

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**Consumo de frutas y verduras y mortalidad por todas las causas,
enfermedad cardiovascular y cáncer en una población mediterránea
española.**

AUTOR: DANIEL POLANCO FAJARDO
TUTORES: JESUS VIOQUE LÓPEZ y LAURA TORRES COLLADO.

Departamento: Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

Área: Medicina preventiva y Salud Pública.

Curso académico: 2024-2025

Convocatoria: Junio

ÍNDICE:

Resumen	3
Introducción	5
Hipótesis	7
Material y métodos	8
Descripción del estudio	8
Variables de estudio	8
Análisis estadístico	10
Resultados	11
Discusión	15
Conclusiones	19
Bibliografía	19



Resumen

Antecedentes/objetivos.

La ingesta elevada de frutas y verduras se ha vinculado de forma inversa con la mortalidad total, cardiovascular y por cáncer, aunque la consistencia de estas asociaciones varía según la población y el estudio. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular (ECV) y cáncer en una población adulta española.

Metodología.

El consumo de frutas y verduras fue evaluado en 1567 participantes de 20 años o más del Estudio de Nutrición de Valencia en España mediante cuestionarios validados de frecuencia alimentaria. Durante un período de seguimiento de 18 años, 317 fallecieron, 115 debido a ECV y 82 por cáncer. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para estimar los cocientes de riesgos instantáneos (HR) ajustados y los intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %).

Resultados.

El consumo de frutas y verduras se asocia a un menor riesgo de muerte por todas las causas y ECV. El grupo que consumió más frutas y verduras presentó un 23% menos de riesgo de muerte por todas las causas (HR: 0,87; IC95 %: 0,66–1,15) y un 29 % menos por muerte cardiovascular (HR: 0,71; IC95 %: 0,45–1,11) frente al grupo de menor consumo en los modelos ajustados a factores sociodemográficos y del estilo de vida. Las asociaciones entre el consumo de frutas y verduras y cáncer fueron menos precisas (HR: 0,82; IC 95 %: 0,45–1,48).

Conclusiones

Este estudio sugiere que un consumo elevado de frutas y verduras tiene cierto efecto protector frente la mortalidad por todas la todas las causas y cardiovascular.

Palabras clave.

Mortalidad; Cáncer; Cardiovascular; Frutas; Verduras

Abstract:**Introduction.**

High fruit and vegetable intake has been inversely associated with total, cardiovascular, and cancer mortality, although the strength of these associations varies by population and study. Our objective was to evaluate the association between fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease (CVD), and cancer in an adult spanish population.

Methodology.

Fruit and vegetable intake was assessed in 1,567 participants aged 20 years or older from the Valencia Nutrition Study in Spain using validated food frequency questionnaires. During an 18-year follow-up period, 317 participants died, 115 due to CVD and 82 due to cancer. Cox regression models were used to estimate adjusted hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (95%CI)

Results.

Higher fruit and vegetable consumption was associated with a lower risk of all-cause and CVD mortality. After adjusting for sociodemographic and lifestyle factors, participants in the highest intake group had a 23% lower risk of all-cause mortality (HR: 0.87; 95% CI: 0.66–1.15) and a 29% lower risk of CVD mortality (HR: 0.71; 95% CI: 0.45–1.11) compared with those in the lowest group. Associations with cancer mortality were less precise (HR: 0.82; 95% CI: 0.45–1.48).

Conclusions.

This study suggests that a high intake of fruits and vegetables may confer a protective effect against mortality from all causes and cardiovascular disease.

Key words.

Mortality; Cancer; Cardiovascular; Fruit; Vegetable.

Introducción

La idea de que el consumo de frutas y verduras es bueno para la salud y prevención de enfermedades está ampliamente aceptado en nuestra sociedad. En 2003, en la misma línea de pensamiento del programa “5 A Day for Better Health” anunciado por Estados Unidos en 1991 (1), la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) recomendaron la ingesta de un mínimo de 400 gramos de frutas y verduras al día para la prevención de enfermedades no transmisibles, como enfermedades cardiovasculares, cáncer o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2). Los mecanismos que pueden explicar esta causalidad no están completamente clarificados. La principal hipótesis es que estos alimentos poseen sustancias antioxidantes como vitaminas C y E, polifenoles y carotenoides que reducen el estrés oxidativo y la inflamación (3), factores que se han relacionado con el desarrollo de cáncer (4,5), enfermedad cardiovascular (ECV) (6,7), DM2 (8) y síndrome metabólico (9).

En un metaanálisis publicado en 2017 con 95 estudios de cohortes prospectivos se observó una relación inversa dosis respuesta entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de mortalidad por ECV, por cáncer y por todas las causas. (10) Respecto a la mortalidad cardiovascular y por todas las causas el riesgo más bajo se observó con 800 g/día mientras que para la mortalidad cáncer se encontró que el riesgo más bajo se alcanzaba con un consumo de 550-600 g/día de frutas y verduras (10). Esta observación fue novedosa respecto a un metaanálisis previo en 2014 de 16 estudios de cohortes prospectivo donde al evaluarse el riesgo de mortalidad por ECV y por todas las causas no se encontró ningún beneficio adicional por encima de 400 g/día ni tampoco que un mayor consumo redujera significativamente el riesgo de mortalidad de cáncer (11).

Respecto a la ECV, hay evidencia de que un consumo elevado de frutas y verduras se asocia inversamente al riesgo de mortalidad (10-12). En un metaanálisis donde se analizaba esta relación en 1,498,909 personas, el grupo que consumía más frutas y verduras, frente al que consumía menos, tenía un 17% menos de riesgo de ECV (12). Además, acorde con el metaanálisis de Aune *et al.* (10), el riesgo más bajo se observó con 800 g/día. Sin embargo, en el estudio PURE con 148 723 participantes de 18 países,

cuando analizaban conjuntamente el consumo de frutas y verduras sobre la mortalidad cardiovascular en el modelo multivariable, el efecto era modesto y la relación dosis-respuesta poco clara (13). En población mediterránea española la evidencia es limitada y se ha estudiado sobre todo en adultos mayores con alto riesgo cardiovascular (14,15). En un estudio observacional de PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea) observaron que el consumo de frutas se asociaba inversamente con muerte por todas las causas y, aún más por ECV (14). El efecto de la verdura no fue significativo seguramente porque el grupo de menor consumo ya era elevado. No se estudiaron conjuntamente frutas y verduras (14). En un ensayo de intervención también de PREDIMED se observó cómo el consumo de fruta y verduras conjunto se asociaba inversamente y de forma lineal con el riesgo de ECV siendo estadísticamente significativa con ingestas mayores de 9 porciones al día (720 gramos) (15). Sin embargo, debemos analizar este estudio con cautela ya que existe la posibilidad de cambios en los hábitos alimentarios durante el seguimiento que pueden reducir la variabilidad entre los grupos, dificultando la detección de asociaciones claras. Por tanto, son necesarios estudios en población mediterránea que abarquen un rango de edad mayor y con más variedad del riesgo cardiovascular.

Respecto al cáncer, los resultados son controvertidos. En el Tercer Informe de Expertos sobre Dieta, Nutrición, Actividad Física y Cáncer: Una Perspectiva Global, afirman que la evidencia sobre asociaciones entre cánceres individuales y el consumo de frutas y verduras es limitada, aunque es sugestiva de que juegue un papel protector especialmente en los cánceres aerodigestivos (16). En una revisión sistemática de estudios EPIC sobre la relación entre las exposiciones relacionadas con la dieta y la mortalidad con el cáncer colorrectal, de mama, de pulmón y de próstata, los más frecuentes en Europa, se halló que el consumo de frutas y verduras tuvo un efecto protector contra el cáncer colorrectal, de mama y de pulmón, mientras que solo la fruta tuvo un efecto protector contra el cáncer de próstata (17). Sin embargo, no en todos los estudios EPIC se vieron estas asociaciones (18-21). El consumo elevado de frutas y verduras forma parte de la dieta mediterránea con la que se ha visto una relación inversa con la mortalidad por cáncer y el riesgo de varios tipos de cáncer, especialmente el cáncer colorrectal (22). Es probable que una ingesta alta de frutas y verduras disminuya el riesgo de cáncer, pero aún se requieren de más estudios que respalden la evidencia.

En 2025, se publicó un estudio de cohortes prospectivo de *Martínez et al.* basado en el seguimiento de 66933 participantes en tres encuestas de salud españolas para investigar la relación entre el consumo de frutas, verduras con la mortalidad por todas las causas, cardiovascular y por cáncer. Al considerar el efecto conjunto de la ingesta de frutas y verduras, se observó una protección creciente contra la mortalidad por todas las causas y ECV, pero no fue significativa para el cáncer (23). Son pues necesarios más estudios que aporten evidencias sólidas y den consistencia a una posible asociación entre el consumo de frutas y verduras en relación con las principales causas de muerte y, concretamente, en población mediterránea.

Nuestro trabajo tiene como objetivo estudiar la asociación de la ingesta de frutas y verduras con el riesgo de mortalidad por ECV, cáncer y por todas las causas en población adulta en un área mediterránea española que puedan facilitar el establecimiento de recomendaciones dietéticas y ampliar el conocimiento sobre las ingestas más efectivas de frutas y verduras.

Hipótesis

Un mayor consumo de frutas y verduras se asocia con una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas, por ECV y por cáncer en población adulta en la Comunidad Valenciana.

Objetivos

Objetivo General:

- Evaluar la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de mortalidad por ECV, cáncer y por todas las causas en población adulta en la Comunidad Valenciana.

Material y métodos

Descripción del estudio

Los datos se obtuvieron de la Encuesta de Nutrición de la Comunidad Valenciana (ENCV), de base poblacional, realizada entre 1994 y 1995. La ENCV tuvo como objetivo evaluar el estado de salud y nutrición en una muestra representativa de 1811 personas mayores de 15 años en la Comunidad Valenciana.

Información detallada sobre el diseño de la ENCV se ha publicado previamente. Los criterios de inclusión para el estudio fueron personas mayores de 15 años, capaces de leer y escribir en español, que dieron su consentimiento informado. No se excluyó a los participantes en función de su estado de salud autodeclarado, aunque se ajustó la información por la presencia de las enfermedades autodeclaradas más prevalentes, como diabetes (6%), hipertensión (13%) y colesterol alto (12%). Para este estudio, se incluyeron datos de 1567 participantes mayores de 20 años (718 hombres y 849 mujeres) con información dietética completa. Se excluyó a los participantes de entre 15 y 19 años, ya que se considera que la dieta habitual de los adolescentes no es suficientemente estable ($n = 247$). También se excluyó a 29 participantes con información dietética inverosímil según los valores de corte establecidos [20]: <800 o >4000 kcal/día para hombres o <500 o >3500 kcal/día para mujeres.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes y los Comités de Ética del Hospital de San Juan y de la Universidad Miguel Hernández aprobaron el estudio (TFG.GME.JVL.DPF.250407).

Variables de estudio

Variable independiente

La variable independiente principal del estudio es el consumo de frutas y verduras. El consumo de frutas y verduras fue evaluado mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos previamente validado al inicio del estudio. Este cuestionario cuenta con 93 ítems, y se distribuye en 9 grupos de alimentos evaluando la frecuencia de consumo habitual durante el año previo a la entrevista (24,25) que va desde nunca o menos de una vez al mes, hasta 6 o más veces al día. De esta manera evaluamos el consumo de cada grupo de alimentos. Para estimar la ingesta total de frutas y verduras y la ingesta energética total, utilizamos las tablas de composición de alimentos del Departamento de

Agricultura de los Estados Unidos y otras fuentes publicadas para alimentos y tamaños de raciones específicos de la dieta española (26). A partir de estas tablas, calculamos la ingesta diaria promedio multiplicando la frecuencia de consumo de cada alimento por la composición nutricional de la ración especificada y sumamos los resultados de cada alimento. En el caso de frutas y verduras, sumamos la ingesta de cada alimentos en gramos, y la ingesta se categorizó en terciles de consumo (bajo, medio y alto).

Evaluación de la mortalidad

Se verificó el status vital de cada participante a través del Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana y del Instituto Nacional de Estadística. La variable de status vital fue 0, si el participante estaba vivo, y 1 si había fallecido. Calculamos el periodo de seguimiento de cada individuo a lo largo del periodo de seguimiento de 18 años (desde la fecha de la entrevista inicial hasta la fecha de fin de seguimiento o muerte del participante. Clasificamos en tres tipos de mortalidad:

- Mortalidad por todas las causas, definida como cualquier fallecimiento ocurrido durante el periodo de estudio.
- Mortalidad por ECV, según la causa de defunción registrada en los certificados de defunción oficiales.
- Mortalidad por cáncer, igualmente determinada a partir del registro de causas específicas de fallecimiento.

Otras variables

La información sociodemográfica, médica y relacionada con el estilo de vida fue recogida al inicio del estudio mediante cuestionarios estructurados y validados. Las variables incluyeron: sexo (hombre/mujer), edad (en años) y nivel educativo (menos de primaria, primaria, secundaria). El perímetro de cintura se categorizó según los puntos de corte establecidos: rango saludable (78–94 cm en hombres y 64–80 cm en mujeres), riesgo moderado (94–102 cm en hombres y 80–88 cm en mujeres) y riesgo elevado (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres). Se registró el hábito tabáquico en tres categorías (nunca fumador, exfumador, fumador actual), así como el número de horas de sueño por día y el tiempo dedicado a ver televisión diariamente (en horas). Además, se recopilaron antecedentes médicos autodeclarados al inicio del seguimiento, incluyendo diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia (sí/no).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas (n) y relativas (%), y se compararon entre grupos utilizando la prueba de chi-cuadrado. Para las variables continuas, se calcularon las medias y desviaciones estándar (DE), y las diferencias entre grupos se evaluaron mediante análisis de la varianza (ANOVA).

La exposición al riesgo se estimó en años-persona desde la fecha de la entrevista basal hasta la fecha de fallecimiento o el final del seguimiento (18 años), lo que ocurriera primero. La asociación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por todas las causas, por ECV y por cáncer se evaluó mediante modelos de regresión de Cox, estimando los hazard ratios (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) para cada tercil de consumo.

Se desarrollaron dos modelos de ajuste. El modelo 1 se ajustó por edad y sexo. El modelo 2, multivariable, se ajustó además por factores identificados como potenciales confusores en la literatura y por aquellas variables con un valor de $p < 0,20$ en el análisis bivariado. Estas incluyeron nivel educativo (< primaria, primaria, secundaria), perímetro de cintura (clasificado como saludable, riesgo moderado, y riesgo elevado), hábito tabáquico (fumador actual, exfumador, nunca fumador), presencia de diabetes, hipertensión y colesterol autodeclaradas (sí/no), duración del sueño (horas/día), tiempo diario de visualización de televisión (horas/día) y consumo de alcohol (gramos/día).

Resultados

En la Tabla 1 se presentan las características sociodemográficas, médicas y del estilo de vida de los participantes según terciles de consumo de frutas y verduras. Se observaron diferencias estadísticamente significativas para el sexo ($p = 0,020$), edad ($p = 0,018$), perímetro abdominal ($p = 0,041$) y hábito tabáquico ($p = 0,004$). La población de este estudio que consume una mayor cantidad de frutas y verduras son mujeres no fumadoras, con un perímetro abdominal de riesgo alto y de mayor edad a las que consumen menos frutas y verduras. No se encontraron diferencias significativas en el nivel educativo, diabetes, hipertensión o colesterol, número de horas de sueño, consumo de televisión ni consumo de alcohol entre los distintos niveles de consumo de frutas y verduras



Tabla 1 Características sociodemográficas y de estilo de vida según consumo de frutas y verduras entre los participantes de 18 años y más del Estudio Valenciano de Nutrición en España (n = 1.567).

	Terciles del consumo de frutas y verduras				p-valor ¹
	Total	Ingesta baja N=523	Ingesta mediana N=522	Ingesta alta N=522	
Sexo, n (%)					
Hombre	718 (45.8)	264 (50.48)	235 (45)	219 (41.95)	0.020
Mujer	849 (55.2)	259 (49.5)	287 (54.98)	303 58.05)	
Edad, media (DE)	45.96 (18.0)	44.76 (19.28)	45.58 (17.67)	47.54 (17.11)	0.018
Nivel educativo, n (%)					0.485
< Primaria	714 (45.56)	235 (44.93)	229 (43.87)	161 (47.89)	0.041
Primaria	377 (24.06)	119 (22.75)	136 (26.05)	122 (23.37)	
≥ Secundaria	476 (30.38)	169 (32.31)	157 (30.08)	150 (28.74)	
Perímetro abdomen, n (%)					0.004
Rango saludable ²	582 (37.62)	209 (40.66)	196 (37.98)	177 (34.24)	0.135
Riesgo moderado ³	373 (24.11)	118 (22.96)	138 (26.74)	117 (22.63)	
Riesgo alto ⁴	592 (38.27)	187 (36.38)	182 (35.27)	223 (43.13)	
Consumo de Tabaco, n (%)					0.577
Nunca	775 (49.46)	244 (46.65)	265 (50.77)	266 (50.96)	0.130
Exfumador	262 (16.72)	78 (14.91)	77 (14.75)	107 (20.50)	
Actual	530 (33.82)	201 (38.43)	180 (34.48)	149 (28.54)	
Diabetes⁵ (Sí), n (%)	121 (7.73)	43 (8.22)	39 (7.47)	39 (7.49)	0.295
Hipertensión⁵ (Sí), n (%)	280 (17.87)	93 (17.78)	81 (15.52)	106 (20.31)	0.135
Colesterol⁵ (Sí), n (%)	207 (13.22)	60 (11.49)	70 (13.41)	77 (14.75)	0.411
Televisión, horas/día, media (SD)	2.5 (1.77)	2.5 (1.8)	2.6 (1.83)	2.37 (1.68)	0.577
Sueño, horas/día, media (SD)	7.5 (1.42)	7.53 (1.46)	7.51 (1.37)	7.45 (1.42)	0.577
Alcohol, media (SD)	8,6 (16.19)	8,93 (17.18)	8 (14.64)	8.88 (16.65)	0.577

Abreviaturas; DE, Desviación Estándar; Perímetro de cintura: rango saludable (78-94 cm en hombres y 64-80 cm en mujeres), riesgo moderado (94-102 cm en hombres y 80-88 cm en mujeres), riesgo aumentado (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres).

1 Valor p de la prueba de chi-cuadrado (variables categóricas) y ANOVA (variables continuas).

2 Rango saludable: 78–94 cm en hombres y 64–80 cm en mujeres.

3 Riesgo moderado: 94–102 cm en hombres y 80–88 cm en mujeres.

4 Riesgo elevado: >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.

5 Diabetes, hipertensión y colesterol autodeclaradas (no/sí).

En la Tabla 2 se presentan los resultados del análisis de regresión de Cox que evalúa la asociación entre el consumo de frutas y verduras, y la mortalidad por todas las causas, por ECV y por cáncer.

Tabla 2. Asociación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por todas las causas, ECV y cáncer, entre los participantes de 20 y más años de edad en la Encuesta Valenciana de Nutrición en España tras 18 años de seguimiento (n = 1567). Regresión de Cox (modelos 1 y 2).

	Terciles del consumo de frutas y verduras		
	Ingesta baja <518 g/día	Ingesta mediana 518-749 g/día	Ingesta alta >749g/día
Hazard Ratios e intervalos de confianza al 95%			
Muertes, <i>n</i>	110	99	108
Persona-años	8454.77	8542.47	8529.7
Modelo 1	1.00	0.89 (0.68-1.17)	0.83 (0.63-1.08)
Modelo 2	1.00	0.86 (0.65-1.14)	0.87 (0.66-1.15)
ECV			
Muertes, <i>n</i>	45	31	39
Persona-años	7869.65	7898.82	7859.87
Modelo 1	1.00	0.76 (0.48-1.21)	0.72 (0.47-1.11)
Modelo 2	1.00	0.77 (0.47-1.26)	0.71 (0.45-1.11)
Cáncer			
Muertes, <i>n</i>	25	31	26
Persona-años	7641	7909.39	7709.58
Modelo 1	1.00	1.15 (0.68-1.95)	0.79 (0.45-1.37)
Modelo 2	1.00	1.07 (0.61-1.85)	0.82 (0.45-1.48)

Modelo 1: Modelo de regresión de Cox ajustado por edad y sexo.

Modelo 2. Modelo de regresión de Cox ajustado por el modelo 1 más nivel educativo (<primaria, primaria ≥secundaria), perímetro abdominal: rango saludable (78-94 cm en hombres y 64-80 cm en mujeres), riesgo moderado (94-102 cm en hombres y 80-88 cm en mujeres), riesgo elevado (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres), tabaquismo (fumador actual, exfumador y nunca fumador), diabetes autodeclarada (no/sí), hipertensión (no/sí), colesterol (no/sí), horas de sueño (horas/día), horas de televisión (horas/día).

Respecto a la mortalidad por todas las causas, se registraron 317 muertes en total. En el modelo ajustado por edad y sexo, el grupo con mayor consumo de frutas y verduras presentó un riesgo de mortalidad un 17 % menor en comparación con el grupo de menor consumo (HR: 0,83; IC95 %: 0,63–1,08), aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. Tras ajustar por múltiples factores sociodemográficos y de estilo de vida, la asociación fue similar (HR: 0,87; IC95 %: 0,66–1,15), sin ser significativa.

En el modelo 1 se observó una tendencia decreciente de la mortalidad conforme aumentaba el consumo de frutas y verduras (el grupo de ingesta media y alta obtuvieron un 11% y 17% menos de riesgo de mortalidad por todas las causas respectivamente frente al grupo de menor consumo).

En la mortalidad por ECV, se produjeron un total de 115 fallecimientos. Al ajustar por edad y sexo, el grupo que consumió más frutas y verduras obtuvo un 24% menos de riesgo de muerte por ECV (HR: 0,76; IC 95%: 0,48-1,21) sin alcanzar significación estadística. En el modelo completamente ajustado, el tercil más alto de ingesta presentó una reducción del 29 % en el riesgo de mortalidad cardiovascular respecto al tercil más bajo (HR: 0,71; IC95 %: 0,45–1,11), sin alcanzar significación estadística.

En el modelo 1 el segundo y tercer tercil de ingesta presentaron un 24% y 28% menos riesgo de mortalidad por ECV respectivamente frente al grupo de menor consumo. Asimismo, en el modelo 2, la reducción fue del 23% en el grupo de ingesta media y 29% en el grupo de ingesta alta. Por tanto, en ambos modelos podemos observar como la mortalidad por ECV disminuye conforme aumenta el consumo de frutas y verduras, aunque estas asociaciones no alcanzaron la significación estadística.

En cuanto a la mortalidad por cáncer, con un total de 82 fallecimientos, no se observó asociación clara con el consumo de frutas y verduras. En el modelo ajustado por edad y sexo, el grupo que consumió más frutas y verduras obtuvo un 31% menos riesgo de muerte por cáncer (HR: 0,79; IC 95%: 0,45-1,37) frente al grupo de menor consumo sin ser estadísticamente significativo.

En el modelo más ajustado, el grupo de mayor ingesta presentó un 28 % menos de riesgo de muerte por cáncer (HR: 0,82; IC95%: 0,45–1,48) frente al tercil bajo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en ninguno de los dos modelos, hallamos la tendencia decreciente de mortalidad por cáncer al consumir más frutas y verduras que habíamos visto en la mortalidad por todas las causas y ECV, sino que los grupos de consumo medio presentaron un riesgo mayor de mortalidad por cáncer, (un 15% en el modelo 1 y un 7% en el modelo 2 frente el grupo de menor consumo) aunque no fueron significativas.

Discusión

En el presente estudio, se analizó la asociación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por todas las causas, por ECV y por cáncer en una cohorte adulta de la Comunidad Valenciana seguida durante 18 años. Si bien no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, posiblemente debido en parte al reducido tamaño muestral, sí que se observó evidencia de una menor mortalidad por todas las causas y ECV en los grupos con mayor consumo de frutas y verduras. No se ha evidenciado una asociación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por cáncer.

La evidencia actual sugiere que existe una relación inversa dosis respuesta entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por todas las causas. En el metaanálisis de *Aune et al.* (10) se encontró dicha asociación significativa observándose que el riesgo de muerte se reducía un 31% con un consumo de 800 gramos día de frutas y verduras al día, aunque con 500 gramos por día ya se alcanzaba una disminución del 27%. En la misma línea, se han realizado algunos estudios en población europea (27) y, concretamente, española (23,28), que apoyan dicha asociación. En el estudio de *Martínez et al.* (23) se analizó la asociación conjunta de frutas y verduras con la mortalidad por todas las causas observándose una reducción del riesgo del 22% con un consumo de entre 2 y 4 porciones al día, y del 30% con una ingesta de más de cinco porciones al día siendo máximo el efecto con un consumo de 10 porciones al día que fue el límite que se exploró (23). De acuerdo con el estudio, cada porción de fruta equivaldría a 120-200 gramos mientras que de verdura son 150-200 gramos (23). El consumo de frutas y verduras de un modo conjunto parece tener importancia a la hora de disminuir el riesgo de mortalidad. En un estudio EPIC donde se examinó la relación de la fruta y la verdura de manera independiente, en relación con la mortalidad por todas las causas en una población española (29) ambas asociaciones no fueron significativas en todos los cuartiles de consumo, y tampoco se observó una clara dosis respuesta. Una de las formas que se ha estudiado la relación entre frutas y verduras y mortalidad es como componente esencial de la dieta mediterránea ya que se ha observado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas especialmente en poblaciones mediterráneas (30). En un metaanálisis donde se evaluaba la ingesta de 9 componentes principales de la dieta mediterránea, no solo se corroboró que existe una relación inversa entre la mortalidad por todas las causas y la dieta

mediterránea, sino que un consumo alto de frutas y verduras juegan un papel fundamental reforzando así su posible efecto protector dentro del patrón dietético global. (31). En nuestro estudio, los participantes con mayor ingesta de frutas y verduras (>748 gramos /día) presentaron un menor riesgo relativo de muerte por todas las causas. Sin embargo, a diferencia de las investigaciones mencionadas, en nuestro trabajo no se alcanzó significación estadística, posiblemente debido al menor tamaño muestral.

Respecto a la ECV, un consumo elevado de frutas y verduras se ha asociado con un menor riesgo de hipertensión arterial (32), ictus (33,34) o enfermedad coronaria (34). En el metaanálisis de Aune et al. (10) se encontró una asociación inversa dosis respuesta entre el consumo de estos alimentos y la mortalidad cardiovascular, al igual que por todas las causas, con reducciones del riesgo relativo del 22% y del 28% con la ingesta de 500 y 800 gramos por día respectivamente. En otro metaanálisis se observó reducciones menos pronunciadas del 17% de riesgo de muerte per ECV con el consumo de 800 gramos de frutas y verduras al día (12). En el estudio español de Martínez et al. (23), el consumo de frutas y verduras redujo el riesgo de muerte cardiovascular en un 30 % con una ingesta de 2 a 4 porciones diarias, y en un 35 % con más de 5 porciones al día. En otros estudios también se hallaron reducciones mayores del riesgo de muerte por ECV que por todas las causas (14,26,27). De igual modo, en nuestro estudio, el tercil más alto de ingesta presentó una reducción del 29 % en la mortalidad cardiovascular frente a un 13 % en la mortalidad por todas las causas en los modelos más ajustados, aunque ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística.

En cuanto a la mortalidad por cáncer, los datos son menos claros que en la mortalidad por ECV y por todas las causas. Varios estudios EPIC han observado una asociación estadísticamente significativa mínima o nula entre el consumo de frutas y verduras y la muerte por cáncer (17, 35). Sin embargo, en el metaanálisis de Aune et al., observaron una asociación inversa significativa con una disminución del riesgo de muerte por cáncer del 13% con el consumo de 500 gramos de frutas y verduras al día (10) que no se había hallado en el metaanálisis de Wang et al. (11). En una revisión sistemática donde se valoraba la dieta mediterránea y la mortalidad por cáncer, se observó que una mayor adherencia se asociaba inversamente con la mortalidad por cáncer con reducciones de 14% del riesgo y, específicamente, con el riesgo de cáncer colorrectal, de mama, gástrico, de hígado, de cabeza y cuello, de vesícula biliar y de vías biliares (22). Además, en el

mismo estudio, se analizaron los subgrupos de alimentos de la dieta mediterránea revelando una asociación inversa para el consumo de frutas y verduras de manera independiente (22). En el estudio español de *Martínez et al.* (23) se observó una tendencia decreciente lineal del riesgo de mortalidad por cáncer con el consumo de frutas y verduras hasta de 3 porciones al día, sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos. En conjunto, la evidencia científica sobre la relación entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad por cáncer sigue siendo heterogénea y, en ocasiones, contradictoria. En nuestro estudio, aunque se observó una reducción del riesgo de muerte por cáncer en el grupo con mayor consumo de frutas y verduras, esta no alcanzó significación estadística. Estos resultados podrían deberse a que tamaño muestrales relativamente reducido para eventos de cáncer, Por tanto, aunque nuestros hallazgos son coherentes con parte de la literatura previa, refuerzan la necesidad de seguir estudiando la relación.

Se han propuesto varios mecanismos biológicos para que explicar el efecto protector de las frutas y verduras sobre la mortalidad. Estos alimentos son ricos en vitaminas, minerales y antioxidantes, como la vitamina C, el betacaroteno y el licopeno, que contribuyen a reducir el estrés oxidativo y a prevenir el daño celular. Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno se generan a través de procesos tanto endógenos como exógenos. Cuando existe un desequilibrio entre la producción de estas especies reactivas y la capacidad antioxidante, se produce lo que se conoce como estrés oxidativo, una situación que puede contribuir al desarrollo de diversas enfermedades crónicas como cáncer, ECV o patología neurodegenerativa (36). También se ha observado que tienen efectos antiinflamatorios gracias a que son ricos en flavonoides. La inflamación crónica desregulada desempeña un papel fundamental en la aparición y progresión de diversas enfermedades, contribuyendo al daño sistémico persistente que puede desembocar en trastornos inflamatorios como las enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer o el asma. (37). Además, son alimento ricos en fibra que se asocia a un menor riesgo de mortalidad (38, 39). Por un lado, la fibra disminuye la exposición del epitelio intestinal a posibles agentes carcinógenos al reducir su tiempo de permanencia en el intestino e inhibir su absorción, lo que puede ejercer un efecto protector frente al desarrollo de ciertos tipos de cáncer (38). Por otro lado, pueden modificar factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia o hipertensión arterial por diversas vías (42). Además, la

fibra es muy saciante lo que puede ayudar a prevenir la obesidad y el riesgo de mortalidad asociada (40,41)

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primeramente, a pesar de haber seguido a los participantes durante 18 años, el pequeño tamaño muestral puede haber limitado el poder estadístico para encontrar asociaciones significativas especialmente en la mortalidad por todas las causas y cardiovascular. En segundo lugar, no hemos registrado posibles cambios en los hábitos de ingesta de frutas y verduras durante el seguimiento. Sin embargo, las personas que presentan una ingesta elevada de estos alimentos suelen conservar este patrón con los años, salvo en casos de cambios significativos en su estado de salud, contexto social o entorno económico (43,44). En tercer lugar, aunque algunas frutas podrían estar más asociadas al riesgo de mortalidad que otras (10), en este estudio no tuvimos en cuenta los tipos de frutas y verduras consumidas, debido al reducido tamaño muestral y que el consumo individual sería menor al consumo total, lo que reduciría aún más la capacidad para detectar asociaciones significativas. Finalmente, cabe destacar que nuestra muestra participante tiene un rango de edad muy amplio (mayores de 20 años) que podría haber influido en la no significación de las asociaciones observadas. Esto podría relacionarse con que las causas de muerte en población joven se deben a cuestiones más específicas como accidentes de tráfico o suicidios, y no suelen estar relacionadas con el consumo de frutas y verduras, así como con las causas de muerte relacionadas con la ECV o cáncer.

Nuestro estudio también cuenta con una serie de fortalezas, el presente estudio destaca que se ha realizado en una población mediterránea española bien definida y representativa, de la cual se recopiló información detallada sobre la ingesta alimentaria, características socioeconómicas y estilo de vida mediante cuestionarios estandarizados y validados. Otro aspecto importante es que los datos sobre el consumo de frutas y verduras fueron recogidos antes de que se produjeran los eventos de mortalidad, por lo que cualquier posible error de clasificación sería no diferencial. Esto implica que, en caso de existir, tendería a subestimar la asociación observada entre el consumo de frutas y verduras y la mortalidad, lo que podría explicar la falta de significación estadística de nuestros resultados.

Conclusiones

En este estudio de cohorte en población adulta de la Comunidad Valenciana, se ha observado cierta evidencia de un efecto protector del consumo de frutas y verduras sobre la mortalidad a largo plazo, aunque sin alcanzar significación estadística. Estos resultados coinciden con parte de la literatura científica, especialmente en relación con la mortalidad general y cardiovascular, aunque el reducido tamaño muestral, el número limitado de eventos y la gran heterogeneidad de la muestra (que abarca desde población joven hasta mayores, con distintos perfiles de riesgo) podrían haber limitado la potencia estadística del estudio. En conjunto, nuestros hallazgos respaldan la promoción del consumo elevado de frutas y verduras como parte de una dieta saludable para reducir el riesgo de enfermedades crónicas y mortalidad, especialmente dentro del patrón de dieta mediterránea. No obstante, se requieren más estudios en población mediterránea con muestras más amplias y mayor seguimiento para confirmar estos resultados y establecer recomendaciones dietéticas más precisas.

Bibliografía

1. Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(Suppl_4):S404-S421. doi: 10.1093/advances/nmz042. PMID: 31728499.
2. WHO and FAO announce global initiative to promote consumption of fruit and vegetables [Internet]. www.who.int. 2003. Available from: <https://www.who.int/news/item/11-11-2003-who-and-fao-announce-global-initiative-to-promote-consumption-of-fruit-and-vegetables>
3. Serafini M, Peluso I. Functional Foods for Health: The Interrelated Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Fruits, Vegetables, Herbs, Spices and Cocoa in Humans. *Curr Pharm Des*. 2016;22(44):6701-6715. doi: 10.2174/1381612823666161123094235. PMID: 27881064
4. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021 Jan-Mar;17(1):22-28. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16. PMID: 33723127.
5. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021 Jan-Jun;787:108365. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365. Epub 2021 Jan 11. PMID: 34083039.

6. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi AE, Pintus G, Eid AH. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 Mar 18;27(3):105. doi: 10.31083/j.fbl2703105. PMID: 35345337.
7. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, Daiber A. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 23;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151. PMID: 31341533
8. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1165-1172. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.040. Epub 2019 Jan 24. PMID: 31336460.
9. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 26;24(9):7898. doi: 10.3390/ijms24097898. PMID: 37175603
10. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, Greenwood DC, Riboli E, Vatten LJ, Tonstad S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017 Jun 1;46(3):1029-1056. doi: 10.1093/ije/dyw319. PMID: 28338764.
11. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014 Jul 29;349:g4490. doi: 10.1136/bmj.g4490. Erratum in: *BMJ*. 2014;349:5472. PMID: 25073782.
12. Zhan J, Liu YJ, Cai LB, Xu FR, Xie T, He QQ. Fruit and vegetable consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 May 24;57(8):1650-1663. doi: 10.1080/10408398.2015.1008980. PMID: 26114864.
13. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Altuntas Y, Yusoff K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort

- study. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2037-2049. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32253-5. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28864331.
14. Buil-Cosiales P, Zazpe I, Toledo E, Corella D, Salas-Salvadó J, Diez-Espino J, Ros E, Fernandez-Creuet Navajas J, Santos-Lozano JM, Arós F, Fiol M, Castañer O, Serra-Majem L, Pintó X, Lamuela-Raventós RM, Martí A, Basterra-Gortari FJ, Sorlí JV, Verdú-Rotellar JM, Basora J, Ruiz-Gutierrez V, Estruch R, Martínez-González MÁ. Fiber intake and all-cause mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1498-507. doi: 10.3945/ajcn.114.093757. Epub 2014 Sep 10. PMID: 25411285.
 15. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvadó J, Zazpe I, Farràs M, Basterra-Gortari FJ, Diez-Espino J, Estruch R, Corella D, Ros E, Martí A, Gómez-Gracia E, Ortega-Calvo M, Arós F, Moñino M, Serra-Majem L, Pintó X, Lamuela-Raventós RM, Babio N, Gonzalez JI, Fitó M, Martínez-González MA; PREDIMED investigators. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: results from the PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr*. 2016 Aug;116(3):534-46. doi: 10.1017/S0007114516002099. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27264785.
 16. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr*. 2020 Apr 1;150(4):663-671. doi: 10.1093/jn/nxz268. PMID: 31758189; PMCID: PMC7317613.
 17. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P, Barricarte-Gurrea A, Chirlaque MD, Agudo A, Sánchez MJ. Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Oct 13;13(10):3582. doi: 10.3390/nu13103582. PMID: 34684583; PMCID: PMC8540388.
 18. van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, Thiébaud A, Kesse E, Sieri S, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Gonzalez CA, Ardanaz E, Sánchez MJ, Amiano P, Navarro C, Quirós JR, Key TJ, Allen N, Khaw KT, Bingham SA, Psaltopoulou T, Koliva M, Trichopoulou A, Nagel G, Linseisen J, Boeing H, Berglund G, Wirfält E, Hallmans G, Lenner P, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Lund E, Engeset D, Alsaker E, Norat T, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):183-93. doi: 10.1001/jama.293.2.183. PMID: 15644545.
 19. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeneij LA, Ros MM, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O,

- Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Touillaud M, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Zylis D, Dilis V, Palli D, Sieri S, Vineis P, Tumino R, Panico S, Peeters PH, van Gils CH, Lund E, Gram IT, Braaten T, Martinez C, Agudo A, Arriola L, Ardanaz E, Navarro C, Rodríguez L, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Rasmuson T, Key TJ, Roddam AW, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Bofetta P, Byrnes G, Norat T, Michaud D, Riboli E. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2010 Mar;21(3):357-71. doi: 10.1007/s10552-009-9468-y. PMID: 19924549
20. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, Boshuizen HC, Agudo A, Berrino F, Gram IT, Janson L, Linseisen J, Overvad K, Rasmuson T, Vineis P, Lukanova A, Allen N, Amiano P, Barricarte A, Berglund G, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Day NE, Hallmans G, Lund E, Martinez C, Navarro C, Palli D, Panico S, Peeters PH, Quirós JR, Tjønneland A, Tumino R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Slimani N, Riboli E. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2004 Jan 10;108(2):269-76. doi: 10.1002/ijc.11559. Erratum in: *Int J Cancer*. 2004 Mar 1;108(6):945. Palli, Dominico [corrected to Palli, Domenico]. PMID: 14639614.
21. Key TJ, Allen N, Appleby P, Overvad K, Tjønneland A, Miller A, Boeing H, Karalis D, Psaltopoulou T, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-De-Mesquita HB, Kiemeny L, Peeters PH, Martinez C, Dorronsoro M, González CA, Chirlaque MD, Quiros JR, Ardanaz E, Berglund G, Egevad L, Hallmans G, Stattin P, Bingham S, Day N, Gann P, Kaaks R, Ferrari P, Riboli E; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Fruits and vegetables and prostate cancer: no association among 1104 cases in a prospective study of 130544 men in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Mar;109(1):119-24. doi: 10.1002/ijc.11671. PMID: 14735477.
22. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 26;9(10):1063. doi: 10.3390/nu9101063. PMID: 28954418; PMCID: PMC5691680.
23. Martínez-Castañeiras P, Ortiz C, Fernandez de Larrea-Baz N, Lope V, Sánchez-Gordón G, Ruiz-Moreno E, Alonso I, Garcia-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Galán I, Castelló A. Intake of fruit, vegetables and pulses, and all-cause, cardiovascular and cancer mortality: Results from a population-based prospective study. *Public Health*. 2025 Feb;239:169-178. doi: 10.1016/j.puhe.2024.12.014. Epub 2025 Jan 24. PMID: 39862679.
24. Vioque, J.; González, L. Validity of a Food Frequency Questionnaire (Preliminary Results). *Eur. J. Cancer Prev*. 1991, 1, 19–20.[CrossRef]

25. Vioque, J. Validez de la Evaluación de la Ingesta Dietética; Masson: Barcelona, Spain, 2006; ISBN 84-458-1528-8.
26. U.S. Department of Agriculture (USDA), Agriculture Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23; Nutrient Data Laboratory: Washington, DC, USA, 2010. Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietética (CESNID). Tablas de Composición de Alimentos por Medidas Caseras de Consumo Habitual en España; Mc Graw-Hill Interamericana: Madrid, Spain, 2008.
27. Leenders M, Sluijs I, Ros MM, Boshuizen HC, Siersema PD, Ferrari P, Weikert C, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Nailler L, Teucher B, Li K, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Peeters PH, van Gils CH, Lund E, Engeset D, Redondo ML, Agudo A, Sánchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Sonestedt E, Ericson U, Nilsson LM, Khaw KT, Wareham NJ, Key TJ, Crowe FL, Romieu I, Gunter MJ, Gallo V, Overvad K, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Fruit and vegetable consumption and mortality: European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2013 Aug 15;178(4):590-602. doi: 10.1093/aje/kwt006. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23599238.
28. Delgado-Velandia M, Maroto-Rodríguez J, Ortolá R, García-Esquinas E, Rodríguez-Artalejo F, Sotos-Prieto M. Plant-Based Diets and All-cause and Cardiovascular Mortality in a Nationwide Cohort in Spain: The ENRICA Study. *Mayo Clin Proc*. 2022 Nov;97(11):2005-2015. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.06.008. PMID: 36333014.
29. Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Quirós JR, Sánchez MJ, Tormo MJ, González CA. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1634-42. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1634. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):1181. PMID: 17556703.
30. Soltani S, Jayedi A, Shab-Bidar S, Becerra-Tomás N, Salas-Salvadó J. Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to All-Cause Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr*. 2019 Nov 1;10(6):1029-1039. doi: 10.1093/advances/nmz041. PMID: 31111871; PMCID: PMC6855973.
31. Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A, La Vecchia C, Bamia C. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *Br J Nutr*. 2018 Nov;120(10):1081-1097. doi: 10.1017/S0007114518002593. PMID: 30401007.
32. Madsen H, Sen A, Aune D. Fruit and vegetable consumption and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J*

- Nutr. 2023 Aug;62(5):1941-1955. doi: 10.1007/s00394-023-03145-5. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37106252; PMCID: PMC10349693.
33. Deng C, Lu Q, Gong B, Li L, Chang L, Fu L, Zhao Y. Stroke and food groups: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Public Health Nutr.* 2018 Mar;21(4):766-776. doi: 10.1017/S1368980017003093. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29143697; PMCID: PMC10260832.
 34. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, De Henauw S, Michels N, Devleesschauwer B, Schlesinger S, Schwingshackl L. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(7):1071-1090. doi: 10.1080/10408398.2017.1392288. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29039970.
 35. Leenders M, Boshuizen HC, Ferrari P, Siersema PD, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Dartois L, Kaaks R, Li K, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Weiderpass E, Engeset D, Braaten T, Redondo ML, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Huerta JM, Ardanaz E, Drake I, Sonestedt E, Johansson I, Winkvist A, Khaw KT, Wareham NJ, Key TJ, Bradbury KE, Johansson M, Licaj I, Gunter MJ, Murphy N, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Fruit and vegetable intake and cause-specific mortality in the EPIC study. *Eur J Epidemiol.* 2014 Sep;29(9):639-52. doi: 10.1007/s10654-014-9945-9. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25154553.
 36. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018 Apr 26;13:757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513. PMID: 29731617; PMCID: PMC5927356.
 37. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* 2019 Nov 30;299:125124. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125124. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31288163.
 38. Ramezani F, Pourghazi F, Eslami M, Gholami M, Mohammadian Khonsari N, Ejtahed HS, Larijani B, Qorbani M. Dietary fiber intake and all-cause and cause-specific mortality: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr.* 2024 Jan;43(1):65-83. doi: 10.1016/j.clnu.2023.11.005. Epub 2023 Nov 14. PMID: 38011755.
 39. Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Gea A, Fresán U, Barbagallo M, Martínez-González MA. Dietary fiber intake and mortality in a Mediterranean population: the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) project. *Eur J Nutr.* 2019 Dec;58(8):3009-3022. doi: 10.1007/s00394-018-1846-3. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367237.

40. Flood-Obbagy JE, Rolls BJ. The effect of fruit in different forms on energy intake and satiety at a meal. *Appetite*. 2009 Apr;52(2):416-22. doi: 10.1016/j.appet.2008.12.001. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19110020; PMCID: PMC2664987.
41. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905. PMID: 23280227; PMCID: PMC4855514.
42. Tovar, A.R., Guevara-Cruz, M., Serralde Zúñiga, A.E., Torres, N. (2020). Dietary Fiber and Hyperlipidemia and Cardiovascular Disease. In: Welti-Chanes, J., Serna-Saldívar, S., Campanella, O., Tejada-Ortigoza, V. (eds) *Science and Technology of Fibers in Food Systems*. Food Engineering Series. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38654-2_10
43. Newby PK, Weismayer C, Akesson A, Tucker KL, Wolk A. Long-term stability of food patterns identified by use of factor analysis among Swedish women. *J Nutr*. 2006 Mar;136(3):626-33. doi: 10.1093/jn/136.3.626. PMID: 16484535.
44. Jankovic N, Steppel MT, Kampman E, de Groot LC, Boshuizen HC, Soedamah-Muthu SS, Kromhout D, Feskens EJ. Stability of dietary patterns assessed with reduced rank regression; the Zutphen Elderly Study. *Nutr J*. 2014 Apr 1;13:30. doi: 10.1186/1475-2891-13-30. PMID: 24690194; PMCID: PMC4021363.