.; Mendez, M.A.; Brunborg, G.; Brantsæter, A.L.; Meltzer, H.M. Dietary Acrylamide Intake during Pregnancy and Fetal Growth—Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environmental Health Perspectives* 2013, *121*, 374–379.
123. Kadawathagedara, M.; Tong, A.C.H.; Heude, B.; Forhan, A.; Charles, M.-A.; Sirot, V.; Botton, J.; Eden Mother-Child Cohort Study Group Dietary Acrylamide Intake during Pregnancy and Anthropometry at Birth in the French EDEN Mother-Child Cohort Study. *Environmental research* 2016, *149*, 189–196.
124. Kadawathagedara, M.; Botton, J.; de Lauzon-Guillain, B.; Meltzer, H.M.; Alexander, J.; Brantsaeter, A.L.; Haugen, M.; Papadopoulou, E. Dietary Acrylamide Intake during Pregnancy and Postnatal Growth and Obesity: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environment international* 2018, *113*, 325–334.
125. Kumar, J.; Das, S.; Teoh, S.L. Dietary Acrylamide and the Risks of Developing Cancer: Facts to Ponder. *Frontiers in nutrition* 2018, *5*, 14.
126. Timmermann, C.A.G.; Mølck, S.S.; Kadawathagedara, M.; Bjerregaard, A.A.; Törnqvist, M.; Brantsaeter, A.L.; Pedersen, M. A Review of Dietary Intake of Acrylamide in Humans. *Toxics* 2021, *9*, 155.
127. *Reglamento (UE) 2017/2158 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2017, por el que se establecen medidas de mitigación y niveles de referencia para reducir la presencia de acrilamida en los alimentos (Texto pertinente a efectos del EEE. )*; 2017; Vol. 304;
128. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición Available online: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/campanyas/acrilamida.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/campanyas/acrilamida.htm) (accessed on 11 October 2022).
129. Joint, F.; WHO Expert Committee on Food Additives; World Health Organization *Safety Evaluation of Certain Contaminants in Food: Prepared by the Seventy-Second Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*; World Health Organization, 2011; ISBN 92-4-166063-5.
130. Hellwig, M.; Kühn, L.; Henle, T. Individual Maillard Reaction Products as Indicators of Heat Treatment of Pasta—A Survey of Commercial Products. *Journal of Food Composition and Analysis* 2018, *72*, 83–92.
131. Scheijen, J.L.; Clevers, E.; Engelen, L.; Dagnelie, P.C.; Brouns, F.; Stehouwer, C.D.; Schalkwijk, C.G. Analysis of Advanced Glycation Endproducts in Selected Food Items by Ultra-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry: Presentation of a Dietary AGE Database. *Food chemistry* 2016, *190*, 1145–1150.
132. Hellwig, M.; Henle, T. Quantification of the Maillard Reaction Product 6-(2-Formyl-1-Pyrrolyl)-l-Norleucine (Formyl-line) in Food. *European Food Research and Technology* 2012, *235*, 99–106.
133. Drwal, E.; Rak, A.; Gregoraszczyk, E.L. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)—Action on Placental Function and Health Risks in Future Life of Newborns. *Toxicology* 2019, *411*, 133–142.
134. European Food Safety Authority (EFSA) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food-Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA journal* 2008, *6*, 724.
135. Martorell, I.; Perelló, G.; Martí-Cid, R.; Castell, V.; Llobet, J.M.; Domingo, J.L. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) in Foods and Estimated PAH Intake by the Population of Catalonia, Spain: Temporal Trend. *Environment international* 2010, *36*, 424–432.
136. Polachova, A.; Gramblícka, T.; Parizek, O.; Sram, R.J.; Stupak, M.; Hajslova, J.; Pulkrabova, J. Estimation of Human Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) Based on the Dietary and Outdoor Atmospheric Monitoring in the Czech Republic. *Environmental research* 2020, *182*, 108977.
137. Lamichhane, D.K.; Leem, J.-H.; Kim, H.-C.; Lee, J.-Y.; Park, M.-S.; Jung, D.-Y.; Ko, J.K.; Ha, M.; Kim, Y.; Hong, Y.-C. Impact of Prenatal Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Maternal Diet on Birth Outcomes: A Birth Cohort Study in Korea. *Public Health Nutrition* 2016, *19*, 2562–2571.
138. Ekhtor, O.C.; Udowelle, N.A.; Igbiri, S.; Asomugha, R.N.; Frazzoli, C.; Orisakwe, O.E. Street Foods Exacerbate Effects of the Environmental Burden of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Nigeria. *Environmental Science and Pollution Research* 2018, *25*, 5529–5538.
139. Lou, X.-Y.; Wu, P.-R.; Guo, Y. Urinary Metabolites of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Pregnant Women and Their Association with a Biomarker of Oxidative Stress. *Environmental Science and Pollution Research* 2019, *26*, 27281–27290.

140. Zhao, N.; Wu, W.; Cui, S.; Li, H.; Feng, Y.; Guo, L.; Zhang, Y.; Wang, S. Effects of Benzo [a] Pyrene-DNA Adducts, Dietary Vitamins, Folate, and Carotene Intakes on Preterm Birth: A Nested Case-Control Study from the Birth Cohort in China. *Environmental Health* 2022, *21*, 1–10.
141. Duarte-Salles, T.; Mendez, M.A.; Meltzer, H.M.; Alexander, J.; Haugen, M. Dietary Benzo (a) Pyrene Intake during Pregnancy and Birth Weight: Associations Modified by Vitamin C Intakes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environment international* 2013, *60*, 217–223.
142. Domingo, J.L.; Nadal, M. Human Dietary Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Review of the Scientific Literature. *Food and Chemical Toxicology* 2015, *86*, 144–153.
143. Blekkenhorst, L.C.; Prince, R.L.; Ward, N.C.; Croft, K.D.; Lewis, J.R.; Devine, A.; Shinde, S.; Woodman, R.J.; Hodgson, J.M.; Bondonno, C.P. Development of a Reference Database for Assessing Dietary Nitrate in Vegetables. *Molecular nutrition & food research* 2017, *61*, 1600982.
144. Kalaycıoğlu, Z.; Erim, F.B. Nitrate and Nitrites in Foods: Worldwide Regional Distribution in View of Their Risks and Benefits. *Journal of agricultural and food chemistry* 2019, *67*, 7205–7222.
145. Karwowska, M.; Kononiuk, A. Nitrates/Nitrites in Food—Risk for Nitrosative Stress and Benefits. *Antioxidants* 2020, *9*, 241.
146. Boletín Oficial del Estado Real Decreto 140/2003, de 7 de Febrero, Por El Que Se Establecen Los Criterios Sanitarios de La Calidad Del Agua de Consumo Humano. *BOE* 2003, *45*, 7228–7245.
147. Zhong, L.; Blekkenhorst, L.C.; Bondonno, N.P.; Sim, M.; Woodman, R.J.; Croft, K.D.; Lewis, J.R.; Hodgson, J.M.; Bondonno, C.P. A Food Composition Database for Assessing Nitrate Intake from Plant-Based Foods. *Food Chemistry* 2022, 133411.
148. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Mortensen, A.; Aguilar, F.; Crebelli, R.; Di Domenico, A.; Dusemund, B.; Frutos, M.J.; Galtier, P.; Gott, D.; Gundert-Remy, U. Re-evaluation of Sodium Nitrate (E 251) and Potassium Nitrate (E 252) as Food Additives. *Efsa journal* 2017, *15*, e04787.
149. Ma, L.; Hu, L.; Feng, X.; Wang, S. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging and disease* 2018, *9*, 938.
150. Ward, M.H.; Jones, R.R.; Brender, J.D.; De Kok, T.M.; Weyer, P.J.; Nolan, B.T.; Villanueva, C.M.; Van Breda, S.G. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. *International journal of environmental research and public health* 2018, *15*, 1557.
151. Keller, R.M.; Beaver, L.; Prater, M.C.; Hord, N.G. Dietary Nitrate and Nitrite Concentrations in Food Patterns and Dietary Supplements. *Nutrition Today* 2020, *55*, 218–226.
152. Bahadoran, Z.; Mirmiran, P.; Azizi, F.; Ghasemi, A. Nitrate-Rich Dietary Supplementation during Pregnancy: The Pros and Cons. *Pregnancy Hypertension* 2018, *11*, 44–46.
153. Pysz, K.; Leszczyńska, T.; Bieżanowska-Kopeć, R.; Kopeć, A. Chemical Assessment of Lead, Cadmium, Nitrate, and Nitrite Intakes with Daily Diets of Children and Adolescents from Orphanages in Krakow, Poland. *Environmental Science and Pollution Research* 2016, *23*, 25200–25209.
154. De Batlle, J.; Mendez, M.; Romieu, I.; Balcells, E.; Benet, M.; Donaire-Gonzalez, D.; Ferrer, J.J.; Orozco-Levi, M.; Antó, J.M.; Garcia-Aymerich, J. Cured Meat Consumption Increases Risk of Readmission in COPD Patients. *European Respiratory Journal* 2012, *40*, 555–560.
155. Wilson, B.G.; Bahna, S.L. Adverse Reactions to Food Additives. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005, *95*, 499–507.
156. Espejo-Herrera, N.; Gràcia-Lavedan, E.; Boldo, E.; Aragonés, N.; Pérez-Gómez, B.; Pollán, M.; Molina, A.J.; Fernández, T.; Martín, V.; La Vecchia, C. Colorectal Cancer Risk and Nitrate Exposure through Drinking Water and Diet. *International journal of cancer* 2016, *139*, 334–346.
157. Zhong, L.; Liu, A.H.; Blekkenhorst, L.C.; Bondonno, N.P.; Sim, M.; Woodman, R.J.; Croft, K.D.; Lewis, J.R.; Hodgson, J.M.; Bondonno, C.P. Development of a Food Composition Database for Assessing Nitrate and Nitrite Intake from Animal-based Foods. *Molecular Nutrition & Food Research* 2022, *66*, 2100272.
158. Thomas, R.; Thresher, A.; Ponting, D.J. Utilisation of Parametric Methods to Improve Percentile-Based Estimates for the Carcinogenic Potency of Nitrosamines. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2021, *121*, 104875.
159. Jakszyn, P.; Agudo, A.; Ibáñez, R.; García-Closas, R.; Pera, G.; Amiano, P.; González, C.A. Development of a Food Database of Nitrosamines, Heterocyclic Amines, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of nutrition* 2004, *134*, 2011–2014.
160. Moazeni, M.; Heidari, Z.; Golipour, S.; Ghaisari, L.; Sillanpää, M.; Ebrahimi, A. Dietary Intake and Health Risk Assessment of Nitrate, Nitrite, and Nitrosamines: A Bayesian Analysis and Monte Carlo Simulation. *Environmental Science and Pollution Research* 2020, *27*, 45568–45580.

161. Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L. Polyphenols: Food Sources and Bioavailability. *The American journal of clinical nutrition* 2004, *79*, 727–747.
162. Santangelo, C.; Vari, R.; Scazzocchio, B.; Filesì, C.; Masella, R. Management of Reproduction and Pregnancy Complications in Maternal Obesity: Which Role for Dietary Polyphenols? *Biofactors* 2014, *40*, 79–102.
163. Sinha, M.; Sachan, D.K.; Bhattacharya, R.; Singh, P.; Parthasarathi, R. ToxDP2 Database: Toxicity Prediction of Dietary Polyphenols. *Food Chemistry* 2022, *370*, 131350.
164. Leri, M.; Scuto, M.; Ontario, M.L.; Calabrese, V.; Calabrese, E.J.; Bucciantini, M.; Stefani, M. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International journal of molecular sciences* 2020, *21*, 1250.
165. Adebooye, O.C.; Alashi, A.M.; Aluko, R.E. A Brief Review on Emerging Trends in Global Polyphenol Research. *J Food Biochem* 2018, *42*, e12519, doi:10.1111/jfbc.12519.
166. Scalbert, A.; Manach, C.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L. Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical reviews in food science and nutrition* 2005, *45*, 287–306.
167. Delgado, A.M.; Issaoui, M.; Chammem, N. Analysis of Main and Healthy Phenolic Compounds in Foods. *Journal of AOAC International* 2019, *102*, 1356–1364.
168. Web of Science Available online: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search> (accessed on 28 August 2022).
169. Hinojosa-Nogueira, D.; Pérez-Burillo, S.; de la Cueva, S.P.; Rufián-Henares, J.Á. Green and White Teas as Health-Promoting Foods. *Food & Function* 2021, *12*, 3799–3819.
170. Neveu, V.; Perez-Jiménez, J.; Vos, F.; Crespy, V.; du Chaffaut, L.; Mennen, L.; Knox, C.; Eisner, R.; Cruz, J.; Wishart, D. Phenol-Explorer: An Online Comprehensive Database on Polyphenol Contents in Foods. *Database* 2010, *2010*.
171. Rothwell, J.A.; Urpi-Sarda, M.; Boto-Ordonez, M.; Knox, C.; Llorach, R.; Eisner, R.; Cruz, J.; Neveu, V.; Wishart, D.; Manach, C. Phenol-Explorer 2.0: A Major Update of the Phenol-Explorer Database Integrating Data on Polyphenol Metabolism and Pharmacokinetics in Humans and Experimental Animals. *Database* 2012, *2012*.
172. Rothwell, J.A.; Perez-Jimenez, J.; Neveu, V.; Medina-Rejon, A.; M'hiri, N.; García-Lobato, P.; Manach, C.; Knox, C.; Eisner, R.; Wishart, D.S. Phenol-Explorer 3.0: A Major Update of the Phenol-Explorer Database to Incorporate Data on the Effects of Food Processing on Polyphenol Content. *Database* 2013, *2013*.
173. Ly, C.; Yockell-Lelievre, J.; Ferraro, Z.M.; Arnason, J.T.; Ferrier, J.; Gruslin, A. The Effects of Dietary Polyphenols on Reproductive Health and Early Development. *Human reproduction update* 2015, *21*, 228–248.
174. Rothwell, J.A.; Urpi-Sarda, M.; Boto-Ordoñez, M.; Llorach, R.; Farran-Codina, A.; Barupal, D.K.; Neveu, V.; Manach, C.; Andres-Lacueva, C.; Scalbert, A. Systematic Analysis of the Polyphenol Metabolome Using the Phenol-Explorer Database. *Molecular nutrition & food research* 2016, *60*, 203–211.
175. Tresserra-Rimbau, A.; Lamuela-Raventos, R.M.; Moreno, J.J. Polyphenols, Food and Pharma. Current Knowledge and Directions for Future Research. *Biochemical Pharmacology* 2018, *156*, 186–195.
176. Cereceres-Aragón, A.; Rodrigo-García, J.; Álvarez-Parrilla, E.; Rodríguez-Tadeo, A. Ingestión de Compuestos Fenólicos En Población Adulta Mayor. *Nutrición Hospitalaria* 2019, *36*, 470–478.
177. Pinto, P.; Santos, C.N. Worldwide (Poly) Phenol Intake: Assessment Methods and Identified Gaps. *European Journal of Nutrition* 2017, *56*, 1393–1408.
178. Lafarga, T.; Villaró, S.; Bobo, G.; Simó, J.; Aguiló-Aguayo, I. Bioaccessibility and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Cooked Pulses. *International journal of food science & technology* 2019, *54*, 1816–1823.
179. Spencer, J.P.; Abd El Mohsen, M.M.; Minihane, A.-M.; Mathers, J.C. Biomarkers of the Intake of Dietary Polyphenols: Strengths, Limitations and Application in Nutrition Research. *British Journal of Nutrition* 2008, *99*, 12–22.
180. Manach, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A.; Rémésy, C. Bioavailability and Bioefficacy of Polyphenols in Humans. I. Review of 97 Bioavailability Studies. *The American journal of clinical nutrition* 2005, *81*, 230S–242S.
181. Gowd, V.; Karim, N.; Shishir, M.R.I.; Xie, L.; Chen, W. Dietary Polyphenols to Combat the Metabolic Diseases via Altering Gut Microbiota. *Trends in Food Science & Technology* 2019, *93*, 81–93.
182. Saura-Calixto, F.; Serrano, J.; Goñi, I. Intake and Bioaccessibility of Total Polyphenols in a Whole Diet. *Food Chemistry* 2007, *101*, 492–501.

183. Hinojosa-Nogueira, D.; Muros, J.; Rufian-Henares, J.A.; Pastoriza, S. New Method to Estimate Total Polyphenol Excretion: Comparison of Fast Blue BB versus Folin–Ciocalteu Performance in Urine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017, *65*, 4216–4222.
184. Hoge, A.; Guillaume, M.; Albert, A.; Tabart, J.; Dardenne, N.; Donneau, A.-F.; Kevers, C.; Defraigne, J.-O.; Pincemail, J. Validation of a Food Frequency Questionnaire Assessing Dietary Polyphenol Exposure Using the Method of Triads. *Free Radical Biology and Medicine* 2019, *130*, 189–195.
185. Navajas-Porras, B.; Pérez-Burillo, S.; Valverde-Moya, Á.J.; Hinojosa-Nogueira, D.; Pastoriza, S.; Rufián-Henares, J.Á. Effect of Cooking Methods on the Antioxidant Capacity of Plant Foods Submitted to in Vitro Digestion–Fermentation. *Antioxidants* 2020, *9*, 1312.
186. Aali, Y.; Ebrahimi, S.; Shiraseb, F.; Mirzaei, K. The Association between Dietary Polyphenol Intake and Cardiometabolic Factors in Overweight and Obese Women: A Cross-Sectional Study. *BMC endocrine disorders* 2022, *22*, 1–9.
187. Condezo-Hoyos, L.; Gazi, C.; Pérez-Jiménez, J. Design of Polyphenol-Rich Diets in Clinical Trials: A Systematic Review. *Food Research International* 2021, *149*, 110655.
188. Del Bo', C.; Bernardi, S.; Marino, M.; Porrini, M.; Tucci, M.; Guglielmetti, S.; Cherubini, A.; Carrieri, B.; Kirkup, B.; Kroon, P. Systematic Review on Polyphenol Intake and Health Outcomes: Is There Sufficient Evidence to Define a Health-Promoting Polyphenol-Rich Dietary Pattern? *Nutrients* 2019, *11*, 1355.
189. Huang, Q.; Braffett, B.H.; Simmens, S.J.; Young, H.A.; Ogden, C.L. Dietary Polyphenol Intake in US Adults and 10-Year Trends: 2007-2016. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2020, *120*, 1821–1833.
190. Rosli, H.; Kee, Y.; Shahar, S. Dietary Polyphenol Intake Associated with Adiposity Indices among Adults from Low to Medium Socioeconomic Status in a Suburban Area of Kuala Lumpur: A Preliminary Findings. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS* 2019, *26*, 67.
191. Sohrab, G.; Ebrahimof, S.; Hosseinpour-Niazi, S.; Yuzbashian, E.; Mirmiran, P.; Azizi, F. Association of Dietary Intakes of Total Polyphenol and Its Subclasses with the Risk of Metabolic Syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2018, *16*, 274–281.
192. Taguchi, C.; Kishimoto, Y.; Fukushima, Y.; Kondo, K. Validation of Food-Frequency Questionnaires for Polyphenol Intake in Japanese Adults. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2021, *67*, 72–75.
193. Xu, Y.; Le Sayec, M.; Roberts, C.; Hein, S.; Rodriguez-Mateos, A.; Gibson, R. Dietary Assessment Methods to Estimate (Poly) Phenol Intake in Epidemiological Studies: A Systematic Review. *Advances in Nutrition* 2021, *12*, 1781–1801.
194. Yahya, H.M.; Day, A.; Lawton, C.; Myrissa, K.; Croden, F.; Dye, L.; Williamson, G. Dietary Intake of 20 Polyphenol Subclasses in a Cohort of UK Women. *European journal of nutrition* 2016, *55*, 1839–1847.
195. Zamora-Ros, R.; Cayssials, V.; Jenab, M.; Rothwell, J.A.; Fedirko, V.; Aleksandrova, K.; Tjønneland, A.; Kyrø, C.; Overvad, K.; Boutron-Ruault, M.-C. Dietary Intake of Total Polyphenol and Polyphenol Classes and the Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *European journal of epidemiology* 2018, *33*, 1063–1075.
196. Bhagwat, S.; Haytowitz, D.B.; Holden, J.M. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.0. *Maryland: US Department of Agriculture* 2008, *15*.
197. Haytowitz, D.; Wu, X.; Bhagwat, S. USDA Database for the Proanthocyanidin Content of Selected Foods Release 2.1. *US Department of Agriculture, Agricultural Service. Nutrient Data Laboratory Home Page: Retrieved from <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata/flav> (accessed on 19 May 2019)* 2018, 1–46.
198. Haytowitz, D.B.; Wu, X.; Bhagwat, S. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.3. *US Department of Agriculture* 2018, *173*.
199. Mori, N.; Sawada, N.; Ishihara, J.; Kotemori, A.; Takachi, R.; Murai, U.; Kobori, M.; Tsugane, S. Validity of a Food Frequency Questionnaire for the Estimation of Total Polyphenol Intake Estimates and Its Major Food Sources in the Japanese Population: The JPHC FFQ Validation Study. *Journal of nutritional science* 2021, *10*.
200. Kopeć, A.; Cieślík, E.; Leszczyńska, T.; Filipiak-Florkiewicz, A.; Wielgos, B.; Piątkowska, E.; Bodzich, A.; Grzych-Tuleja, E. Assessment of Polyphenols, Beta-Carotene, and Vitamin C Intake with Daily Diets by Primary School Children. *Ecology of food and nutrition* 2013, *52*, 21–33.

201. Taguchi, C.; Fukushima, Y.; Kishimoto, Y.; Suzuki-Sugihara, N.; Saita, E.; Takahashi, Y.; Kondo, K. Estimated Dietary Polyphenol Intake and Major Food and Beverage Sources among Elderly Japanese. *Nutrients* 2015, *7*, 10269–10281.
202. Watanabe, T. Food Composition Tables of Japan and the Nutrient Table/Database. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2015, *61*, S25–S27.
203. Khẩn, N.C. Bảng Thành Phần Thực Phẩm Việt Nam. 2007.
204. Longvah, T.; Ananta, I.; Bhaskarachary, K.; Venkaiah, K.; Longvah, T. *Indian Food Composition Tables*; National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research Hyderabad, 2017; ISBN 93-5267-677-7.
205. Nielsen, C.W. Fødevaredatabanken August 2019. *DTU: Lyngby, Denmark* 2019.
206. Park, S.-H.; Kim, S.-N.; Lee, S.H.; Choe, J.-S.; Choi, Y. Development of 9th Revision Korean Food Composition Table and Its Major Changes. *Korean Journal of Community Nutrition* 2018, *23*, 352–365.
207. TBCA - Comparação Alimentar. Available online: [http://www.tbca.net.br/base-dados/comparacao\\_alimentarr.php](http://www.tbca.net.br/base-dados/comparacao_alimentarr.php) (accessed on 26 August 2022).
208. Yang, Y.; Wang, G.; Pan, X. China Food Composition. *Peking University Medical Press, Beijing* 2009, *42*, 795–799.
209. Charrondière, U.; Rittenschober, D.; Grande, F.; Nowak, V.; Stadlmayr, B. FAO/INFOODS Analytical Food Composition Database Version 2.0-AnFood2. 0 [Internet]. 2017 [Cited 2022 Sep 2]. 2022.
210. Charrondière, U.R.; Stadlmayr, B.; Rittenschober, D.; Mouille, B.; Nilsson, E.; Medhammar, E.; Olango, T.; Eisenwagen, S.; Persijn, D.; Ebanks, K. FAO/INFOODS Food Composition Database for Biodiversity. *Food chemistry* 2013, *140*, 408–412.
211. Plumb, J.; Pigat, S.; Bompola, F.; Cushen, M.; Pinchen, H.; Nørby, E.; Astley, S.; Lyons, J.; Kiely, M.; Finglas, P. Ebasis (Bioactive Substances in Food Information Systems) and Bioactive Intakes: Major Updates of the Bioactive Compound Composition and Beneficial Bioeffects Database and the Development of a Probabilistic Model to Assess Intakes in Europe. *Nutrients* 2017, *9*, 320.
212. FooDB Available online: <https://foodb.ca/> (accessed on 26 August 2022).
213. Knaze, V.; Rothwell, J.A.; Zamora-Ros, R.; Moskal, A.; Kyrø, C.; Jakszyn, P.; Skeie, G.; Weiderpass, E.; Santucci de Magistris, M.; Agnoli, C. A New Food-Composition Database for 437 Polyphenols in 19,899 Raw and Prepared Foods Used to Estimate Polyphenol Intakes in Adults from 10 European Countries. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018, *108*, 517–524.
214. Lanuza, F.; Bondonno, N.P.; Zamora-Ros, R.; Rostgaard-Hansen, A.L.; Tjønneland, A.; Landberg, R.; Halkjær, J.; Andres-Lacueva, C. Comparison of Flavonoid Intake Assessment Methods Using USDA and Phenol Explorer Databases: Subcohort Diet, Cancer and Health-Next Generations—MAX Study. *Frontiers in Nutrition* 2022, *9*.
215. Probst, Y.; Guan, V.; Kent, K. A Systematic Review of Food Composition Tools Used for Determining Dietary Polyphenol Intake in Estimated Intake Studies. *Food chemistry* 2018, *238*, 146–152.
216. Castro-Barquero, S.; Lamuela-Raventós, R.M.; Doménech, M.; Estruch, R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients* 2018, *10*, 1523.
217. Zamora-Ros, R.; Knaze, V.; Rothwell, J.A.; Hémon, B.; Moskal, A.; Overvad, K.; Tjønneland, A.; Kyrø, C.; Fagherazzi, G.; Boutron-Ruault, M.-C. Dietary Polyphenol Intake in Europe: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *European journal of nutrition* 2016, *55*, 1359–1375.
218. Taguchi, C.; Kishimoto, Y.; Fukushima, Y.; Saita, E.; Tanaka, M.; Takahashi, Y.; Masuda, Y.; Goda, T.; Kondo, K. Dietary Polyphenol Intake Estimated by 7-Day Dietary Records among Japanese Male Workers: Evaluation of the within-and between-Individual Variation. *Journal of nutritional science and vitaminology* 2017, *63*, 180–185.
219. Martín, M.A.; Goya, L.; de Pascual-Teresa, S. Effect of Cocoa and Cocoa Products on Cognitive Performance in Young Adults. *Nutrients* 2020, *12*, 3691.
220. Nascimento-Souza, M.A.; de Paiva, P.G.; Pérez-Jiménez, J.; do Carmo Castro Franceschini, S.; Ribeiro, A.Q. Estimated Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Elderly of Viçosa, Brazil: A Population-Based Study. *European journal of nutrition* 2018, *57*, 617–627.

221. Ovaskainen, M.-L.; Torronen, R.; Koponen, J.M.; Sinkko, H.; Hellstrom, J.; Reinivuo, H.; Mattila, P. Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in Finnish Adults. *The Journal of Nutrition* 2008, *138*, 562–566.
222. Wisnuwardani, R.W.; De Henauw, S.; Androustos, O.; Forsner, M.; Gottrand, F.; Huybrechts, I.; Knaze, V.; Kersting, M.; Le Donne, C.; Marcos, A. Estimated Dietary Intake of Polyphenols in European Adolescents: The HELENA Study. *European journal of nutrition* 2019, *58*, 2345–2363.
223. Gutierrez-Diaz, I.; Fernandez-Navarro, T.; Salazar, N.; Bartolome, B.; Moreno-Arribas, M.V.; de Andres-Galiana, E.J.; Fernández-Martínez, J.L.; de Los Reyes-Gavilán, C.G.; Gueimonde, M.; Gonzalez, S. Adherence to a Mediterranean Diet Influences the Fecal Metabolic Profile of Microbial-Derived Phenolics in a Spanish Cohort of Middle-Age and Older People. *Journal of agricultural and food chemistry* 2017, *65*, 586–595.
224. Tresserra-Rimbau, A.; Rimm, E.B.; Medina-Remón, A.; Martínez-González, M.A.; López-Sabater, M.C.; Covas, M.I.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Gómez-Gracia, E.; Lapetra, J. Polyphenol Intake and Mortality Risk: A Re-Analysis of the PREDIMED Trial. *BMC medicine* 2014, *12*, 1–11.
225. Pinto, P.; Cardoso, S.; Pimpao, R.C.; Tavares, L.; Ferreira, R.B.; Santos, C.N. Daily Polyphenol Intake from Fresh Fruits in Portugal: Contribution from Berry Fruits. *International journal of food sciences and nutrition* 2013, *64*, 1022–1029.
226. Londoño, C.; Cayssials, V.; De Villasante, I.; Crous-Bou, M.; Scalbert, A.; Weiderpass, E.; Agudo, A.; Tjønneland, A.; Olsen, A.; Overvad, K. Polyphenol Intake and Epithelial Ovarian Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (Epic) Study. *Antioxidants* 2021, *10*, 1249.
227. Tresserra-Rimbau, A.; Castro-Barquero, S.; Becerra-Tomás, N.; Babio, N.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Fitó, M.; Romaguera, D.; Vioque, J.; Alonso-Gomez, A.M. Adopting a High-Polyphenolic Diet Is Associated with an Improved Glucose Profile: Prospective Analysis within the PREDIMED-Plus Trial. *Antioxidants* 2022, *11*, 316.
228. Shahar, S.; Lin, C.H.; Haron, H. Development and Validation of Food Frequency Questionnaire (FFQ) for Estimation of the Dietary Polyphenol Intake among Elderly Individuals in Klang Valley. *JSKM* 2014, *12*, 33–39.
229. Vian, I.; Zielinsky, P.; Zilio, A.M.; Mello, A.; Lazzeri, B.; Oliveira, A.; Lampert, K.V.; Piccoli, A.; Nicoloso, L.H.; Bubols, G.B. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire for Consumption of Polyphenol-rich Foods in Pregnant Women. *Maternal & Child Nutrition* 2015, *11*, 511–524.
230. Zamora-Ros, R.; Biessy, C.; Rothwell, J.A.; Monge, A.; Lajous, M.; Scalbert, A.; López-Ridaura, R.; Romieu, I. Dietary Polyphenol Intake and Their Major Food Sources in the Mexican Teachers' Cohort. *British Journal of Nutrition* 2018, *120*, 353–360.
231. Gao, Q.; Zhong, C.; Zhou, X.; Chen, R.; Xiong, T.; Hong, M.; Li, Q.; Kong, M.; Xiong, G.; Han, W. Inverse Association of Total Polyphenols and Flavonoids Intake and the Intake from Fruits with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Clinical Nutrition* 2021, *40*, 550–559.
232. Garcia-Contreras, C.; Vazquez-Gomez, M.; Barbero, A.; Pesantez, J.L.; Zinellu, A.; Berlinguer, F.; Gonzalez-Añover, P.; Gonzalez, J.; Encinas, T.; Torres-Rovira, L. Polyphenols and IUGR Pregnancies: Effects of Maternal Hydroxytyrosol Supplementation on Placental Gene Expression and Fetal Antioxidant Status, DNA-Methylation and Phenotype. *International journal of molecular sciences* 2019, *20*, 1187.
233. Ziauddeen, N.; Rosi, A.; Del Rio, D.; Amoutzopoulos, B.; Nicholson, S.; Page, P.; Scazzina, F.; Brighenti, F.; Ray, S.; Mena, P. Dietary Intake of (Poly) Phenols in Children and Adults: Cross-Sectional Analysis of UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme (2008–2014). *European Journal of Nutrition* 2019, *58*, 3183–3198.
234. VOSviewer Available online: <https://www.vosviewer.com/> (accessed on 30 August 2022).
235. Cory, H.; Passarelli, S.; Szeto, J.; Tamez, M.; Mattei, J. The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in nutrition* 2018, *5*, 87.
236. Hahn, M.; Baierle, M.; Charão, M.F.; Bubols, G.B.; Gravina, F.S.; Zielinsky, P.; Arbo, M.D.; Cristina Garcia, S. Polyphenol-Rich Food General and on Pregnancy Effects: A Review. *Drug and chemical toxicology* 2017, *40*, 368–374.

237. Coletro, H.N.; Bressan, J.; Diniz, A.P.; Hermsdorff, H.H.M.; Pimenta, A.M.; Meireles, A.L.; Mendonca, R. de D.; Carraro, J.C.C. Total Polyphenol Intake, Polyphenol Subtypes, and Prevalence of Hypertension in the CUME Cohort. *Journal of the American College of Nutrition* 2021, 1–12.
238. Matsuyama, T.; Tanaka, Y.; Kamimaki, I.; Nagao, T.; Tokimitsu, I. Catechin Safely Improved Higher Levels of Fatness, Blood Pressure, and Cholesterol in Children. *Obesity* 2008, 16, 1338–1348.
239. Fike, L.T.; Munro, H.; Yu, D.; Dai, Q.; Shrubsole, M.J. Dietary Polyphenols and the Risk of Colorectal Cancer in the Prospective Southern Community Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2022, 115, 1155–1165.
240. Serra, D.; Almeida, L.M.; Dinis, T.C. Polyphenols as Food Bioactive Compounds in the Context of Autism Spectrum Disorders: A Critical Mini-Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019, 102, 290–298.
241. Goni, L.; Fernández-Matarrubia, M.; Romanos-Nanclares, A.; Razquin, C.; Ruiz-Canela, M.; Martínez-González, M.Á.; Toledo, E. Polyphenol Intake and Cognitive Decline in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *British Journal of Nutrition* 2021, 126, 43–52.
242. Zhao, L.; Sun, Q.-Y.; Ge, Z.-J. Potential Role of Tea Extract in Oocyte Development. *Food & Function* 2021, 12, 10311–10323.
243. Alonso, C.; Rubio, L.; Touriño, S.; Martí, M.; Barba, C.; Fernández-Campos, F.; Coderch, L.; Parra, J.L. Antioxidative Effects and Percutaneous Absorption of Five Polyphenols. *Free Radical Biology and Medicine* 2014, 75, 149–155.
244. Godos, J.; Rapisarda, G.; Marventano, S.; Galvano, F.; Mistretta, A.; Grosso, G. Association between Polyphenol Intake and Adherence to the Mediterranean Diet in Sicily, Southern Italy. *NFS journal* 2017, 8, 1–7.
245. Navarrete-Muñoz, E.M.; Valera-Gran, D.; Garcia-de-la-Hera, M.; Gonzalez-Palacios, S.; Riaño, I.; Murcia, M.; Lertxundi, A.; Guxens, M.; Tardón, A.; Amiano, P. High Doses of Folic Acid in the Periconceptual Period and Risk of Low Weight for Gestational Age at Birth in a Population Based Cohort Study. *European journal of nutrition* 2019, 58, 241–251.
246. Zielinsky, P.; Piccoli Jr, A.L.; Vian, I.; Zílio, A.M.; Naujorks, A.A.; Nicoloso, L.H.; Barbisan, C.W.; Busato, S.; Lopes, M.; Klein, C. Maternal Restriction of Polyphenols and Fetal Ductal Dynamics in Normal Pregnancy: An Open Clinical Trial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013, 101, 217–225.
247. Korkina, L.G.; Pastore, S.; De Luca, C.; Kostyuk, V.A. Metabolism of Plant Polyphenols in the Skin: Beneficial versus Deleterious Effects. *Current Drug Metabolism* 2008, 9, 710–729.
248. Granato, D.; Mocan, A.; Câmara, J.S. Is a Higher Ingestion of Phenolic Compounds the Best Dietary Strategy? A Scientific Opinion on the Deleterious Effects of Polyphenols in Vivo. *Trends in food science & technology* 2020, 98, 162–166.
249. Costa, V.; Carriço, A.; Valente, F. Constricción Prematura Del Ductus Arterioso: Consecuencias Del Consumo Excesivo de Té Negro y de Hierbas. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2013, 56, 144–146.
250. Finn-Sell, S.L.; Cottrell, E.C.; Greenwood, S.L.; Dilworth, M.R.; Cowley, E.J.; Sibley, C.P.; Wareing, M. Pomegranate Juice Supplementation Alters Utero-Placental Vascular Function and Fetal Growth in the ENOS<sup>-/-</sup> Mouse Model of Fetal Growth Restriction. *Frontiers in Physiology* 2018, 9, 1145.
251. Pedra, S.R.; Zielinsky, P.; Binotto, C.N.; Martins, C.N.; Fonseca, E.S.V.B. da; Guimarães, I.C.B.; Corrêa, I.V. da S.; Pedrosa, K.L.M.; Lopes, L.M.; Nicoloso, L.H.S. Brazilian Fetal Cardiology Guidelines-2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2019, 112, 600–648.
252. Tanaka, M.; Miyakoshi, K.; Yamada, M.; Kadohira, I.; Minegishi, K.; Yoshimura, Y. Functional Foods for the Fetus? *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica* 2011, 90, 1172–1173.
253. Zielinsky, P.; Manica, J.; Piccoli Jr, A.; Areias, J.; Nicoloso, L.; Menezes, H.; Frajndlich, R.; Busato, A.; Petracco, R.; Hagemann, L. OP18. 03: Experimental Study of the Role of Maternal Consumption of Green Tea, Mate Tea and Grape Juice on Fetal Ductal Constriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2007, 30, 515–515.
254. Zielinsky, P.; Piccoli, A.L.; Manica, J.L.L.; Nicoloso, L.H.S. New Insights on Fetal Ductal Constriction: Role of Maternal Ingestion of Polyphenol-Rich Foods. *Expert review of cardiovascular therapy* 2010, 8, 291–298.
255. Zielinsky, P.; Piccoli, A.; Manica, J.; Nicoloso, L.; Vian, I.; Bender, L.; Pizzato, P.; Pizzato, M.; Swarowsky, F.; Barbisan, C. Reversal of Fetal Ductal Constriction after Maternal Restriction of Polyphenol-Rich Foods: An Open Clinical Trial. *Journal of Perinatology* 2012, 32, 574–579.
256. Zielinsky, P.; Martignoni, F.V.; Vian, I. Deleterious Effects of Maternal Ingestion of Cocoa upon Fetal Ductus Arteriosus in Late Pregnancy. *Frontiers in Pharmacology* 2014, 5, 281.



257. Zielinsky, P.; Busato, S. Prenatal Effects of Maternal Consumption of Polyphenol-rich Foods in Late Pregnancy upon Fetal Ductus Arteriosus. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2013, *99*, 256–274.
258. Sridharan, S.; Archer, N.; Manning, N. Premature Constriction of the Fetal Ductus Arteriosus Following the Maternal Consumption of Camomile Herbal Tea. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, *34*, 358–359, doi:10.1002/uog.6453.
259. Charrondiere, U.R.; Rittenschober, D.; Nowak, V.; Stadlmayr, B.; Wijesinha-Bettoni, R.; Haytowitz, D. Improving Food Composition Data Quality: Three New FAO/INFOODS Guidelines on Conversions, Data Evaluation and Food Matching. *Food chemistry* 2016, *193*, 75–81.
260. Klensin, J.C.; Feskanich, D.; Lin, V.; Truswell, A.S.; Southgate, D.A. *Identification of Food Components for INFOODS Data Interchange*; United Nations University Tokyo, 1989; ISBN 92-808-0734-X.
261. Bognár, A. *Tables on Weight Yield of Food and Retention Factors of Food Constituents for the Calculation of Nutrient Composition of Cooked Foods (Dishes)*; BFE Karlsruhe, Germany, 2002;
262. Westenbrink, S.; Oseredczuk, M.; Castanheira, I.; Roe, M. Food Composition Databases: The EuroFIR Approach to Develop Tools to Assure the Quality of the Data Compilation Process. *Food chemistry* 2009, *113*, 759–767.
263. Cressey, P.; Thomson, B.; Ashworth, M.; Grounds, P.; McGill, E. Acrylamide in New Zealand Food and Updated Exposure Assessment. *Ministry of Agriculture and Forestry: Wellington, New Zealand* 2012.
264. European Food Safety Authority Update on Furan Levels in Food from Monitoring Years 2004–2010 and Exposure Assessment. *EFSA Journal* 2011, *9*, 2347.
265. Griesenbeck, J.S.; Steck, M.D.; Huber, J.C.; Sharkey, J.R.; Rene, A.A.; Brender, J.D. Development of Estimates of Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines for Use with the Short Willet Food Frequency Questionnaire. *Nutrition journal* 2009, *8*, 1–9.
266. Hord, N.G.; Tang, Y.; Bryan, N.S. Food Sources of Nitrates and Nitrites: The Physiologic Context for Potential Health Benefits. *The American journal of clinical nutrition* 2009, *90*, 1–10.
267. Veyrand, B.; Sirot, V.; Durand, S.; Pollono, C.; Marchand, P.; Dervilly-Pinel, G.; Tard, A.; Leblanc, J.-C.; Le Bizec, B. Human Dietary Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Results of the Second French Total Diet Study. *Environment international* 2013, *54*, 11–17.
268. Hinojosa-Nogueira, D.; Pérez-Burillo, S.; García-Rincón, I.; Rufián-Henares, J.A.; Pastoriza, S. A Useful and Simple Tool to Evaluate and Compare the Intake of Total Dietary Polyphenols in Different Populations. *Public health nutrition* 2021, *24*, 3818–3824.
269. Hinojosa-Nogueira, Daniel; Pérez-Burillo, Sergio; García-Rincón, Inés; Rufián-Henares, José A.; Pastoriza, Silvia Una herramienta útil y sencilla para evaluar y comparar la ingesta de polifenoles totales de la dieta. 2021, doi:10.5281/ZENODO.5745406.
270. Carbajal, A.; Sánchez-Muniz, F.; García-Arias, M.; García-Fernández, M. Guía de Prácticas. *Nutrición y dietética. MT García-Arias, MC García-Fernández (Eds). Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales. Universidad de León* 2003, 1–130.
271. Roig-Vila, R.; Flores Lueg, C.; Álvarez Teruel, J.D.; Blasco Mira, J.E.; Guarinos Navarro, I.; Lledó Carreres, A.; López Meneses, E.; Lorenzo, G.; Martínez-Almira, M.M.; Mengual Andrés, S. Características de Los Ambientes de Aprendizaje Online Para Una Práctica Docente de Calidad. Indicadores de Evaluación. 2013.
272. Marqués, M.; Moleres, A.; Rendo-Urteaga, T.; Gómez-Martínez, S.; Zapatera, B.; Romero, P.; Miguel-Etayo, P. de; Campoy, C.; Martínez, J.A.; Azcona-San-Julian, M.C. Design of the Nutritional Therapy for Overweight and Obese Spanish Adolescents Conducted by Registered Dieticians: The EVASYON Study. 2012.
273. Notario-Barandiaran, L.; Freire, C.; García-de-la-Hera, M.; Compañ-Gabucio, L.M.; Torres-Collado, L.; González-Palacios, S.; Mundo, A.; Molina, M.; Fernández, M.F.; Vioque, J. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire for Dietary Assessment in Adolescents in a Self-Reported Way. *Nutrients* 2020, *12*, 2081.
274. Vioque, J.; Gimenez-Monzo, D.; Navarrete-Muñoz, E.M.; Garcia-de-la-Hera, M.; Gonzalez-Palacios, S.; Rebagliato, M.; Ballester, F.; Murcia, M.; Iñiguez, C.; Granado, F. Reproducibility and Validity of a Food Frequency Questionnaire Designed to Assess Diet in Children Aged 4-5 Years. *PLoS one* 2016, *11*, e0167338.

275. Martin-Moreno, J.M.; Boyle, P.; Gorgojo, L.; Maisonneuve, P.; Fernandez-Rodriguez, J.C.; Salvini, S.; Willett, W.C. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993, *22*, 512–519, doi:10.1093/ije/22.3.512.
276. Fernández-Ballart, J.D.; Piñol, J.L.; Zazpe, I.; Corella, D.; Carrasco, P.; Toledo, E.; Perez-Bauer, M.; Martínez-González, M.Á.; Salas-Salvadó, J.; Martín-Moreno, J.M. Relative Validity of a Semi-Quantitative Food-Frequency Questionnaire in an Elderly Mediterranean Population of Spain. *British journal of nutrition* 2010, *103*, 1808–1816.
277. Kotemori, A.; Ishihara, J.; Nakadate, M.; Sawada, N.; Iwasaki, M.; Sobue, T.; Tsugane, S. Validity of a Self-Administered Food Frequency Questionnaire for the Estimation of Acrylamide Intake in the Japanese Population: The JPHC FFQ Validation Study. *Journal of epidemiology* 2018, *28*, 482–487.
278. Chatzi, L.; Mendez, M.; Garcia, R.; Roumeliotaki, T.; Ibarluzea, J.; Tardón, A.; Amiano, P.; Lertxundi, A.; Iniguez, C.; Vioque, J. Mediterranean Diet Adherence during Pregnancy and Fetal Growth: INMA (Spain) and RHEA (Greece) Mother–Child Cohort Studies. *British Journal of Nutrition* 2012, *107*, 135–145.
279. Serra-Majem, L.; Ribas, L.; Ngo, J.; Ortega, R.M.; García, A.; Pérez-Rodrigo, C.; Aranceta, J. Food, Youth and the Mediterranean Diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in Children and Adolescents. *Public health nutrition* 2004, *7*, 931–935.
280. Verónica, G.-V. *i-Diet un innovador y sencillo software para la elaboración y estimación de dietas personalizadas*; Zenodo, 2022;
281. Willett, W. *Nutritional Epidemiology*; Oxford university press, 2012; ISBN 0-19-024084-9.
282. Bland, J.M.; Altman, D. Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement. *The lancet* 1986, *327*, 307–310.
283. European Parliament and Council Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation). *Off J Eur Union* 2016, *119*, 1–88.
284. General Assembly of the World Medical Association World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *The Journal of the American College of Dentists* 2014, *81*, 14–18.
285. World Health Organization *Physical Status: The Use of and Interpretation of Anthropometry, Report of a WHO Expert Committee*; World Health Organization, 1995; ISBN 92-4-120854-6.
286. González González, N.L.; González Dávila, E.; García Hernández, J.A.; Cabrera Morales, F.; Padrón, E.; Domenech, E. Construcción de un modelo de cálculo y registro del percentil de peso neonatal. *Anales de Pediatría* 2014, *80*, 81–88, doi:10.1016/j.angepedi.2013.05.027.
287. Carrascosa, A.; Yeste, D.; Copil, A.; Almar, J.; Salcedo, S.; Gussinyé, M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d’Hebron (Barcelona) (1997–2002). *Anales de Pediatría* 2004, *60*, 406–416, doi:10.1016/S1695-4033(04)78299-5.
288. Joint, F.; WHO, G. Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome, 17-24 October 2001. 2004.
289. Muros, J.J.; Knox, E.; Hinojosa-Nogueira, D.; Rufián-Henares, J.Á.; Zabala, M. Profiles for Identifying Problematic Dietary Habits in a Sample of Recreational Spanish Cyclists and Triathletes. *Scientific Reports* 2021, *11*, 1–10.
290. Finglas, P.; Roe, M.; Pinchen, H.; Astley, S. The Contribution of Food Composition Resources to Nutrition Science Methodology. *Nutr Bull* 2017, *42*, 198–206, doi:10.1111/nbu.12274.
291. Uusitalo, U.; Kronberg-Kippilä, C.; Aronsson, C.A.; Schakel, S.; Schoen, S.; Mattisson, I.; Reinivuo, H.; Silvis, K.; Sichert-Hellert, W.; Stevens, M. Food Composition Database Harmonization for Between-Country Comparisons of Nutrient Data in the TEDDY Study. *Journal of food composition and analysis* 2011, *24*, 494–505.
292. Eftimov, T.; Korošec, P.; Koroušić Seljak, B. StandFood: Standardization of Foods Using a Semi-Automatic System for Classifying and Describing Foods According to FoodEx2. *Nutrients* 2017, *9*, 542.
293. Ispirova, G.; Eftimov, T.; Korošec, P.; Koroušić Seljak, B. MIGHT: Statistical Methodology for Missing-Data Imputation in Food Composition Databases. *Applied Sciences* 2019, *9*, 4111.
294. Reinivuo, H.; Bell, S.; Ovaskainen, M.-L. Harmonisation of Recipe Calculation Procedures in European Food Composition Databases. *Journal of Food Composition and Analysis* 2009, *22*, 410–413.

295. Ocké, M.C.; Westenbrink, S.; van Rossum, C.T.; Temme, E.H.; van der Vossen-Wijmenga, W.; Verkaik-Kloosterman, J. The Essential Role of Food Composition Databases for Public Health Nutrition—Experiences from the Netherlands. *Journal of Food Composition and Analysis* 2021, *101*, 103967.
296. Food Composition Data | EFSA Available online: <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/food-composition-data> (accessed on 21 September 2022).
297. Hsu, J.; Arcot, J.; Lee, N.A. Nitrate and Nitrite Quantification from Cured Meat and Vegetables and Their Estimated Dietary Intake in Australians. *Food Chemistry* 2009, *115*, 334–339.
298. Mariotti, M.S.; Toledo, C.; Hevia, K.; Gomez, J.P.; Fromberg, A.; Granby, K.; Rosowski, J.; Castillo, O.; Pedreschi, F. Are Chileans Exposed to Dietary Furan? *Food Additives & Contaminants: Part A* 2013, *30*, 1715–1721.
299. Santonicola, S.; Mercogliano, R. Occurrence and Production of Furan in Commercial Foods. *Italian Journal of Food Science* 2016, *28*, 155.
300. Carnauba, R.A.; Hassimotto, N.M.; Lajolo, F.M. Estimated Dietary Polyphenol Intake and Major Food Sources of the Brazilian Population. *British Journal of Nutrition* 2021, *126*, 441–448.
301. Grosso, G.; Stepaniak, U.; Topor-Mądry, R.; Szafraniec, K.; Pająk, A. Estimated Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in the Polish Arm of the HAPIEE Study. *Nutrition* 2014, *30*, 1398–1403.
302. Navajas-Porras, B.; Pérez-Burillo, S.; Valverde-Moya, Á.; Hinojosa-Nogueira, D.; Pastoriza, S.; Rufián-Henares, J.Á. Effect of Cooking Methods on the Antioxidant Capacity of Foods of Animal Origin Submitted to in Vitro Digestion-Fermentation. *Antioxidants* 2021, *10*, 445.
303. Husøy, T.; Haugen, M.; Murkovic, M.; Jöbstl, D.; Stølen, L.; Bjellaas, T.; Rønningborg, C.; Glatt, H.; Alexander, J. Dietary Exposure to 5-Hydroxymethylfurfural from Norwegian Food and Correlations with Urine Metabolites of Short-Term Exposure. *Food and Chemical Toxicology* 2008, *46*, 3697–3702.
304. Bahadoran, Z.; Ghasemi, A.; Mirmiran, P.; Mehrabi, Y.; Azizi, F.; Hadaegh, F. Estimation and Validation of Dietary Nitrate and Nitrite Intake in Iranian Population. *Iranian journal of public health* 2019, *48*, 162.
305. Vahedian-Shahroodi, M.; Tehrani, H.; Robat-Sarpooshi, D.; GHolian–Aval, M.; Jafari, A.; Alizadeh-Siuki, H. The Impact of Health Education on Nutritional Behaviors in Female Students: An Application of Health Belief Model. *International Journal of Health Promotion and Education* 2021, *59*, 70–82.
306. Almansour, F.D.; Allafi, A.R.; Al-Haifi, A.R. Impact of Nutritional Knowledge on Dietary Behaviors of Students in Kuwait University. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 2020, *91*.
307. Siregar, N.; Harahap, N.S.; Sinaga, R.N.; Affandi, A. The Effect of Nutrition Knowledge on Nutritional Status in Sport Science Students.; IOP Publishing, 2020; Vol. 1462, p. 012018.
308. Falco, G.; Domingo, J.L.; Llobet, J.M.; Teixido, A.; Casas, C.; Müller, L. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Foods: Human Exposure through the Diet in Catalonia, Spain. *Journal of food protection* 2003, *66*, 2325–2331.
309. Pounis, G.; Di Castelnuovo, A.; Bonaccio, M.; Costanzo, S.; Persichillo, M.; Krogh, V.; Donati, M.B.; De Gaetano, G.; Iacoviello, L. Flavonoid and Lignan Intake in a Mediterranean Population: Proposal for a Holistic Approach in Polyphenol Dietary Analysis, the Moli-Sani Study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016, *70*, 338–345.
310. Opara, E.I.; Chohan, M. Culinary Herbs and Spices: Their Bioactive Properties, the Contribution of Polyphenols and the Challenges in Deducing Their True Health Benefits. *International journal of molecular sciences* 2014, *15*, 19183–19202.
311. Madani, Z.; Javardi, M.S.M.; Karandish, M.; Movahedi, A. Promoting and Updating Food Frequency Questionnaire Tool to Measure Food Consumption and Nutrient Intake Analysis. *International Journal of Preventive Medicine* 2021, *12*.
312. Perez-Jimenez, J.; Fezeu, L.; Touvier, M.; Arnault, N.; Manach, C.; Hercberg, S.; Galan, P.; Scalbert, A. Dietary Intake of 337 Polyphenols in French Adults. *The American journal of clinical nutrition* 2011, *93*, 1220–1228.
313. Béjar, L.M. Weekend–Weekday Differences in Adherence to the Mediterranean Diet among Spanish University Students. *Nutrients* 2022, *14*, 2811.

314. Gontijo, C.A.; Balieiro, L.C.T.; Teixeira, G.P.; Fahmy, W.M.; Crispim, C.A.; de Paiva Maia, Y.C. Effects of Timing of Food Intake on Eating Patterns, Diet Quality and Weight Gain during Pregnancy. *British Journal of Nutrition* 2020, *123*, 922–933.
315. Rossi, M.C.; Bassett, M.N.; Samman, N.C. Dietary Nutritional Profile and Phenolic Compounds Consumption in School Children of Highlands of Argentine Northwest. *Food chemistry* 2018, *238*, 111–116.
316. Amiot, M.-J.; Latgé, C.; Plumey, L.; Raynal, S. Intake Estimation of Phytochemicals in a French Well-Balanced Diet. *Nutrients* 2021, *13*, 3628.
317. Berezovikova, I.; Denisova, D. Dietary Polyphenol Intake and Socioeconomic Status in Adult Russian/Siberian Population. *European Journal of Public Health* 2019, *29*, ckz186-287.
318. Visvanathan, R.; Williamson, G. Effect of Citrus Fruit and Juice Consumption on Risk of Developing Type 2 Diabetes: Evidence on Polyphenols from Epidemiological and Intervention Studies. *Trends in Food Science & Technology* 2021, *115*, 133–146.
319. Hill, E.B.; Kennedy, A.J.; Roberts, K.M.; Riedl, K.M.; Grainger, E.M.; Clinton, S.K. Considerations for Use of the Phenol-Explorer Database to Estimate Dietary (Poly) Phenol Intake. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2021, *121*, 833–834.
320. Tresserra-Rimbau, A.; Medina-Remón, A.; Pérez-Jiménez, J.; Martínez-González, M.; Covas, M.I.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Gómez-Gracia, E.; Lapetra, J.; Arós, F. Dietary Intake and Major Food Sources of Polyphenols in a Spanish Population at High Cardiovascular Risk: The PREDIMED Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2013, *23*, 953–959.
321. Vilarnau, C.; Stracker, D.M.; Funtikov, A.; da Silva, R.; Estruch, R.; Bach-Faig, A. Worldwide Adherence to Mediterranean Diet between 1960 and 2011. *European journal of clinical nutrition* 2019, *72*, 83–91.
322. Hutchins-Wiese, H.L.; Bales, C.W.; Starr, K.N.P. Mediterranean Diet Scoring Systems: Understanding the Evolution and Applications for Mediterranean and Non-Mediterranean Countries. *British Journal of Nutrition* 2021, 1–22.
323. Grosso, G.; Galvano, F. Mediterranean Diet Adherence in Children and Adolescents in Southern European Countries. *NFS journal* 2016, *3*, 13–19.
324. Idelson, P.I.; Scalfi, L.; Valerio, G. Adherence to the Mediterranean Diet in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2017, *27*, 283–299.
325. Kapolou, A.; Karantonis, H.C.; Rigopoulos, N.; Koutelidakis, A.E. Association of Mean Daily Polyphenols Intake with Mediterranean Diet Adherence and Anthropometric Indices in Healthy Greek Adults: A Retrospective Study. *Applied Sciences* 2021, *11*, 4664.
326. Radwan, H.; Hashim, M.; Hasan, H.; Abbas, N.; Obaid, R.R.S.; Al Ghazal, H.; Naja, F. Adherence to the Mediterranean Diet during Pregnancy Is Associated with Lower Odds of Excessive Gestational Weight Gain and Postpartum Weight Retention: Results of the Mother-Infant Study Cohort. *British Journal of Nutrition* 2021, 1–12.
327. de Freitas, N.P.A.; Carvalho, T.R.; Gonçalves, C.C.R.A.; da Silva, P.H.A.; de Melo Romão, L.G.; Kwak-Kim, J.; Cavalcante, M.B. The Dietary Inflammatory Index as a Predictor of Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Reproductive Immunology* 2022, 103651.
328. de Lauzon-Guillain, B.; Gaudernau, F.; Camier, A.; DAVISSE-PATURET, C.; Lioret, S.; Nicklaus, S.; Charles, M.-A.; Kesse-Guyot, E. Characteristics Associated with Feeding Organic Foods during Complementary Feeding: The Nationwide Étude Longitudinale Française Depuis l'Enfance (ELFE) Birth Cohort. *British Journal of Nutrition* 2021, *126*, 1215–1224.
329. Torjusen, H.; Brantsæter, A.L.; Haugen, M.; Alexander, J.; Bakketeig, L.S.; Lieblein, G.; Stigum, H.; Næs, T.; Swartz, J.; Holmboe-Ottesen, G. Reduced Risk of Pre-Eclampsia with Organic Vegetable Consumption: Results from the Prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ open* 2014, *4*, e006143.
330. Simões-Wüst, A.P.; Moltó-Puigmartí, C.; Jansen, E.H.; van Dongen, M.C.; Dagnelie, P.C.; Thijs, C. Organic Food Consumption during Pregnancy and Its Association with Health-Related Characteristics: The KOALA Birth Cohort Study. *Public Health Nutrition* 2017, *20*, 2145–2156.
331. Hurtado-Barroso, S.; Tresserra-Rimbau, A.; Vallverdú-Queralt, A.; Lamuela-Raventós, R.M. Organic Food and the Impact on Human Health. *Critical reviews in food science and nutrition* 2019, *59*, 704–714.
332. Silva, C.A.; Santos, I. da S.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Crivellenti, L.C.; Sartorelli, D.S. The Role of Food Processing in the Inflammatory Potential of Diet during Pregnancy. *Revista de saude publica* 2019, *53*.

333. Lecorguillé, M.; Teo, S.; Phillips, C.M. Maternal Dietary Quality and Dietary Inflammation Associations with Offspring Growth, Placental Development, and DNA Methylation. *Nutrients* 2021, *13*, 3130.
334. Hébert, J.R.; Shivappa, N.; Wirth, M.D.; Hussey, J.R.; Hurley, T.G. Reply to FJB van Duijnhoven et Al. *Advances in Nutrition* 2020, *11*, 179–180.