



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

Adherencia a diferentes patrones dietéticos pro-vegetarianos y su relación con el riesgo cardiometabólico y el cáncer



Tesis doctoral

Alejandro Oncina Cánovas

Director de tesis: **Dr. Jesús Vioque López**

Codirectora de tesis: **Dra. Laura Torres Collado**

2024





Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

La presente Tesis Doctoral, titulada “*Adherencia a diferentes patrones dietéticos pro-vegetarianos y su relación con el riesgo cardiometabólico y el cáncer.*”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

Publicación 1

- Oncina-Cánovas A, Vioque J, González-Palacios S, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Zomeño D, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Bernal-Lopez RM, Lapetra J, Serra-Majem JL, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Martín-Sánchez V, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Toledo E, Babio N, Sorli JV, Schröder H, Zulet MA, Sorto-Sánchez C, Barón-López FJ, Compañ-Gabucio L, Morey M, García-Ríos A, Casas R, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Vázquez-Ruiz Z, Nishi SK, Asensio EM, Soldevila N, Abete I, Goicolea-Güemez L, Buil-Cosiales P, García-Gavilán JF, Canals E, Torres-Collado L, García-de-la-Hera M. Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis. *Eur J Nutr.* 2022; 61 (1): 357-72. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02647-4>

Publicación 2

- Oncina-Cánovas A, González-Palacios S, Notario-Barandiaran L, Torres-Collado L, Signes-Pastor A, de-Madaria E, Santibañez M, García-de la Hera M, Vioque J. Adherence to Pro-Vegetarian Food Patterns and Risk of Oesophagus, Stomach, and Pancreas Cancers: A Multi Case-Control Study (The PANESOES Study). *Nutrients.* 2022; 14 (24): 5288. <https://doi.org/10.3390/nu14245288>



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

El Dr. D. *Jesús Vioque López*, director, y la Dra. Dña. *Laura Torres Collado*, codirectora de la tesis doctoral titulada “*Adherencia a diferentes patrones dietéticos pro-vegetarianos y su relación con el riesgo cardiometabólico y el cáncer*”.

INFORMAN:

Que D. *Alejandro Oncina Cánovas* ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “*Adherencia a diferentes patrones dietéticos pro-vegetarianos y su relación con el riesgo cardiometabólico y el cáncer*” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral y capacitándole para optar al grado de Doctor.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 23 de mayo de 2024.

Director de la tesis
Dr. D. *Jesús Vioque López*

Codirectora de la tesis
Dra. Dña. *Laura Torres Collado*



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

La Dra. **María del Mar Masiá Canuto**, Coordinadora del **Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

INFORMA:

Que D. *Alejandro Oncina Cánovas* ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “*Adherencia a diferentes patrones dietéticos pro-vegetarianos y su relación con el riesgo cardiometabólico y el cáncer*” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a 24 de mayo de 2024.

Profa. Dra. D^{ca}. *María del Mar Masiá Canuto*

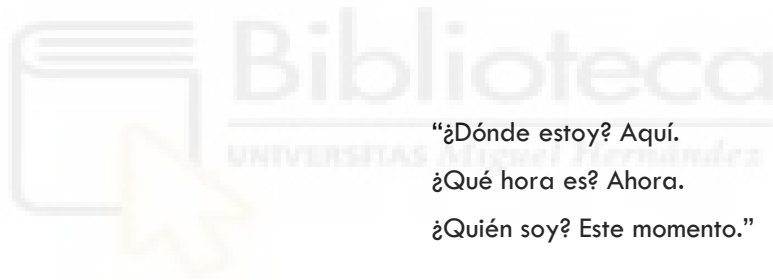
Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



*A mis padres,
Emilia y José*

“Estoy convencido de que en este día somos dueños de nuestro destino, que la tarea que se nos ha impuesto no es superior a nuestras fuerzas; que sus acometidas no están por encima de lo que soy capaz de soportar. Mientras tengamos fe en nuestra causa y una indeclinable voluntad de vencer, la victoria estará a nuestro alcance.”

-Winston Churchill



“¿Dónde estoy? Aquí.
¿Qué hora es? Ahora.
¿Quién soy? Este momento.”

-El guerrero pacífico

Presentación

Mi interés por el mundo de la investigación comienza durante el último año en el Grado en Nutrición Humana y Dietética de la Universidad de Alicante (UA). Una de las asignaturas que se impartía ese año era Metodología de la investigación y tras asistir a la primera clase, despierta mi curiosidad. Por ello, decido preguntar a uno de mis profesores como puedo seguir profundizando en este mundo tan interesante, como es el de la investigación y me recomienda que haga el Máster en Salud Pública conjunto entre la UA y la Universidad Miguel Hernández (UMH). No me lo pienso ni un instante y allá que voy. Cuando estoy preparando los trámites para la inscripción en el máster, descubro que además existe la posibilidad de solicitar una beca de colaboración del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD) para participar en un grupo de investigación. Conociendo lo competitivas que resultan este tipo de ayudas (sólo concedían una por departamento), decido probar suerte. Para mi asombro y el del grupo con el que la solicito, ese año conceden dos en el departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la UMH y, ¡qué casualidad! soy uno de los afortunados. Es así como me incorporo en octubre del 2014 al Grupo de Epidemiología de la Nutrición (EPINUT) dirigido por el Prof. Jesús Vioque. Gracias a esta decisión y a la buena acogida que tuve por parte de mis compañeras del grupo decido quedarme una vez finalizado tanto el máster como la beca, colaborando con diferentes tareas de investigación. Esta decisión me permite seguir mejorando tanto mis capacidades como habilidades científicas, así como formar parte de un gran estudio de intervención, como es el proyecto PREDIMED-Plus. Así, durante varios años colaboro como personal trabajador de campo de dicho estudio, hasta que en 2018 decido dar el salto y comenzar en el programa de doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la misma universidad.

Una vez dentro del programa de doctorado, me plantean la posibilidad de seguir una línea de investigación que había iniciado durante el máster sobre polifenoles. Aunque es un tema atractivo, no me acaba de convencer y es por ello que decido presentar a mis directores una propuesta alternativa sobre patrones pro-vegetarianos. Les parece bien y por ello seguimos adelante. Esta tesis se enmarca dentro de dos de las líneas que desarrolla el grupo EPINUT: 1) 'Línea sobre el efecto de una intervención intensiva sobre los estilos de vida a base de una dieta mediterránea tradicional con restricción calórica, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular' con el proyecto PREDIMED-Plus y 2) 'Línea sobre determinantes nutricionales de la salud' con el estudio PANESOES. Aunque ambos estudios son con población española, difieren tanto en objetivos como en diseño y población. El proyecto PREDIMED-Plus es un estudio de intervención aleatorizado multi-centrico con personas mayores de 55 años y elevado riesgo cardiometabólico, cuyo principal objetivo es la prevención de enfermedad cardiovascular y mortalidad por la misma. Mientras que el estudio PANESOES es un estudio multi casos-contrroles

de base hospitalaria que incluye tres tipos de cáncer digestivo (esófago, estómago y páncreas) y su principal objetivo es evaluar la relación de la dieta y otras exposiciones de interés, como el tabaco y el alcohol, sobre la aparición de estos cánceres. En esta tesis nos hemos centrado en el papel de seguir tres patrones de dieta que simulan la dieta vegetariana (patrones pro-vegetarianos), uno general y dos específicos (saludable y no saludable), sobre el riesgo cardiometabólico y de sufrir los tres cánceres gastrointestinales mencionados anteriormente. La pregunta de investigación sobre la cual se fundamenta esta tesis doctoral, surge a raíz de examinar la evidencia previa sobre estos patrones, la cual sugería un beneficio a nivel cardiovascular y para algunos tipos de cáncer. Sin embargo, detectamos una escasez de estudios realizados en la cuenca mediterránea y más concretamente, en nuestro país. Por otro lado, no se había evaluado previamente su asociación con el riesgo cardiometabólico usando una escala continua, como es un z-score, ni tampoco se conocía su relación con los cánceres digestivos explorados en esta tesis doctoral. Por ello y a raíz de reconocer este vacío de conocimiento sobre estos patrones, nos preguntamos ¿Una mayor adherencia a los patrones pro-vegetarianos se asocia a un menor riesgo cardiometabólico, así como a un menor riesgo de sufrir tres tipos de cáncer digestivo, como son esófago, estómago y páncreas?

Con el fin de poder dar una respuesta a esta pregunta de investigación, conformamos la presente tesis doctoral que incluye dos artículos y sigue el formato de tesis doctoral por compendio de publicaciones. Por ello, durante el desarrollo de la misma, hemos seguido la normativa aprobada por la UMH para optar al grado de Doctor en el programa de 'Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas' siguiendo los siguientes apartados:

- a) **Introducción:** en ella, damos un repaso a la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, destacando el papel de los estilos de vida en su prevención y/o tratamiento y centrándonos especialmente en el papel protagonista de la dieta y las dietas basadas en plantas;
- b) **Metodología:** en este apartado describimos de forma general, diseño, población, variables de estudio y análisis realizados, en los dos artículos incluidos en la presente investigación;
- c) **Resultados:** en esta sección destacamos los resultados más relevantes de cada una de las dos investigaciones incluidas en la tesis, así como incluimos los artículos completos por si se quisiesen consultar de manera más detallada;
- d) **Discusión:** en este apartado, describimos los principales hallazgos, para a continuación ponerlos en contexto con el resto de la literatura científica, así como tratamos de darles una explicación en base al conocimiento previo;
- e) **Conclusiones:** dónde definimos de forma muy breve qué extraemos de este trabajo de tesis y

f) **Implicaciones en Salud Pública:** dónde trasladamos la importancia de nuestros resultados al ámbito público, señalando qué aportaciones novedosas hemos hecho con la presente investigación, así como qué camino seguir de ahora en adelante.

Los artículos publicados e incluidos en esta tesis doctoral son:

1. Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis.

Oncina-Cánovas A, Vioque J, González-Palacios S, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Zomeño D, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Romaguera D, López-Miranda J, Estruch R, Bernal-Lopez RM, Lapetra J, Serra-Majem JL, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Martín-Sánchez V, Pintó X, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Toledo E, Babio N, Sorli JV, Schröder H, Zulet MA, Sorto-Sánchez C, Barón-López FJ, Compañ-Gabucio L, Morey M, García-Ríos A, Casas R, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Vázquez-Ruiz Z, Nishi SK, Asensio EM, Soldevila N, Abete I, Goicolea-Güemez L, Buil-Cosiales P, García-Gavilán JF, Canals E, Torres-Collado L, García-de-la-Hera M.

Eur J Nutr. 2022; 61 (1): 357-72. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02647-4>

Factor de impacto: 4.865

2. Adherence to Pro-Vegetarian Food Patterns and Risk of Oesophagus, Stomach, and Pancreas Cancers: A Multi Case-Control Study (The PANESOES Study).

Oncina-Cánovas A, González-Palacios S, Notario-Barandiaran L, Torres-Collado L, Signes-Pastor A, de-Madaria E, Santibañez M, García-de la Hera M, Vioque J.

Nutrients. 2022; 14 (24): 5288. <https://doi.org/10.3390/nu14245288>

Factor de impacto: 5.9

Índice

	Página
Lista de abreviaturas	13-14
Lista de figuras y tablas	15
Resumen	16-19
Abstract	20-22
Introducción	23-40
<i>Enfermedades no transmisibles</i>	23-24
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>	24-26
<i>Cáncer</i>	26-27
<i>Factores de riesgo modificables</i>	28
<i>Dieta</i>	29-31
<i>Dietas vegetarianas</i>	31-34
<i>Patrones pro-vegetarianos</i>	34-35
<i>Patrones pro-vegetarianos y enfermedad cardiovascular</i>	36-37
<i>Patrones pro-vegetarianos y cáncer</i>	38
Justificación	39-40
Hipótesis	41
Objetivos	42
Metodología	43-59
<i>Diseño de estudio</i>	43
<i>Estudio PREDIMED-Plus</i>	43-48
<i>Población de estudio</i>	44-46
<i>VARIABLES de estudio</i>	46-48
<i>Estudio PANESOES</i>	49-50
<i>Población de estudio</i>	49
<i>VARIABLES de estudio</i>	49-50
<i>Ingesta dietética y patrones dietéticos pro-vegetarianos</i>	51-54
<i>Riesgo cardiometabólico</i>	55
<i>Cáncer de esófago, estómago y páncreas</i>	56
<i>Análisis estadístico</i>	57-59
<i>Análisis descriptivo</i>	57
<i>Análisis multivariante</i>	57-59
Resultados principales	60-61
Discusión	62-68
<i>Patrones pro-vegetarianos y riesgo cardiometabólico</i>	62-64

<i>Patrones pro-vegetarianos y riesgo de cáncer digestivo</i>	64-66
<i>Limitaciones y fortalezas</i>	67-68
Conclusiones	69
Implicaciones en Salud Pública	70-71
Referencias bibliográficas	72-91
Anexos	93-133
Anexo 1. Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado para la población del proyecto PREDIMED-Plus (143 ítems).	94-98
Anexo 2. Cuestionarios de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado para la población del estudio multi casos-controles PANESOES (93 ítems).	99-103
Anexo 3. Primer artículo incluido en la presente tesis doctoral.	104-120
Anexo 4. Segundo artículo incluido en la presente tesis doctoral.	121-133
Agradecimientos	134-136



Lista de abreviaturas

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición

AHS2: *Adventist Health Study 2*

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CFA: cuestionario de frecuencia de consumo alimentaria

DM: Dieta Mediterránea

DM2: diabetes mellitus tipo 2

ECV: enfermedad/es cardiovascular/es

EE.UU.: Estados Unidos

ENT: enfermedad/es no transmisible/s

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

GCO: *Global Cancer Observatory*

gPVG: índice de dieta pro-vegetariano general

HDL-c: lipoproteína de alta densidad

hPDI: índice de dieta basado en plantas saludable

HPFS: *Health Professionals Follow-up Study*

hPVG: índice de dieta pro-vegetariano saludable

HR: *Hazard Ratio*

IARC: *International Agency for Research on Cancer*

IC: Intervalo de confianza

ICC: índice cintura-cadera

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

INMA: Infancia y Medio Ambiente

ISRCTN: *International Standard Randomized Controlled Trial*

JCR: *Journal Citation Reports*

LDL-c: lipoproteína de baja densidad

NHS: *Nurses' Health Study*

NHS2: *Nurse's Health Study-2*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PDI: índice de dieta basado en plantas general

PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea

PVG: índice de dieta pro-vegetariano

Q: quintil

RRR: cociente de riesgo relativo

SM: Síndrome Metabólico

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

TG: triglicéridos

UE: Unión Europea

uPDI: índice de dieta basado en plantas no saludable

uPVG: índice de dieta pro-vegetariano no saludable



Lista de figuras y tablas

	Página
Figuras:	
Figura 1. Número de muertes en 2016 a causa de ENT, lesiones y otras condiciones, maternas, perinatales y nutricionales.	23
Figura 2. Tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular en España durante el 2020.	25
Figura 3. Top 15 cánceres (incidencia y mortalidad) a nivel mundial en ambos sexos.	27
Figura 4. Cánceres relacionados con la obesidad	30
Figura 5. Dietas vegetarianas, ¿qué incluyen?	31
Figura 6. Infografía sobre los resultados en salud asociados a las dietas vegetarianas.	33
Figura 7. Localización geográfica de los 23 centros reclutadores (en color rojo) y los 7 grupos de apoyo (en color azul) que participan en el estudio PREDIMED-Plus.	43
Figura 8. Flujo de participantes incluidos en el Artículo 1 procedentes del estudio PREDIMED-Plus.	48
Figura 9. Resumen gráfico de los alimentos incluidos en los diferentes patrones pro-vegetarianos.	52
Tablas:	
Tabla 1. Recogida de datos a lo largo de las diferentes visitas del proyecto PREDIMED-Plus.	46
Tabla 2. Criterios de puntuación para los patrones dietéticos PVG en el Artículo 1.	53
Tabla 3. Criterios de puntuación para los patrones dietéticos PVG en el Artículo 2.	54

Resumen

Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer representan dos de los mayores desafíos en nuestra sociedad, dadas sus graves consecuencias para la salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, cobrando la vida de 17.9 millones de personas cada año. Por otro lado, el cáncer también supone una carga importante de morbilidad y mortalidad, con aproximadamente 10 millones de muertes anuales. Estas cifras resaltan la urgencia de abordar estos problemas de salud de manera integral. La promoción de una dieta saludable y la incorporación regular de actividad física son fundamentales para reducir los factores de riesgo asociados a estas enfermedades. La modificación de los estilos de vida no solo ha demostrado ser efectiva para reducir la incidencia de estas afecciones, sino también para mejorar la calidad de vida de la población.

En lo que respecta a la dieta, los patrones dietéticos basados en plantas se han establecido como el estándar a seguir en las guías dietéticas de la mayoría de países. Entre estos, destacan las dietas vegetarianas, que excluyen en mayor o menor medida los alimentos de origen animal. Estas dietas han ganado popularidad en la última década no solo por sus implicaciones medioambientales y éticas, sino también por sus posibles beneficios para la salud. A pesar de ello, y debido a su naturaleza restrictiva, la adherencia a este tipo de dietas aún es baja en la mayoría de los países. Por este motivo, han surgido propuestas dietéticas más flexibles, como los patrones dietéticos pro-vegetarianos (PVG). Estos patrones, en lugar de enfocarse en la exclusión de los alimentos de origen animal, priorizan los alimentos de origen vegetal. Además, dado que no todos los alimentos de origen vegetal son igualmente beneficiosos, se han definido patrones PVG saludables (*healthy*, hPVG) y no saludables (*unhealthy*, uPVG). Aunque la evidencia científica sobre estos patrones es reciente, ha mostrado resultados favorables en cuanto al riesgo cardiovascular, la prevención de ciertos tipos de cáncer y la mortalidad total y específica por estas causas.

Son varios los estudios realizados, habiéndose encontrado en la mayoría de ellos asociaciones significativas entre la adherencia a estos patrones PVG y diversos resultados de salud. Un estudio con más de 70,000 mujeres estadounidenses observó que aquellas que seguían un patrón hPVG tenían un menor riesgo de enfermedad coronaria, mientras que aquellas con una mayor adherencia a un patrón uPVG mostraron el efecto contrario. Otro estudio enmarcado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos observó que una mayor adherencia a un patrón dietético uPVG se asociaba con un mayor riesgo de cáncer. Además, se ha observado

en diversos estudios que una mayor adherencia a un patrón PVG general (gPVG) se asocia con un menor riesgo de cáncer en general. A pesar de la evidencia que vincula estos patrones con cánceres específicos, como el de mama, próstata o carcinoma de células basales, hay un conocimiento limitado sobre su impacto en otros tipos de cáncer, como los gastrointestinales. Además, son pocos los estudios que se han realizados en población española.

Objetivo

Analizar la asociación entre la adherencia a tres patrones dietéticos PVG definidos a priori (gPVG, hPVG y uPVG) y el riesgo cardiometabólico y de tres tipos de cáncer digestivo (esófago, estómago y páncreas) en población adulta española.

Metodología

Tanto el proyecto PREDIMED-Plus como el estudio multi casos-controles PANESOES, son estudios realizados en población adulta española. Por un lado, el proyecto PREDIMED-Plus es un gran estudio de intervención, multicéntrico y aleatorizado, cuyo principal objetivo es la prevención primaria de enfermedad cardiovascular y muerte por esta casusa (<https://www.predimedplus.com/>). Por otro lado, el estudio multi casos-controles PANESOES, es un estudio de base hospitalaria realizado en las provincias de Alicante y Valencia y que incluyó casos de tres tipos de cánceres digestivos: esófago, estómago y páncreas. La población de estudio fue, en el caso del primer estudio enmarcado en el proyecto PREDIMED-Plus, 6439 participantes mayores de 55 años que cumplían los criterios del síndrome metabólico y no habían sufrido eventos cardiovasculares previamente. En el caso del segundo estudio enmarcado en el estudio multi casos-controles PANESOES, la población de estudio se componía de 1233 participantes adultos, de los cuales 778 eran casos de cáncer digestivo (199 casos de esófago, 414 casos de estómago y 165 casos de páncreas) y 455 controles emparejados por edad, sexo y provincia. Para construir los tres patrones PVG se utilizó la misma metodología en ambos estudios. Se recogió la información dietética con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos diferente, validado para cada caso. Una vez se tuvo el consumo en gramos de cada alimento y grupo de alimentos para cada participante, se ajustó por calorías siguiendo el método de residuales de Willett. Tras ello, se les asignó una puntuación de 1 a 5 según el consumo. El patrón gPVG incluye 12 grupos de alimentos y se construyó otorgando puntuaciones positivas (5 al mayor consumo y 1 al menor) a los alimentos de origen vegetal y puntuaciones negativas (5 al menor consumo y 1 al mayor) a los alimentos de origen animal. Los patrones hPVG y uPVG incluyen 18 grupos de alimentos y se generaron a partir del gPVG añadiendo cuatro nuevos grupos de alimentos y dividiendo los cereales y las patatas, en refinados/integrales y cocidas/fritas, respectivamente. Una vez obtenida la puntuación total de cada patrón en cada participante, se distribuyó a los mismos en quintiles de adherencia. En lo que refiere al riesgo cardiometabólico, éste se evaluó mediante un z-score usado previamente en la literatura. Este score utiliza una fórmula para combinar diferentes

marcadores de riesgo cardiometabólico (IMC, ICC, PAS, PAD, Glucosa, HDL-c y TG) otorgando una puntuación dada a cada participante. Además, también se analizaron los componentes del z-score por separado. Para los tres tipos de cáncer digestivo (esófago, estómago y páncreas) se utilizó el diagnóstico mediante confirmación cito-histológica y/o amplia evidencia clínica. Otras covariables se tuvieron en cuenta en ambos estudios. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software libre R. Primero realizamos análisis descriptivos univariantes y bivariantes, usando ANOVA para variables cuantitativas y Chi-cuadrado para variables categóricas. En segundo lugar, evaluamos la asociación entre los 3 patrones PVG (en quintiles) y el riesgo cardiometabólico, así como de sufrir cáncer de esófago, estómago y páncreas, mediante regresión lineal múltiple y regresión logística multinomial, respectivamente. Por último, calculamos test de *p-trend* en ambos estudios y examinamos la asociación por cada 5 puntos adicionales de adherencia en el caso del primer artículo y por cada 1 punto adicional de adherencia en el caso del segundo artículo.

Resultados

En relación a los resultados sobre el riesgo cardiometabólico, observamos que una mayor adherencia tanto al patrón general como el saludable, gPVG y hPVG, se asoció con una reducción del riesgo cardiometabólico $\beta = -0.16$ (IC 95%: -0.33; 0.01; *p-trend*: 0.015), $\beta = -0.23$ (IC 95%: -0.41; -0.05; *p-trend*: 0.016), respectivamente. Sin embargo, una mayor adherencia al patrón no saludable, uPVG, se asoció con un aumento del riesgo cardiometabólico $\beta = 0.21$ (IC 95%: 0.04; 0.38; *p-trend*: 0.019). Los diferentes componentes del z-score de riesgo cardiometabólico también se asociaron de manera independiente a los 3 patrones PVG.

En lo que refiere al riesgo de sufrir cáncer de esófago, estómago y páncreas, una mayor adherencia al patrón gPVG se asoció con un 63% menos riesgo de cáncer de esófago, RRR = 0.37 (IC del 95%: 0.32, 0.42; *p-tendencia* = 0.01), un 66% menos riesgo de cáncer de estómago, RRR = 0.34 (IC del 95%: 0.27, 0.43; *p-tendencia* = 0.001), y un 57% menos riesgo de cáncer de páncreas, RRR = 0.43 (IC del 95%: 0.35, 0.52; *p-tendencia* = 0.01). Una mayor adherencia al hPVG también se asoció con un 28% menos riesgo de cáncer de esófago, RRR = 0.72 (IC del 95%: 0.58, 0.90; *p-tendencia* = 0.10), un 58% menos riesgo de cáncer de estómago, RRR = 0.42 (IC del 95%: 0.34, 0.52; *p-tendencia* = 0.01) y un 26% menos riesgo de cáncer de páncreas, RRR = 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.92; *p-tendencia* = 0.10). Por último, una mayor adherencia al uPVG se asoció con un 76% más riesgo de cáncer de estómago, RRR = 1.76 (IC del 95%: 1.42, 2.18; *p-tendencia* = 0.01). No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para esófago y páncreas en el caso del uPVG.

Conclusiones

En los dos trabajos que componen esta tesis, hemos mostrado que una mayor adherencia a los patrones pro-vegetarianos general y saludable, gPVG y hPVG, se asocia a un mejor perfil cardiometabólico en mayores de 55 años con un elevado riesgo cardiovascular y a un menor riesgo de padecer cánceres digestivos de esófago, estómago y páncreas. Por otra parte, una mayor adherencia a un patrón pro-vegetariano no saludable (uPVG) se ha asociado a un peor perfil cardiometabólico y a un mayor riesgo de cáncer de estómago.



Abstract

Background

Cardiovascular diseases (CVD) and cancer represent two of the most significant challenges in our society, given their serious consequences for public health. According to the World Health Organization (WHO), CVD are the leading cause of death worldwide, claiming the lives of 17.9 million people each year. Cancer also poses a significant burden of morbidity and mortality, leading to approximately 10 million deaths annually. These significant death rates highlight the urgent need to address both health issues. Lifestyle modifications such as a healthy diet and regular physical activity are essential in order to reduce the risk factors associated with these diseases. They have not only proven effective in this sense, but also in improving the population's quality of life as a whole.

With regard to diet, plant-based dietary patterns have been established as the standard to follow in dietary guidelines in most countries. Vegetarian diets, which exclude animal-derived foods to varying degrees, stand out among these diets. They have gained popularity in the last decade not only for their environmental and ethical implications but also for their potential health benefits. However, due to their restrictive nature, adherence to these diets remains low in most countries. For this reason, more flexible dietary options, such as pro-vegetarian dietary patterns (PVG), which focus on excluding animal-derived foods and prioritizing plant-derived foods, have emerged. In addition, as not all plant-derived foods are equally beneficial, both healthy (hPVG) and unhealthy (uPVG) PVG patterns have emerged. Although scientific evidence on these patterns is recent, the effects of these patterns on cardiovascular risk, certain types of cancer, and total and cause-specific mortality have been shown.

Several studies have been conducted, most of which have found significant associations between adherence to these PVG patterns and various health outcomes. A study with over 70,000 American women found that those following a hPVG pattern had a lower risk of coronary heart disease, while those with higher adherence to a uPVG pattern showed the opposite effect. Another study within the framework of the National Health and Nutrition Examination Survey in the United States found that higher adherence to a uPVG dietary pattern was associated with a higher risk of cancer. Moreover, it has been observed in various studies that higher adherence to a general PVG pattern (gPVG) is associated with a lower risk of overall cancer. Despite evidence linking these patterns to specific cancers such as breast, prostate, or basal cell carcinoma, there is limited knowledge about their impact on other types of cancer, such as gastrointestinal cancers. Furthermore, few studies have been conducted in the Spanish population.

Aims

To analyze the association between higher adherence to three pre-defined PVG dietary patterns (gPVG, hPVG, and uPVG) and the cardiometabolic risk and three types of digestive cancer (oesophagus, stomach, and pancreas) in an adult Spanish population.

Methods

The PREDIMED-Plus project and the PANESOES multi-case-control study were conducted in an adult population in Spain. The PREDIMED-Plus project is a large, multicenter, randomized intervention study aimed at primary prevention of cardiovascular disease and death by this cause. The PANESOES multi-case-control study is an hospital-based study conducted in the provinces of Alicante and Valencia, including cases of three types of digestive cancers: oesophagus, stomach, and pancreas. The study population consisted, in the case of the PREDIMED-Plus project, of 6439 participants over 55 years of age who met the criteria for metabolic syndrome and had not previously suffered cardiovascular events. In the case of the PANESOES multi-case-control study, the study population consisted of 1233 adult participants, of whom 778 were cases of digestive cancer (199 oesophagus cases, 414 stomach cases, and 165 pancreas cases) and 455 controls, matched by age, sex, and province. The same methodology was used to construct the three PVG patterns in both studies. Dietary information was collected using a different food frequency questionnaire (FFQ) validated for each case. Once the consumption in grams of each food and food group for each participant was obtained, it was adjusted for calories using the Willett residual method. A score of 1 to 5 was then assigned based on consumption. The gPVG pattern includes 12 food groups and was constructed by assigning positive scores (5 for highest consumption and 1 for lowest) to plant-derived foods and negative scores (5 for lowest consumption and 1 for highest) to animal-derived foods. The hPVG and uPVG patterns include 18 food groups and were generated from gPVG by adding four new food groups and dividing grains and potatoes into refined/whole and cooked/fried, respectively. Once the total score of each pattern for each participant was obtained, the participants were distributed into quintiles of adherence. The cardiometabolic risk was assessed using a z-score previously used in the scientific literature. This score uses a formula to combine different cardiometabolic markers (body mass index, waist-to-hip ratio, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose, HDL-c, and triglycerides), and a score was assigned to each participant. In addition, the components of the cardiometabolic risk z-score were analyzed separately. For the three types of digestive cancer (oesophagus, stomach, and pancreas), diagnosis was made through cyto-histological confirmation and/or extensive clinical evidence. Other covariates were taken into account in both studies. All statistical analyses were performed using the open-source software R. Firstly, univariate and bivariate descriptive analyses were conducted, using ANOVA for quantitative variables and Chi-square for categorical variables. Secondly, the association between the 3 PVG patterns (in quintiles of adherence) and cardiometabolic risk, as well as the risk of oesophagus, stomach, and

pancreas cancer, was evaluated using multiple linear regression and multinomial logistic regression, respectively. Finally, p-trend tests were calculated in both studies, and the association was examined for every 5 additional points of adherence in the case of the first article and for every 1 additional point of adherence in the case of the second article.

Results

Regarding the results on cardiometabolic risk, we observed that higher adherence to both gPVG and hPVG patterns was associated with a reduction in cardiometabolic risk $\beta = -0.16$ (95% CI: -0.33; 0.01; p-trend: 0.015), $\beta = -0.23$ (95% CI: -0.41; -0.05; p-trend: 0.016), respectively. However, higher adherence to the uPVG pattern was associated with an increase in cardiometabolic risk $\beta = 0.21$ (95% CI: 0.04; 0.38; p-trend: 0.019). The different components of the cardiometabolic risk z-score were also independently associated with the 3 PVG patterns.

Regarding the risk of oesophagus, stomach, and pancreas cancer, higher adherence to the gPVG pattern was associated with a 63% lower risk of oesophagus cancer, RRR = 0.37 (95% CI: 0.32, 0.42; p-trend = 0.01), a 66% lower risk of stomach cancer, RRR = 0.34 (95% CI: 0.27, 0.43; p-trend = 0.001), and a 57% lower risk of pancreas cancer, RRR = 0.43 (95% CI: 0.35, 0.52; p-trend = 0.01). Higher adherence to hPVG was also associated with a 28% lower risk of oesophagus cancer, RRR = 0.72 (95% CI: 0.58, 0.90; p-trend = 0.10), a 58% lower risk of stomach cancer, RRR = 0.42 (95% CI: 0.34, 0.52; p-trend = 0.01), and a 26% lower risk of pancreas cancer, RRR = 0.74 (95% CI: 0.59, 0.92; p-trend = 0.10). Finally, higher adherence to uPVG was associated with a 76% higher risk of stomach cancer, RRR = 1.76 (95% CI: 1.42, 2.18; p-trend = 0.01). No statistically significant associations were found for oesophagus and pancreas cancer in the case of uPVG.

Conclusions

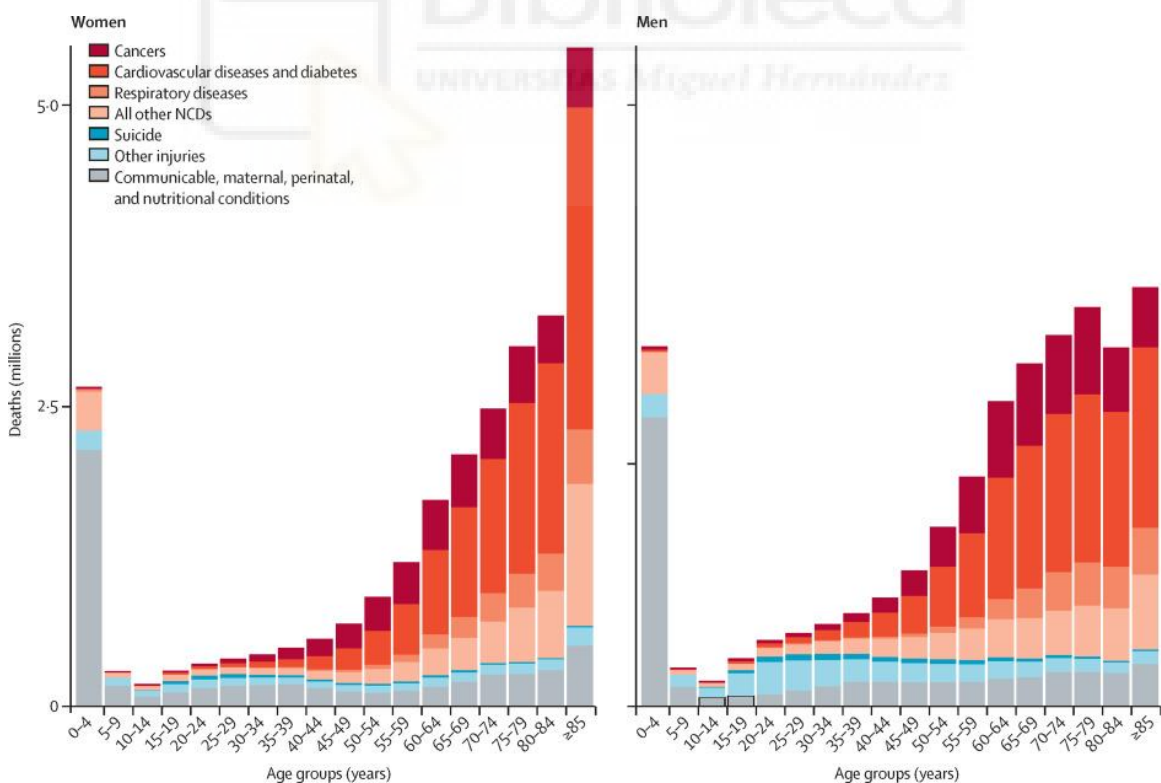
In the two studies comprising this thesis, we have shown that greater adherence to general and healthy pro-vegetarian dietary patterns, gPVG and hPVG, is associated with a more favourable cardiometabolic profile among individuals aged 55 and above with a high cardiovascular risk. Additionally, adherence to these patterns is associated with a lower risk of suffering digestive cancers, such as those affecting the esophagus, stomach, and pancreas. Conversely, greater adherence to an unhealthy pro-vegetarian pattern (uPVG) has been linked to a poorer cardiometabolic profile and an increased risk of stomach cancer.

Introducción

Enfermedades no transmisibles

Las enfermedades no transmisibles (ENT) representan un desafío creciente en el panorama de la salud global, caracterizadas por su naturaleza crónica y la ausencia de contagio directo entre individuos. Estas enfermedades, que incluyen principalmente las afecciones cardiovasculares, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades respiratorias crónicas y cáncer, imponen una carga significativa tanto en la salud pública como en la economía mundial. A menudo son el resultado de una combinación de factores genéticos, biológicos, ambientales y comportamentales. Las ENT, además, afectan a personas de todas las edades y regiones y cada año, más de 17 millones de personas menores de 70 años mueren a causa de ellas, siendo el 86% de estas muertes prematuras en países de ingreso mediano bajo (World Health Organization (WHO), 2023b) (Figura 1).

Figura 1. Número de muertes en 2016 a causa de ENT, lesiones y otras condiciones, maternas, perinatales y nutricionales.



Fuente: NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4 (NCD Countdown 2030 collaborators, 2018)

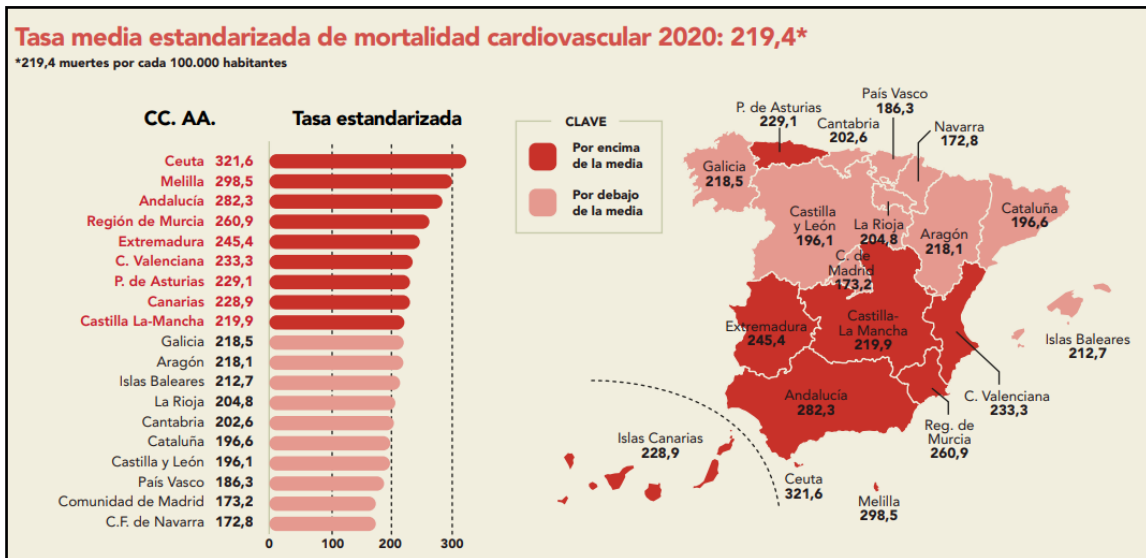
Estas enfermedades se ven favorecidas por múltiples factores como el rápido desarrollo urbano no planificado, estilos de vida poco saludables y el envejecimiento de la población. En este sentido, factores modificables como una dieta poco saludable y la falta de actividad física pueden conllevar la aparición de hipertensión, aumento de los niveles glucosa o un perfil lipídico desfavorable en sangre y obesidad, factores de riesgo cardio-metabólicos, que pueden causar enfermedades cardiovasculares (ECV), la principal causa de muerte prematura relacionada con las ENT (World Health Organization (WHO), 2023b).

Enfermedades cardiovasculares

Las ECV son la principal causa de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se cobran la vida de cerca de 18 millones de personas (World Health Organization (WHO), 2023a). Éstas incluyen una serie de afecciones que pueden afectar tanto al corazón como al sistema vascular. Las cardiopatías coronarias, las enfermedades cerebrovasculares o las cardiopatías reumáticas, son algunos de los ejemplos más representativos de ECV. En Estados Unidos (EE.UU.), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), señalan como las enfermedades cardíacas ya causan 1 de cada 5 muertes en las mujeres, siendo en el caso de las mujeres hispanas y asiáticas la segunda causa de muerte más frecuente (sólo detrás del cáncer)(Centers for Disease Control and Prevention, 2024).

En el caso concreto de la Unión Europea (UE), cada año se diagnostican más de 6 millones de casos de ECV y casi 2 millones, fallecen por esta causa, siendo el 50% de los fallecidos, personas con edades comprendidas entre los 30 y 70 años (Atlas Writing Group et al., 2020). En España, la tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular en 2020 fue de 219,4 por cada 100 mil habitantes (Figura 2), afectando principalmente a las mujeres (Sociedad Española de Cardiología, 2021).

Figura 2. Tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular en España durante el 2020.



Fuente: Sociedad Española de cardiología (Instituto Nacional de Estadística):

<https://secardiologia.es/publicaciones/infografias/13105-mortalidad-cardiovascular-en-espana-en-2020>

Dada la relevancia de estas cifras, numerosas investigaciones científicas se han llevado a cabo con el objetivo de identificar los factores de riesgo que preceden a las ECV y así prevenirlas.

En este sentido, el concepto de ‘factor de riesgo’ hizo su primera aparición en la década de los 50, en el marco del estudio de cohortes Framingham (Hajar, 2017). Esta cohorte, iniciada por el Servicio de Salud Pública de los EE.UU. en 1948 para investigar los factores detrás del desarrollo de las ECV, fue catalizada por la repentina muerte del presidente Franklin D. Roosevelt debido a una hemorragia cerebral, en gran parte atribuida a sus elevados niveles de presión arterial. Este suceso, junto con el creciente número de ECV que estaba experimentando la población estadounidense, impulsó a la comunidad científica a intensificar sus esfuerzos en la búsqueda de soluciones para su detección temprana y su prevención (Mahmood et al., 2014).

El estudio Framingham profundizó en la relación entre exposiciones como el tabaquismo y condiciones como la hipertensión o las dislipemias con la enfermedad coronaria. Además, popularizó el concepto de ‘riesgo cardiovascular’, entendido como la probabilidad de desarrollar una ECV en un período, típicamente de entre 5 y 10 años. Este riesgo, a su vez, se suele determinar mediante métodos cualitativos y/o cuantitativos (Alegria Ezquerro et al., 2012; Wong & Levy, 2013).

Los métodos cualitativos consideran factores de riesgo conocidos como el sexo, la edad, el tabaquismo y la presión arterial, clasificando a los individuos en riesgo leve, moderado o alto según estos factores. En contraste, los métodos cuantitativos utilizan fórmulas o ecuaciones para proporcionar un valor de riesgo personalizado. Estas escalas y ecuaciones posteriormente se han adaptado para su uso en diversos contextos y países (Alegría Ezquerro et al., 2012).

Además, a medida que el conocimiento científico sobre las causas de las ECV ha aumentado, se han incorporado otros factores relacionados con problemas metabólicos, como la obesidad central y la resistencia a la insulina, en la determinación del riesgo cardiovascular (Wu et al., 2023). Estos factores metabólicos son de una gran relevancia, ya que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las ECV y suelen manifestarse simultáneamente, agrupados dentro de una misma condición, conocida hoy en día como Síndrome Metabólico (SM) (Fahed et al., 2022; Mottillo et al., 2010).

Así, las ecuaciones para evaluar el riesgo cardiometabólico se presentan como instrumentos valiosos para la detección temprana del riesgo de ECV y para investigar los factores vinculados con su aparición inicial, ayudando a prevenir su aparición a largo plazo.

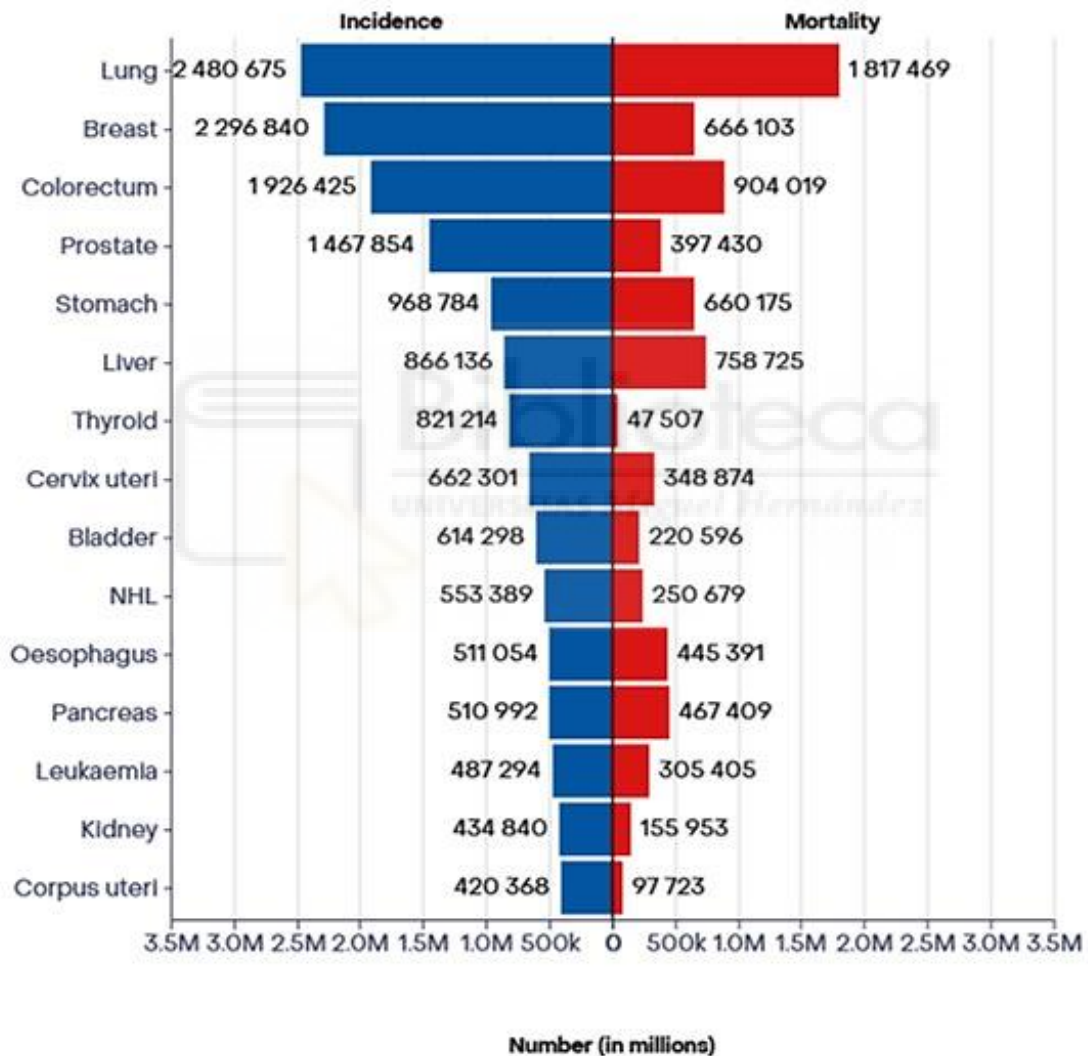
Cáncer

Por su parte, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en nuestra sociedad (Sung et al., 2021). Según el *Global Cancer Observatory (GCO)*, en el año 2022 se diagnosticaron casi 20 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo (Global Cancer Observatory, 2022). Por si fuera poco, se estima que cerca de 10 millones de personas fallecieron a causa de un cáncer ese mismo año (2022). A pesar de que algunos datos parecen apuntar a que en algunos países durante el año 2020 se produjo una reducción del número de diagnósticos respecto al 2019, la pandemia por COVID-19 podría estar suponiendo una infraestimación de los mismos. Si diferenciamos por subtipos, los 5 cánceres más diagnosticados en todo el mundo durante el año 2022 (por orden descendente) fueron: pulmón, mama, colorrectal, próstata y estómago, respectivamente (Figura 3). Si además tenemos en cuenta el sexo, el cáncer más común entre las mujeres fue el de mama, mientras que en los hombres fue el de pulmón.

En España, según el Instituto Nacional de Estadística (INE), los tumores fueron la segunda causa más común de muerte en 2021, después de las ECV (Sociedad Española de Oncología Médica (SEON), 2023). Sin embargo, esta tendencia cambia cuando se analiza el caso específico de los hombres. De acuerdo con los datos, un total de 67884 hombres fallecieron debido a tumores, convirtiéndose así en la principal causa de muerte entre ellos durante ese año. Si observamos cuáles fueron los cánceres más letales para ambos sexos, nos encontramos, de mayor a menor mortalidad: pulmón, colon, páncreas, mama y próstata (Sociedad Española de Oncología Médica (SEON), 2023).

Los cánceres digestivos (o gastrointestinales) resultan de un especial interés, por su elevada mortalidad. De hecho, dentro de los 8 cánceres más mortales a nivel mundial, 5 de ellos afectan al aparato digestivo. Encontramos así, el de colon y recto en 2º posición, seguido por hígado (3º) y dos puestos más abajo, estómago (5º), páncreas (6º) y esófago (7º) (Figura 3). Otra particularidad de estos cánceres, es que afectan principalmente a hombres y su etiología no se conoce lo suficiente (Global Cancer Observatory (GCO), 2022) .

Figura 3. Top 15 cánceres (incidencia y mortalidad) a nivel mundial en ambos sexos.



Fuente: Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer and World Health Organization (Global Cancer Observatory, 2022): <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

Factores de riesgo modificables en las ECV y el cáncer

Dentro de los factores de riesgo modificables para las ECV y el cáncer, destacan aquellos vinculados al estilo de vida. Éstos comprenden el consumo de alcohol y tabaco, la actividad física y los hábitos dietéticos.

El consumo elevado de alcohol se relaciona con una considerable disminución en la expectativa y la calidad de vida, especialmente cuando se excede la ingesta semanal de 100 gramos. Así y cuando se supera esta dosis, el consumo de alcohol se ha asociado a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, de enfermedad coronaria (excluyendo el infarto de miocardio), de insuficiencia cardíaca, enfermedad hipertensiva fatal y aneurisma aórtico fatal (Wood et al., 2018). Aunque el consumo moderado de alcohol podría presentar ciertos beneficios en la salud cardiovascular, el riesgo de complicaciones como la hipertensión y las arritmias aumenta a medida que se incrementa la dosis (Vaduganathan et al., 2022). En un reciente informe de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dónde se revisa y resume la evidencia disponible sobre los efectos de la reducción o cesación del consumo de alcohol, el grupo de expertos concluye que: “hay suficiente evidencia de que la reducción o cesación del consumo de alcohol reduce la incidencia de cáncer de boca y esófago, evidencia limitada de que reduce los cánceres de laringe, colon y recto, así como mama y evidencia insuficiente de que reduce los cánceres de faringe e hígado.” (Gapstur et al., 2023).

Por otro lado, el consumo de tabaco es un factor de riesgo bien establecido para las ECV, aumentando el riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (Vaduganathan et al., 2022), además de ser la principal causa evitable de cáncer de pulmón y contribuir a otros tipos de cáncer, como el de boca, garganta, esófago, páncreas, vejiga y riñón (Sung et al., 2021). La exposición pasiva al humo del tabaco también se ha asociado a numerosos problemas para la salud, tanto en la población adulta (mayor probabilidad de ictus; irritación nasal; cáncer de pulmón; enfermedad coronaria; y problemas reproductivos) como en la infancia (mayor probabilidad de sufrir el Síndrome de Muerte súbita del lactante; enfermedades del oído medio; y diversos problemas respiratorios) (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2022).

La falta de actividad física también está relacionada con un mayor riesgo de ECV y cáncer. Por una parte, la actividad física regular ayuda a mantener un peso saludable, reduce la presión arterial, mejora los niveles de lípidos sanguíneos y fortalece el corazón y los vasos sanguíneos, lo que reduce el riesgo de desarrollar ECV (Mora et al., 2007; Vaduganathan et al., 2022). Por otra parte, se ha observado que su práctica habitual podría reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer, como el de colon y el de mama (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Por último, la actividad física también se ha asociado a un menor riesgo

de muerte por todas las causas, así como específicamente, de muerte por ECV y cáncer (García et al., 2023).

Dieta

La dieta por su parte constituye un pilar fundamental de cualquier estilo de vida, a la vez que es uno de los aspectos más maleables para prevenir la aparición de ECV y cáncer. Tanto es así, que el *Global Burden of Cardiovascular Disease*, una iniciativa desplegada en más de 200 países para rastrear la progresión de las ECV e investigar exhaustivamente sus causas, ha estimado que en 2021 más de 6 millones de muertes por ECV fueron atribuibles a hábitos dietéticos poco saludables (Vaduganathan et al., 2022). Entre estos hábitos encontramos, una dieta alta en productos ultraprocesados, ricos en grasas trans, azúcares añadidos y sal, y baja en frutas, verduras, legumbres y pescado. Una amplia revisión reciente (*umbrella review*) que incorporó información de más de 40 meta-análisis, ha vinculado el consumo de productos ultraprocesados con un mayor riesgo de diversos problemas de salud, incluidos un aumento del riesgo cardiometabólico, de trastornos mentales y de mortalidad prematura (Lane et al., 2024). Además, los hábitos dietéticos poco saludables ocupan el segundo puesto dentro de los factores de riesgo modificables que contribuyen a la suma de años de vida perdidos por discapacidad o muerte prematura (estandarizado por edad) a causa de las ECV, sólo por detrás de la elevada presión arterial sistólica (Vaduganathan et al., 2022).

En lo que respecta al cáncer, existe evidencia que respalda el papel de alimentos concretos. Por ejemplo, el consumo de café se ha relacionado con un menor riesgo de cáncer de hígado, mientras que el consumo de lácteos podría tener un efecto preventivo sobre el cáncer colorrectal (Papadimitriou et al., 2021). Por otro lado, la ingesta de carnes rojas y de carnes rojas procesadas ha sido catalogada como carcinógena para el cáncer colorrectal por la IARC, con evidencia limitada (Grupo 2A) y evidencia suficiente (Grupo 1), respectivamente (Bouvard et al., 2015). Asimismo, se ha observado que un consumo muy bajo de frutas y verduras podría aumentar el riesgo de cáncer del tracto aerodigestivo (incluyendo órganos y tejidos de las vías respiratorias y la parte superior del aparato digestivo) y otras localizaciones (Key et al., 2020). La obesidad, cuya aparición está estrechamente ligada a los hábitos dietéticos, también se ha relacionado con el desarrollo de varios tipos de cáncer y podría ser responsable del 4-8% de todos los cánceres diagnosticados (Pati et al., 2023). Así pues, se reconoce como un factor de riesgo para el cáncer de tiroides, esófago, estómago, riñón, mieloma múltiple, páncreas, colorrectal, ovario, endometrio, vesícula biliar, hígado, mama y meningioma (Figura 4) (IARC, WHO, 2017).

Figura 4. Cánceres relacionados con la obesidad.



Fuente: Adaptado de: International Agency for Research on Cancer and World Health Organization (IARC, WHO, 2017)

La dieta por tanto, resulta de gran interés para la salud pública por ser uno de los factores de riesgo modificables más importantes en la aparición de las ENT, y no sólo en el caso de las ECV o el cáncer, sino también en las enfermedades respiratorias o el declive cognitivo (Budreviciute et al., 2020). Aunque tradicionalmente el estudio de ésta se ha centrado en componentes aislados de la misma, como nutrientes o alimentos específicos, desde hace unas décadas hasta la actualidad ha ganado un gran protagonismo el estudio de los patrones dietéticos (Hu, 2002). Éstos, al valorar la inclusión de los alimentos en conjunto, representan una entidad mucho más compleja a la vez que realista, dónde además se tiene en cuenta las posibles interacciones ocurridas entre alimentos y nutrientes (Tapsell et al., 2016).

En este sentido, uno de los patrones dietéticos que más se ha estudiado ha sido la Dieta Mediterránea (DM) (Dinu et al., 2018). Esta se dio a conocer cuando se observó la baja prevalencia de ENT que presentaba la población situada en la cuenca Mediterránea (Altomare et al., 2013). Aunque su definición ha variado a lo largo del tiempo y depende de la cultura y zona geográfica en la que nos encontremos, tradicionalmente se ha definido como un patrón basado en plantas y, por tanto, con abundancia de alimentos de origen vegetal (como frutas, verduras, legumbres, frutos secos y/o cereales), con la inclusión de pescados y mariscos con una frecuencia moderada alta, y con el consumo moderado de huevos, carnes magras (aves) y lácteos, principalmente fermentados (yogurt y queso). Así mismo, también suele presentar un bajo consumo

de carnes rojas, el aceite de oliva se utiliza como principal fuente de grasa y promueve un bajo consumo de alcohol (principalmente en las comidas y en forma de vino) (W. C. Willett et al., 1995).

La DM se ha asociado con un menor número de eventos cardiovasculares, incluyendo enfermedad coronaria e infarto de miocardio, así como un menor riesgo de diferentes tipos de cáncer, DM2 y enfermedades neurodegenerativas (Dinu et al., 2018). Pero la DM no ha sido la única que ha despertado un gran interés en la última década, dado que otros patrones de dieta basados en plantas, como las dietas vegetarianas, también han ganado un importante protagonismo.

Dietas vegetarianas

Las dietas vegetarianas se definen como dietas basadas en plantas con la inclusión o no de lácteos, huevos y/o miel (International Vegetarian Union (IVU), 2013) (Figura 5). Aunque estas dietas se llevan siguiendo durante muchos siglos en nuestra sociedad, los documentos más antiguos de los que disponemos sobre su aparición en Europa datan del siglo VI a.c. y provienen de los seguidores del Orfismo, religión de la Antigua Grecia cuya fundación se atribuía a Orfeo (Leitzmann, 2014). En la actualidad, hemos dejado de lado en gran medida los motivos religiosos que nos empujaban a seguir este tipo de dietas y han ganado un gran protagonismo otros relacionados con cuestiones éticas, políticas y/o medioambientales, así como por salud.

Figura 5. Dietas vegetarianas, ¿qué incluyen?

	Vegans	Lacto-vegetarians	Ovo-vegetarians	Lacto-ovo vegetarians	Seventh-day Adventists	Pesco-vegetarians	Semi-vegetarians	Omnivores
Fruits, vegetables, legumes, and nuts								
Dairy products								
Eggs								
Fish and sea food								
Meat, less than once per week								
Meat, more than once per week								
Alcohol, Tobacco								
	Possible	Possible	Possible	Possible		Possible	Possible	Possible

Fuente: Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses (Oussalah et al., 2020).

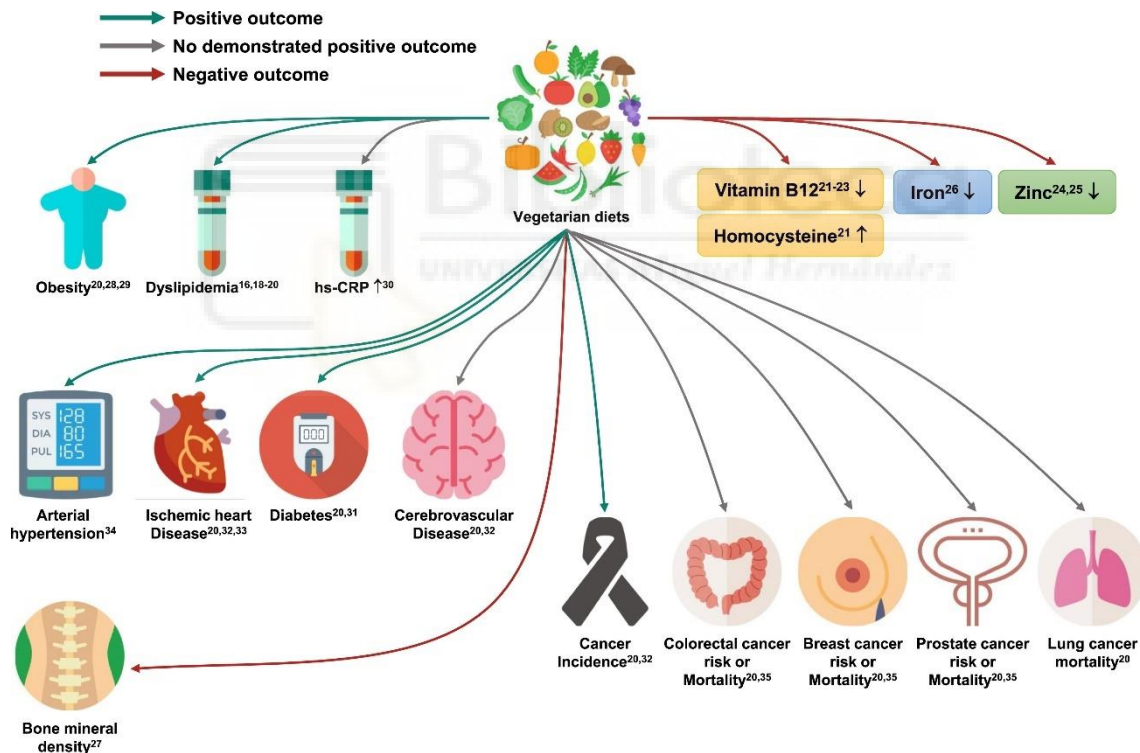
El Dr Joan Sabaté, profesor de Nutrición y Epidemiología en la Loma Linda University School of Public Health atribuye este cambio en las motivaciones a la hora de seguir una dieta vegetariana a un cambio de paradigma en la investigación de estas dietas. Así, mientras que hasta 1960 este tipo de dietas basadas en plantas se estudiaban desde un prisma del estatus nutricional; es decir, suponían una preocupación desde el punto de vista de la adecuación nutricional por sus potenciales deficiencias. Esa visión ha ido cambiando con el paso de los años y migrando a un modelo más basado en la salud y en la optimización de este tipo de dietas. De hecho, el propio Sabaté cree que en un futuro este tipo de dietas pasarán a considerarse las más óptimas, desde el punto de vista de la prevención de enfermedades crónico-degenerativas (Sabaté, 2003).

Varios estudios han mostrado resultados favorables entre seguir este tipo de dietas y algunas condiciones, especialmente con la obesidad y la DM2. Una de las cohortes de mayor importancia en el estudio de este tipo de dietas, es la cohorte americana '*Adventist Health Study 2*' (AHS2), en la que participan más de 96 mil sujetos, siendo cerca de la mitad de ellos vegetarianos (Butler et al., 2008) y todos ellos seguidores de la Iglesia Adventista del Séptimo Día. Debido a su estilo de vida (asociado en gran parte a sus creencias religiosas) y a su baja prevalencia de enfermedades de la civilización occidental (obesidad, DM2, ECV o cáncer) han sido objeto de estudio durante más de 50 años (Orlich & Fraser, 2014). De hecho, el AHS2 no es más que la continuación de dos cohortes previas que se llevaron a cabo en esta misma población, el '*Adventist Mortality Study*' (1958-1966) y el '*Adventist Health Study 1*' (1974-1988). En un estudio realizado dentro de esta cohorte (AHS2), en el que evaluaron de forma transversal el Índice de Masa Corporal (IMC) y la prevalencia e incidencia de DM2 según el patrón dietético, observaron que, a mayor inclusión de alimentos de origen animal, mayor IMC, y mayor incidencia y prevalencia de DM2 presentaban los participantes (Orlich & Fraser, 2014). Estos resultados además formaban un gradiente en el que las dietas veganas mostraban el IMC más bajo, así como el menor riesgo y prevalencia de DM2, y las dietas no-vegetarianas el más alto, así como el mayor riesgo para la DM2. En otro estudio realizado esta vez en Europa, en la cohorte '*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*' (EPIC-Oxford), observaron resultados similares para el IMC, siendo las personas veganas las de menor IMC de nuevo. Además, en este caso, estos resultados fueron comunes para todos los grupos de edad (20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; +70), tanto en hombres como en mujeres (Spencer et al., 2003). A parte de la gran cantidad de estudios epidemiológicos con resultados en la misma dirección (Agrawal et al., 2014; Chiu et al., 2018; Newby et al., 2005; Rosell et al., 2006), diferentes meta-análisis también han mostrado resultados favorables entre seguir estas dietas y la pérdida de peso o el riesgo de DM2. Uno realizado por Huang et al. dónde incluyeron la evidencia disponible a partir de los ensayos clínicos realizados con estas dietas, concluyó que las dietas vegetarianas conllevan de media una pérdida de peso de 2.02 Kg en comparación con las dietas control (Huang et al., 2016). Pero no sólo eso, sino que examinaron de forma específica aquellos ensayos dónde se utilizaron dietas veganas, se aplicó una restricción calórica, tuvieron una duración menor de un año y la muestra no presentaba

sobrepeso y/u obesidad, mostrando una pérdida de peso todavía mayor cuando se cumplen estas características (Huang et al., 2016). Por otra parte, Lee y Park, realizaron en 2017 una revisión sistemática, incluyendo meta-análisis, de la evidencia disponible de carácter observacional, mostrando un 28% menos riesgo de sufrir DM2 si se sigue una dieta vegetariana. Pero los potenciales beneficios de las dietas vegetarianas podrían no reducirse exclusivamente a una mejora del peso y un menor riesgo de DM2 (Melina et al., 2016).

Una reciente 'umbrella review' de revisiones sistemáticas y meta-análisis, recopiló la información disponible para los estudios publicados sobre dietas vegetarianas y diferentes desenlaces en salud, mostrando múltiples beneficios, especialmente para la obesidad, las dislipemias, la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la DM2 y la incidencia de cáncer general (Oussalah et al., 2020) (Figura 6).

Figura 6. Infografía sobre los resultados en salud asociados a las dietas vegetarianas.



Fuente: Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses (Oussalah et al., 2020).

Respecto a la adherencia a este tipo de dietas, aunque los datos de los que disponemos no son siempre de una gran calidad, sí disponemos de algunos datos interesantes sobre su seguimiento. En primer lugar, la prevalencia de vegetarianismo varía a lo largo de todo el globo, observando que el país con un mayor número de personas vegetarianas (lacto-vegetarianas, en este caso) es la India, con unas estimaciones entre un 30 y un 40% (Agrawal et al., 2014). En otros países como

EE.UU., aunque la prevalencia sigue siendo relativamente baja (en torno al 5%), se calcula que en el periodo que va desde 2014 hasta 2018 se produjo un incremento del 600% en la población vegana (Clem & Barthel, 2021). En el caso concreto de Europa, algunos países como Alemania o Italia, apuntan a cerca de un 10% de población auto-declarada como vegetariana. Si nos adentramos en España, tenemos datos de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) del año 2011 que describen a un 1,5% de la población como potencialmente vegetariana (AECOSAN, 2011). Sin embargo, estos datos no son muy precisos, ya que asumen que las personas que reportan un consumo bajo de carnes y pescados, son vegetarianas. Otros datos recientes extraídos del INE indican que ha aumentado considerablemente el interés y adherencia por las dietas vegetarianas en España, y especialmente, por las dietas veganas (Acevedo Cantero et al., 2023). A pesar del incremento generalizado por el interés en este tipo de dietas basadas en plantas, al tratarse de patrones restrictivos, todavía no tienen un gran número de adeptos en la población general. Es por ello que con el paso del tiempo se han buscado y propuesto otras alternativas más flexibles, como son por ejemplo los patrones pro-vegetarianos (PVG).

Patrones pro-vegetarianos

Hace poco más de una década, en el contexto del estudio Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED: www.predimed.es) (Estruch et al., 2018), ensayo clínico con grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado, el Dr Martínez-González creó un indicador a priori de dieta que pretendía simular a las dietas vegetarianas. Este índice dietético, al que denominaremos como patrón PVG general (gPVG), incluía un rango de puntuación de 12 a 60 puntos y en él se valoraba de forma positiva el consumo de alimentos de origen vegetal y de forma negativa el consumo de alimentos de origen animal. Tras evaluar la asociación entre una elevada adherencia a este índice y la mortalidad total en 7216 participantes del estudio PREDIMED (hombres con una edad comprendida entre 55-80 años y mujeres entre 60-80 con elevado riesgo cardiovascular) observó un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (Martínez-González et al., 2014).

Como no todos los alimentos de origen vegetal son igualmente recomendables, años más tarde Ambika Satija et al., decidieron crear tres patrones basados en el del Dr Martínez-González, uno general (al que denominaron 'índice de dieta basado en plantas general' (PDI)) y dos derivaciones, una saludable (al que denominaron 'índice de dieta basada en plantas saludable' - hPDI) y una no saludable (al que denominaron 'índice de dieta basada en plantas no saludable' - uPDI) (Satija et al., 2016). Mientras que el PDI era muy similar al gPVG, los dos patrones derivados diferenciaban los alimentos según su salubridad. De forma que, el primero (hPDI) estaba compuesto por alimentos que podríamos considerar como 'saludables' por estar asociados a beneficios para la DM2, la ECV, algunos tipos de cáncer y otras condiciones, como la obesidad

(estamos hablando de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos, aceite de oliva y té o café) y el segundo (uPDI) estaba formado por otros alimentos mayoritariamente considerados como 'no saludables', por lo tanto, asociados de manera perjudicial con estas condiciones (en este caso estaríamos hablando de zumos, patatas, cereales refinados, bebidas azucaradas y bollería) (Satija et al., 2016).

En un estudio llevado a cabo por la propia Satija con más de 70 mil mujeres de EE.UU., observó que aquellas participantes con una mayor adherencia al hPDI tenían una menor probabilidad de sufrir enfermedad coronaria, mientras que las que presentaban una mayor adherencia al uPDI tenían una mayor probabilidad (Satija et al., 2017).

Cabe señalar que los patrones PVG usados en la presente tesis (gPVG, hPVG y uPVG) se diferencian de los PDI originales de Satija en tres cuestiones:

- 1) No incluyen otros aceites vegetales, a parte del de oliva;
- 2) Se distingue si las patatas son fritas y/o hervidas/asadas;
- 3) No incluyen un grupo de miscelánea animal.

A pesar de ello, y dada la elevada similitud entre ambos índices, podemos considerarlos patrones homólogos. Como la mayoría de estudios publicados se han realizado en EE.UU. suelen utilizar las versiones de Satija (PDI, hPDI y uPDI).

Ahora bien, desde que M. A. Martínez-González y posteriormente, A. Satija, diseñaran estos tres índices de dieta PVG, la evidencia disponible sobre su relación con la aparición de diferentes patologías, especialmente en lo que a las ECV y el cáncer se refiere, no ha dejado de crecer.

Patrones pro-vegetarianos y enfermedad cardiovascular

Son varios los estudios que han examinado el papel de seguir estos patrones dietéticos basados en plantas (PVGs y PDIs) sobre el riesgo de sufrir algunas de las principales condiciones asociadas a la aparición de ECV, como la obesidad, la DM2, la hipertensión arterial o el SM.

Por ejemplo, en el contexto de tres grandes cohortes de EEUU, como son el '*Nurses' Health Study*' (NHS), el '*Nurses' Health Study-2*' (NHS2), y el '*Health Professionals Follow-up Study*' (HPFS), se evaluó la asociación entre la adherencia a un PDI y los dos patrones derivados (hPDI y uPDI), junto a los cambios de peso experimentados durante 4 años de seguimiento (Satiya et al., 2019). Mientras que los patrones PDI y hPDI se asociaron con menores ganancias de peso de media (0.04Kg y 0.68Kg, respectivamente) una mayor adherencia a un uPDI se asoció con una ganancia de peso de 0.36Kg de media (Satiya et al., 2019). Otros estudios realizados en Australia (Y. B. Wang et al., 2021), EE.UU. (Zagarins et al., 2021), Irán (Shahavandi et al., 2020) y España (Gómez-Donoso et al., 2019), también han mostrado resultados favorables, especialmente para la versión saludable y el menor riesgo de obesidad. De hecho, una reciente revisión sistemática con meta-análisis realizada por Jarvis et al., concluyó que "una mayor adherencia a patrones PDI, especialmente cuando se priorizan alimentos saludables, se asocia de manera protectora con el aumento del peso corporal y la adiposidad. Por el contrario, cuando se priorizan alimentos de origen vegetal poco saludables (como ocurre en el uPDI) se observa una asociación perjudicial o nula." (Jarvis et al., 2022).

En lo que refiere a la DM2 o a la hipertensión, también existen algunos estudios que han examinado su relación con los patrones PVG. Uno de los más importantes es el realizado por Ambika Satiya et al., y que hemos mencionado al comienzo de este apartado. En él, se analizó el papel de seguir tres patrones de dieta basados en plantas (PDI, hPDI y uPDI) y la incidencia de DM2 en más de 100 mil participantes (Satiya et al., 2016). Los resultados mostraron que una mayor adherencia a un patrón de dieta basado en plantas que prioriza alimentos saludables (hPDI) se asocia a una menor incidencia de DM2, mientras que cuando este se basa en alimentos no saludables (uPDI), se asocia a una mayor incidencia de DM2 (Satiya et al., 2016). Además, en un análisis posterior dentro de esta misma población, se estudió cómo se asocian los cambios en la adherencia a estos tres patrones y el riesgo de DM2, observando de nuevo resultados favorables para una mayor adherencia al PDI y hPDI con el paso del tiempo (Chen et al., 2021). Asimismo, esta asociación se ha observado también para otras poblaciones, siendo más consistente la fuerza de la asociación, de nuevo, con las versiones saludables (hPDI/hPVG) (Flores et al., 2021; Thompson et al., 2024). Los estudios sobre hipertensión, aunque son más escasos, también sugieren un menor riesgo de hipertensión cuando se siguen estos patrones (PDI y hPDI), así como un mayor riesgo con el uPDI (J. Kim et al., 2021b; Laouali et al., 2021).

Aunque en menor medida, también hay estudios que muestran como seguir este tipo de dietas podría influir sobre otros marcadores de riesgo cardiometabólico. Por una parte, una mayor

adherencia al gPVG/PDI, se ha asociado con un menor LDL-c y una menor glucosa basal (Lotfi et al., 2023; Shirzadi et al., 2022). Por otra, una mayor adherencia a un hPDI, se ha asociado a menores niveles de inflamación y de colesterol (Kharaty et al., 2023; Lotfi et al., 2023). En contra, una mayor adherencia a un patrón uPDI, se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir SM (H. Kim et al., 2020).

Si nos preguntamos acerca de su relación con las ECV y la mortalidad por las mismas, también disponemos de dos recientes revisiones sistemáticas con meta-análisis que pueden arrojar luz en este sentido. En la primera, incluyeron 13 estudios (realizados la mayoría en EE.UU.), obteniendo una muestra final de más de 400 mil participantes y observaron que, una mayor adherencia a un PDI se asocia con un 10% menos riesgo de sufrir ECV (Hazard Ratios (HR): 0.90, Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0.82-0.98), así como un 8% menos riesgo de mortalidad por ECV (HR: 0.92, IC 95%: 0.86-0.99) (Quek et al., 2021). Sin embargo, cuando evaluaron esta asociación para el hPDI, una mayor adherencia al mismo se asoció con un 13% menos riesgo de ECV (HR: 0.87, IC 95%: 0.80-0.95), pero no con la mortalidad por esta causa. Así mismo, una mayor adherencia a un uPDI no se asoció con el riesgo de sufrir ECV, pero sí con un 5% más riesgo de mortalidad cardiovascular (HR: 1.05, IC 95%: 1.01-1.09) (Quek et al., 2021). En la segunda revisión sistemática con meta-análisis se incluyeron 10 estudios con una muestra total de más de 600 mil participantes y mostraron que tanto una mayor adherencia a un PDI como al hPDI, se asociaba con un menor riesgo de sufrir ECV, mientras que una mayor adherencia a un uPDI se asoció a un mayor riesgo (Gan et al., 2021).

Con todo ello y a pesar de que la evidencia más actual parece mostrar un papel protector de los patrones basados en plantas (generales y saludables) y un efecto perjudicial por parte del patrón basado en plantas no saludable, todavía son escasos los estudios en población europea y especialmente, en población española adulta con elevado riesgo cardiovascular usando los patrones PVG. Un estudio previo realizado en el contexto del proyecto PREDIMED-Plus evaluó la asociación entre una mayor adherencia a un gPVG en población adulta con elevado riesgo cardiovascular y el riesgo de sufrir hipertensión, DM2, obesidad y dislipemias, pero no incluyó los dos patrones derivados (hPVG y uPVG) (Alvarez-Alvarez et al., 2020). De igual manera, tampoco se ha examinado con anterioridad la asociación entre estos tres patrones PVG y el riesgo cardiometabólico, haciendo uso para ello de un z-score o escala continua de SM.

Patrones pro-vegetarianos y cáncer

La relación de los patrones PVG con el riesgo de sufrir cáncer también ha sido explorada en la literatura científica. Un reciente estudio realizado en Italia (*Moli-sani study*), dónde indagaron en la asociación entre la adherencia a patrones PVG (gPVG, hPVG y uPVG) y la incidencia de cáncer en general, mostró que una mayor adherencia al gPVG se asocia a una menor incidencia de cáncer (HR = 0.85; IC 95%: 0.75-0.97) (Martínez et al., 2023). A pesar de que no se observaron asociaciones significativas para los dos patrones derivados (hPVG y uPVG), cuando se agrupó los cánceres por zona de afección, sí se observó una asociación protectora entre el hPVG y el cáncer digestivo (HR = 0.76; IC 95%: 0.58-0.99), así como una asociación perjudicial entre el uPVG y el cáncer respiratorio (HR = 1.68; IC 95%: 1.06-2.68) (Martínez et al., 2023).

En lo que refiere a los diferentes subtipos de cáncer, aunque el cáncer de mama ha tenido un mayor protagonismo, incluyendo estudios que muestran resultados favorables de seguir un gPVG o PDI (Hosseini et al., 2024; Rigi et al., 2021; Romanos-Nanclares et al., 2020) o un hPVG/hPDI (Rigi et al., 2021; Romanos-Nanclares et al., 2021), así como resultados perjudiciales con una mayor adherencia al uPDI (Rigi et al., 2021), otros estudios no han observado esta misma asociación (Payandeh et al., 2021; Romanos-Nanclares et al., 2020). Otros estudios han mostrado asociaciones positivas similares frente al cáncer de hígado (J. Kim, Setiawan, et al., 2023), de próstata (Loeb et al., 2022) o los gliomas (Zhang et al., 2023), así como frente al riesgo de morir por cáncer de pulmón (Q. Wang et al., 2023), aunque la mayoría de estos se han realizado con muestras limitadas y no se han replicado en otras poblaciones. Además, destaca el bajo número de estudios que han evaluado su asociación con cánceres digestivos (Cai et al., 2024; J. Kim, Zhang, et al., 2023) y concretamente, diferenciando entre sub-tipos (J. Kim, Khil, et al., 2023).

Por lo tanto, la evidencia disponible sobre la relación de estos patrones con el cáncer sigue siendo limitada, existiendo todavía un gran desconocimiento sobre su asociación específica con cánceres del aparato gastrointestinal y específicamente con los cánceres de esófago, estómago y páncreas.

Justificación

Como se ha expuesto, las ECV y el cáncer suponen dos de los grandes retos a afrontar desde la salud pública por sus graves consecuencias para la población. El cambio en los estilos de vida suele ser la piedra angular sobre la que se trabaja para su prevención y/o tratamiento. Dentro de esta modificación de los estilos de vida, la alimentación se presenta como una de las grandes dianas sobre las que trabajar. Aunque tradicionalmente se ha optado por un abordaje dietético reduccionista, poniendo el foco en nutrientes o macronutrientes específicos, centrarnos en los patrones dietéticos en su conjunto nos brinda unas lentes de análisis mucho más complejas y realistas. En este sentido, las dietas vegetarianas han ganado una gran popularidad en nuestra sociedad por sus consecuencias medioambientales, pero también por sus potenciales beneficios para la salud. A pesar de ello, la prevalencia de personas vegetarianas todavía a día de hoy es baja. Es por ello que han surgido alternativas más flexibles como los patrones PVG. Estos, a diferencia de las dietas vegetarianas, se centran en la priorización de alimentos (de origen vegetal) y no en la exclusión de los mismos (de origen animal). Como vegetal no significa per se, saludable, estos patrones se han ido perfilando en base al conocimiento previo de la literatura, obteniendo como resultado, patrones PVG saludables (hPVG) y no saludables (uPVG). A pesar de que la investigación que incluye estos patrones dietéticos es relativamente reciente, los estudios que muestran efectos positivos con su seguimiento son cada vez mayores.

Por ello, consideramos justificado seguir profundizando en la asociación entre los tres patrones PVG (gPVG, hPVG y uPVG) y el riesgo cardiometabólico, medido con una escala continua de SM (z-score), así como examinar el riesgo de sufrir tres tipos de cáncer digestivo (esófago, estómago y páncreas) poco estudiados y que presentan una amplia morbi-mortalidad, en población española. Con todo ello, las preguntas de investigación que nos planteamos para la realización de esta tesis, fueron: ¿una mayor adherencia a los patrones gPVG y hPVG se asocia a un mejor perfil cardiometabólico y un menor riesgo de cáncer de esófago, estómago y páncreas? Mientras que por otra parte y respecto al uPVG, nos preguntamos: ¿una mayor adherencia a un uPVG se asocia a un peor perfil cardiometabólico y a un mayor riesgo de sufrir cáncer de esófago, estómago y páncreas?

Resulta paradójico que el primer estudio que utilizó un patrón PVG fue ideado por el Dr. Martínez-González dentro del estudio de intervención PREDIMED en 2013. Cinco años después, se inició la presente tesis doctoral, incluyendo uno de los artículos que la componen dentro de la segunda parte del estudio PREDIMED (el proyecto PREDIMED-Plus). Aunque el diseño ideal para evaluar la asociación entre estos tres patrones PVG y el riesgo cardiometabólico hubiese sido de carácter longitudinal, incluyendo un periodo de seguimiento de la dieta y la evolución de los diferentes marcadores, sólo pudimos evaluar su asociación transversal por encontrarse el estudio todavía en curso. A pesar de ello, es importante destacar que este primer estudio se llevó a cabo dentro del

proyecto PREDIMED-Plus, estudio de reconocido prestigio nacional e internacional, donde se recopiló una gran cantidad de información de alta calidad. Esto se logró mediante la utilización de protocolos estandarizados en todos los centros participantes, que incluyeron la recolección de muestras biológicas, mediciones antropométricas y el uso de cuestionarios validados sobre la dieta, administrados a su vez por personal entrenado. Este proyecto también nos brindó la oportunidad de trabajar con una gran muestra representativa de la población adulta española con riesgo cardiometabólico.

En lo que refiere al segundo artículo, este se enmarca en un estudio nacional multi casos-contróles de base hospitalaria, como es el estudio PANESOES. El diseño de casos-contróles, a pesar de ser más susceptible a algunos tipos de sesgo, como el de selección, resulta idóneo y deseable para examinar la relación de diferentes factores de riesgo y el desarrollo de procesos considerados raros, como el cáncer. Además, en este caso, la inclusión de tres tipos de cáncer digestivo que presentan una elevada morbilidad y mortalidad, pero cuya etiología todavía no se conoce lo suficiente, supuso una magnífica oportunidad para ampliar el conocimiento existente sobre los mismos.



Hipótesis

Las hipótesis planteadas en los dos trabajos que se incluyen en la presente tesis doctoral son:

- 1) Una mayor adherencia a patrones dietéticos gPVG y hPVG se asocia a un menor riesgo cardiometabólico en adultos mayores de 55 años con síndrome metabólico. Por el contrario, una mayor adherencia a un patrón dietético uPVG se asocia a un mayor riesgo cardiometabólico en adultos mayores de 55 años con síndrome metabólico.
- 2) Una mayor adherencia a patrones dietéticos gPVG y hPVG se asocia a un menor riesgo de cáncer de esófago, estómago y páncreas. Por el contrario, una mayor adherencia a un patrón dietético uPVG se asocia a un mayor riesgo de cáncer de esófago, estómago y páncreas.



Objetivos

Los objetivos de la presente tesis son:

Objetivo general

Analizar la asociación entre la adherencia a tres patrones dietéticos PVG definidos a priori (gPVG, hPVG y uPVG) y el riesgo cardiometabólico y de cáncer digestivo en población adulta española.

Objetivos específicos

1. Analizar la asociación entre la adherencia a tres patrones dietéticos PVG (gPVG, hPVG y uPVG) y el riesgo cardiometabólico en personas adultas mayores con síndrome metabólico del estudio de intervención PREDIMED-Plus.
2. Evaluar la asociación entre la adherencia a tres patrones dietéticos PVG (gPVG, hPVG y uPVG) y el riesgo de tres cánceres digestivos (esófago, estómago y páncreas) de personas adultas del estudio multi casos-controles PANESOES.

Entre los años 2013 y 2016 se llevó a cabo el reclutamiento, resultando en un total de 6874 participantes aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los dos grupos de intervención. La duración estimada del estudio fue de 6 años de intervención más 2 años adicionales de seguimiento y recogida de información. Tanto en el reclutamiento, como durante la intervención y el seguimiento de los participantes, se siguió un protocolo común en todos los centros participantes y se tuvo en cuenta las mismas consideraciones durante la recogida de información, tanto antropométrica como de muestras biológicas. Con la intervención ya finalizada, el estudio se encuentra actualmente en la fase final de seguimiento (año 8).

El protocolo del estudio se registró en el International Standard Randomized Controlled Trial (ISRCTN: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89898870>), se llevó a cabo siguiendo las normas éticas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los Comités de Ética de la Investigación de los 23 centros reclutadores. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Población del estudio PREDIMED-Plus

La población del estudio PREDIMED-Plus debía cumplir los siguientes criterios de inclusión para poder participar: a) tener entre 55-75 (hombres) o 60-75 años de edad (mujeres); b) presentar sobrepeso u obesidad (IMC 27-40 kg/m²); c) no haber sufrido eventos cardiovasculares previamente; d) cumplir al menos tres de los criterios del SM según los criterios actualizados de la 'International Diabetes Federation and the American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute' (Alberti et al., 2009).

De igual forma, y para poder participar en el estudio, los participantes tampoco podían presentar los siguientes criterios de exclusión:

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- Institucionalización del participante (que habite en residencias o centros de larga estancia).
- Historia documentada de ECV previa, incluyendo la angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular (ya sea isquémico o hemorrágico, incluidos los ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica sintomática que haya requerido cirugía o que fuera diagnosticada con técnicas de imagen vascular, las arritmias ventriculares; fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (Clase III o IV de la *New York Heart Association*), miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico $\geq 5,5$ cm de diámetro o cirugía de aneurisma de aorta.
- Cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años (con excepción del cáncer de piel no melanoma).

- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada (por razones religiosas, problemas de deglución, etc.) o incapacidad para realizar actividad física.
- Baja probabilidad predicha de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo a los estadios de Prochaska y DiClemente del modelo de estadios de cambio (Nigg et al., 1999).
- La incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.).
- Haber sido incluido en otro programa de consejos para pérdida de peso (> 5 kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
- Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses antes del inicio del estudio.
- Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses.
- Historia de resección del intestino delgado o grueso.
- Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.

Así mismo, el estudio incluyó un periodo de rodaje (run-in) que duró 4 semanas y fue previo a la aleatorización. Este periodo incluía 2 visitas presenciales y 1 llamada de refuerzo entre ambas visitas. Tras finalizar este periodo y para que pudiesen ser aleatorizados a uno de los grupos del estudio, los participantes debían cumplir también los siguientes cuatro criterios:

- 1) Asistencia a las dos sesiones de run-in y respuesta a la llamada telefónica.
- 2) Rellenar de manera adecuada los cuestionarios clínico-psicopatológicos y de calidad de vida asignados para su realización en el hogar, incluyendo el Inventario de Depresión de Beck BDI-II, evaluación multidimensional del locus de control sobre el peso, criterios diagnósticos de trastornos de la conducta alimentaria y el cuestionario de salud SF-36.
- 3) Registrar de manera correcta la ingesta dietética y el nivel de actividad física.
- 4) Registrar de manera precisa y mantenida al menos tres medidas de peso y tres de perímetro de cintura.

Para los propósitos del primer trabajo que conforma la presente tesis doctoral usamos únicamente los datos disponibles para el periodo de rodaje y la visita inicial (Tabla 1: EVALUACIÓN PREVIA E INICIO).

Tabla 1. Recogida de datos a lo largo de las diferentes visitas del proyecto PREDIMED-Plus.

	EVALUACIÓN PREVIA												
	S1	S2	S3	INICIO	6M	AÑO1	AÑO2	AÑO3	AÑO4	AÑO5	AÑO6	AÑO7	AÑO8
1. CUESTIONARIO DE ELEGIBILIDAD	X												
2. REGISTRO DE ALIMENTOS (3 DÍAS)	e		c										
3. MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS*	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. CUESTIONARIO GENERAL				X									
5. 137-Item FFQ			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
6. CUESTIONARIO DIETA MEDITERRÁNEA (17/14-Ítems)**				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
7. CUESTIONARIOS DE ACTIVIDAD FÍSICA†	e†		c†	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
8. TEST DE LA SILLA (Evaluación actividad física)				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9. ACELEROMETRÍA			e	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
10. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
11. ELECTROCARDIOGRAMA	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. MEDICIONES DE TENSIÓN ARTERIAL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
13. RECOGIDA DE MUESTRA DE SANGRE				X	X	X		X		X		X	X
14. RECOGIDA DE ORINA MATUTINA				X	X	X		X		X		X	X
15. RECOGIDA DE UÑAS				X		X		X		X		X	X
16. PRUEBAS COGNITIVO-NEUROPSICOLÓGICAS*			X				X		X		X		X
17. CUESTIONARIOS CLÍNICO-PSICOPATOLÓGICOS‡	e		X			X	X	X	X	X	X	X	X
18. CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA*	e		X			X		X		X		X	X

S: Visita de selección; FFQ: Cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos; M: mes; e: Entrega; r: Recogida.

*Las mediciones antropométricas incluirán: peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera.

†Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota en su versión reducida, y los cuestionarios PAR-Q, RAPA (RAPA1 y RAPA2) y el de preguntas de sedentarismo del NHS; †Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota largo.

**Se trata de cuestionarios breves de adhesión a Dieta Mediterránea. En el grupo control se utilizará el mismo cuestionario que se usó en PREDIMED (Schroeder et al, 2011) y que tiene 14 ítems. En el grupo de intervención intensiva se utilizará el cuestionario de Dieta Mediterránea hipocalórica (ver más abajo) que tiene 17 ítems.

‡Mini-Mental State Examination, test del reloj, fluencia verbal semántica y fonológica (animales + P), dígitos (batería WAIS-III) directos e inversos y test del trazo.

*Depresión de Beck BDI-II, escala multidimensional de locus de control sobre el peso y criterios diagnósticos TCA. *Cuestionario de salud SF-36.

Fuente: Web del estudio PREDIMED-Plus (<https://www.predimedplus.com/>).

Tras excluir aquellos participantes que no presentaban información completa sobre la ingesta dietética, la actividad física o los diferentes marcadores de riesgo cardiometabólico necesarios para nuestros cometidos, así como cuyos valores de ingesta energética eran implausibles (< 500 y > 3500 kcal/día para las mujeres, < 800 y > 4000 kcal/día para los hombres) (W. C. Willett, 1998), finalmente pudimos utilizar la información de un total de 6439 participantes (Figura 8).

Variables de estudio

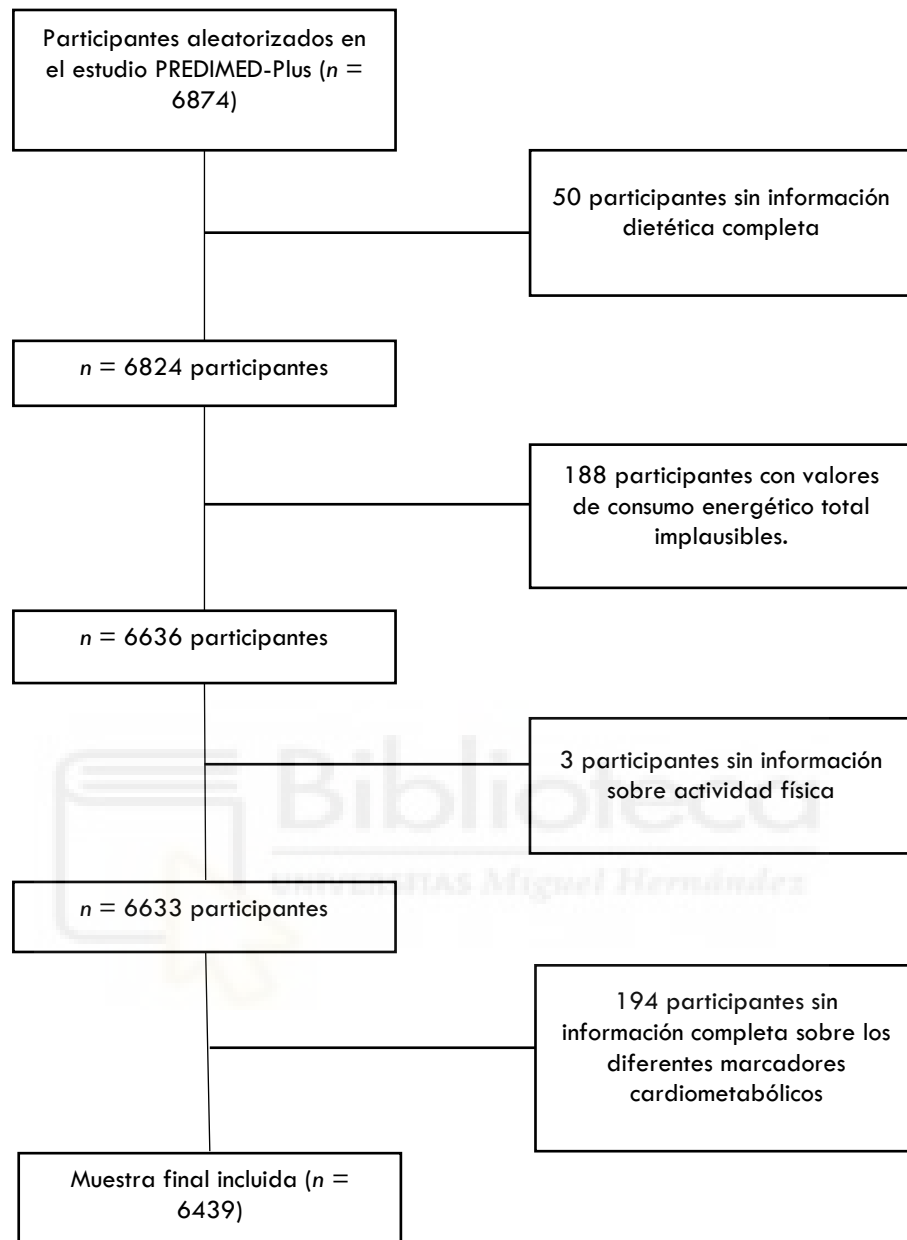
Tanto durante el periodo de rodaje como en la visita inicial se recogió una gran cantidad de información mediante la utilización de diferentes cuestionarios, medidas antropométricas, pruebas físicas y muestras biológicas. Toda la información fue recabada por el personal de campo del estudio, el cual había sido previamente formado para ello y disponía de un protocolo común con indicaciones específicas. A continuación, se describe con más detalle cómo fue la recogida de las diferentes variables de estudio:

- **Exploración física:** El peso y la cintura se midieron con ropa ligera y sin zapatos u otros accesorios. Para el peso se utilizó una báscula electrónica de alta calidad calibrada semanalmente. La altura se midió con un tallímetro. La circunferencia de la cintura se midió en el punto intermedio entre la última costilla y la cresta ilíaca. La circunferencia de cadera se

midió en la parte más ancha de la misma. Se midió la presión arterial y la frecuencia cardíaca tres veces, dejando un intervalo de 5 minutos entre cada toma. Además, se realizó un Doppler.

- **Información general:** Se recogió información sobre variables sociodemográficas (como estado civil, nivel de estudios o situación laboral), el historial médico (de enfermedades o intervenciones quirúrgicas previas), los antecedentes familiares y el uso de medicación (incluyendo marcas y dosis).
- **Ingesta dietética:** Se evaluó mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFA) de 143 ítems validado previamente (Fernández-Ballart et al., 2010; Martín-Moreno et al., 1993). Además, se examinó la adherencia a la DM mediante dos escalas, una de 14 puntos y otra de 17 puntos (Schröder et al., 2011).
- **Actividad física:** Se utilizaron diferentes cuestionarios validados, como PAR-Q, RAPA y el de preguntas sobre sedentarismo del NHS. De manera añadida, se les dio un podómetro a los participantes aleatorizados en el grupo de intervención intensiva para el registro de pasos. También se realizó el test de la silla (cuántas veces se sientan y levantan en 30 segundos) como prueba de esfuerzo para conocer su forma física. De manera adicional, algunos participantes llevaron un acelerómetro durante una semana (en los participantes intervención cuyo ID termina en 1,2,3,4,5 o controles cuyo ID termina en 1,2,3) para determinar la intensidad de la actividad realizada.
- **Muestras biológicas:** Se recogieron diferentes muestras biológicas, incluido sangre, orina, heces (opcional) y uñas. Las muestras de sangre se tomaron en ayunas y se analizan para evaluar parámetros como perfil lipídico, glucemia, hemograma y función hepática, entre otros. El personal de enfermería se encargó de recoger, procesar y almacenar las muestras, así como de mantener la base de datos de los resultados. La orina de la mañana se recogió junto a la sangre y se analizó para albúmina y creatinina. Además, se recogieron muestras de uñas de ambos pies, con ayuda de un cortaúñas, para posteriormente depositarlas en una bolsa con cierre zip-lock etiquetada convenientemente. Todas las muestras se etiquetaron y almacenaron adecuadamente para su posterior análisis.

Figura 8. Flujo de participación del estudio PREDIMED-Plus, incluido en el Artículo 1.



Fuente: Elaboración propia.

Estudio multi casos-contróles PANESOES

El estudio PANESOES es un estudio multi casos-contróles prospectivo y de base hospitalaria diseñado para explorar la relación entre la dieta y otras exposiciones de interés (consumo de tabaco y alcohol), y el riesgo de sufrir tres tipos de cáncer gastrointestinal: esófago, estómago y páncreas (Santibáñez et al., 2008, 2010, 2012; Vioque et al., 2008). El objetivo inicial de reclutamiento fue de 200 casos de cáncer de esófago, 200 de cáncer de páncreas, 400 de cáncer de estómago y 400-450 controles. Todas las entrevistas y trabajo de campo se llevaron a cabo durante 4 años, desde enero de 1995 hasta enero de 1999, en 9 hospitales de dos provincias de la Comunidad Valenciana.

Población del estudio PANESOES

La población del estudio PANESOES fueron mujeres y hombres de habla hispana de 30 a 80 años, reclutados después de ser hospitalizados. Los controles fueron emparejados en frecuencia con los casos por sexo, edad (categorizada en tres rangos: 30-59; 60-69; 70-80 años) y provincia (Alicante y Valencia) y el diagnóstico a priori no estaba relacionado con la exposición de interés (hernias: 34%, osteoartritis degenerativa: 21%, fracturas/accidentes/procesos ortopédicos: 19%; apendicitis: 6%, y otros diagnósticos: 20%). Los hospitales reclutadores fueron 9 en las provincias de Alicante (Hospital General, Hospital Clínico de San Juan, Hospital de Elche y Hospital Comarcal de la Vega Baja) y Valencia (Hospital Clínico Universitario, Hospital La Fe, Hospital Dr. Peset y Hospital Arnau de Vilanova). El acceso al sistema de salud en España es gratuito y universal, lo que hace que la serie de casos incluidos pueda ser considerada representativa, dado que los hospitales participantes abarcaron cerca del 90% de los casos en ambas provincias (Santibáñez, 2008).

Todos los participantes, antes de la recopilación de datos, fueron informados de los objetivos del estudio y acordaron mediante consentimiento informado completar la entrevista.

Después de excluir a aquellos participantes con información faltante para las variables de interés y/o sin la información necesaria para construir los patrones dietéticos PVG, se incluyó un total de 1233 participantes (840 hombres y 393 mujeres), correspondientes a 199 casos de cáncer de esófago, 414 casos de cáncer de estómago, 165 casos de cáncer de páncreas, así como 455 controles (285 hombres y 170 mujeres), en el segundo trabajo que conforma esta tesis.

Variables de estudio

Toda la información se recogió durante las visitas en el hospital a través de personal cualificado (dos médicas) y mediante diferentes cuestionarios estructurados (Santibáñez, 2008). Dicha información incluyó:

- Información demográfica básica: dónde se preguntaba por diferentes características sociodemográficas, como edad, sexo, nivel de estudios, estado civil o lugar de residencia.
- Ingesta dietética: mediante la utilización de un CFA semicuantitativo de 93 ítems, similar al de Willett y previamente adaptado y validado para población española (Vioque, 2006). Este cuestionario hacía referencia a la ingesta habitual de diferentes alimentos durante un último año, cinco años antes del diagnóstico de cáncer o del control. El CFA a su vez incluía 9 frecuencias de consumo que van de 'nunca o menos de 1 vez al mes' hasta 'ó veces o más al día'.
- Profesión: a qué se dedicaba en el pasado, si trabajaba con algún tipo de producto o material concreto, así como los años trabajados.
- Alcohol, tabaco, café y té: incluyendo preguntas sobre cantidad y frecuencia de consumo, tanto en la actualidad como de forma pasada. Respecto al hábito tabáquico, se preguntó por el tipo de tabaco y el número de cigarrillos, así como la edad en la que se comenzó y terminó el hábito. La categoría "nunca fumador" se definió como alguien que había fumado menos de 100 cigarrillos en su vida o menos de un cigarrillo al día durante un año. Por su parte, la categoría "ex fumador" se definió como alguien que había dejado de fumar hace uno o más años (antes de la entrevista). Los patrones de consumo de alcohol se evaluaron mediante preguntas sobre el consumo habitual de bebidas alcohólicas. En este sentido, un "nunca bebedor" se definió como alguien que consumía menos de una bebida alcohólica al mes, mientras que un "ex bebedor" se definió como alguien que había dejado de beber hace uno o más años (antes de la entrevista).
- Otras características: como información antropométrica y actividad física.
- Datos clínicos del proceso diagnóstico: dónde se incluía información relevante de las pruebas realizadas y de cómo había sido el proceso hasta alcanzar el diagnóstico definitivo de cada cáncer.

Ingesta dietética y patrones dietéticos pro-vegetarianos

El proceso de elaboración de los tres patrones PVG usados en la presente tesis fue muy similar en los 2 trabajos incluidos. Existen algunas diferencias en las herramientas de recogida de información dietética (CFAs) así como en la expresión de la variable, que se detallan a continuación:

Artículo 1: La información dietética se recogió de forma basal con la ayuda de un entrevistador entrenado mediante un CFA de 143 ítems y hacía referencia al consumo habitual de los diferentes alimentos durante el último año. Este CFA fue previamente validado en España (Fernández-Ballart et al., 2010; Martín-Moreno et al., 1993) y reflejaba para cada ítem el tamaño estándar o ración de consumo, con 9 posibles respuestas para determinar la frecuencia de consumo, desde 'nunca o menos de 1 vez al mes' hasta '6 o más veces al día'.

Artículo 2: La información dietética se recogió en una entrevista durante la estancia en el hospital y hacía referencia a los 5 años previos al diagnóstico o a la selección como control. Se usó un CFA semicuantitativo de 93 ítems previamente validado en España (Vioque, 2006), con 9 posibles frecuencias de consumo, desde 'nunca o menos de 1 vez al mes' hasta '6 o más veces al día'.

Para la creación de los patrones dietéticos PVG se siguieron los siguientes pasos en ambos estudios. El gPVG se construyó siguiendo la metodología propuesta por Martínez-González en el estudio PREDIMED (Martínez-González et al., 2014). Para las versiones, saludable y no saludable, se siguió la propuesta de Satiya (Satiya et al., 2016) añadiendo 3 pequeñas modificaciones mencionadas anteriormente (1- No incluyen otros aceites vegetales, a parte del de oliva; 2- Se distingue si las patatas son fritas y/o hervidas/asadas; 3- No incluyen un grupo de miscelánea animal). En los 2 artículos se utilizó la información dietética de 18 grupos alimentarios (Verduras, Frutas, Legumbres, Cereales Integrales, Cereales refinados, Patatas cocidas o asadas, Patatas fritas o chips, Frutos secos, Aceite de oliva, Café y té, Zumos de frutas, Bebidas azucaradas, Postres y Dulces, Carnes y derivados, Grasas animales, Huevos, Pescados y mariscos y Lácteos). Se pueden consultar los ítems incluidos en cada grupo de alimentos para cada artículo en las Tablas 2 (Artículo 1) y 3 (Artículo 2).

Primero se ajustó el consumo en gramos de los 18 grupos de alimentos por la ingesta total de energía siguiendo el método de residuales de Willett (W. Willett et al., 1997). Después, el consumo en gramos ajustado por calorías se categorizó en quintiles dando valores de 1 a 5, según el quintil de consumo de cada grupo de alimentos. En el caso del patrón dietético gPVG se puntuaron positivamente (un valor de 5 para el consumo más alto) siete componentes, pertenecientes a los grupos de alimentos vegetales: verduras, frutas, legumbres, cereales (integrales y refinados), patatas (cocidas, asadas y/o fritas, chips), frutos secos y aceite de oliva, y se puntuaron de forma reversa cinco componentes (carne y productos derivados, grasas animales, huevos, pescados y marisco y lácteos), pertenecientes a los grupos de alimentos animales

(un valor de 5 para el consumo más bajo). Para los hPVG y uPVG, el grupo de cereales se separó en cereales integrales y refinados y el de las patatas en cocidas o asadas y en fritas o chips. También se introdujeron cuatro grupos adicionales (1. té y café; 2. zumos de fruta; 3. bebidas azucaradas; y 4. postres o dulces) tanto en el hPVG como en el uPVG. Estos dos patrones, además, se construyeron teniendo en cuenta la información disponible en la literatura científica acerca de la salubridad de los alimentos. En este sentido, los cereales integrales, las patatas cocidas y/o asadas y el té y café se consideraron alimentos saludables (puntuando positivo en el hPVG y reverso en el uPVG), mientras que los cereales refinados, las patatas fritas, los zumos de fruta, las bebidas azucaradas y los postres o dulces se consideraron alimentos no saludables (puntuando positivo en el uPVG y reverso en el hPVG). Para obtener la puntuación total de cada participante, se sumaron los puntos de los 12 grupos, en el caso del patrón gPVG, y de los 18 grupos, en el caso de los patrones hPVG y uPVG. Así, los resultados posibles oscilaban entre 12 puntos (adherencia mínima) y 60 puntos (adherencia máxima) para el patrón gPVG, y entre 18 puntos (adherencia mínima) y 90 puntos (adherencia máxima) para los patrones hPVG y uPVG (Figura 9).

Figura 9. Resumen gráfico de los alimentos incluidos en los diferentes patrones pro-vegetarianos. Los alimentos en **verde** puntúan positivo y los alimentos en **rojo** puntúan negativo.



Fuente: Adaptado de Andrea Romanos Nanclares

Tabla 2. Criterios de puntuación para los patrones dietéticos PVG en el Artículo 1.

Componentes	Ítems incluidos	gPVG	hPVG	uPVG
Grupos vegetales				
1. Verduras	Acelgas, espinacas, col, coliflor, brócoles, lechuga, endivia, escarola, tomate crudo, zanahoria, calabaza, judías verdes, calabacín, berenjena, pepino, pimientos, espárragos, cebolla, y otras verduras frescas.	Positivo	Positivo	Inverso
2. Frutas	Cítricos (naranja, pomelo o mandarinas), plátano, manzana, pera, fresas, cerezas, picotas, ciruelas, melocotón, albaricoque, nectarina, melón, sandía, uvas, kiwi, frutas en conserva.	Positivo	Positivo	Inverso
3. Legumbres	Lentejas, alubias, garbanzos, guisantes, habas.	Positivo	Positivo	Inverso
4. Cereales integrales	Pan negro o integral, cereales integrales: muesli, arroz integral, pasta integral.	Positivo	Positivo	Inverso
5. Cereales refinados	Pan blanco, pan de molde, cereales desayuno, arroz blanco, pasta: fideos, macarrones, espaguetis.	Positivo	Inverso	Positivo
6. Patatas	Patatas asadas o cocidas	Positivo	Positivo	Inverso
7. Patatas fritas	Patatas fritas comerciales, patatas fritas caseras.	Positivo	Inverso	Positivo
8. Frutos secos	Almendras, pistachos, nueces, otros frutos secos.	Positivo	Positivo	Inverso
9. Aceite de oliva	Aceite de oliva, aceite de oliva virgen, aceite de oliva de orujo.	Positivo	Positivo	Inverso
10. Café y té	Café, café descafeinado, té.	No puntúa	Positivo	Inverso
11. Zumos	Zumo de naranja natural, zumos naturales de otras frutas, zumos de frutas en botella o enlatados.	No puntúa	Inverso	Positivo
12. Bebidas azucaradas	Bebidas carbonatadas con azúcar, bebidas carbonatadas bajas en calorías.	No puntúa	Inverso	Positivo
13. Dulces y postres	Galletas tipo Maria, galletas con chocolate, galletas integrales, repostería y bizcochos hechos en casa, croissant, ensaimada, pastas de té, bollería industrial, donuts, pasteles, magdalenas, chocolate y bombones, cacao en polvo o soluble, turrón, mantecados, mazapán, azúcar.	No puntúa	Inverso	Positivo
Grupos animales				
14. Carnes y derivados	Pollo o pavo con o sin piel, carne de ternera, cerdo, cordero, conejo o liebre, hígado, vísceras, jamón serrano o paletilla, jamón York, jamón cocido, carnes procesadas: salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, patés, foie gras, hamburguesa, tocino, bacon, panceta.	Inverso	Inverso	Inverso
15. Grasas animales	Mantequilla, manteca de cerdo.	Inverso	Inverso	Inverso
16. Huevos	Huevos de gallina	Inverso	Inverso	Inverso
17. Pescados y mariscos	Pescado blanco, pescado azul, pescados salados, ostras, almejas, mejillones, calamares, pulpo, chipirones, gambas, langostino, cigala, pescados y mariscos enlatados en aceite, pescados y mariscos enlatados al natural.	Inverso	Inverso	Inverso
18. Lácteos	Leche entera, leche semidesnatada, leche descremada, leche condensada, nata o crema de leche, batidos de leche, yogur entero, yogur descremado, quesos varios, natillas, helado.	Inverso	Inverso	Inverso

Tabla 3. Criterios de puntuación para los patrones dietéticos PVG en el Artículo 2.

Componentes	Ítems incluidos	gPVG	hPVG	uPVG
Grupos vegetales				
1. Verduras	Espinacas cocinadas, col, coliflor, brócoles cocinadas, lechuga, endivia, escarola, tomates, cebolla, zanahoria, calabaza, judías verdes cocinadas, berenjenas, calabacines, pepinos, pimientos, espárragos.	Positivo	Positivo	Inverso
2. Frutas	Naranjas, pomelos, mandarinas, plátano, manzana, pera, fresas, cerezas, melocotón, albaricoques, higos frescos, sandía, melón, uvas, frutas en almíbar (melocotón, pera, piña).	Positivo	Positivo	Inverso
3. Legumbres	Legumbres cocinadas: Lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas.	Positivo	Positivo	Inverso
4. Cereales integrales	Pan integral.	Positivo	Positivo	Inverso
5. Cereales refinados	Pan blanco, picos, roscos y similares, arroz cocinado, pasta: espagueti, macarrones y similares.	Positivo	Inverso	Positivo
6. Patatas	Patatas cocidas, asadas.	Positivo	Positivo	Inverso
7. Patatas fritas	Patatas fritas, bolsa de patatas fritas.	Positivo	Inverso	Positivo
8. Frutos secos	Piñones, almendras, cacahuetes, avellanas, otros frutos secos.	Positivo	Positivo	Inverso
9. Aceite de oliva	Aceite de oliva	Positivo	Positivo	Inverso
10. Café y té	Café, café descafeinado, té.	No puntúa	Positivo	Inverso
11. Zumos	Zumo de naranja, zumo de frutas envasado.	No puntúa	Inverso	Positivo
12. Bebidas azucaradas	Refrescos con gas: cola, naranja, limón.	No puntúa	Inverso	Positivo
13. Dulces y postres	Galletas tipo María, galletas con chocolate, croissant, donuts, magdalena, bizcocho, pasteles, tarta, churros, chocolate, bombones, chocolate en polvo y similares, azúcar.	No puntúa	Inverso	Positivo
Grupos animales				
14. Carnes y derivados	Pollo con o sin piel, carne de ternera, cerdo, cordero, carne de caza (conejo, codorniz, pato), hígado de ternera, cerdo o pollo, vísceras, embutidos (jamón, salchichón, salami, mortadela), salchichas y similares, patés, foie gras, hamburguesa, tocino, bacon, panceta.	Inverso	Inverso	Inverso
15. Grasas animales	Mantequilla, manteca (de cerdo).	Inverso	Inverso	Inverso
16. Huevos	Huevos de gallina	Inverso	Inverso	Inverso
17. Pescados y mariscos	Pescado frito variado, pescado hervido o plancha (merluza, lenguado, sardinas, atún), pescado en salazón (bacalao, anchoas), pescado en conservas (atún, sardinas, arenques), almejas, mejillones, ostras, calamares, pulpo, mariscos (gambas, langosta y similares).	Inverso	Inverso	Inverso
18. Lácteos	Leche entera, leche descremada, leche condensada, yogurt, requesón, cuajada, queso blanco o fresco, queso cremoso o en porciones, queso curado o semicurado (Manchego), natillas, flan, puding, helados.	Inverso	Inverso	Inverso

Riesgo cardiometabólico

Con el fin de evaluar el riesgo cardiometabólico, se usó el z-score de SM (escala continua) propuesto por Franks (Franks et al., 2004). Antes de calcular este score, todas las variables se estandarizaron para el número total de participantes, excepto el HDL-c y el Índice Cintura-Cadera (ICC), que fueron estandarizados por sexo utilizando puntos de corte específicos para cada sexo. La versión original del score incluye la insulina en ayunas en la fórmula, pero se excluyó ese parámetro por no disponer del mismo. También calculamos los componentes estandarizados del z-score de riesgo cardiometabólico (IMC, ICC, Presión Arterial Sistólica (PAS)/Presión Arterial Diastólica (PAD), HDL-c, triglicéridos plasmáticos (TG) y glucosa plasmática) por separado.

Para la recogida de las diferentes variables antropométricas, se siguieron las siguientes indicaciones: El peso, la altura, la circunferencia de la cintura y la cadera se midieron por duplicado con ropa ligera y sin zapatos, utilizando una báscula calibrada, un estadiómetro montado en la pared y una cinta no elástica, respectivamente. La circunferencia de la cintura se midió entre la costilla más baja y la cresta ilíaca. La circunferencia de la cadera se midió en la parte más ancha de la misma. El IMC se calculó como el peso (kg) dividido por la altura (metros) al cuadrado (Kg/m^2), y el ICC se estimó dividiendo la circunferencia de la cintura (en cm) por la circunferencia de la cadera (en cm). La presión arterial se midió tres veces con un esfigmomanómetro semiautomático validado después de 5 minutos de descanso entre mediciones (Omron HEM-705CP, Hoofddorp, Países Bajos), y se utilizó la media de las tres mediciones. Se recogieron muestras de sangre (después del ayuno nocturno) y se procesaron, codificaron y almacenaron inmediatamente a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un laboratorio central hasta su análisis. Los niveles de HDL-c, glucosa plasmática y TG se determinaron mediante métodos enzimáticos estándar usando analizadores automáticos en laboratorios locales.

El z-score de riesgo cardiometabólico para cada participante se obtuvo utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{IMC + ICC}{2} + \frac{PAS + PAD}{2} + Glucosa - HDLc + TG$$

Un mayor puntaje en el z-score se tradujo como un mayor riesgo cardiometabólico.

Cáncer de esófago, estómago y páncreas

Para identificar los tres tipos de cáncer gastrointestinal se utilizó la información disponible sobre el diagnóstico de cáncer de esófago, de cáncer de estómago y de cáncer de páncreas, mediante confirmación cito-histológica y/o amplia evidencia clínica. En ninguno de los 3 tipos de cáncer se tuvo en cuenta el sub-tipo del diagnóstico, considerando cada cáncer una entidad única y autodefinida. Además, se seleccionaron un total de 455 controles de los mismos hospitales y con las mismas características que los casos, emparejados por sexo, edad (3 categorías: 30-59; 60-69; y 70-80), y provincia (Alicante/Valencia). Los diagnósticos de los controles eran a priori ajenos a la exposición de interés (hernias: 34%, artrosis degenerativa: 21%, fracturas/accidentes/procesos ortopédicos: 19%; apendicitis: 6%, y un grupo amplio de otros diagnósticos: 20%).

Cáncer de esófago

Inicialmente, se identificaron 211 casos de cáncer de esófago como posibles participantes. De estos, dos individuos declinaron participar en la entrevista. Además, el diagnóstico no se confirmó en 10 casos. Por lo tanto, se incluyeron a 199 casos, donde se confirmó el diagnóstico histológico o citológico.

Cáncer de estómago

Se consideraron inicialmente 434 casos de cáncer de estómago como posibles participantes en el estudio. Después de invitarlos a participar, dos individuos declinaron la invitación, y siete no pudieron hacerlo debido a su delicado estado de salud. De los 425 casos restantes, se obtuvo confirmación para el diagnóstico histopatológico y se recopiló información dietética completa, en 414 casos de cáncer de estómago.

Cáncer de páncreas

En un principio se identificaron 199 posibles casos de páncreas para participar en el estudio. Dos individuos declinaron la oferta, y diez de ellos no pudieron ser entrevistados debido a su delicado estado de salud o su fallecimiento. De los 187 casos que fueron entrevistados, 22 fueron excluidos debido a la falta de confirmación diagnóstica y suficiente evidencia del diagnóstico clínico. Finalmente, se incluyeron en el presente trabajo 165 casos de cáncer de páncreas con confirmación cito-histológica y/o sólida evidencia clínica.

Análisis estadístico

Durante el desarrollo de los dos trabajos incluidos en la presente tesis usamos el software gratuito R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. <http://www.r-project.org>; versión 3.5.1 y versión 4.0.3) para realizar el análisis estadístico, estableciendo el nivel de significación estadística en 0.05. En ambos estudios llevamos a cabo análisis descriptivos univariante y bivariante para describir, por una parte, a los participantes del proyecto PREDIMED-Plus, y por otra, a los participantes, tanto casos como controles, del estudio PANESOES. También realizamos análisis multivariante para, por un lado, examinar la asociación entre la adherencia (en quintiles y por cada 5 puntos adicionales) a los patrones PVG y el z-score de riesgo cardiometabólico, así como sus componentes por separado (IMC, ICC, PAS/PAD, HDL-c, TG y glucosa plasmática) y por otro, evaluar la asociación entre la adherencia a los tres patrones PVG (en quintiles y por cada 1 punto adicional) y el riesgo de sufrir los tres tipos de cáncer digestivo: esófago, estómago y páncreas. De manera adicional y con el fin de aportar robustez a los resultados también se calcularon test de tendencia (*p-trend*) en ambos estudios.

Análisis descriptivo

Tras comprobar la normalidad de las variables cuantitativas usando el test de Kolmogorov-Smirnov, utilizamos ANOVA de 1 factor para variables cuantitativas y el test de Chi-cuadrado para variables categóricas. En el Artículo 1 describimos las características sociodemográficas, así como de estilos de vida de la población (PREDIMED-Plus) según la adherencia (en quintiles) a los tres patrones PVG. En el Artículo 2 tuvimos en cuenta si se trataban de casos de esófago, estómago o páncreas o si por el contrario eran controles. En ambos casos utilizamos la media y desviación estándar para variables cuantitativas y el número (sólo en el Artículo 2) y porcentaje para variables categóricas.

Análisis multivariante

Para el ajuste de posibles variables de confusión en ambos estudios se tuvo en cuenta:

- 1) que estas variables se asociasen en la literatura previa con el desenlace de interés en cada caso y;
- 2) que la asociación con la exposición cambiase $\geq 10\%$ al excluir la variable del modelo.

A continuación, se detallan los análisis realizados en cada artículo:

Artículo 1: Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis.

Realizamos modelos de regresión lineal robusta múltiple utilizando un estimador Minimizador de las estimaciones basadas en el concepto de máxima verosimilitud (M de Huber) (MM) (Yu & Yao, 2017) ajustando por posibles factores de confusión para explorar la asociación entre la adherencia a cada patrón dietético PVG (en quintiles y por cada 5 puntos adicionales en la adherencia) y la puntuación total del z-score de SM, así como con sus componentes por separado (Franks et al., 2004).

Los modelos de ajuste utilizados fueron:

- ❖ Modelo crudo: se ajustó mínimamente en función de la ingesta energética.
- ❖ Modelo 1: se ajustó además por edad (continua) y sexo.
- ❖ Modelo 2: se ajustó adicionalmente por nivel educativo (\leq educación primaria, educación secundaria, académico o licenciado, y falta de información), hábito tabáquico (fumador, ex fumador y nunca fumador), ingesta de alcohol (gramos/día) y actividad física total al día (METS-min/día).

Para interpretar los resultados obtenidos debemos tener en cuenta que los coeficientes de regresión representan el cambio en cada resultado, donde 1 unidad equivale a una diferencia de 1 desviación estándar en las puntuaciones z, o una diferencia de 1 unidad en la puntuación z del score y de sus componentes, por cada punto de adherencia a los diferentes patrones dietéticos PVG, ya sea en forma continua (por cada 5 puntos adicionales de adherencia) o en forma de quintiles.

Artículo 2: Adherence to pro-vegetarian food patterns and risk of oesophageal, stomach and pancreas cancer: A multi case-control study (The PANESOES study).

En este caso, realizamos modelos de regresión logística multinomial ajustados por posibles factores de confusión para estimar los cocientes de riesgos relativos (RRR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y con ello poder explorar la asociación entre la adherencia a los patrones dietéticos PVG (en quintiles) y los tres tipos de cáncer digestivo: esófago, estómago y páncreas. También exploramos esta asociación por cada 1 punto adicional de adherencia a cada patrón dietético PVG.

Los modelos de ajuste utilizados fueron:

- ❖ Modelo 1: mínimamente ajustado por las variables de matching: edad (continua), sexo (hombre/mujer) y provincia (Alicante/Valencia).
- ❖ Modelo 2: se ajustó adicionalmente por nivel educativo (<primaria, primaria, >primaria), consumo de tabaco (nunca; ex fumador; ≤ 24 cigarrillos al día; > 24 cigarrillos al día),

consumo de alcohol (nunca, 1-24 g al día; 25-49 g al día; 50-99 g al día; >99 g al día) e ingesta energética (Kilocalorías al día).

También calculamos pruebas de tendencia de la RRR entre estratos de exposición para variables ordinales utilizando modelos que incluían términos categóricos como variables continuas en un modelo ajustado por todos los posibles factores de confusión. En este sentido y para el cálculo de los test de tendencia, utilizamos el estadístico de prueba de cociente de verosimilitud con un grado de libertad.

Los RRR se interpretan de manera similar a una *odds ratio* (OR), por lo que, si la asociación es inferior a 1, se interpreta como una asociación positiva o beneficiosa, mientras que si es superior a 1 estaríamos hablando de una asociación negativa o perjudicial.



Resultados principales

A continuación, se resumen los resultados principales que fueron publicados en los dos artículos, en revistas indexadas del JCR clasificadas en el segundo (ANEXO 3) y primer cuartil (ANEXO 4) según el JCR.

Artículo 1: Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis.

Los participantes con mayor adherencia a los patrones gPVG y hPVG presentaron las siguientes características: una mayor edad, una mayor actividad física, un IMC más bajo y una mayor adherencia al patrón de DM. Por otro lado, aquellos con una mayor adhesión al patrón uPVG presentaron un perfil inverso: eran más jóvenes, fumaban más, tenían una menor actividad física y una menor adhesión al patrón de DM. Además, los participantes con una mayor adhesión al patrón gPVG tenían un menor nivel educativo y un menor consumo de alcohol, mientras que aquellos con mayor adhesión a los patrones hPVG y uPVG consumían más alcohol. La prevalencia de DM2 fue menor entre los participantes con mayor adherencia al patrón uPVG.

En comparación con una muy baja adherencia (quintil 1, (Q1)) al patrón gPVG, observamos una asociación entre la muy alta adherencia (quintil 5, (Q5)) y una menor puntuación total del z-score de riesgo cardiometabólico ($\beta=-0.16$; IC 95%: -0.33; 0.01; p-trend: 0.015), un menor IMC ($\beta=-0.14$; IC 95%: -0.22; -0.06; p-trend: < 0.001) y un menor ICC ($\beta=-0.16$; IC 95%: -0.23; -0.09; p-trend: < 0.001). También observamos una asociación significativa entre la muy alta adherencia al patrón gPVG (Q5) y una mayor PAD ($\beta=0.11$; IC 95%: 0.03; 0.18; p-trend: 0.009), así como un mayor nivel de HDL-c ($\beta=0.07$; IC 95%: 0.00; 0.14; p-trend: 0.046), en comparación con la muy baja adherencia (Q1).

Cuando realizamos los análisis para el patrón hPVG observamos un efecto beneficioso en la misma línea que con el patrón gPVG. Una muy alta adherencia (Q5) al hPVG se asoció con una menor puntuación total del z-score de riesgo cardiometabólico ($\beta=-0.23$; IC 95%: -0.41; -0.05; p-trend: 0.016), un menor IMC ($\beta=-0.07$; IC 95%: -0.15; 0.02; p-trend: 0.043) y un menor ICC ($\beta=-0.14$; IC 95%: -0.22; -0.07; p-trend: < 0.001), en comparación con la muy baja adherencia (Q1).

Finalmente, cuando examinamos la asociación entre el patrón uPVG y el riesgo cardiometabólico, observamos un efecto perjudicial para varios marcadores. Una muy alta adherencia (Q5) al uPVG se asoció con una mayor puntuación total del z-score de riesgo cardiometabólico ($\beta=0.21$; IC 95%: 0.04; 0.38; p-trend: 0.019), una mayor PAD ($\beta=0.08$; IC 95%: 0.00; 0.15; p-trend: 0.042)

y un mayor nivel de TG ($\beta = 0.08$; IC 95%: 0.02; 0.13; p-trend: 0.003), en comparación con la muy baja adherencia (Q1). Una muy alta adherencia (Q5) al uPVG también se asoció con un menor nivel de HDL-c ($\beta = -0.11$; IC 95%: -0.18; -0.04; p-trend: 0.001) y un menor nivel de glucosa plasmática ($\beta = -0.07$; IC 95%: -0.12; -0.02; p-trend: 0.002).

Artículo 2: Adherence to pro-vegetarian food patterns and risk of oesophageal, stomach and pancreas cancer: A multi case-control study (The PANESOES study).

El nivel educativo fue similar entre todos los participantes del estudio, tanto casos como controles. Sin embargo, el consumo de alcohol y de tabaco fue más prevalente en los casos de esófago que en los otros casos y controles. Los casos de cáncer de esófago, además, mostraron la ingesta energética más elevada.

En comparación con una adherencia muy baja (Q1) al patrón gPVG, observamos una asociación entre la muy alta adherencia (Q5) y un 63% menos riesgo de cáncer de esófago, RRR = 0.37 (IC 95%: 0.32, 0.42; p-tendencia = 0.01), un 66% menos riesgo de cáncer de estómago, RRR = 0.34 (IC 95%: 0.27, 0.43; p-tendencia = 0.001), y un 57% menos riesgo de cáncer de páncreas, RRR = 0.43 (IC 95%: 0.35, 0.52; p-tendencia = 0.01). Cuando se evaluó la asociación de manera continua por cada punto adicional de adherencia al gPVG, se observó un 5-6% menos de riesgo para los tres tipos de cáncer: RRR = 0.94 (IC 95%: 0.91, 0.97) para esófago, RRR = 0.94 (IC 95%: 0.92, 0.96) para estómago y RRR = 0.95 (IC 95%: 0.95, 0.98) para páncreas.

La adherencia al hPVG también se asoció de manera protectora para los tres tipos de cáncer. En comparación con una adherencia muy baja (Q1) al hPVG, observamos una asociación entre la muy alta adherencia (Q5) y un 28% menos riesgo de cáncer de esófago, RRR = 0.72 (IC 95%: 0.58, 0.90; p-tendencia = 0.10), un 58% menos riesgo de cáncer de estómago, RRR = 0.42 (IC 95%: 0.34, 0.52; p-tendencia = 0.01) y un 26% menos riesgo de cáncer de páncreas, RRR = 0.74 (IC 95%: 0.59, 0.92; p-tendencia = 0.10). Además, cada punto adicional de adherencia al hPVG se asoció con un riesgo un 5% menor de cáncer de estómago, RRR = 0.95 (IC 95%: 0.94, 0.97) y un riesgo un 2% menor de cáncer de esófago, RRR = 0.98 (IC 95%: 0.95, 1.00) y páncreas RRR = 0.98 (IC 95%: 0.96, 1.00).

A diferencia de la asociación inversa observada para los otros patrones, el patrón uPVG se asoció con un mayor riesgo de cáncer de estómago. De manera que, en comparación a la muy baja adherencia (Q1) al patrón uPVG, la muy alta adherencia (Q5) se asoció a un riesgo un 76% mayor de cáncer de estómago, RRR = 1.76 (IC del 95%: 1.42, 2.18; p-tendencia = 0.01). De manera adicional, cada punto extra de adherencia al uPVG se asoció con un aumento del 3% en el riesgo de cáncer de estómago, RRR = 1.03 (IC 95%: 1.02, 1.05). No observamos asociaciones entre el patrón alimentario uPVG y los cánceres de esófago y páncreas.



Discusión

Los resultados de la presente tesis sugieren que una mayor adherencia a patrones dietéticos PVG general y saludable (gPVG y hPVG) se asocia a un mejor perfil cardiometabólico en los adultos con SM, mientras que una mayor adherencia a un patrón dietético PVG no saludable (uPVG) se asocia a un mayor riesgo cardiometabólico. Específicamente, una mayor adherencia a un patrón gPVG y hPVG se asoció a un menor IMC e ICC, y una mayor PD y un mayor HDL-c en el caso del patrón gPVG. En cambio, una mayor adherencia a un patrón uPVG se asoció a una mayor PD, un mayor nivel de TG, un menor nivel de HDL-c y un menor nivel de glucosa plasmática.

Por otra parte, una mayor adherencia a los patrones gPVG y hPVG se ha asociado a un menor riesgo de los cánceres digestivos de esófago, estómago y páncreas, mientras que una mayor adherencia al patrón uPVG podría aumentar dicho riesgo, en concreto para el cáncer de estómago.

Patrones pro-vegetarianos y riesgo cardiometabólico

Aunque la investigación sobre estos patrones dietéticos es relativamente reciente, varios estudios han mostrado resultados consistentes con los mostrados en la presente tesis acerca de su relación con el riesgo cardiometabólico. Por ejemplo, un estudio de cohorte prospectivo realizado en Corea del Sur examinó el papel de la adherencia a cuatro PDIs y encontró una asociación lineal positiva entre una mayor adherencia a un uPDI y la incidencia de SM (H. Kim et al., 2020). En el Estudio de AH2, estudio prospectivo que involucró a 96 mil participantes de la Iglesia Adventista del Séptimo Día, quienes predominantemente siguen dietas vegetarianas, se observaron asociaciones beneficiosas entre seguir dietas vegetarianas y todos los componentes del SM, a excepción del HDL-c (Orlich & Fraser, 2014). Además, en otros dos estudios prospectivos de cohortes en EE.UU. (Satiya et al., 2019) y España (Gómez-Donoso et al., 2019) también se observaron asociaciones beneficiosas entre los patrones dietéticos gPVG y hPVG y el peso, los cuáles, van en línea con nuestros hallazgos para el IMC.

El efecto beneficioso de los patrones dietéticos PVG, tanto general como saludable, podría extenderse más allá de la mejora en los marcadores cardiometabólicos, resultando también beneficiosos en la prevención de las ECV y la mortalidad. En un estudio previo que incluyó 12168 adultos de mediana edad en Corea del Sur (de 45 a 64 años), una mayor adherencia a un hPDI y a un patrón gPVG se asoció con un menor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como una menor mortalidad por todas las causas (H. Kim et al., 2019). En el estudio PREDIMED también se observó una menor mortalidad por todas las causas para aquellos participantes que presentaban una mayor adherencia a un patrón gPVG (Martínez-González et al., 2014). Otro estudio con más de 60 mil participantes del NHS y el HPFS también observó que por cada 10

puntos adicionales de adherencia a un hPDI, el riesgo de mortalidad por ECV disminuye un 9% (Baden et al., 2019). De igual manera, otros estudios realizados en España (Delgado-Velandia et al., 2022), Reino Unido (Thompson et al., 2023) y EE.UU. (Shan et al., 2023) también han observado resultados similares (asociación protectora) con respecto a estos patrones.

Una asociación inesperada de nuestro estudio es que los participantes con una mayor adherencia al patrón uPVG mostraron niveles más bajos de glucosa en plasma. Este tipo de asociación inversa entre el patrón uPVG y el riesgo de DM2 ha sido observada también en otro estudio previo (Satiya et al., 2016). Una posible explicación podría ser la presencia de causalidad reversa, sugiriendo que los participantes con un diagnóstico previo de DM2 podrían ser más conscientes del contenido de azúcar en distintos grupos de alimentos (los cuáles tiene una puntuación positiva en este patrón). Por esta razón, también observamos una menor prevalencia de DM2 entre aquellos que seguían en mayor medida un patrón uPVG.

Los mecanismos por los cuales los patrones dietéticos PVG, como el gPVG y el hPVG, podrían tener efectos beneficiosos a nivel cardiometabólico son múltiples y podrían estar relacionados en primera instancia con el alto contenido de alimentos a base de plantas con bajo índice glucémico que incluyen (Martínez-González et al., 2020). Una mayor ingesta de alimentos vegetales como frutas, verduras, frutos secos, legumbres o cereales integrales conlleva una mayor ingesta de diferentes compuestos bioactivos como fibra, que se ha asociado con una mayor saciedad y, en consecuencia, una menor ingesta de calorías y peso corporal (Najjar & Feresin, 2019). Además, el consumo de diferentes tipos de fibra puede modular y mejorar la homeostasis de la glucosa mediante diferentes mecanismos, como es el retraso del vaciado gástrico, con la consiguiente reducción en la absorción de glucosa o a través de su fermentación en el colon, que produce ácidos grasos de cadena corta, los cuáles podrían reducir la formación de glucosa en los hepatocitos (Chambers et al., 2018; Rivellesse et al., 2012). Otros componentes de los alimentos vegetales, como los polifenoles o estanoles, también pueden reducir las vías endógenas de formación de lípidos. Como se muestra en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales y de intervención, las dietas basadas en plantas se han asociado consistentemente con niveles más bajos de lípidos en sangre, como colesterol total, LDL-c y HDL-c (Yokoyama et al., 2017). El óxido nítrico es otra sustancia que producimos cuando nos exponemos al sol o con la ingesta de algunos nutrientes presentes en alimentos vegetales, como el aminoácido L-arginina presente en semillas y frutos secos (Ros, 2009), o los nitratos presentes en varias verduras, incluida la remolacha (Ma et al., 2018), que podrían mejorar la presión arterial y la función endotelial y plaquetaria a través de diferentes mecanismos.

Por otra parte, el patrón dietético uPVG podría aumentar el riesgo cardiometabólico porque algunos de sus componentes, como las patatas fritas, las bebidas azucaradas, los postres azucarados y los dulces, son ricos en azúcares añadidos, sal, grasas de baja calidad, almidones refinados y potenciadores de sabor. Muchos de estos alimentos que incluye, además, suelen

categorizarse dentro de los denominados como 'productos ultraprocesados', los cuales podrían dañar nuestros sistemas internos, empeorar nuestra homeostasis glucémica, aumentar nuestra presión arterial y modificar la relación de lípidos en sangre hacia un patrón de aumento del riesgo cardiometabólico, independientemente de si estos alimentos son de origen vegetal o animal (Monteiro, 2009; Silva Meneguelli et al., 2020; Srouf et al., 2019).

Además de todo lo mencionado con anterioridad en relación a los potenciales beneficios de los patrones PVG, también resulta interesante considerar sus consecuencias medioambientales. En un análisis realizado dentro del Proyecto SUN, se compararon estos patrones con otras opciones dietéticas como la Dieta Mediterránea o la Dieta Occidental. Se observó que, aunque la Dieta Mediterránea presenta una huella ambiental relativamente más baja, el patrón gPVG fue el más ecológico, es decir, con un menor impacto ambiental de la producción y consumo de alimentos que en él se incluyen. Además, este patrón también fue más asequible en términos económicos en comparación. (Fresán et al., 2019).

Patrones pro-vegetarianos y riesgo de cáncer digestivo

Hasta dónde nosotros sabemos, este es el primer estudio que ha evaluado la asociación entre tres patrones PVG, incluyendo versiones hPVG y uPVG, y el riesgo de estos tres cánceres gastrointestinales. Algunos estudios de cohorte prospectivos en EE.UU. (Baden et al., 2019; Li et al., 2022) y Corea (J. Kim et al., 2021a) han evaluado la asociación entre los PDI (índices de dieta similares a nuestros patrones PVG, como mencionamos anteriormente) y la mortalidad por cáncer en general, aunque los resultados fueron contradictorios. Un estudio de cohorte realizado en Francia con 42,544 adultos observó un riesgo un 34% menor de cánceres digestivos entre aquellos con una mayor adherencia a una puntuación dietética pro-vegetal con algunas similitudes a nuestro gPVG (Kane-Diallo et al., 2018). En un meta-análisis reciente que incluyó información de 49 estudios y con más de 3 millones de participantes, se observó que los patrones de dieta basados en plantas eran, en general, protectores contra todos los tipos de cáncer del sistema digestivo, aunque la definición de patrón de dieta basado en plantas, se basaba en dos categorías muy amplias, dietas que excluían cualquier tipo de carne, productos cárnicos, mariscos o alimentos de origen animal (es decir, dietas vegetarianas y veganas, respectivamente) y dietas caracterizadas por un mayor consumo de frutas, verduras, legumbres y frutos secos en lugar de productos animales, resultando por ello, no totalmente comparable con nuestros patrones (Zhao et al., 2022). Por lo tanto, sería necesario disponer de estudios prospectivos adicionales con definiciones claras y categorizaciones precisas de los patrones dietéticos, que nos permitan comparar y confirmar nuestros resultados.

Existen varios mecanismos que podrían explicar la asociación protectora observada para los patrones dietéticos gPVG y hPVG y los cánceres de esófago, estómago y páncreas en nuestro

estudio. Los alimentos a base de plantas incluidos en estos patrones son la principal fuente de varios nutrientes clave (como, por ejemplo, fibra y polifenoles). En primer lugar, la fibra dietética es un componente importante de los cereales integrales, las frutas y verduras, y se ha asociado con un menor riesgo de varios cánceres gastrointestinales (Hullings et al., 2020). La fibra contiene algunos compuestos fenólicos como el ácido ferúlico que pueden tener un efecto antiproliferativo en el ciclo celular y esto podría ayudar a prevenir el cáncer de esófago (Sun et al., 2017). En el caso del cáncer de estómago, la fibra dietética puede reducir los niveles de nitrito en el estómago (Katagiri et al., 2021). Estos compuestos pueden tomar la forma de N-nitroso y, junto con la adición de aminas, formar nitrosaminas, compuestos clasificados como carcinógenos según la IARC (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010). Finalmente, la fibra puede tener algunos mecanismos biológicos para la prevención del cáncer de páncreas (C.-H. Wang et al., 2015). Por ejemplo, puede actuar reduciendo la exposición a carcinógenos en el lumen intestinal a través del efecto de volumen de las heces. También puede modular la microbiota a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta y mejorar la homeostasis glucémica y la sensibilidad a la insulina, ambas relacionadas con la proliferación tumoral y los efectos antiinflamatorios. Finalmente, una alta ingesta de fibra se asocia con un estilo de vida saludable y es un factor conductual que podría reducir el riesgo de obesidad, la cual, es un factor de riesgo bien conocido para este tipo de cáncer (C.-H. Wang et al., 2015). En segundo lugar, los alimentos a base de plantas también son una buena fuente de polifenoles, cuya actividad anticancerígena se ha descrito para estos tres cánceres en la literatura (Bhosale et al., 2020). Los flavonoides, por ejemplo, la familia más importante de polifenoles, se encuentran principalmente en frutas, verduras y legumbres, y pueden tener efectos en varias vías de señalización relacionadas con el cáncer, como mejorar la inmunidad, inhibir las vías de señalización de crecimiento oncogénico y activar la apoptosis (Ponte et al., 2021). Los isoflavonoides, una de las subclases más importantes de flavonoides, podrían inhibir el crecimiento de líneas celulares de carcinoma escamoso de esófago (Bobe et al., 2009). La bioactividad descrita para los flavonoides también podría inhibir el crecimiento de *H. Pylori*, una bacteria relacionada con el cáncer de estómago (Fagundes et al., 2022). En última instancia, el cáncer de páncreas puede prevenirse por la actividad antidiabética descrita para los flavonoides y lignanos (Molina-Montes et al., 2016). Otros mecanismos podrían estar relacionados con el menor consumo de alimentos de origen animal generalmente asociados con estos patrones basados en el consumo de alimentos vegetales. Por ejemplo, las carnes procesadas contienen nitritos que, como mencionamos anteriormente, podrían formar algunas sustancias carcinogénicas como las nitrosaminas (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2010). Otros alimentos como los productos lácteos, especialmente la leche, también se ha informado que están asociados con un aumento de las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1) (Romo Ventura et al., 2020). Esta proteína podría inducir el crecimiento tumoral y la metástasis a través de diferentes rutas de señalización (Gallagher & LeRoith, 2010). Por lo tanto, el efecto sinérgico de aumentar el consumo de algunas verduras frescas y reducir el consumo de alimentos animales (especialmente aquellos más procesados)

podría explicar nuestros hallazgos para estos cánceres (Bertuccio et al., 2019; Dalmartello et al., 2022; Ferro et al., 2020).

Por otro lado, en este trabajo también observamos una asociación entre el patrón uPVG y un mayor riesgo de cáncer de estómago. Esta asociación podría estar relacionada con el efecto combinado de los alimentos vegetales altamente procesados incluidos en este patrón. Los cereales refinados y derivados (como el pan blanco), las patatas fritas, las bebidas azucaradas y los dulces pertenecen a la categoría de 'productos ultraprocesados' y se han asociado con un aumento del cáncer en general (Fiolet et al., 2018). Estos grupos de alimentos podrían actuar de varias maneras. Por un lado, son altamente energéticos y tienen un efecto de saciedad menor, por ello se han asociado a un aumento de peso (Hall et al., 2019). La obesidad es un factor de riesgo conocido para varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de estómago (Lauby-Secretan et al., 2016). Por otro lado, estos productos ultraprocesados son una buena fuente de grasas de baja calidad (saturadas y trans), azúcares libres y sal (Fiolet et al., 2018). Las grasas trans se han relacionado con un mayor riesgo de diferentes tipos de cáncer (Matta et al., 2021; Michels et al., 2021) y el azúcar está estrechamente relacionado con la obesidad (un importante factor de riesgo (Te Morenga et al., 2012)). Además, el consumo habitual de alimentos conservados con sal se ha asociado con el cáncer de estómago (Morais et al., 2022; Umesawa et al., 2016). Por último, estamos hablando de patrones dietéticos, y es importante tener en cuenta que estos alimentos también actúan indirectamente al desplazar el consumo de otras opciones más saludables. Cuando decidimos incorporar un postre lácteo azucarado de postre, no sólo estamos incluyendo un producto rico en calorías, la mayoría provenientes de azúcares refinados y grasas de mala calidad, sino que estamos dejando de incluir otras opciones ricas en nutrientes y que podrían ejercer un papel protector, como podría ser una pieza de fruta.

Limitaciones y fortalezas

Los dos estudios que conforman la presente tesis presentan tanto limitaciones como fortalezas que debemos considerar. A continuación, se detallan las más importantes de cada caso:

Artículo 1: Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis.

Limitaciones: Los estudios transversales tienen una capacidad limitada para establecer relaciones causales y pueden ser propensos a la causalidad reversa, como la mencionada con anterioridad para la asociación inversa entre uPVG y la DM2. Aunque tuvimos en cuenta en los análisis varios factores de confusión, como variables sociodemográficas o de estilo de vida, puede haber otros posibles factores de confusión no considerados que influyen sobre el riesgo cardiometabólico. Otra limitación del presente trabajo concierne al instrumento utilizado para medir la dieta (CFA). Este hace referencia a la ingesta habitual durante el año anterior y, por lo tanto, dificulta sacar conclusiones sobre los efectos a largo plazo de la dieta en el riesgo cardiometabólico. Una limitación adicional de nuestro estudio fue la población estudiada, dado que se trata de personas mayores con SM y sin eventos cardiovasculares previos, dificultando por tanto la extrapolación de los resultados a otras poblaciones saludables o de características diferentes. Sería deseable replicar nuestros resultados en futuros estudios con diferentes poblaciones.

Fortalezas: Hay varios estudios publicados, algunos de ellos con diseño prospectivo, que muestran resultados en la misma dirección que los nuestros. La calidad y cantidad de información que medimos es alta, gracias a nuestro personal capacitado. Utilizamos como herramienta para medir la dieta, un CFA validada previamente en población española. Nuestros resultados se mantuvieron después de ajustar los modelos por posibles factores de confusión, otorgando solidez a los mismos. Además, el uso de tres patrones dietéticos basados en plantas supone una mejor asignación de varios alimentos específicos, lo cual nos permitió distinguir que no todos los patrones PVG son tan beneficiosos como se supone que deben ser. Nuestros hallazgos también pueden ayudar a aclarar algunas inconsistencias en la literatura y determinar qué tipo de recomendaciones dietéticas pueden ser más beneficiosas al seguir un patrón dietético PVG para reducir el riesgo general de SM.

Artículo 2: Adherence to pro-vegetarian food patterns and risk of oesophageal, stomach and pancreas cancer: A multi case-control study (The PANESOES study).

Limitaciones: La muestra fue limitada, especialmente para los cánceres de esófago ($n = 199$) y páncreas ($n = 165$), lo que puede haber reducido el poder estadístico para detectar algunas asociaciones. El diseño del estudio de casos y controles es más susceptible a algunos sesgos, como el sesgo de selección, aunque la tasa de participación fue muy similar en casos y controles (98%). El hecho de que la dieta se evaluara cinco años antes de la entrevista podría haber causado un sesgo de clasificación errónea, aunque la respuesta fue similar en casos y controles, y la reproducibilidad y validez tras 5 años del CFA fue satisfactoria. Además, aunque se tuvieron en cuenta varios factores de confusión en los análisis, puede haber otros factores de confusión relacionados con el riesgo de desarrollar los tres cánceres estudiados y que no tuvimos en cuenta.

Fortalezas: Se observaron diversas asociaciones estadísticamente significativas para los tres cánceres. Las asociaciones, además, se mantuvieron incluso tras ajustar por varios factores de exposición bien conocidos como el consumo de tabaco y alcohol. El uso del mismo protocolo para los tres cánceres, así como el uso de un cuestionario bien estructurado y validado (CFA) que nos permitió construir los patrones dietéticos PVG, refuerzan nuestros hallazgos. Por último, la fuerza de las asociaciones y la existencia de un efecto dosis–respuesta también otorgaron robustez a los resultados obtenidos.



Conclusiones

Esta tesis doctoral basada en dos trabajos en poblaciones de diferentes características (personas adultas de más de 55 años con elevado riesgo cardiovascular; población adulta con cáncer de esófago, estómago o páncreas) muestra que:

- I. Una mayor adherencia a los patrones pro-vegetarianos general y saludable se asocia a un mejor perfil cardiometabólico, mientras que una mayor adherencia a un patrón pro-vegetariano no saludable se asocia a un peor perfil cardiometabólico, en personas adultas con más de 55 años con elevado riesgo cardiovascular.

- II. Una mayor adherencia a los patrones pro-vegetarianos general y saludable se asocia a un menor riesgo de sufrir cáncer de esófago, estómago y páncreas, mientras que una mayor adherencia a un patrón pro-vegetariano no saludable se asocia a un mayor riesgo de cáncer de estómago.



Implicaciones en Salud Pública

Los resultados mostrados en la presente tesis doctoral pueden ser de gran relevancia desde el punto de vista de la Salud Pública por diferentes motivos. En primer lugar, al haber evaluado el efecto de tres patrones dietéticos pro-vegetarianos diferenciando por tipos de alimentos vegetales, puede facilitar la elaboración de recomendaciones mucho más específicas. Las dietas basadas en plantas son un *gold-estándar* bien establecido, pero como muestra la presente tesis, se debe valorar siempre la calidad de los alimentos vegetales que incluyen. Alimentos de origen vegetal más refinados y procesados, como las patatas fritas o los refrescos, podrían no ser recomendables. En este sentido, al haber separado el consumo de 'patatas' durante la construcción de nuestros patrones PVG según la preparación y procesamiento de las mismas, hemos podido diferenciar en mayor medida el efecto de este grupo de alimentos que ha presentado inconsistencias en la literatura científica (Fleming & Morris, 2024). Además, al haber usado la información disponible para dos poblaciones distintas, obteniendo resultados similares, otorgamos una mayor solidez a los hallazgos. Con la realización de esta tesis también hemos ampliado el conocimiento existente de estos patrones en población adulta española sobre desenlaces poco estudiados.

Esta tesis también ha aportado evidencia científica a un campo en pleno desarrollo y de gran interés social, como es el efecto de los patrones dietéticos sobre el desarrollo de ECV y/o cáncer. Que se realicen políticas de salud pública dirigidas a establecer medidas estructurales que faciliten la elección de ciertas opciones dietéticas, como en este caso es el consumo de frutas, verduras, aceite de oliva o frutos secos, pasa por ampliar el conocimiento existente sobre el efecto de consumir estos alimentos en conjunto sobre nuestra salud. De igual forma, llevar a cabo políticas que dificulten otras elecciones alimentarias más disponibles, accesibles y asequibles, pero menos recomendables, como algunos de los productos ultraprocesados que se incluyen en estos patrones, puede ocurrir siempre y cuando queden bien descritos cuáles son sus potenciales perjuicios para nuestra salud.

En lo que refiere a los siguientes pasos de esta investigación son, por una parte, estudiar qué papel podrían tener en ciertos grupos de población menos estudiados, como en la infancia o adolescencia. Sería idóneo y deseable llevar a cabo más estudios en este grupo poblacional que profundicen en las posibles implicaciones para la salud de seguir estos patrones pro-vegetarianos.

Por otra parte, también sería recomendable ahondar en la relación entre seguir estos patrones PVG y otros desenlaces poco estudiados como los trastornos mentales o las enfermedades autoinmunes, cada vez más prevalentes en nuestra población.

Finalmente, también sería conveniente ampliar el conocimiento sobre la relación existente entre estos patrones dietéticos y la mortalidad total y específica, tanto por ECV como por cáncer.



Referencias bibliográficas

- Acevedo Cantero, P., Ortega Santos, C. P., & López-Ejeda, N. (2023). Vegetarian diets in Spain: Temporal evolution through national health surveys and their association with healthy lifestyles. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 70 Suppl 2, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.02.022>
- AECOSAN. (2011). *National Survey of Dietary Intake (2009-2010). Results on Consumption Data*. Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition Government of Spain, Madrid. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_cc_ingles/DIETARY_RECOMMENDATIONS.pdf
- Agrawal, S., Millett, C. J., Dhillon, P. K., Subramanian, S. V., & Ebrahim, S. (2014). Type of vegetarian diet, obesity and diabetes in adult Indian population. *Nutrition Journal*, 13, 89. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-89>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J.-C., James, W. P. T., Loria, C. M., Smith, S. C., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Alegría Ezquerra, E., Alegría Barrero, A., & Alegría Barrero, E. (2012). Estratificación del riesgo cardiovascular: Importancia y aplicaciones. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 12, 8-11. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(12\)70039-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(12)70039-0)

- Altomare, R., Cacciabaudo, F., Damiano, G., Palumbo, V. D., Gioviale, M. C., Bellavia, M., Tomasello, G., & Lo Monte, A. I. (2013). The mediterranean diet: A history of health. *Iranian Journal of Public Health*, 42(5), 449-457.
- Alvarez-Alvarez, I., Toledo, E., Lecea, O., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Buil-Cosiales, P., Zomeño, M. D., Vioque, J., Martínez, J. A., Konieczna, J., Barón-López, F. J., López-Miranda, J., Estruch, R., Bueno-Cavanillas, A., Alonso-Gómez, Á. M., Tur, J. A., Tinahones, F. J., Serra-Majem, L., Martín, V., ... Martínez-González, M. Á. (2020). Adherence to a priori dietary indexes and baseline prevalence of cardiovascular risk factors in the PREDIMED-Plus randomised trial. *European Journal of Nutrition*, 59(3), 1219-1232. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01982-x>
- Atlas Writing Group, ESC Atlas of Cardiology is a compendium of cardiovascular statistics compiled by the European Heart Agency, a department of the European Society of Cardiology., Developed in collaboration with the national societies of the European Society of Cardiology member countries, Timmis, A., Townsend, N., Gale, C. P., Torbica, A., Lettino, M., Petersen, S. E., Mossialos, E. A., Maggioni, A. P., Kazakiewicz, D., May, H. T., De Smedt, D., Flather, M., Zuhlke, L., Beltrame, J. F., Huculeci, R., Tavazzi, L., ... Vardas, P. (2020). European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (Executive Summary). *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*, 6(1), 7-9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcz065>
- Baden, M. Y., Liu, G., Satija, A., Li, Y., Sun, Q., Fung, T. T., Rimm, E. B., Willett, W. C., Hu, F. B., & Bhupathiraju, S. N. (2019). Changes in Plant-Based Diet Quality and Total and Cause-Specific Mortality. *Circulation*, 140(12), 979-991. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041014>
- Bertuccio, P., Alicandro, G., Rota, M., Pelucchi, C., Bonzi, R., Galeone, C., Bravi, F., Johnson, K. C., Hu, J., Palli, D., Ferraroni, M., López-Carrillo, L., Lunet, N., Ferro, A., Malekzadeh, R., Zaridze, D., Maximovitch, D., Vioque, J., Navarrete-Munoz, E. M., ... La Vecchia, C. (2019). Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *International Journal of Cancer*, 144(12), 2936-2944. <https://doi.org/10.1002/ijc.32046>

- Bhosale, P. B., Ha, S. E., Vetrivel, P., Kim, H. H., Kim, S. M., & Kim, G. S. (2020). Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: A narrative review. *Translational Cancer Research, 9*(12), 7619-7631. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2359>
- Bobbe, G., Peterson, J. J., Gridley, G., Hyer, M., Dwyer, J. T., & Brown, L. M. (2009). Flavonoid consumption and esophageal cancer among black and white men in the United States. *International Journal of Cancer, 125*(5), 1147-1154. <https://doi.org/10.1002/ijc.24421>
- Bouvard, V., Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Ghissassi, F. E., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Mattock, H., Straif, K., & International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet. Oncology, 16*(16), 1599-1600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1)
- Budreviciute, A., Damiati, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., Katileviciute, A., Khoja, S., & Kodzius, R. (2020). Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Frontiers in Public Health, 8*, 574111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>
- Butler, T. L., Fraser, G. E., Beeson, W. L., Knutsen, S. F., Herring, R. P., Chan, J., Sabaté, J., Montgomery, S., Haddad, E., Preston-Martin, S., Bennett, H., & Jaceldo-Siegl, K. (2008). Cohort profile: The Adventist Health Study-2 (AHS-2). *International Journal of Epidemiology, 37*(2), 260-265. <https://doi.org/10.1093/ije/dym165>
- Cai, Y., Hong, C., Han, J., Fan, L., Xiao, X., Xiao, J., Wei, Y., Zhu, Y., Tian, J., Zhu, X., Jin, M., & Miao, X. (2024). Healthy dietary patterns, genetic risk, and gastrointestinal cancer incident risk: A large-scale prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition, 119*(2), 406-416. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.11.015>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024, febrero 22). *Lower Your Risk for the Number 1 Killer of Women*. <https://www.cdc.gov/healthequity/features/heartdisease/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2022). *Health Problems Caused by Secondhand Smoke*. <https://www.cdc.gov/tobacco/secondhand-smoke/health.html>

- Chambers, E. S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D. J. (2018). Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Current Nutrition Reports*, 7(4), 198-206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
- Chen, Z., Drouin-Chartier, J.-P., Li, Y., Baden, M. Y., Manson, J. E., Willett, W. C., Voortman, T., Hu, F. B., & Bhupathiraju, S. N. (2021). Changes in Plant-Based Diet Indices and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men: Three U.S. Prospective Cohorts. *Diabetes Care*, 44(3), 663-671. <https://doi.org/10.2337/dc20-1636>
- Chiu, T. H. T., Pan, W.-H., Lin, M.-N., & Lin, C.-L. (2018). Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: A prospective study. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0022-4>
- Clem, J., & Barthel, B. (2021). A Look at Plant-Based Diets. *Missouri Medicine*, 118(3), 233-238.
- Dalmartello, M., Turati, F., Zhang, Z.-F., Lunet, N., Rota, M., Bonzi, R., Galeone, C., Martimianaki, G., Palli, D., Ferraroni, M., Yu, G.-P., Morais, S., Malekzadeh, R., López-Carrillo, L., Zaridze, D., Maximovitch, D., Aragonés, N., Fernández-Tardón, G., Martin, V., ... Pelucchi, C. (2022). Allium vegetables intake and the risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *British Journal of Cancer*, 126(12), 1755-1764. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01750-5>
- Delgado-Velandia, M., Maroto-Rodríguez, J., Ortolá, R., García-Esquinas, E., Rodríguez-Artalejo, F., & Sotos-Prieto, M. (2022). Plant-Based Diets and All-cause and Cardiovascular Mortality in a Nationwide Cohort in Spain. *Mayo Clinic Proceedings*, 97(11), 2005-2015. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.008>
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 30-43. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.58>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., ... Martínez-González, M. A. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a

- Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- Fagundes, M. D. A., Silva, A. R. C., Fernandes, G. A., & Curado, M. P. (2022). Dietary Polyphenol Intake and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 14(23), 5878. <https://doi.org/10.3390/cancers14235878>
- Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Fernández-Ballart, J. D., Piñol, J. L., Zazpe, I., Corella, D., Carrasco, P., Toledo, E., Perez-Bauer, M., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., & Martín-Moreno, J. M. (2010). Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *The British Journal of Nutrition*, 103(12), 1808-1816. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993837>
- Ferro, A., Costa, A. R., Morais, S., Bertuccio, P., Rota, M., Pelucchi, C., Hu, J., Johnson, K. C., Zhang, Z., Palli, D., Ferraroni, M., Yu, G., Bonzi, R., Peleteiro, B., López-Carrillo, L., Tsugane, S., Hamada, G. S., Hidaka, A., Malekzadeh, R., ... Lunet, N. (2020). Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. *International Journal of Cancer*, 147(11), 3090-3101. <https://doi.org/10.1002/ijc.33134>
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2018). Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, k322. <https://doi.org/10.1136/bmj.k322>
- Fleming, S. A., & Morris, J. R. (2024). Perspective: Potatoes, Quality Carbohydrates, and Dietary Patterns. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 15(1), 100138. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.10.010>

- Flores, A. C., Heron, C., Kim, J. I., Martin, B., Al-Shaar, L., Tucker, K. L., & Gao, X. (2021). Prospective Study of Plant-Based Dietary Patterns and Diabetes in Puerto Rican Adults. *The Journal of Nutrition*, 151(12), 3795-3800. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab301>
- Franks, P. W., Ekelund, U., Brage, S., Wong, M.-Y., & Wareham, N. J. (2004). Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness? *Diabetes Care*, 27(5), 1187-1193. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1187>
- Fresán, U., Martínez-González, M. A., Sabaté, J., & Bes-Rastrollo, M. (2019). Global sustainability (health, environment and monetary costs) of three dietary patterns: Results from a Spanish cohort (the SUN project). *BMJ Open*, 9(2), e021541. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021541>
- Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2010). The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(10), 610-618. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.06.007>
- Gapstur, S. M., Bouvard, V., Nethan, S. T., Freudenheim, J. L., Abnet, C. C., English, D. R., Rehm, J., Balbo, S., Buykx, P., Crabb, D., Conway, D. I., Islami, F., Lachenmeier, D. W., McGlynn, K. A., Salaspuro, M., Sawada, N., Terry, M. B., Toporcov, T., & Lauby-Secretan, B. (2023). The IARC Perspective on Alcohol Reduction or Cessation and Cancer Risk. *New England Journal of Medicine*, 389(26), 2486-2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2306723>
- Garcia, L., Pearce, M., Abbas, A., Mok, A., Strain, T., Ali, S., Crippa, A., Dempsey, P. C., Golubic, R., Kelly, P., Laird, Y., McNamara, E., Moore, S., de Sa, T. H., Smith, A. D., Wijndaele, K., Woodcock, J., & Brage, S. (2023). Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: A dose-response meta-analysis of large prospective studies. *British Journal of Sports Medicine*, 57(15), 979-989. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-105669>
- Global Cancer Observatory. (2022). *Population factsheets—Worldwide*. <https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-populations>
- Global Cancer Observatory (GCO). (2022). *CANCER TODAY, WORLD (GLOBOCAN 2022)*. https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&group_populations=1&

types=0_1&sort_by=value1&populations=900&multiple_populations=0&values_positio
n=out

- Gómez-Donoso, C., Martínez-González, M. Á., Martínez, J. A., Gea, A., Sanz-Serrano, J., Perez-Cueto, F. J. A., & Bes-Rastrollo, M. (2019). A Provegetarian Food Pattern Emphasizing Preference for Healthy Plant-Derived Foods Reduces the Risk of Overweight/Obesity in the SUN Cohort. *Nutrients*, *11*(7), 1553. <https://doi.org/10.3390/nu11071553>
- Hajar, R. (2017). Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, *18*(3), 109-114. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
- Hall, K. D., Ayuketah, A., Brychta, R., Cai, H., Cassimatis, T., Chen, K. Y., Chung, S. T., Costa, E., Courville, A., Darcey, V., Fletcher, L. A., Forde, C. G., Gharib, A. M., Guo, J., Howard, R., Joseph, P. V., McGehee, S., Ouwkerk, R., Raising, K., ... Zhou, M. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metabolism*, *30*(1), 67-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>
- Hosseini, Y., Hadi Sichani, P., Moslemi, E., Nouri, M., Rajabzadeh-Dehkordi, M., Jalali, S., Heidari, Z., Shateri, Z., & Rashidkhani, B. (2024). Pro-vegetarian dietary pattern and risk of breast cancer: A case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07243-8>
- Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, *13*(1), 3-9. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002>
- Huang, R.-Y., Huang, C.-C., Hu, F. B., & Chavarro, J. E. (2016). Vegetarian Diets and Weight Reduction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of General Internal Medicine*, *31*(1), 109-116. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3390-7>
- Hullings, A. G., Sinha, R., Liao, L. M., Freedman, N. D., Graubard, B. I., & Lofffield, E. (2020). Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *112*(3), 603-612. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa161>

- IARC, WHO. (2017). *Cancer sites linked to overweight and obesity*.
<https://www.iarc.who.int/infographics/cancer-sites-linked-to-overweight-and-obesity/>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). (2010). *Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins*. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/larc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ingested-Nitrate-And-Nitrite-And-Cyanobacterial-Peptide-Toxins-2010>.
- International Vegetarian Union (IVU). (2013). *What does «vegetarian» mean?*
<https://ivu.org/definitions.html>
- Jarvis, S. E., Nguyen, M., & Malik, V. S. (2022). Association between adherence to plant-based dietary patterns and obesity risk: A systematic review of prospective cohort studies. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 47(12), 1115-1133. <https://doi.org/10.1139/apnm-2022-0059>
- Kane-Diallo, A., Srour, B., Sellem, L., Deschasaux, M., Latino-Martel, P., Hercberg, S., Galan, P., Fassier, P., Guéraud, F., Pierre, F. H., Kesse-Guyot, E., Allès, B., & Touvier, M. (2018). Association between a pro plant-based dietary score and cancer risk in the prospective NutriNet-santé cohort. *International Journal of Cancer*, 143(9), 2168-2176.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31593>
- Katagiri, R., Goto, A., Shimazu, T., Yamaji, T., Sawada, N., Iwasaki, M., Inoue, M., Tsugane, S., & for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2021). Dietary fiber intake and risk of gastric cancer: The JAPAN PUBLIC HEALTH CENTER -based prospective study. *International Journal of Cancer*, 148(11), 2664-2673.
<https://doi.org/10.1002/ijc.33450>
- Key, T. J., Bradbury, K. E., Perez-Cornago, A., Sinha, R., Tsilidis, K. K., & Tsugane, S. (2020). Diet, nutrition, and cancer risk: What do we know and what is the way forward? *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 368, m511. <https://doi.org/10.1136/bmj.m511>
- Kharaty, S., Harrington, J. M., Millar, S. R., Perry, I. J., & Phillips, C. M. (2023). Plant-based dietary indices and biomarkers of chronic low-grade inflammation: A cross-sectional analysis of adults in Ireland. *European Journal of Nutrition*, 62(8), 3397-3410.
<https://doi.org/10.1007/s00394-023-03242-5>

- Kim, H., Caulfield, L. E., Garcia-Larsen, V., Steffen, L. M., Coresh, J., & Rebholz, C. M. (2019). Plant-Based Diets Are Associated With a Lower Risk of Incident Cardiovascular Disease, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in a General Population of Middle-Aged Adults. *Journal of the American Heart Association*, *8*(16), e012865. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012865>
- Kim, H., Lee, K., Rebholz, C. M., & Kim, J. (2020). Plant-based diets and incident metabolic syndrome: Results from a South Korean prospective cohort study. *PLoS Medicine*, *17*(11), e1003371. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003371>
- Kim, J., Khil, J., Kim, H., Keum, N., Zhang, X., & Giovannucci, E. (2023). Plant-based dietary patterns and the risk of digestive system cancers in 3 large prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, *38*(6), 617-627. <https://doi.org/10.1007/s10654-023-01007-2>
- Kim, J., Kim, H., & Giovannucci, E. L. (2021a). Plant-based diet quality and the risk of total and disease-specific mortality: A population-based prospective study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *40*(12), 5718-5725. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.10.013>
- Kim, J., Kim, H., & Giovannucci, E. L. (2021b). Quality of plant-based diets and risk of hypertension: A Korean genome and examination study. *European Journal of Nutrition*, *60*(7), 3841-3851. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02559-3>
- Kim, J., Setiawan, V. W., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., & Park, S.-Y. (2023). Healthful Plant-Based Dietary Pattern and Risk of Hepatocellular Carcinoma in a Multiethnic Population: A Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *118*(1), 194-200. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.04.031>
- Kim, J., Zhang, Y., Kim, H., Zhang, Y., Zhang, X., & Giovannucci, E. (2023). A Comparative Study of Healthy Dietary Patterns for Incident and Fatal Digestive System Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, *118*(11), 2061-2070. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002448>
- Lane, M. M., Gamage, E., Du, S., Ashtree, D. N., McGuinness, A. J., Gauci, S., Baker, P., Lawrence, M., Rebholz, C. M., Srour, B., Touvier, M., Jacka, F. N., O'Neil, A., Segasby, T., & Marx, W. (2024). Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: Umbrella review of

epidemiological meta-analyses. *BMJ*, e077310. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310>

Laouali, N., Shah, S., MacDonald, C.-J., Mahamat-Saleh, Y., El Fatouhi, D., Mancini, F., Fagherazzi, G., & Boutron-Ruault, M.-C. (2021). BMI in the Associations of Plant-Based Diets with Type 2 Diabetes and Hypertension Risks in Women: The E3N Prospective Cohort Study. *The Journal of Nutrition*, 151(9), 2731-2740. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab158>

Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 794-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602>

Leitzmann, C. (2014). Vegetarian nutrition: Past, present, future. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100 Suppl 1, 496S-502S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071365>

Li, H., Zeng, X., Wang, Y., Zhang, Z., Zhu, Y., Li, X., Hu, A., Zhao, Q., & Yang, W. (2022). A prospective study of healthful and unhealthful plant-based diet and risk of overall and cause-specific mortality. *European Journal of Nutrition*, 61(1), 387-398. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02660-7>

Loeb, S., Fu, B. C., Bauer, S. R., Pernar, C. H., Chan, J. M., Van Blarigan, E. L., Giovannucci, E. L., Kenfield, S. A., & Mucci, L. A. (2022). Association of plant-based diet index with prostate cancer risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(3), 662-670. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab365>

Lofli, M., Nouri, M., Turki Jalil, A., Rezaianzadeh, A., Babajafari, S., Ghodduji Johari, M., & Faghieh, S. (2023). Plant-based diets could ameliorate the risk factors of cardiovascular diseases in adults with chronic diseases. *Food Science & Nutrition*, 11(3), 1297-1308. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3164>

Ma, L., Hu, L., Feng, X., & Wang, S. (2018). Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging and Disease*, 9(5), 938. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>

Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)

- Martínez, C. F., Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., Panzera, T., Esposito, S., Cerletti, C., Donati, M. B., de Gaetano, G., Iacoviello, L., Bonaccio, M., & On Behalf Of The Moli-Sani Study Investigators, null. (2023). Pro-Vegetarian Food Patterns and Cancer Risk among Italians from the Moli-Sani Study Cohort. *Nutrients*, 15(18), 3976. <https://doi.org/10.3390/nu15183976>
- Martínez-González, M. A., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Bulló, M., Fitó, M., Vioque, J., Romaguera, D., Martínez, J. A., Wärnberg, J., López-Miranda, J., Estruch, R., Bueno-Cavanillas, A., Arós, F., Tur, J. A., Tinahones, F., Serra-Majem, L., Martín, V., Lapetra, J., Vázquez, C., ... PREDIMED-Plus Study Investigators. (2019). Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *International Journal of Epidemiology*, 48(2), 387-388o. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy225>
- Martínez-González, M. A., Fernandez-Lazaro, C. I., Toledo, E., Díaz-López, A., Corella, D., Goday, A., Romaguera, D., Vioque, J., Alonso-Gómez, Á. M., Wärnberg, J., Martínez, J. A., Serra-Majem, L., Estruch, R., Tinahones, F. J., Lapetra, J., Pintó, X., Tur, J. A., López-Miranda, J., Cano-Ibáñez, N., ... Salas-Salvadó, J. (2020). Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: A longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(2), 291-306. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz298>
- Martínez-González, M. A., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ros, E., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lamuela-Raventós, R. M., Schröder, H., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Pinto, X., Ruiz-Gutierrez, V., Estruch, R., & PREDIMED Group. (2014). A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100 Suppl 1, 320S-8S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071431>
- Martin-Moreno, J. M., Boyle, P., Gorgojo, L., Maisonneuve, P., Fernandez-Rodriguez, J. C., Salvini, S., & Willett, W. C. (1993). Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *International Journal of Epidemiology*, 22(3), 512-519. <https://doi.org/10.1093/ije/22.3.512>

- Matta, M., Huybrechts, I., Biessy, C., Casagrande, C., Yammine, S., Fournier, A., Olsen, K. S., Lukic, M., Gram, I. T., Ardanaz, E., Sánchez, M.-J., Dossus, L., Fortner, R. T., Srouf, B., Jannasch, F., Schulze, M. B., Amiano, P., Agudo, A., Colorado-Yohar, S., ... Murphy, N. (2021). Dietary intake of trans fatty acids and breast cancer risk in 9 European countries. *BMC Medicine*, 19(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01952-3>
- Melina, V., Craig, W., & Levin, S. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(12), 1970-1980. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.09.025>
- Michels, N., Specht, I. O., Heitmann, B. L., Chajès, V., & Huybrechts, I. (2021). Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 79(7), 758-776. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa061>
- Molina-Montes, E., Sánchez, M., Zamora-Ros, R., Bueno-de-Mesquita, H. B., Wark, P. A., Obon-Santacana, M., Kühn, T., Katzke, V., Travis, R. C., Ye, W., Sund, M., Naccarati, A., Mattiello, A., Krogh, V., Martorana, C., Masala, G., Amiano, P., Huerta, J., Barricarte, A., ... Duell, E. J. (2016). Flavonoid and lignan intake and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *International Journal of Cancer*, 139(7), 1480-1492. <https://doi.org/10.1002/ijc.30190>
- Monteiro, C. A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutrition*, 12(5), 729-731. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005291>
- Mora, S., Cook, N., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Lee, I.-M. (2007). Physical Activity and Reduced Risk of Cardiovascular Events: Potential Mediating Mechanisms. *Circulation*, 116(19), 2110-2118. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939>
- Morais, S., Costa, A., Albuquerque, G., Araújo, N., Pelucchi, C., Rabkin, C. S., Liao, L. M., Sinha, R., Zhang, Z.-F., Hu, J., Johnson, K. C., Palli, D., Ferraroni, M., Bonzi, R., Yu, G.-P., López-Carrillo, L., Malekzadeh, R., Tsugane, S., Hidaka, A., ... Lunet, N. (2022). Salt intake and gastric cancer: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Cancer Causes & Control*, 33(5), 779-791. <https://doi.org/10.1007/s10552-022-01565-y>

- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L., & Eisenberg, M. J. (2010). The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- Najjar & Feresin. (2019). Plant-Based Diets in the Reduction of Body Fat: Physiological Effects and Biochemical Insights. *Nutrients*, 11(11), 2712. <https://doi.org/10.3390/nu11112712>
- NCD Countdown 2030 collaborators. (2018). NCD Countdown 2030: Worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet (London, England)*, 392(10152), 1072-1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31992-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31992-5)
- Newby, P. K., Tucker, K. L., & Wolk, A. (2005). Risk of overweight and obesity among semivegetarian, lactovegetarian, and vegan women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(6), 1267-1274. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.6.1267>
- Nigg, C. R., Burbank, P. M., Padula, C., Dufresne, R., Rossi, J. S., Velicer, W. F., Laforge, R. G., & Prochaska, J. O. (1999). Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *The Gerontologist*, 39(4), 473-482. <https://doi.org/10.1093/geront/39.4.473>
- Orlich, M. J., & Fraser, G. E. (2014). Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: A review of initial published findings. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100 Suppl 1(1), 353S-8S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071233>
- Oussalah, A., Levy, J., Berthezène, C., Alpers, D. H., & Guéant, J.-L. (2020). Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(11), 3283-3307. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.02.037>
- Papadimitriou, N., Markozannes, G., Kannelopoulou, A., Critselis, E., Alhardan, S., Karafousia, V., Kasimis, J. C., Katsaraki, C., Papadopoulou, A., Zografou, M., Lopez, D. S., Chan, D. S. M., Kyrgiou, M., Ntzani, E., Cross, A. J., Marrone, M. T., Platz, E. A., Gunter, M. J., & Tsilidis, K. K. (2021). An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. *Nature Communications*, 12(1), 4579. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24861-8>

- Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. (2023). Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers*, 15(2), 485. <https://doi.org/10.3390/cancers15020485>
- Payandeh, N., Shahinfar, H., Amini, M. R., Jafari, A., Safabakhsh, M., Imani, H., & Shab-Bidar, S. (2021). The Lack of Association between Plant-Based Dietary Pattern and Breast Cancer: A Hospital-Based Case-Control Study. *Clinical Nutrition Research*, 10(2), 115-126. <https://doi.org/10.7762/cnr.2021.10.2.115>
- Ponte, L. G. S., Pavan, I. C. B., Mancini, M. C. S., Da Silva, L. G. S., Morelli, A. P., Severino, M. B., Bezerra, R. M. N., & Simabuco, F. M. (2021). The Hallmarks of Flavonoids in Cancer. *Molecules*, 26(7), 2029. <https://doi.org/10.3390/molecules26072029>
- Quek, J., Lim, G., Lim, W. H., Ng, C. H., So, W. Z., Toh, J., Pan, X. H., Chin, Y. H., Muthiah, M. D., Chan, S. P., Foo, R. S. Y., Yip, J., Neelakantan, N., Chong, M. F. F., Loh, P. H., & Chew, N. W. S. (2021). The Association of Plant-Based Diet With Cardiovascular Disease and Mortality: A Meta-Analysis and Systematic Review of Prospect Cohort Studies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 756810. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.756810>
- Rigi, S., Mousavi, S. M., Benisi-Kohansal, S., Azadbakht, L., & Esmailzadeh, A. (2021). The association between plant-based dietary patterns and risk of breast cancer: A case-control study. *Scientific Reports*, 11(1), 3391. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82659-6>
- Rivellese, A. A., Giacco, R., & Costabile, G. (2012). Dietary Carbohydrates for Diabetics. *Current Atherosclerosis Reports*, 14(6), 563-569. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0278-4>
- Romanos-Nanclares, A., Toledo, E., Sánchez-Bayona, R., Sánchez-Quesada, C., Martínez-González, M. Á., & Gea, A. (2020). Healthful and unhealthful plant-based food patterns and the incidence of breast cancer: Results from a Mediterranean cohort. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 79-80, 110884. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110884>
- Romanos-Nanclares, A., Willett, W. C., Rosner, B. A., Collins, L. C., Hu, F. B., Toledo, E., & Eliassen, A. H. (2021). Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer in U.S. Women: Results from the Nurses' Health Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers &*

Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 30(10), 1921-1931.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0352>

- Romo Ventura, E., Konigorski, S., Rohrmann, S., Schneider, H., Stalla, G. K., Pischon, T., Linseisen, J., & Nimptsch, K. (2020). Association of dietary intake of milk and dairy products with blood concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Bavarian adults. *European Journal of Nutrition*, 59(4), 1413-1420. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01994-7>
- Ros, E. (2009). Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1649S-1656S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736R>
- Rosell, M., Appleby, P., Spencer, E., & Key, T. (2006). Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *International Journal of Obesity (2005)*, 30(9), 1389-1396. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803305>
- Sabaté, J. (2003). The contribution of vegetarian diets to human health. *Forum of Nutrition*, 56, 218-220.
- Santibáñez, M. (2008). *Ocupacion, exposiciones laborales y canceres de esofago, estomago y pancreas. Un estudio de casos y controles*. Universidad Miguel Hernández.
- Santibañez, M., Alguacil, J., de la Hera, M. G., Navarrete-Muñoz, E. M., Llorca, J., Aragonés, N., Kauppinen, T., Vioque, J., & PANESOES Study Group. (2012). Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occupational and Environmental Medicine*, 69(4), 268-275. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100071>
- Santibañez, M., Vioque, J., Alguacil, J., Barber, X., García de la Hera, M., Kauppinen, T., & PANESOES Study Group. (2008). Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: A case-control study in eastern Spain. *Occupational and Environmental Medicine*, 65(11), 774-781. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.037929>
- Santibañez, M., Vioque, J., Alguacil, J., de la Hera, M. G., Moreno-Osset, E., Carrato, A., Porta, M., & Kauppinen, T. (2010). Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *European Journal of Epidemiology*, 25(10), 721-730. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9490-0>

- Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Borgi, L., Willett, W. C., Manson, J. E., Sun, Q., & Hu, F. B. (2016). Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Medicine*, *13*(6), e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
- Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Manson, J. E., Willett, W., Rexrode, K. M., Rimm, E. B., & Hu, F. B. (2017). Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(4), 411-422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.047>
- Satija, A., Malik, V., Rimm, E. B., Sacks, F., Willett, W., & Hu, F. B. (2019). Changes in intake of plant-based diets and weight change: Results from 3 prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *110*(3), 574-582. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz049>
- Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Lamuela-Raventós, R., Ros, E., Salaverría, I., Fiol, M., Lapetra, J., Vinyoles, E., Gómez-Gracia, E., Lahoz, C., Serra-Majem, L., Pintó, X., Ruiz-Gutierrez, V., & Covas, M.-I. (2011). A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *The Journal of Nutrition*, *141*(6), 1140-1145. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135566>
- Shahavandi, M., Djafari, F., Shahinfar, H., Davarzani, S., Babaei, N., Ebaditabar, M., Djafarian, K., Clark, C. C. T., & Shab-Bidar, S. (2020). The association of plant-based dietary patterns with visceral adiposity, lipid accumulation product, and triglyceride-glucose index in Iranian adults. *Complementary Therapies in Medicine*, *53*, 102531. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102531>
- Shan, Z., Wang, F., Li, Y., Baden, M. Y., Bhupathiraju, S. N., Wang, D. D., Sun, Q., Rexrode, K. M., Rimm, E. B., Qi, L., Tabung, F. K., Giovannucci, E. L., Willett, W. C., Manson, J. E., Qi, Q., & Hu, F. B. (2023). Healthy Eating Patterns and Risk of Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Internal Medicine*, *183*(2), 142. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6117>

- Shirzadi, Z., Daneshzad, E., Dorosty, A., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2022). Associations of plant-based dietary patterns with cardiovascular risk factors in women. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 14(1), 1-10. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2022.01>
- Silva Meneguelli, T., Viana Hinkelmann, J., Hermsdorff, H. H. M., Zulet, M. Á., Martínez, J. A., & Bressan, J. (2020). Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: A systematic review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 71(6), 678-692. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1725961>
- Sociedad Española de Cardiología. (2021, noviembre 25). *Mortalidad cardiovascular en España en 2020*. <https://secardiologia.es/publicaciones/infografias/13105-mortalidad-cardiovascular-en-espana-en-2020>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEON). (2023). *Las cifras del cáncer en España 2023*. https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- Spencer, E. A., Appleby, P. N., Davey, G. K., & Key, T. J. (2003). Diet and body mass index in 38 000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *International Journal of Obesity*, 27(6), 728-734. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802300>
- Srour, B., Fezeu, L. K., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Andrianasolo, R. M., Chazelas, E., Deschasaux, M., Hercberg, S., Galan, P., Monteiro, C. A., Julia, C., & Touvier, M. (2019). Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*, 11451. <https://doi.org/10.1136/bmj.11451>
- Sun, L., Zhang, Z., Xu, J., Xu, G., & Liu, X. (2017). Dietary fiber intake reduces risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2749-2757. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1067596>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- Tapsell, L. C., Neale, E. P., Satiya, A., & Hu, F. B. (2016). Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(3), 445-454. <https://doi.org/10.3945/an.115.011718>
- Te Morenga, L., Mallard, S., & Mann, J. (2012). Dietary sugars and body weight: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*, 346(jan15 3), e7492-e7492. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7492>
- Thompson, A. S., Candussi, C. J., Tresserra-Rimbau, A., Jennings, A., Bondonno, N. P., Hill, C., Sowah, S. A., Cassidy, A., & Kühn, T. (2024). A healthful plant-based diet is associated with lower type 2 diabetes risk via improved metabolic state and organ function: A prospective cohort study. *Diabetes & Metabolism*, 50(1), 101499. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101499>
- Thompson, A. S., Tresserra-Rimbau, A., Karavasiloglou, N., Jennings, A., Cantwell, M., Hill, C., Perez-Cornago, A., Bondonno, N. P., Murphy, N., Rohrmann, S., Cassidy, A., & Kühn, T. (2023). Association of Healthful Plant-based Diet Adherence With Risk of Mortality and Major Chronic Diseases Among Adults in the UK. *JAMA Network Open*, 6(3), e234714. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4714>
- Umesawa, M., Iso, H., Fujino, Y., Kikuchi, S., & Tamakoshi, A. (2016). Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study. *Journal of Epidemiology*, 26(2), 92-97. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150023>
- Vaduganathan, M., Mensah, G. A., Turco, J. V., Fuster, V., & Roth, G. A. (2022). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(25), 2361-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
- Vioque, J. (2006). Validez de la evaluación de la ingesta dietética. En *Nutrición y Salud Pública Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones*. (2nd ed., pp. 199-210). Masson-Elsevier.
- Vioque, J., Barber, X., Bolumar, F., Porta, M., Santibáñez, M., de la Hera, M. G., Moreno-Osset, E., & PANESOES Study Group. (2008). Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: A case-control study in Spain. *BMC Cancer*, 8, 221. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-221>

- Wang, C.-H., Qiao, C., Wang, R.-C., & Zhou, W.-P. (2015). Dietary fiber intake and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Scientific Reports*, *5*(1), 10834. <https://doi.org/10.1038/srep10834>
- Wang, Q., Cui, Q., Gao, J.-P., & Zhao, Y.-H. (2023). Plant-based dietary patterns and lung cancer mortality: A perspective cohort study. *Food & Function*, *14*(14), 6470-6481. <https://doi.org/10.1039/d3fo01803b>
- Wang, Y. B., Shivappa, N., Hébert, J. R., Page, A. J., Gill, T. K., & Melaku, Y. A. (2021). Association between Dietary Inflammatory Index, Dietary Patterns, Plant-Based Dietary Index and the Risk of Obesity. *Nutrients*, *13*(5), 1536. <https://doi.org/10.3390/nu13051536>
- Willett, W. C. (1998). *Nutritional epidemiology*. Oxford University Press, New York.
- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulos, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *61*(6 Suppl), 1402S-1406S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
- Willett, W., Howe, G., & Kushi, L. (1997). Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*(4), 1220S-1228S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S>
- Wong, N. D., & Levy, D. (2013). Legacy of the framingham heart study: Rationale, design, initial findings, and implications. *Global Heart*, *8*(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.001>
- Wood, A. M., Kaptoge, S., Butterworth, A. S., Willeit, P., Warnakula, S., Bolton, T., Paige, E., Paul, D. S., Sweeting, M., Burgess, S., Bell, S., Astle, W., Stevens, D., Koulman, A., Selmer, R. M., Verschuren, W. M. M., Sato, S., Njølstad, I., Woodward, M., ... Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. (2018). Risk thresholds for alcohol consumption: Combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet (London, England)*, *391*(10129), 1513-1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2018). *Continuous Update Project Expert Report 2018. Physical activity and the risk of cancer*. dietandcancerreport.org

- World Health Organization (WHO). (2023a). *Cardiovascular diseases*.
https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
- World Health Organization (WHO). (2023b, septiembre 16). *Noncommunicable diseases*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Wu, S., Xu, W., Guan, C., Lv, M., Jiang, S., & Jinhua, Z. (2023). Global burden of cardiovascular disease attributable to metabolic risk factors, 1990–2019: An analysis of observational data from a 2019 Global Burden of Disease study. *BMJ Open*, *13*(5), e069397.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069397>
- Yokoyama, Y., Levin, S. M., & Barnard, N. D. (2017). Association between plant-based diets and plasma lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *75*(9), 683-698.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nux030>
- Yu, C., & Yao, W. (2017). Robust linear regression: A review and comparison. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, *46*(8), 6261-6282.
<https://doi.org/10.1080/03610918.2016.1202271>
- Zagarins, S. E., Ronnenberg, A. G., & Bertone-Johnson, E. R. (2021). Established diet quality indices are not universally associated with body composition in young adult women. *Public Health Nutrition*, *24*(9), 2465-2472. <https://doi.org/10.1017/S1368980021001440>
- Zhang, W., Peng, Y., Kang, X., Wang, C., Chen, F., He, Y., & Li, W. (2023). Healthy and Unhealthy Plant-Based Diets and Glioma in the Chinese Population. *Brain Sciences*, *13*(10), 1401.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13101401>
- Zhao, Y., Zhan, J., Wang, Y., & Wang, D. (2022). The Relationship Between Plant-Based Diet and Risk of Digestive System Cancers: A Meta-Analysis Based on 3,059,009 Subjects. *Frontiers in Public Health*, *10*, 892153. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.892153>

Anexos

ANEXO 1: Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado para la población del proyecto PREDIMED-Plus (143 ítems).

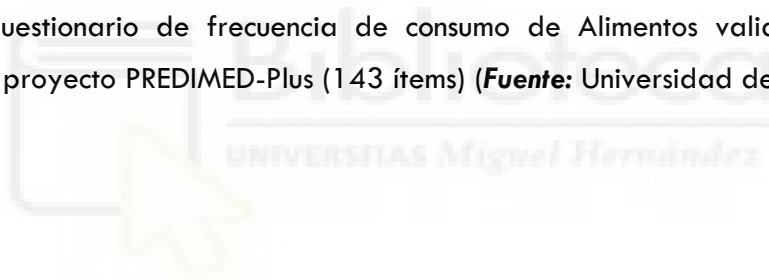
ANEXO 2: Cuestionarios de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado para la población del estudio multi casos-controles PANESOES (93 ítems).

ANEXO 3: Primer artículo incluido en la presente tesis doctoral.

ANEXO 4: Segundo artículo incluido en la presente tesis doctoral.

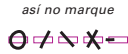


ANEXO 1: Cuestionario de frecuencia de consumo de Alimentos validado para la población del proyecto PREDIMED-Plus (143 ítems) (**Fuente:** Universidad de Navarra).



ESTUDIO PREDIMED PLUS

FRECUENCIA DE CONSUMO



Nodo

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

Paciente

0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

Visita

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Fecha actual

Día	Mes	Año
0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9

Número

00002

0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo **por término medio** durante el **año pasado**. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el consumo promedio al año es 1/semana

CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO

- I. LÁCTEOS**
1. Leche entera (1 taza, 200 cc)
 2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)
 3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)
 4. Leche condensada (1 cucharada)
 5. Nata o crema de leche (1/2 taza)
 6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)
 7. Yogurt entero (1, 125 gr.)
 8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)
 9. Petit suisse (1, 55 gr.)
 10. Requesón o cuajada (1/2 taza)
 11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)
 12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)
 13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)
 14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)
 15. Helados (1 cucurucho)

NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA			AL DÍA			
	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<								

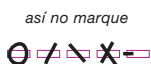
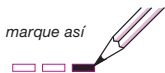
Por favor, marque una única opción para cada alimento.

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

Una pieza o ración		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO											
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA						
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +		
IV. FRUTAS	57. Naranja (una), pomelo (uno), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	70. Almendras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Pistachos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
72. Nueces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
73. Otros frutos secos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

74. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre? 0 1 2 3 4 5 6 7

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



Repita el número de la 1ª hoja y vuelva a marcarlo

0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9

¿Con que frecuencia consume?

NUNCA O CASI NUNCA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA				
	1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +	
88. Alimentos fritos en casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89. Alimentos fritos fuera de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

VI. ACEITES Y GRASAS	Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, aliñar o para ensaladas, utiliza en total:	NUNCA O CASI NUNCA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																									
			AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA																					
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +																		
90. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
91. Aceite de oliva virgen (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
92. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
93. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
94. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
95. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
96. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
97. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
98. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
99. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
100. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:	<input type="checkbox"/> <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	No marque aquí					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			

VII. BOLLERÍA Y PASTELERÍA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	NUNCA O CASI NUNCA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
			AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
101. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
102. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
103. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
104. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
105. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
106. Donuts (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
107. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
108. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
109. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
110. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
111. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
112. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
113. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

VIII. MISCELÁNEA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	NUNCA O CASI NUNCA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
			AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
114. Croquetas, empanadillas, precocinados (una ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
115. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
116. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
117. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
118. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
119. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
120. Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
121. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
122. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
123. Miel (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
124. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
125. Otros alimentos de frecuente consumo:										
125.1.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
125.2.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
125.3.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

125. Otros alimentos de frecuente consumo (continuación)

125.1 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

125.2 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

125.3 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
126. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
132. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134. Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
135. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
136. Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
138. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
139. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140. Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
141. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
142. Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
143. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IX. BEBIDAS

144. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?

Edad (años)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

 Decena
Unidad

145. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?

Años

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

 Decena
Unidad

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

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

146 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

146.1 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

146.2 (No marque aquí)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Muchas gracias por su colaboración

ANEXO 2: Cuestionarios de frecuencia de consumo de Alimentos validado para la población del estudio multi casos-controles PANESOES (93 ítems) (**Fuente:** Universidad Miguel Hernández de Elche).



CUESTIONARIO DE FRECUENCIA

ALIMENTARIA



A PARTIR DE AHORA COMIENZA EL CUESTIONARIO

En primer lugar se le pregunta con qué frecuencia ha consumido los alimentos **en los últimos 12 meses**. Por favor, marque su respuesta para todos los alimentos incluidos, incluso si no los come (marcando entonces la opción, "**nunca o menos de 1 vez al mes**"). Siga las instrucciones, y trate de responder lo mejor posible con la ayuda de los ejemplos, teniendo en cuenta el consumo del alimento aislado, así como el añadido a otros platos.

Por ejemplo:

Huevos: considere los consumidos solos (ej. frito o cocido) y los de otros platos (ej. tortilla, revueltos)

Pollo: considere el que come en plato único y el que come en platos mixtos como la paella, guisos, etc.

La paella se considera dentro del consumo de **arroz**.

Aceite: tenga en cuenta el que añade en la mesa a ensaladas, al pan y a otros platos como verduras y huevos fritos.

Cuando un alimento se consume solo en temporada, como algunas **frutas** o **helados**, deberá indicar el número de meses que lo consume en el recuadro sombreado, además de su frecuencia de consumo. Si el tipo, cantidad o tamaño indicado para un alimento no coincide con el que toma habitualmente, trate de adaptar su respuesta al máximo, ampliando o disminuyendo la frecuencia de consumo o seleccionando los alimentos apropiados como en los ejemplos (ver ejemplo para leche semidesnatada). Si tiene dudas, pida la colaboración de un familiar o amigo, o llame a los teléfonos indicados arriba.

Por último, señale con un aspa (☒) las respuestas. Si se equivoca en la respuesta, táchela completamente (■) ó bórrela, y marque de nuevo la opción correcta (☐, ☒)

ANEXO 3: Primer artículo incluido en la presente tesis doctoral.





Pro-vegetarian food patterns and cardiometabolic risk in the PREDIMED-Plus study: a cross-sectional baseline analysis

Alejandro Oncina-Cánovas^{1,2,3} · Jesús Vioque^{1,2,3,33} · Sandra González-Palacios^{1,2,3} · Miguel Ángel Martínez-González^{4,5,6} · Jordi Salas-Salvadó^{4,7,8,9} · Dolores Corella^{4,10} · Dolores Zomeño^{4,11} · J. Alfredo Martínez^{4,12,13} · Ángel M. Alonso-Gómez^{4,14} · Julia Wärnberg^{4,15} · Dora Romaguera^{4,16} · José López-Miranda^{4,17} · Ramon Estruch^{4,18} · Rosa M. Bernal-Lopez^{4,19} · José Lapetra^{4,20} · J. Luis Serra-Majem^{4,21} · Aurora Bueno-Cavanillas^{1,22} · Josep A. Tur^{4,23} · Vicente Martín-Sánchez^{10,24} · Xavier Pintó^{4,25} · Miguel Delgado-Rodríguez^{10,26} · Pilar Matía-Martín²⁷ · Josep Vidal^{28,29} · Clotilde Vázquez^{4,30} · Lidia Daimiel³¹ · Emili Ros^{4,32} · Estefanía Toledo^{4,5} · Nancy Babio^{4,7,8,9} · Jose V. Sorlí^{4,10} · Helmut Schröder^{1,11} · María Angeles Zulet^{4,12} · Carolina Sorto-Sánchez^{4,14} · Francisco Javier Barón-López^{4,15} · Laura Compañ-Gabucio^{1,2,3} · Marga Morey^{4,16} · Antonio García-Ríos^{4,17} · Rosa Casas^{4,18} · Ana María Gómez-Pérez^{4,19} · José Manuel Santos-Lozano^{4,20} · Zenaida Vázquez-Ruiz^{4,5} · Stephanie K. Nishi^{4,7,8,9} · Eva M. Asensio^{4,10} · Núria Soldevila^{1,11} · Itziar Abete^{4,12} · Leire Goicolea-Güemez^{4,14} · Pilar Buil-Cosiales^{4,5} · Jesús F. García-Gavilán^{4,7,8,9} · Erik Canals^{1,11} · Laura Torres-Collado^{1,2,3} · Manuela García-de-la-Hera^{1,2,3}

Received: 19 May 2021 / Accepted: 19 July 2021
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

Abstract

Purpose We explored the cross-sectional association between the adherence to three different provegetarian (PVG) food patterns defined as general (gPVG), healthful (hPVG) and unhealthful (uPVG), and the cardiometabolic risk in adults with metabolic syndrome (MetS) of the PREDIMED-Plus randomized intervention study.

Methods We performed a cross-sectional analysis of baseline data from 6439 participants of the PREDIMED-Plus randomized intervention study. The gPVG food pattern was built by positively scoring plant foods (vegetables/fruits/legumes/grains/potatoes/nuts/olive oil) and negatively scoring, animal foods (meat and meat products/animal fats/eggs/fish and seafood/dairy products). The hPVG and uPVG were generated from the gPVG by adding four new food groups (tea and coffee/fruit juices/sugar-sweetened beverages/sweets and desserts), splitting grains and potatoes and scoring them differently. Multivariable-adjusted robust linear regression using MM-type estimator was used to assess the association between PVG food patterns and the standardized Metabolic Syndrome score (MetS z-score), a composed index that has been previously used to ascertain the cardiometabolic risk, adjusting for potential confounders.

Results A higher adherence to the gPVG and hPVG was associated with lower cardiometabolic risk in multivariable models. The regression coefficients for 5th vs. 1st quintile were -0.16 (95% CI: -0.33 to 0.01) for gPVG (p trend: 0.015), and -0.23 (95% CI: -0.41 to -0.05) for hPVG (p trend: 0.016). In contrast, a higher adherence to the uPVG was associated with higher cardiometabolic risk, 0.21 (95% CI: 0.04 to 0.38) (p trend: 0.019).

Conclusion Higher adherence to gPVG and hPVG food patterns was generally associated with lower cardiovascular risk, whereas higher adherence to uPVG was associated to higher cardiovascular risk.

Keywords Dietary food patterns · Cardiometabolic risk · Metabolic syndrome · Pro-vegetarian

Abbreviations

PVG Pro-vegetarian
gPVG General pro-vegetarian

hPVG Healthful pro-vegetarian
uPVG Unhealthful pro-vegetarian
SUN Seguimiento Universidad de Navarra
MetS Metabolic syndrome
MetS z-score Metabolic syndrome z-score
CVD Cardiovascular disease
DBP/SBP Diastolic and systolic blood pressure

✉ Jesús Vioque
vioque@umh.es

Extended author information available on the last page of the article

BMI	Body mass index
MedDiet	Mediterranean diet
T2D	Type 2 diabetes
FFQ	Food frequency questionnaire
WHR	Waist to hip ratio
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
HDL-c	High density lipoprotein cholesterol
METS	Metabolic equivalents
SD	Standard deviation
Q	Quintile
CI	Confidence interval
PDI	Plant-based diet index
uPDI	Unhealthful plant-based diet index

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of premature death and chronic disability worldwide and increases the costs of the healthcare system [1]. Therefore, it is urgent and a priority to provide solutions based on the best scientific evidence for early detection and prevention [2]. Cardiometabolic risk indices or equations are a useful tool to early evaluate CVD risk, and to explore the factors associated with this early onset, thus helping to respond in the short term and to avoid the development of CVD in the long term. These equations take into account the main modifiable risk factors for CVD, such as high blood glucose levels, triglycerides, diastolic and systolic blood pressure (DBP/SBP), body mass index (BMI), waist and hip circumferences and low levels of HDL-c or high levels of LDL-c, to obtain a final score of cardiometabolic risk for each individual.

Diet is another modifiable risk factor of particular interest to public health in relation to cardiometabolic risk [3]. To date, a multitude of studies have focused on exploring the role of diet in CVD from a macronutrient-focused approach, such as low-fat or low-carb diets [4]. However, there is less evidence on the role of a food pattern as a whole, focusing on the consumption of foods and their interactions, and the relationship it could have with cardiovascular risk [5, 6]. The Mediterranean diet (MedDiet) pattern has been one of the most studied food patterns up to now. In a review of 27 studies published by Martínez-González et al., a higher adherence to the MedDiet pattern as measured by the Trichopoulou's index showed an 11% reduction in the risk of cardiovascular events [7].

The vegetarian diet is another food pattern that has also been recognized for its beneficial effects on numerous health events, such as reducing morbidity including less risk of obesity, hypertension, or type 2 diabetes (T2D), among others, and mortality from chronic diseases [8–12]. This food pattern is characterized by the absence of some animal foods, such as red and processed meats, and a high

consumption of plant-based foods, such as fruits, vegetables, legumes or nuts, which could explain its benefits. Thus, while the animal foods might play a harmful role because of their content in certain nutrients (e.g., saturated fat or heme iron), the plant-based foods may have a protective role through antioxidant nutrients (e.g., polyphenols) and fiber [13]. Hence the interest in knowing whether a pro-vegetarian (PVG) food pattern could act as an early marker of cardiometabolic risk may be well justified, especially in non-vegetarian populations. In a cross-sectional analysis of the PREDIMED study, a priori defined PVG index (gPVG) was developed based by positively scoring the consumption of plant-based foods and negatively the consumption of animal origin foods, in 7216 men and women aged 55–80 at high cardiovascular risk, showing a reduction in total mortality [14]. Since not all plant-based foods are equally healthy, Satija et al. subsequently proposed to differentiate between a healthful PVG food pattern (hPVG) which positively scores healthful plant-based foods (fruits, vegetables, legumes, whole grains, nuts, olive oil and coffee), and an unhealthful PVG food pattern (uPVG), which positively scores unhealthful plant-based foods, such as juices, chips, refined cereals, sugary drinks and pastries [15]. A more recently published study carried out with more than 70,000 U.S. women, found that those women with higher adherence to hPVG were less likely to develop coronary heart disease, while those with higher adherence to the uPVG showed a higher risk [16]. In the prospective follow-up study of the University of Navarra (SUN) with 11,554 participants an inverse association between adherence to a hPVG pattern and overweight and obesity was shown [17].

Therefore, it might be of interest to add evidence about the association of increased adherence to PVG patterns on early cardiovascular risk markers as measured by the standardized Metabolic Syndrome score (MetS z-score) and its components, in the context of the PREDIMED-Plus randomized intervention study, which includes participants at high cardiovascular risk and with a low prevalence of vegetarians. This would help to broaden our knowledge of the possible protective role of these food patterns and to propose more healthy dietary recommendations. Thus, the aim of this study was to explore the cross-sectional association between three plant-based diet patterns (gPVG, hPVG and uPVG) and MetS z-score, in the adult population of the PREDIMED-Plus study.

Material and methods

Study population

The present study is a cross-sectional assessment conducted within the PREDIMED-Plus project (Spain) (www.predi

medplus.es). This intervention study aims to evaluate the effect of an intensive intervention with weight loss objectives based on the consumption of a low-calorie MedDiet, promotion of physical activity and behavioral therapy in the primary prevention of CVD and has been described in detail elsewhere [18]. Briefly, the participants included in this project were men (55–75 years) and women (60–75 years) with overweight or obesity (BMI 27–40 kg/m²) who meet at least three criteria of the Metabolic Syndrome (MetS) according to the updated criteria of the International Diabetes Federation and the American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute [19] and without prior cardiovascular events.

Recruitment of participants took place between September 2013 and December 2016 including 6874 participants who were randomized. After excluding participants with missing data for the dietary baseline information, for the parameters necessary to the calculation of MetS z-score and those with implausible values for the mean daily energy intake (< 500 and > 3500 kcal/day for women, < 800 and > 4000 kcal/day for men) [20], 6439 participants were included in the present study (Fig. 1). All participants signed the informed consent, and the project protocol was approved by the Research Ethics Committees from all recruiting centers according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki. The trial was registered at the International Standard Randomized Controlled Trial (ISRCTN:<http://www.isrctn.com/ISRCTN89898870>).

Dietary assessment and pro-vegetarian food patterns

To obtain the final score of the different PVG patterns, the dietary information was evaluated using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) previously validated in Spain [21, 22]. The FFQ was completed at a baseline visit with the help of a trained interviewer. The FFQ includes a list of 143 foods specifying the standard size or ration of consumption over a period of the previous year including 9 possible responses to determine the frequency of consumption ranging from “never or < 1 month” to “≥ 6 times a day”.

For the creation of the gPVG pattern, the methodology proposed by Martínez-González [14] was followed. For healthful and unhealthful PVG versions, the method proposed by Satija et al. [15] was the reference. Dietary information from 18 food groups (Vegetables, Fruits, Legumes, Whole Grains, Refined Grains, Cooked or Roasted Potatoes, Chips, Nuts, Olive Oil, Tea and Coffee, Fruit Juices, Sugary Drinks, Sweets and Desserts, Meat and Meat Products, Animal Fats, Eggs, Fish and Seafood and Dairy) was used. Table 1 specifies the items included in the 18 food groups and the scoring criteria for each pattern.

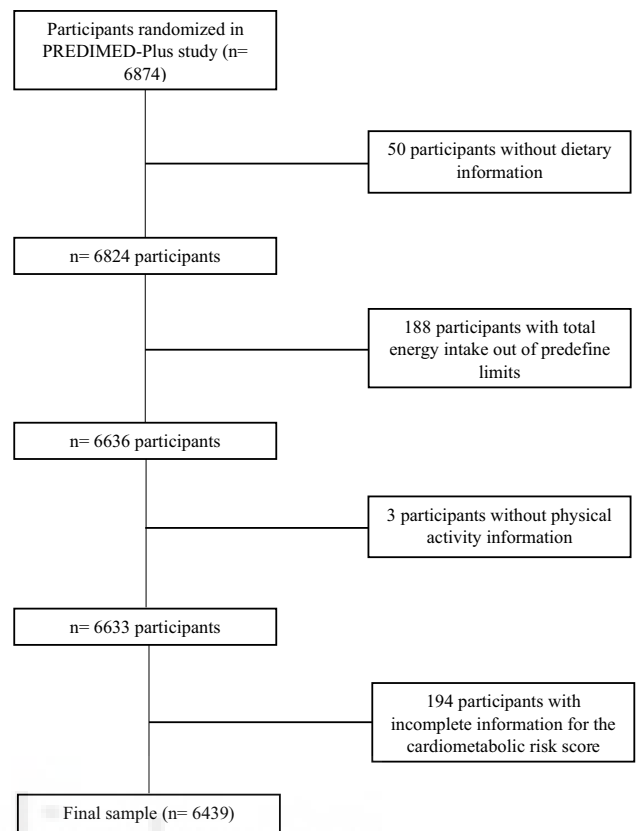


Fig. 1 Flowchart of participants included in the present analysis from the PREDIMED-Plus Study

In short, to create the different PVG food patterns, consumption in grams of the 18 food groups was adjusted for total energy intake following the residual method [23]. After that, calorie-adjusted consumption in grams was categorized into quintiles giving values of 1–5 according to the consumption quintile of each food group. In the case of the gPVG food pattern seven components, belonging to the plant food groups, scored positively: vegetables, fruits, legumes, grains (whole and refined), potatoes (cooked, roasted and/or fried), nuts and olive oil, and five components (meat and other products, animal fats, eggs, seafood, and dairy), belonging to animal food groups were scored reversely (a value of 5 for lowest consumption). For the hPVG and uPVG, the grain group was separated into whole and refined grains and the potatoes group in fried or chips and cooked or roasted. Four new groups (tea and coffee, natural fruit juices, sweetened drinks and desserts or sweets) were also introduced in both, hPVG and uPVG. To obtain the score of each participant, the points for the 12 components, in the case of the gPVG pattern, and for the 18 groups, in the case of the hPVG and uPVG patterns, were be sum. So, the possible results ranged from 12 points (minimum adherence) to 60 points (maximum adherence) for the gPVG pattern, and

Table 1 Scoring criteria for the PVG food patterns^a

Component	Included foods	gPVG ^c	hPVG	uPVG
Plant food groups^b				
1. Vegetables	Swiss chard, spinach, cauliflower, broccoli, lettuce, tomatoes, carrot, green beans, zucchini, eggplant, cucumber, peppers, asparagus, onion, other fresh vegetables	Positive	Positive	Reverse
2. Fruits	Citrus, banana, apple, pear, strawberry, cherry, peach, fig, melon, watermelon, grapes, kiwi, canned fruit	Positive	Positive	Reverse
3. Legumes	Lentils, beans, chickpeas, peas	Positive	Positive	Reverse
4. Whole grains	Whole-grain bread, muesli, brown rice, whole-grain pasta	Positive	Positive	Reverse
5. Refined grains	White bread, breakfast cereals, white rice, white pasta	Positive	Reverse	Positive
6. Potatoes*	Potato chips, French fries, boiled potatoes	Positive	Reverse	Positive
7. Nuts	Almonds, pistachios, walnuts, other nuts	Positive	Positive	Reverse
8. Olive oil	Refined olive oil, extra-virgin olive oil, olive pomace oil	Positive	Positive	Reverse
9. Tea and coffee	Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, tea	Not scored	Positive	Reverse
10. Fruit juices	Orange juice, other natural fruits juice	Not scored	Reverse	Positive
11. Sugar-sweetened beverages	Regular soft drinks, low calorie soft drinks, fruit flavored punch or noncarbonated beverages	Not scored	Reverse	Positive
12. Sweets and desserts	Cookies, chocolate cookies, whole-grain cookies, home-made cakes and biscuits, croissant, tea pastries, industrial cakes, donuts, cupcake, muffin, chocolate, cocoa powder, nougat, marzipan, sugar	Not scored	Reverse	Positive
Animal food groups				
13. Meat/meat products	Chicken or turkey with or without skin, beef, pork, lamb, rabbit, liver, viscera, Parma ham, cooked ham, cured meats, salami, mortadella, spicy pork sausage, hot dogs, foie gras, hamburger, bacon	Reverse	Reverse	Reverse
14. Animal fats for cooking or as a spread	Butter, lard	Reverse	Reverse	Reverse
15. Eggs	Eggs	Reverse	Reverse	Reverse
16. Fish and other seafood	White fish, blue fish, salad or smoked fish, clams, squid, shrimp, oil canned fish, natural canned fish	Reverse	Reverse	Reverse
17. Dairy products	Whole milk, skim or low-fat milk, condensed milk, cream, milk shake, full fat yogurt, low-fat yogurt, cheese, custard, ice cream	Reverse	Reverse	Reverse

^aPositive indicates that higher consumption of this food group received higher scores. Reverse indicates that higher consumption of this food group received lower scores

^bIn the hPVG food pattern, whole grains, fruits, vegetables, nuts, legumes, potatoes* (boiled), tea, and coffee were considered “healthy plant foods.” Refined grains, French fries and chips*, fruit juices, sugar-sweetened and artificially sweetened beverages, and sweets and desserts were considered “unhealthy plant foods.” The gPVG food pattern did not differentiate plant foods as healthy or unhealthy

^cIn the gPVG food pattern, consumption of whole grains and refined grains was aggregated as the “grains” food group

from 18 points (minimum adherence) to 90 points (maximum adherence) for the hPVG and uPVG patterns.

MetS z-score and its components

The continuous cardiometabolic risk scale that we used was the MetS z-score proposed by Franks [24]. Prior to the calculation of this scale, all variables were standardized for the total number of participants, except for HDL and waist to hip ratio (WHR) which were standardized by sex using sex-specific cut-off points. The original version of MetS z-score includes fasting insulin in the formula, but we exclude that parameter from the calculation since it was not measured and determined. We also calculated standardized components of MetS z-score (BMI, WHR, SBP/DBP, HDL-c, plasma triglycerides and plasma glucose).

Weight, height, waist and hip circumference were measured by duplicated with light clothing and no shoes using a calibrate scale, a wall-mounted stadiometer, and a non-elastic tape, respectively. Waist circumference was measured midway between the lowest rib and the iliac crest. Hip circumference was measured at the widest part. BMI was calculated as weight (kg) divided by height (meters) squared, and WHR as waist circumference (in cm) divided by hip circumference (in cm). Blood pressure was measured three times with a validated semiautomatic oscillometer after 5 min of rest in-between measurement (Omron HEM-705CP, Hoofddorp, The Netherlands), and the mean of the three measurements was used. After an overnight fast, blood samples were collected at baseline and aliquots of serum and ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) plasma were immediately processed, coded and stored at -80°C in a

central laboratory until analysis. High Density Lipoprotein (HDL), serum glucose and triglyceride levels were determined by standard enzymatic methods in automatic analyzers in local laboratories.

The MetS z-score for each participant was obtained using the following formula:

$(\text{BMI} + \text{WHR})/2 + (\text{SBP} + \text{DBP})/2 + \text{hyperglycemia (plasma fasting glucose)} - \text{HDLc} + \text{triglycerides}$

Covariates

Other sociodemographic variables, lifestyles and previous history of various diseases, as well as assigned intervention, was also collected at baseline. Information about total physical activity in Metabolic Equivalents (METs) min/day was measured using the validated Regicor Short Physical Activity Questionnaire [25]. Adherence to MedDiet was valued with a 17-item questionnaire, a modified version of a previously validated 14-item questionnaire [26], for an energy-restricted version.

Statistical analysis

Descriptive analysis of participants' characteristics according to quintiles of each PVG food pattern adherence was shown as mean and standard deviation (SD) for quantitative traits, and percentage for categorical variables. We performed the ANOVA test for quantitative variables and the Chi-square test for qualitative variables to compare the characteristics of the sample between adherence quintiles.

Multiple robust linear regression models were performed using an MM-type estimator by adjusting for possible confounders to explore the association between adherence to each PVG food pattern (in quintiles and per 5 points increment in adherence) and MetS z-score, along and with its components separately [27]. Regression coefficients represent the change in each outcome, where 1 unit is equivalent to a 1-SD difference in z scores, or a 1-unit difference in the MetS z-score or its components, per one point of dietary adherence to PVG food patterns, either in the continuous (per each 5 points of adherence) or quintiles form of the different PVG food patterns.

Possible confounder selection was based on a previous review of the literature. It was also adjusted by those variables that when estimating the effect of exposure, the effect changed by $\geq 10\%$ when excluding the variable from the model. Crude model was minimally adjusted for energy intake. Model 1 was additionally adjusted for age (continuous) and sex. Model 2 was additionally adjusted for educational level (illiterate or primary education, secondary education, academic or graduate, and missing information), smoking status (current smoker, former smoker, and never

smoker), alcohol intake (grams/day) and total physical activity per day (METs-min/day).

Statistical analyses were carried out with R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>). For robust linear regression analyses, we also used a robust base package of statistical software R. We used the database version of the PREDIMED-Plus dated March 2019.

Results

Baseline characteristics of participants according to quintiles of the three PVG food patterns are presented in Table 2. Participants with a higher adherence to gPVG and hPVG patterns were more likely to be older, more physically active, have a lower BMI and better adhere to the MedDiet pattern. Inversely, those participants with a higher adherence to the uPVG pattern were more likely to be younger, smoker, less physically active and less adherent to the MedDiet. Lower education and lower alcohol consumption were observed in those participants with higher adherence to the gPVG pattern, and a higher alcohol consumption in more adhered participants to hPVG and uPVG patterns. Diabetes prevalence was lower in participants with a higher adherence to uPVG pattern.

The results of the multiple robust linear regression analysis for the association between the different PVG patterns (in quintiles of adherence and in continuous for every 5 points) and the score of MetS with its components separately are presented in Tables 3, 4 and 5. Reduction in MetS score and its components separately is shown in units of SD according to quintiles of adherence for the PVG food patterns (p trend < 0.001). After adjusting for energy intake, sex, age, educational level, smoking status, alcohol intake and total physical activity per day, we observed a reduction in the global MetS z score (regression coefficient, ' β ' for fifth quintile (Q5) vs. first quintile (Q1) = -0.16 ; 95% CI: -0.33 to 0.01 ; p -trend: 0.015), the BMI (β for Q5 vs Q1 = -0.14 ; 95% CI: -0.22 to -0.06 ; p trend: < 0.001) and the WHR (β for Q5 vs Q1 = -0.16 ; 95% CI: -0.23 to -0.09 ; p trend: < 0.001) in those participants with "very high" adherence (> 40 points) to the gPVG pattern (Table 3). Also, we observed direct associations with DBP (β for Q5 vs Q1 = 0.11 ; 95% CI: 0.03 to 0.18 ; p trend: 0.009) and HDL-cholesterol (β for Q5 vs Q1 = 0.07 ; 95% CI: 0.00 to 0.14 ; p trend: 0.046) in the fully adjusted gPVG food pattern model. When the gPVG pattern was considered as continuous variable (every 5 points of increment) we observed inverse associations with BMI $\beta = -0.06$ (95% CI: -0.09 ; -0.04) and WHR $\beta = -0.06$ (95% CI: -0.08 ; -0.03). On the other hand, we observed a direct association with DBP $\beta = 0.03$ (95% CI: 0.01 ; 0.06).

Table 2 Baseline characteristics of participants according to quintiles of the three PVG food patterns: the PREDIMED-Plus Study ($n = 6439$)

	gPVG food pattern ^a				
	Very low: <33 ($n = 1589$)	Low: 33–35 ($n = 1345$)	Moderate: 36–37 ($n = 980$)	High: 38–40 ($n = 1297$)	Very High: > 40 ($n = 1228$)
Sex, male (%)	52.1	52.2	51.0	50.9	52.1
Age (y)	64.4 (5.0) ^b	64.7 (4.8)	65.2 (4.9)	65.4 (4.9)	65.5 (4.9)
Illiterate or primary education (%)	44.6	48.0	50.3	52.4	52.6
Hypertension (%)	83.8	82.8	84.4	82.7	84.0
High blood cholesterol (%)	69.4	70.3	67.6	70.0	69.3
Diabetes (%)	31.4	32.6	32.4	28.0	29.7
BMI (Kg/m ²)	32.8 (3.5)	32.8 (3.5)	32.4 (3.4)	32.3 (3.5)	32.3 (3.3)
Smoking (% current smokers)	14.7	11.6	11.6	12.6	12.7
Alcohol intake (g/d)	11.8 (15.6)	11.5 (15.1)	10.6 (15.0)	11.0 (15.1)	10.3 (14.4)
Physical activity (MET-min/d) ^c	326.3 (311.3)	332.3 (330.4)	357.6 (314.8)	360.6 (335.5)	394.0 (353.4)
Adherence to Mediterranean diet (0–17 points) ^d	7.8 (2.6)	8.3 (2.6)	8.6 (2.5)	8.8 (2.6)	9.3 (2.7)
	hPVG food pattern				
	Very low: <49 ($n = 1454$)	Low: 49–52 ($n = 1231$)	Moderate: 53–56 ($n = 1391$)	High: 57–60 ($n = 1241$)	Very high: > 60 ($n = 1122$)
Sex, male (%)	52.3	49.3	51.8	54.4	50.6
Age (y)	64.5 (5.0)	64.7 (4.9)	65.1 (4.8)	65.4 (4.9)	65.5 (4.8)
Illiterate or primary education (%)	49.1	50.0	50.1	48.5	48.7
Hypertension (%)	84.4	84.0	83.9	83.5	81.2
High blood cholesterol (%)	70.2	69.5	69.7	67.8	69.9
Diabetes (%)	32.1	29.7	29.2	32.2	30.8
BMI (Kg/m ²)	32.8 (3.5)	32.6 (3.4)	32.5 (3.4)	32.3 (3.4)	32.4 (3.4)
Smoking (% current smokers)	14.1	13.7	11.4	12.3	12.2
Alcohol intake (g/d)	9.9 (13.3)	10.4 (14.6)	11.6 (15.8)	11.6 (15.2)	12.3 (16.6)
Physical activity (MET-min/d)	303.9 (307.1)	332.5 (315.0)	348.1 (319.6)	379.1 (335.0)	411.4 (367.8)
Adherence to Mediterranean diet (0–17 points) ^d	7.2 (2.4)	8.2 (2.5)	8.5 (2.4)	9.1 (2.5)	10.0 (2.6)
	uPVG food pattern				
	Very low: <49 ($n = 1504$)	Low: 49–52 ($n = 1197$)	Moderate: 53–56 ($n = 1288$)	High: 57–60 ($n = 1192$)	Very high: > 60 ($n = 1258$)
Sex, male (%)	51.1	51.5	51.6	53.9	50.7
Age (y)	65.7 (4.9)	64.7 (4.9)	65.1 (4.9)	64.7 (4.8)	64.6 (5.0)
Illiterate or primary education (%)	48.1	48.0	49.5	49.8	51.2
Hypertension (%)	82.2	84.0	84.6	83.7	83.0
High blood cholesterol (%)	69.9	67.8	69.8	70.1	69.2
Diabetes (%)	37.3	30.2	31.1	26.8	27.0
BMI (Kg/m ²)	32.4 (3.4)	32.5 (3.5)	32.6 (3.4)	32.6 (3.4)	32.6 (3.5)
Smoking (% current smoker)	10.4	11.7	13.5	13.2	15.6
Alcohol intake (g/d)	8.6 (11.8)	10.8 (14.0)	11.6 (15.8)	12.3 (16.4)	12.7 (17.0)
Physical activity (MET-min/d)	396.7 (344.6)	374.6 (356.3)	352.5 (320.1)	330.5 (306.6)	297.7 (307.1)
Adherence to Mediterranean diet (0–17 points) ^d	10.0 (2.5)	9.1 (2.5)	8.5 (2.5)	7.7 (2.3)	7.0 (2.4)

^aComparisons of characteristics across quintiles of the PVG food patterns were performed using 1-factor ANOVA for quantitative variables or chi-square tests for categorical variables

^bMean (SD) (all such values)

^cMET-min metabolic equivalent task minutes

^dAdherence to an energy-restricted MedDiet was assessed using a 17-item questionnaire, a modified version of a validated 14-item questionnaire [26]

Table 3 Association between adherence to general PVG food pattern (β^a and 95% confidence intervals for pattern in quintiles and continuous per 5-units) and metabolic syndrome and its components at baseline in participants PREDIMED-Plus Study ($n = 6439$)

gPVG food pattern quintile							
	Very low: <33 ($n = 1589$)	Low: 33–35 ($n = 1345$)	Moderate: 36–37 ($n = 980$)	High: 38–40 ($n = 1297$)	Very high: > 40 ($n = 1228$)	<i>p</i> trend	Per 5 points increment in adherence
Metabolic syndrome z-score^b							
Crude	Ref	-0.02 (-0.19; 0.14)	-0.06 (-0.24; 0.13)	-0.23 (-0.40; -0.06)	-0.23 (-0.40; -0.06)	0.001	-0.08 (-0.14; -0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	0.00 (-0.17; 0.17)	-0.01 (-0.20; 0.17)	-0.18 (-0.35; -0.01)	-0.16 (-0.33; 0.01)	0.016	-0.06 (-0.11; 0.00)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.02 (-0.19; 0.15)	-0.02 (-0.20; 0.17)	-0.20 (-0.37; -0.03)	-0.16 (-0.33; 0.01)	0.015	-0.06 (-0.12; 0.00)
Body mass index^b							
Crude	Ref	0.01 (-0.07; 0.09)	-0.10 (-0.19; -0.02)	-0.14 (-0.22; -0.06)	-0.15 (-0.23; -0.07)	<0.001	-0.07 (-0.09; -0.04)
Multiple adjusted 1	Ref	0.01 (-0.07; 0.09)	-0.10 (-0.19; -0.02)	-0.14 (-0.22; -0.06)	-0.15 (-0.23; -0.07)	<0.001	-0.07 (-0.09; -0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	0.00 (-0.08; 0.08)	-0.11 (-0.19; -0.02)	-0.14 (-0.22; -0.06)	-0.14 (-0.22; -0.06)	<0.001	-0.06 (-0.09; -0.04)
Waist-to-hip ratio^c							
Crude	Ref	-0.04 (-0.12; 0.03)	-0.07 (-0.14; 0.01)	-0.10 (-0.18; -0.03)	-0.15 (-0.22; -0.07)	<0.001	-0.05 (-0.07; -0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	-0.05 (-0.12; 0.03)	-0.08 (-0.15; 0.00)	-0.11 (-0.19; -0.04)	-0.16 (-0.23; -0.09)	<0.001	-0.06 (-0.08; -0.03)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.05 (-0.12; 0.02)	-0.08 (-0.15; 0.00)	-0.12 (-0.19; -0.04)	-0.16 (-0.23; -0.09)	<0.001	-0.06 (-0.08; -0.03)
Systolic blood pressure							
Crude	Ref	0.03 (-0.05; 0.10)	0.05 (-0.03; 0.13)	0.01 (-0.06; 0.08)	0.03 (-0.05; 0.10)	0.588	0.01 (-0.01; 0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	0.02 (-0.05; 0.09)	0.04 (-0.04; 0.11)	0.00 (-0.08; 0.07)	0.01 (-0.06; 0.09)	0.910	0.00 (-0.02; 0.03)
Multiple adjusted 2	Ref	0.02 (-0.05; 0.09)	0.05 (-0.03; 0.13)	0.00 (-0.07; 0.08)	0.03 (-0.05; 0.10)	0.606	0.01 (-0.02; 0.03)
Diastolic blood pressure^b							
Crude	Ref	0.05 (-0.02; 0.13)	0.02 (-0.06; 0.10)	0.02 (-0.06; 0.09)	0.01 (-0.06; 0.09)	0.935	0.00 (-0.02; 0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	0.08 (0.00; 0.15)	0.07 (-0.01; 0.15)	0.08 (0.00; 0.15)	0.09 (0.02; 0.17)	0.023	0.03 (0.00; 0.05)
Multiple adjusted 2	Ref	0.08 (0.01; 0.15)	0.07 (-0.01; 0.15)	0.08 (0.01; 0.16)	0.11 (0.03; 0.18)	0.009	0.03 (0.01; 0.06)
HDL-cholesterol^c							
Crude	Ref	0.03 (-0.04; 0.10)	0.01 (-0.07; 0.08)	0.04 (-0.03; 0.12)	0.05 (-0.02; 0.12)	0.137	0.01 (-0.02; 0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	0.03 (-0.04; 0.09)	0.00 (-0.07; 0.08)	0.03 (-0.04; 0.11)	0.04 (-0.03; 0.11)	0.277	0.00 (-0.02; 0.02)
Multiple adjusted 2	Ref	0.03 (-0.03; 0.10)	0.01 (-0.06; 0.09)	0.06 (-0.02; 0.13)	0.07 (0.00; 0.14)	0.046	0.01 (-0.01; 0.04)
Plasma triglycerides^b							
Crude	Ref	0.01 (-0.05; 0.06)	0.00 (-0.06; 0.06)	0.01 (-0.04; 0.06)	-0.01 (-0.06; 0.04)	0.805	0.00 (-0.01; 0.02)
Multiple adjusted 1	Ref	0.01 (-0.04; 0.06)	0.01 (-0.05; 0.07)	0.02 (-0.03; 0.08)	0.01 (-0.05; 0.06)	0.688	0.01 (-0.01; 0.03)
Multiple adjusted 2	Ref	0.01 (-0.04; 0.07)	0.02 (-0.04; 0.08)	0.03 (-0.02; 0.09)	0.02 (-0.04; 0.07)	0.379	0.01 (0.00; 0.03)
Plasma glucose^b							

Table 3 (continued)

	gPVG food pattern quintile					p trend	Per 5 points increment in adherence
	Very low: <33 (n = 1589)	Low: 33–35 (n = 1345)	Moderate: 36–37 (n = 980)	High: 38–40 (n = 1297)	Very high: >40 (n = 1228)		
Crude	Ref	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.06 (– 0.10; – 0.01)	– 0.02 (– 0.07; 0.03)	0.150	– 0.01 (– 0.03; 0.01)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.05 (– 0.10; – 0.01)	– 0.02 (– 0.07; 0.03)	0.174	– 0.01 (– 0.03; 0.01)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.01 (– 0.06; 0.04)	– 0.06 (– 0.10; – 0.01)	– 0.01 (– 0.07; 0.04)	0.228	– 0.01 (– 0.02; 0.01)

HDL-c high-density lipoprotein-cholesterol

^aMM-type estimators for linear robust regression models, the betas represent the change in each outcome, where 1 unit is equivalent to a 1-SD difference in z scores, or a 1-unit difference in the MetS z-score or its components, per one point of dietary adherence to PVG food patterns, either in the continuous (per each 5 points of adherence) or quintiles form of the different PVG food patterns

^bData were standardized

^cp trend test for linear trend were conducted using the adherence to a gPVG food pattern quintile. Crude adjusted for energy intake, multiple adjusted 1 additionally adjusted for sex and age, multiple adjusted 2 additionally adjusted for educational level, smoking status alcohol intake, and total physical activity per day

When we specifically assessed the hPVG version, the associations were stronger. For the fully adjusted models (Table 4), the hPVG was associated with lower MetS z-scores (β for Q5 vs Q1 = – 0.23; 95% CI: – 0.41 to – 0.05; p trend: 0.016), BMI (β for Q5 vs Q1 = – 0.07; 95% CI: – 0.15 to 0.02; p trend: 0.043) and WHR (β for Q5 vs Q1 = – 0.14; 95% CI: – 0.22 to – 0.07; p trend: < 0.001). We also observed inverse associations between the adherence to hPVG (per 5 points of increment) and MetS z-score, β = – 0.06 (95% CI: – 0.10; – 0.02) and WHR β = – 0.04 (95% CI: – 0.05; – 0.02).

By contrast, in the fully adjusted models for the uPVG (Table 5) we observed a significant positive association with the MetS z-score (β for Q5 vs Q1 = 0.21; 95% CI: 0.04 to 0.38; p trend: 0.019), DBP (β for Q5 vs Q1 = 0.08; 95% CI: 0.00 to 0.15; p trend: 0.042) and plasma triglycerides (β for Q5 vs Q1 = 0.08; 95% CI: 0.02 to 0.13; p trend: 0.003). In addition, we observed an inverse association with HDL-cholesterol (β for Q5 vs Q1 = – 0.11; 95% CI: – 0.18 to – 0.04; p trend: 0.001) and plasma glucose (β for Q5 vs Q1 = – 0.07; 95% CI: – 0.12 to – 0.02; p trend: 0.002). In the models with continuous variables, we also observed inverse associations per each 5 points increases in adherence to the uPVG of β = – 0.02 (95% CI: – 0.04; – 0.01) for HDL-cholesterol and β = – 0.02 (95% CI: – 0.03; – 0.01) plasma glucose, and direct associations of β = 0.02 (95% CI: 0.01; 0.03) for plasma triglycerides.

Discussion

The results of this study suggest that adults with MetS and a higher adherence to the general and hPVG food patterns showed more favorable cardiometabolic markers as measured by the MetS z-score and several of its components. On the contrary, those participants with higher adherence to the uPVG food pattern showed worse cardiometabolic markers.

Although the research about these food patterns is relatively recent, several studies have shown consistent results. A prospective cohort study in South Korean investigated the role of being adherent to four plant-based diet indices (PDI) and found a positive linear association between higher adherence to an unhealthy plant-based diet (uPDI) and the incidence of MetS [28]. In the Adventist Health Study 2, a prospective study with 96,000 participants of the Seventh-day Adventist church mostly following vegetarian diets, positive associations were found between vegetarian diets and all components of metabolic syndrome (triglycerides, DBP, SBP, waist circumference, BMI and glucose), although not so for HDL-c [29]. Two other prospective cohort studies in the USA and Spain have also found beneficial associations for weight change in the case

Table 4 Association between adherence for healthful PVG food pattern (β^a and 95% confidence intervals for pattern in quintiles and continuous, per 5-units) and metabolic syndrome z-score and its components at baseline in participants PREDIMED-Plus Study ($n=6439$)

hpVPG food pattern quintile		Very low: < 49 ($n=1454$)	Low: 49–52 ($n=1231$)	Moderate: 53–56 ($n=1391$)	High: 57–60 ($n=1241$)	Very high: > 60 ($n=1122$)	<i>p</i> trend	Per 5 points increment in adherence
Metabolic syndrome z-score^b								
Crude	Ref	– 0.25 (– 0.43; – 0.08)	– 0.32 (– 0.49; – 0.15)	– 0.32 (– 0.49; – 0.15)	– 0.29 (– 0.47; – 0.12)	– 0.40 (– 0.58; – 0.22)	<0.001	– 0.10 (– 0.14; – 0.06)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.23 (– 0.41; – 0.06)	– 0.28 (– 0.45; – 0.11)	– 0.28 (– 0.45; – 0.11)	– 0.24 (– 0.42; – 0.07)	– 0.32 (– 0.50; – 0.14)	<0.001	– 0.08 (– 0.12; – 0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.22 (– 0.39; – 0.04)	– 0.24 (– 0.41; – 0.07)	– 0.24 (– 0.41; – 0.07)	– 0.21 (– 0.39; – 0.03)	– 0.23 (– 0.41; – 0.05)	0.016	– 0.06 (– 0.10; – 0.02)
Body mass index^b								
Crude	Ref	– 0.07 (– 0.15; 0.01)	– 0.10 (– 0.18; – 0.02)	– 0.10 (– 0.18; – 0.02)	– 0.15 (– 0.23; – 0.07)	– 0.11 (– 0.20; – 0.02)	0.002	– 0.03 (– 0.05; – 0.01)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.08 (– 0.16; 0.00)	– 0.11 (– 0.18; – 0.03)	– 0.11 (– 0.18; – 0.03)	– 0.14 (– 0.23; – 0.06)	– 0.12 (– 0.20; – 0.03)	0.002	– 0.03 (– 0.05; – 0.01)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.07 (– 0.15; 0.01)	– 0.10 (– 0.17; – 0.02)	– 0.10 (– 0.17; – 0.02)	– 0.12 (– 0.20; – 0.04)	– 0.07 (– 0.15; 0.02)	0.043	– 0.02 (– 0.04; 0.00)
Waist-to-hip ratio^c								
Crude	Ref	– 0.06 (– 0.14; 0.01)	– 0.07 (– 0.15; 0.00)	– 0.07 (– 0.15; 0.00)	– 0.10 (– 0.17; – 0.02)	– 0.15 (– 0.22; – 0.07)	<0.001	– 0.04 (– 0.05; – 0.02)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.06 (– 0.14; 0.01)	– 0.08 (– 0.16; – 0.01)	– 0.08 (– 0.16; – 0.01)	– 0.11 (– 0.18; – 0.03)	– 0.16 (– 0.24; – 0.09)	<0.001	– 0.04 (– 0.06; – 0.03)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.06 (– 0.14; 0.01)	– 0.08 (– 0.15; 0.00)	– 0.08 (– 0.15; 0.00)	– 0.10 (– 0.18; – 0.03)	– 0.14 (– 0.22; – 0.07)	<0.001	– 0.04 (– 0.05; – 0.02)
Systolic blood pressure^b								
Crude	Ref	– 0.02 (– 0.10; 0.05)	0.03 (– 0.05; 0.11)	0.03 (– 0.05; 0.11)	0.01 (– 0.06; 0.09)	0.01 (– 0.07; 0.09)	0.564	0.00 (– 0.02; 0.02)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.02 (– 0.09; 0.06)	0.02 (– 0.05; 0.10)	0.02 (– 0.05; 0.10)	0.00 (– 0.08; 0.07)	0.01 (– 0.07; 0.08)	0.818	0.00 (– 0.02; 0.01)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.01 (– 0.09; 0.06)	0.02 (– 0.05; 0.10)	0.02 (– 0.05; 0.10)	0.00 (– 0.07; 0.08)	0.01 (– 0.07; 0.09)	0.721	0.00 (– 0.02; 0.02)
Diastolic blood pressure^b								
Crude	Ref	– 0.08 (– 0.16; 0.00)	– 0.06 (– 0.14; 0.02)	– 0.06 (– 0.14; 0.02)	– 0.07 (– 0.15; 0.00)	– 0.10 (– 0.18; – 0.02)	0.020	– 0.03 (– 0.05; – 0.01)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.05 (– 0.13; 0.03)	– 0.01 (– 0.09; 0.06)	– 0.01 (– 0.09; 0.06)	– 0.01 (– 0.09; 0.06)	– 0.01 (– 0.09; 0.07)	0.966	0.00 (– 0.02; 0.01)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.05 (– 0.12; 0.03)	– 0.01 (– 0.08; 0.07)	– 0.01 (– 0.08; 0.07)	– 0.01 (– 0.09; 0.07)	0.00 (– 0.08; 0.08)	0.785	0.00 (– 0.02; 0.02)
HDL-cholesterol^f								
Crude	Ref	– 0.02 (– 0.09; 0.05)	0.06 (– 0.01; 0.12)	0.06 (– 0.01; 0.12)	0.07 (– 0.01; 0.14)	0.08 (0.01; 0.16)	0.006	0.02 (0.01; 0.04)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.02 (– 0.10; 0.05)	0.05 (– 0.02; 0.12)	0.05 (– 0.02; 0.12)	0.06 (– 0.02; 0.13)	0.07 (– 0.01; 0.15)	0.021	0.02 (0.00; 0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.03 (– 0.10; 0.04)	0.03 (– 0.03; 0.10)	0.03 (– 0.03; 0.10)	0.04 (– 0.03; 0.12)	0.05 (– 0.02; 0.13)	0.068	0.01 (0.00; 0.03)
Plasma triglycerides^b								
Crude	Ref	– 0.06 (– 0.11; 0.00)	– 0.07 (– 0.13; – 0.02)	– 0.07 (– 0.13; – 0.02)	– 0.04 (– 0.10; 0.02)	– 0.09 (– 0.15; – 0.04)	0.004	– 0.02 (– 0.03; – 0.01)
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.05 (– 0.11; 0.01)	– 0.06 (– 0.12; – 0.01)	– 0.06 (– 0.12; – 0.01)	– 0.03 (– 0.08; 0.03)	– 0.08 (– 0.14; – 0.02)	0.029	– 0.01 (– 0.03; 0.00)
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.05 (– 0.11; 0.01)	– 0.05 (– 0.11; 0.00)	– 0.05 (– 0.11; 0.00)	– 0.02 (– 0.07; 0.04)	– 0.06 (– 0.11; 0.00)	0.165	– 0.01 (– 0.02; 0.00)

Table 3 (continued)

	hPVG food pattern quintile					<i>p</i> trend	Per 5 points increment in adherence
	Very low: < 49 (<i>n</i> = 1454)	Low: 49–52 (<i>n</i> = 1231)	Moderate: 53–56 (<i>n</i> = 1391)	High: 57–60 (<i>n</i> = 1241)	Very high: > 60 (<i>n</i> = 1122)		
Plasma glucose ^b							
Crude	Ref	− 0.02 (− 0.07; 0.03)	0.00 (− 0.05; 0.05)	0.03 (− 0.02; 0.08)	0.01 (− 0.04; 0.07)	0.250	0.01 (0.00; 0.02)
Multiple adjusted 1	Ref	− 0.02 (− 0.07; 0.03)	0.00 (− 0.04; 0.05)	0.03 (− 0.02; 0.09)	0.02 (− 0.03; 0.07)	0.189	0.01 (0.00; 0.02)
Multiple adjusted 2	Ref	− 0.02 (− 0.07; 0.03)	0.01 (− 0.04; 0.05)	0.04 (− 0.01; 0.09)	0.03 (− 0.02; 0.08)	0.110	0.01 (0.00; 0.02)

HDL-c high-density lipoprotein-cholesterol

^aMM-type estimators for linear robust regression models, the betas represent the change in each outcome, where 1 unit is equivalent to a 1-SD difference in z scores, or a 1-unit difference in the MetS z-score or its components, per one point of dietary adherence to PVG food patterns, either in the continuous (per each 5 points of adherence) or quintiles form of the different PVG food patterns

^bData were standardized

^c*p* trend test for linear trend were conducted using the adherence to a hPVG food pattern quintile, Crude adjusted for energy intake, multiple adjusted 1 additionally adjusted for sex and age, multiple adjusted 2 additionally adjusted for educational level, smoking status, alcohol intake, and total physical activity per day

of the gPVG and hPVG food patterns [17, 30], in line with our findings for BMI.

The beneficial effect of a PVG food pattern might extend beyond the improvement in cardiometabolic markers. In a previous research of 12,168 middle-aged adults in South Korea (45–64 years of age at baseline), a higher adherence to a healthful PDI index and PVG patterns was associated to lower risk of cardiovascular morbidity and mortality, and lower all-cause mortality [31]. A lower all-cause mortality was also reported for those with a gPVG food pattern in an older population of the PREDIMED study [14].

Participants with better adherence to uPVG food pattern showed lower plasma glucose concentrations in our study. This type of inverse association between uPDI food pattern and risk of T2D has been also shown previously [15]. An explanation for this unexpected association could be some reverse causation, in the sense that those subjects with a T2D diagnosis were more aware of sugar content in different food groups and for this reason we observed lower prevalence of T2D among those better adhering a uPVG food pattern.

The mechanisms by which PVG food patterns could have cardiometabolic beneficial effects are multiple, likely related to the high content of plant-based foods with low glycemic index [32]. A higher intake of plant foods like fruits, vegetables, nuts, legumes or whole grains, leads to a higher intake of different bioactive compounds such as fiber which has been associated with greater satiation and consequently, a lower energy intake and body weight [33]. Moreover, the consumption of different types of fiber can modulate and improve glucose homeostasis by different mechanisms such as a delay of gastric emptying with consequent reduction in glucose absorption or via its fermentation in the colon, that produces short-chain fatty acids, which may reduce glucose formation in hepatocytes [34, 35]. Other components of plant foods such as polyphenols or stanols, can reduce the endogen pathways of lipids formation. As shown in a systematic review and meta-analysis of observational and intervention studies, plant-based diets have been consistently associated with lower blood lipid levels such as total cholesterol, c-LDL and c-HDL [36]. Nitric oxide is another substance that we produce when take a sunlight bath or with the ingestion of some nutrients present in plant foods, like the amino acid L-arginine present in seeds and nuts [37] or nitrates present in various vegetables including beets [38], which could improve blood pressure and endothelial and platelet function through different mechanism.

Conversely, uPVG may increase cardiometabolic risk because some of its components, such as chips, sugar-sweetened beverages, sugary desserts, sweets, are rich in added sugars, sodium, poor quality fats, refined starches and flavor enhancers. Many of these foods usually belong to ultra-processed food groups that could damage our internal systems,

Table 5 Association between adherence for unhealthful PVG food pattern (β^a and 95% confidence intervals for pattern in quintiles and continuous, per 5-units) and metabolic syndrome z-score and its components at baseline in participants PREDIMED-Plus Study ($n=6439$)

uPVG food pattern quintile							
	Very low: <49 ($n=1504$)	Low: 49–52 ($n=1197$)	Moderate: 53–56 ($n=1288$)	High: 57–60 ($n=1192$)	Very high: >60 ($n=1258$)	<i>p</i> trend	Per 5 points increment in adherence
Metabolic syndrome z-score^b							
Crude	Ref	-0.03 (-0.20; 0.14)	0.21 (0.04; 0.38)	0.07 (-0.10; 0.24)	0.27 (0.10; 0.44)	0.001	0.06 (0.02; 0.09)
Multiple adjusted 1	Ref	-0.05 (-0.22; 0.12)	0.20 (0.03; 0.37)	0.05 (-0.13; 0.22)	0.26 (0.09; 0.43)	0.002	0.05 (0.02; 0.09)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.04 (-0.21; 0.13)	0.19 (0.02; 0.36)	0.01 (-0.16; 0.19)	0.21 (0.04; 0.38)	0.019	0.04 (0.00; 0.07)
Body mass index^b							
Crude	Ref	0.03 (-0.05; 0.11)	0.06 (-0.02; 0.14)	0.05 (-0.03; 0.13)	0.04 (-0.04; 0.12)	0.299	0.01 (-0.01; 0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	0.02 (-0.06; 0.10)	0.04 (-0.03; 0.12)	0.04 (-0.04; 0.12)	0.02 (-0.07; 0.10)	0.586	0.01 (-0.01; 0.02)
Multiple adjusted 2	Ref	0.01 (-0.07; 0.09)	0.02 (-0.06; 0.10)	0.00 (-0.08; 0.08)	-0.02 (-0.11; 0.06)	0.558	-0.01 (-0.02; 0.01)
Waist-to-hip ratio^c							
Crude	Ref	-0.04 (-0.12; 0.03)	0.06 (-0.01; 0.14)	0.04 (-0.03; 0.12)	0.06 (-0.01; 0.14)	0.028	0.02 (0.00; 0.03)
Multiple adjusted 1	Ref	-0.03 (-0.11; 0.04)	0.07 (0.00; 0.14)	0.05 (-0.03; 0.12)	0.07 (0.00; 0.15)	0.017	0.02 (0.00; 0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.04 (-0.11; 0.04)	0.05 (-0.02; 0.12)	0.03 (-0.05; 0.10)	0.05 (-0.03; 0.12)	0.104	0.01 (0.00; 0.03)
Systolic blood pressure^b							
Crude	Ref	0.03 (-0.04; 0.11)	0.04 (-0.03; 0.12)	0.02 (-0.06; 0.10)	-0.02 (-0.09; 0.06)	0.649	-0.01 (-0.02; 0.01)
Multiple adjusted 1	Ref	0.06 (-0.02; 0.13)	0.06 (-0.02; 0.13)	0.04 (-0.03; 0.12)	0.02 (-0.06; 0.09)	0.713	0.00 (-0.01; 0.02)
Multiple adjusted 2	Ref	0.06 (-0.02; 0.13)	0.06 (-0.02; 0.13)	0.03 (-0.05; 0.10)	0.01 (-0.07; 0.08)	0.957	0.00 (-0.02; 0.02)
Diastolic blood pressure^b							
Crude	Ref	0.10 (0.03; 0.17)	0.07 (0.00; 0.14)	0.12 (0.04; 0.19)	0.12 (0.04; 0.20)	0.002	0.03 (0.01; 0.04)
Multiple adjusted 1	Ref	0.07 (0.00; 0.15)	0.06 (-0.01; 0.13)	0.09 (0.01; 0.16)	0.09 (0.01; 0.16)	0.020	0.02 (0.00; 0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	0.07 (-0.01; 0.14)	0.06 (-0.01; 0.13)	0.08 (0.00; 0.15)	0.08 (0.00; 0.15)	0.042	0.02 (0.00; 0.03)
HDL-cholesterol^c							
Crude	Ref	-0.02 (-0.09; 0.05)	-0.06 (-0.12; 0.01)	-0.06 (-0.13; 0.01)	-0.10 (-0.17; -0.03)	0.002	-0.02 (-0.04; 0.00)
Multiple adjusted 1	Ref	-0.02 (-0.09; 0.05)	-0.05 (-0.12; 0.02)	-0.05 (-0.12; 0.02)	-0.10 (-0.17; -0.03)	0.005	-0.02 (-0.03; 0.00)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.03 (-0.10; 0.04)	-0.07 (-0.14; 0.00)	-0.07 (-0.14; 0.00)	-0.11 (-0.18; -0.04)	0.001	-0.02 (-0.04; -0.01)
Plasma triglycerides^b							
Crude	Ref	0.00 (-0.06; 0.05)	0.06 (0.01; 0.11)	0.06 (0.00; 0.11)	0.10 (0.05; 0.15)	<0.001	0.03 (0.01; 0.04)
Multiple adjusted 1	Ref	-0.01 (-0.07; 0.04)	0.05 (0.00; 0.11)	0.05 (0.00; 0.11)	0.09 (0.04; 0.15)	<0.001	0.02 (0.01; 0.04)
Multiple adjusted 2	Ref	-0.01 (-0.07; 0.04)	0.05 (0.00; 0.10)	0.04 (-0.02; 0.09)	0.08 (0.02; 0.13)	0.003	0.02 (0.01; 0.03)

Table 3 (continued)

uPVG food pattern quintile		Very low: < 49 (n = 1504)	Low: 49–52 (n = 1197)	Moderate: 53–56 (n = 1288)	High: 57–60 (n = 1192)	Very high: > 60 (n = 1258)	p trend	Per 5 points increment in adherence
Plasma glucose ^b								
Crude	Ref	– 0.07 (– 0.12; – 0.02)	– 0.04 (– 0.09; 0.01)	– 0.10 (– 0.15; – 0.05)	– 0.06 (– 0.11; – 0.01)	0.005	– 0.02 (– 0.03; – 0.01)	
Multiple adjusted 1	Ref	– 0.07 (– 0.12; – 0.02)	– 0.04 (– 0.09; 0.02)	– 0.09 (– 0.14; – 0.04)	– 0.06 (– 0.11; – 0.01)	0.015	– 0.02 (– 0.03; – 0.01)	
Multiple adjusted 2	Ref	– 0.08 (– 0.13; – 0.03)	– 0.04 (– 0.09; 0.01)	– 0.11 (– 0.16; – 0.05)	– 0.07 (– 0.12; – 0.02)	0.002	– 0.02 (– 0.03; – 0.01)	

HDL-c high-density lipoprotein-cholesterol

^aMM-type estimators for linear robust regression models, the betas represent the change in each outcome, where 1 unit is equivalent to a 1-SD difference in z scores, or a 1-unit difference in the MetS z-score or its components, per one point of dietary adherence to PVG food patterns, either in the continuous (per each 5 points of adherence) or quintiles form of the different PVG food patterns

^bData were standardized

^cp trend test for linear trend were conducted using the adherence to a uPVG food pattern quintile, Crude adjusted for energy intake *multiple adjusted 1* additionally adjusted for sex and age, *multiple adjusted 2* additionally adjusted for educational level, *smoking status* alcohol intake, and total physical activity per day

worsening our glucose homeostasis, increasing our blood pressure and modifying the ratio of blood lipids to a pattern of increased cardiometabolic risk, regardless of whether they come from plants or animals [39–41].

Apart from the potential beneficial effects of PVG food patterns, we should consider their environmental consequences. Thus, in one analysis performed in the SUN Project which compared this pattern with other options as MedDiet or Western Diet, despite the fact that MedDiet presents the relatively lowest environmental footprint, gPVG food pattern was the eco-friendliest pattern and with the additional advantage of being more affordable when compared to MedDiet [42].

We acknowledge that our study has several limitations. First, cross-sectional studies have a limited capacity to establish causality, and may be prone to reverse causation as that mentioned above for the inverse association between uPVG and T2D. However, there are previous studies, some of them with prospective design, that showed results in the same direction as our findings. Second, we took into account in the analyses several confounders such as sociodemographic or lifestyle variables, but there may be other potential confounders not accounted for that may influence cardiometabolic risk. Another limitation is our diet measurement instrument. Although it was a validated instrument, it refers to the usual intake over the previous year and therefore makes it difficult to draw conclusions about the longer-term effects of the diet on cardiometabolic risk. Another limitation of our study concerns the study population, elderly people with metabolic syndrome and without prior cardiovascular events, which make it difficult to extrapolate results to other healthy or dissimilar populations. Thus, it is desirable to replicate our results in future studies with different populations.

Our study has also strengths. The quality and quantity of information that we measured is high thanks to our trained personal and the robustness of our findings, that were maintained after adjusted the models for possible confounders. Additionally, the use of three plant-based dietary patterns with a better assignment of several specific foods helped us to distinguish that not all vegetarian patterns are as beneficial as supposed to be. Our findings may also help to clarify some inconsistencies in the literature and to determine which type of dietary recommendations may be most beneficial when following a PVG pattern to reduce the overall MetS risk.

In conclusion, this study suggests that among older adults at high cardiometabolic risk, a greater adherence to general and hPVG food patterns are associated with lower cardiometabolic risk, while a greater adherence to uPVG food pattern is associated with a higher cardiometabolic risk. Further studies are recommended to investigate if these associations are also observed in other healthy populations.

Acknowledgements We thank all Predimed-Plus participants and investigators. CIBEROBN, CIBERESP, and CIBERDEM are initiatives

of the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain. The Hojiblanca (Lucena, Spain) and Patrimonio Comunal Olivarero (Madrid, Spain) food companies donated extra-virgin olive oil. The Almond Board of California (Modesto, CA), American Pistachio Growers (Fresno, CA), and Paramount Farms (Wonderful Company, LLC, Los Angeles, CA) donated nuts.

Author's contributions AOC and JV conducted the statistical analyses and drafted the article. All authors contributed substantially to the acquisition of data or analysis and interpretation of data. All authors revised the article critically for important intellectual content. All authors approved the final version to be published.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. This work was supported by the official Spanish Institutions for funding scientific biomedical research, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), through the Fondo de Investigación para la Salud (FIS), which is co-funded by the European Regional Development Fund (six coordinated FIS projects led by JS-S and JV), including the following projects: PI13/00673, PI13/00492, PI13/00272, PI13/01123, PI13/00462, PI13/00233, PI13/02184, PI13/00728, PI13/01090, PI13/01056, PI14/01722, PI14/00636, PI14/00618, PI14/00696, PI14/01206, PI14/01919, PI14/00853, PI14/01374, PI14/00972, PI14/00728, PI14/01471, PI16/00473, PI16/00662, PI16/01873, PI16/01094, PI16/00501, PI16/00533, PI16/00381, PI16/00366, PI16/01522, PI16/01120, PI17/00764, PI17/01183, PI17/00855, PI17/01347, PI17/00525, PI17/01827, PI17/00532, PI17/00215, PI17/01441, PI17/00508, PI17/01732, PI17/00926, PI19/00957, PI19/00386, PI19/00309, PI19/01032, PI19/00576, PI19/00017, PI19/01226, PI19/00781, PI19/01560, PI19/01332, PI20/01802, PI20/00138, PI20/01532, PI20/00456, PI20/00339, PI20/00557, PI20/00886, PI20/01158); the Especial Action Project entitled: Implementación y evaluación de una intervención intensiva sobre la actividad física Cohorte PRED-IMED-Plus grant to JS-S; the European Research Council (Advanced Research Grant 2014–2019; agreement #340918) granted to MÁ-G.; the Recercaixa (number 2013ACUP00194) grant to JS-S; grants from the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013, PS0358/2016, PI0137/2018); the PROMETEO/2017/017 grant from the Generalitat Valenciana; the SEMERGEN grant; None of the funding sources took part in the design, collection, analysis, interpretation of the data, or writing the report, or in the decision to submit the manuscript for publication.

Declarations

Conflict of interest J.S.-S. reported receiving research support from the Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Educación y Ciencia, Departament de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya, the European Commission, the USA National Institutes of Health; receiving consulting fees or travel expenses from Danone, California Walnut Commission, Eroski Foundation, Instituto Danone, Nestle, and Abbott Laboratories, receiving nonfinancial support from Hojiblanca, Patrimonio Comunal Olivarero, the California Walnut Commission, Almond Board of California, La Morella Nuts, Pistachio Growers and Borges S.A.; serving on the board of and receiving grant support through his institution from the International Nut and Dried Foundation and the Eroski Foundation; and grants and personal fees from Instituto Danone; Serving in the Board of Danone Institute International. D.C. reported receiving grants from Instituto de Salud Carlos III. R.E. reported receiving grants from Instituto de Salud Carlos III, Fundación Dieta Mediterránea and Cerveza y Salud and olive oil for the trial from Fundación Patrimonio Comunal Olivarero and personal fees from Brewers of Europe, Fundación Cerveza y Salud, Interprofesional del Aceite de Oliva,

Instituto Cervantes in Albuquerque, Milano and Tokyo, Pernod Ricard, Fundación Dieta Mediterránea (Spain), Wine and Culinary International Forum and Lilly Laboratories; non-financial support from Sociedad Española de Nutrición and Fundación Bosch y Gimpera; and grants from Uriach Laboratories. E.R. reports grants, personal fees, non-financial support and other from California Walnut Commission, during the conduct of the study; grants, personal fees, non-financial support and other from Alexion; grants from Amgen and Pfizer; grants, personal fees and other from Sanofi Aventis; personal fees, non-financial support and other from Ferrer International, Danone and Merck Sharp & Dohme, personal fees and other from Amarin, outside the submitted work. S.K.N. received research support from a Canadian Institutes of Health Research and is a volunteer member of the non-for-profit group Plant Based Canada. The rest of the authors have declared that no competing interests exist. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group (2020) Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 76:2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Von Bibra H, Paulus W, St John Sutton M (2016) Cardiometabolic syndrome and increased risk of heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 13:219–229. <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0298-4>
- Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG et al (2017) Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev* 75:307–326. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux014>
- Hu T, Mills KT, Yao L et al (2012) Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 176(Suppl 7):S44–54. <https://doi.org/10.1093/aje/kws264>
- Hu FB (2002) Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 13:3–9. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002>
- Mozaffarian D (2016) Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 133:187–225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
- Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A (2017) Transferability of the mediterranean diet to non-mediterranean countries what is and what is not the mediterranean diet. *Nutrients* 9:1226. <https://doi.org/10.3390/nu9111226> (pii:1226)
- Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND et al (2014) Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 174:577–587. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14547>

9. Huang RY, Huang CC, Hu FB et al (2016) Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 31:109–116. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3390-7>
10. Lee Y, Park K (2017) Adherence to a vegetarian diet and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 9: pii: E603. <https://doi.org/10.3390/nu9060603>
11. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F (2017) Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57:3640–3649. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1138447>
12. Viguioliouk E, Kendall CW, Kahleová H et al (2018) Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* pii S0261–5614(18):30220–30226. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.032>
13. Turner-McGrievy G, Harris M (2014) Key elements of plant-based diets associated with reduced risk of metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 14:524. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0524-y>
14. Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, Corella D et al (2014) A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr* 100(Suppl 1):320S–S328. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071431>
15. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB et al (2016) Plant-based dietary patterns and incidence of Type 2 diabetes in US Men and women: results from three prospective cohort studies. *PLoS Med* 13:e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
16. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D et al (2017) Healthful and unhealthful plant-based diets and the risk of coronary heart disease in U.S. Adults *J Am Coll Cardiol* 70:411–422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.047>
17. Gómez-Donoso C, Martínez-González MÁ, Martínez JA et al (2019) A provegetarian food pattern emphasizing preference for healthy plant-derived foods reduces the risk of overweight/obesity in the SUN cohort. *Nutrients* 11: pii: E1553. <https://doi.org/10.3390/nu11071553>
18. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D et al (2019) Cohort profile: design and methods of the PREDIMED-plus randomized trial. *Int J Epidemiol* 48:387–388o. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy225>
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* 120:1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
20. Willett W (1998) *Nutritional epidemiology*. Oxford University Press, New York
21. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L et al (1993) Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 22:512–519. <https://doi.org/10.1093/ije/22.3.512>
22. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I et al (2010) Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 103:1808–1816. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993837>
23. Willett WC, Howe GR, Kushi LH (1997) Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 65(4 Suppl):1220S–1228S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.4.1220S> (**discussion 1229S–1231S**)
24. Franks PW, Ekelund U, Brage S, Wong MY, Wareham NJ (2004) Does the association of habitual physical activity with the metabolic syndrome differ by level of cardiorespiratory fitness? *Diabetes Care* 27:1187–1193. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1187>
25. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J et al (2017) Validation of the regicor short physical activity questionnaire for the adult population. *PLoS One* 12:e0168148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168148>
26. Schröder H, Fitó M, Estruch R et al (2011) A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* 141:1140–1145. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135566>
27. McKean JW (2004) Robust analysis of linear models. *Statist Sci* 19:562–570. <https://doi.org/10.1214/088342304000000549>
28. Kim H, Lee K, Rebholz CM, Kim J (2020) Plant-based diets and incident metabolic syndrome: results from a South Korean prospective cohort study. *PLoS Med* 17:e1003371. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003371>
29. Orlich MJ, Fraser GE (2014) Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. *Am J Clin Nutr* 100(Suppl 1):353S–S358. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071233>
30. Satija A, Malik V, Rimm EB, Sacks F, Willett W, Hu FB (2019) Changes in intake of plant-based diets and weight change: results from 3 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 110:574–582. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz049>
31. Kim H, Caulfield LE, Garcia-Larsen V, Steffen LM, Coresh J, Rebholz CM (2019) Plant-based diets are associated with a lower risk of incident cardiovascular disease, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in a general population of middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 8:e012865. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012865>
32. Martínez-González MA, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E et al (2020) Carbohydrate quality changes and concurrent changes in cardiovascular risk factors: a longitudinal analysis in the PREDIMED-Plus randomized trial. *Am J Clin Nutr* 111:291–306. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz298>
33. Najjar RS, Feresin RG (2019) Plant-based diets in the reduction of body fat: physiological effects and biochemical insights. *Nutrients* 11:2712. <https://doi.org/10.3390/nu11112712>
34. Rivellese AA, Giacco R, Costabile G (2012) Dietary carbohydrates for diabetics. *Curr Atheroscler Rep* 14:563–569. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0278-4>
35. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ (2018) Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr Nutr Rep* 7:198–206. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0248-8>
36. Yokoyama Y, Levin SM, Barnard ND (2017) Association between plant-based diets and plasma lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 75:683–698. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux030>
37. Ros E (2009) Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 89:1649S–S1656. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736R>
38. Ma L, Hu L, Feng X, Wang S (2018) Nitrate and nitrite in health and disease. *Aging Dis*. 9:938–945. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>
39. Monteiro CA (2009) Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr* 12:729–731. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005291>
40. Srour B, Fezeu LK, Kesse-Guyot E et al (2019) Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ* 365:11451. <https://doi.org/10.1136/bmj.11451>
41. Silva Meneguelli T, Viana Hinkelmann J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA, Bressan J (2020) Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr* 71:678–692. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1725961>
42. Fresán U, Martínez-González MA, Sabaté J, Bes-Rastrollo M (2019) Global sustainability (health, environment and monetary costs) of three dietary patterns: results from a Spanish cohort (the SUN project). *BMJ Open* 9:e021541. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021541>

Authors and Affiliations

Alejandro Oncina-Cánovas^{1,2,3} · Jesús Vioque^{1,2,3,33}  · Sandra González-Palacios^{1,2,3} · Miguel Ángel Martínez-González^{4,5,6} · Jordi Salas-Salvadó^{4,7,8,9} · Dolores Corella^{4,10} · Dolores Zomeño^{4,11} · J. Alfredo Martínez^{4,12,13} · Ángel M. Alonso-Gómez^{4,14} · Julia Wärnberg^{4,15} · Dora Romaguera^{4,16} · José López-Miranda^{4,17} · Ramon Estruch^{4,18} · Rosa M. Bernal-Lopez^{4,19} · José Lapetra^{4,20} · J. Luís Serra-Majem^{4,21} · Aurora Bueno-Cavanillas^{1,22} · Josep A. Tur^{4,23} · Vicente Martín-Sánchez^{10,24} · Xavier Pintó^{4,25} · Miguel Delgado-Rodríguez^{10,26} · Pilar Matía-Martín²⁷ · Josep Vidal^{128,29} · Clotilde Vázquez^{4,30} · Lidia Daimiel³¹ · Emili Ros^{4,32} · Estefanía Toledo^{4,5} · Nancy Babio^{4,7,8,9} · Jose V. Sorli^{4,10} · Helmut Schröder^{1,11} · María Angeles Zulet^{4,12} · Carolina Sorto-Sánchez^{4,14} · Francisco Javier Barón-López^{4,15} · Laura Compañ-Gabucio^{1,2,3} · Marga Morey^{4,16} · Antonio García-Ríos^{4,17} · Rosa Casas^{4,18} · Ana María Gómez-Pérez^{4,19} · José Manuel Santos-Lozano^{4,20} · Zenaida Vázquez-Ruiz^{4,5} · Stephanie K. Nishi^{4,7,8,9} · Eva M. Asensio^{4,10} · Núria Soldevila^{1,11} · Itziar Abete^{4,12} · Leire Goicolea-Güemez^{4,14} · Pilar Buil-Cosiales^{4,5} · Jesús F. García-Gavilán^{4,7,8,9} · Erik Canals^{1,11} · Laura Torres-Collado^{1,2,3} · Manuela García-de-la-Hera^{1,2,3}

¹ CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

² Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Universidad Miguel Hernández (ISABIAL-UMH), Alicante, Spain

³ Nutritional Epidemiology Unit, University Miguel Hernandez, Alicante, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de La Obesidad y La Nutrición (CIBEROBN), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

⁵ Department of Preventive Medicine and Public Health, IDISNA, University of Navarra, Pamplona, Spain

⁶ Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

⁷ Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, Unitat de Nutrició, Reus, Spain

⁸ Nutrition Unit, University Hospital of Sant Joan de Reus, Reus, Spain

⁹ Institut D'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, Spain

¹⁰ Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

¹¹ Unit of Cardiovascular Risk and Nutrition, Institut Hospital del Mar de Investigaciones Médicas Municipal D'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, Spain

¹² Department of Nutrition, Food Sciences, and Physiology, University of Navarra, Pamplona, Spain

¹³ Precision Nutrition Program, IMDEA Food, CEI UAM + CSIC, Madrid, Spain

¹⁴ Bioaraba Health Research Institute, Cardiovascular, Respiratory and Metabolic Area, Osakidetza Basque Health Service, Araba University Hospital, University of the Basque Country UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, Spain

¹⁵ EpiPHAAN Research Group, School of Health Sciences, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), University of Málaga, 29010 Málaga, Spain

¹⁶ Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Palma de Mallorca, Spain

¹⁷ Department of Internal Medicine, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Cordoba, Spain

¹⁸ Department of Internal Medicine, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

¹⁹ Department of Endocrinology, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Virgen de La Victoria Hospital, University of Málaga, Málaga, Spain

²⁰ Department of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, Spain

²¹ Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IUIBS), University of Las Palmas de Gran Canaria and Centro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Canarian Health Service, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

²² Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain

²³ Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain

²⁴ Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, León, Spain

²⁵ Lipids and Vascular Risk Unit, Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

²⁶ Division of Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Jaén, Jaén, Spain

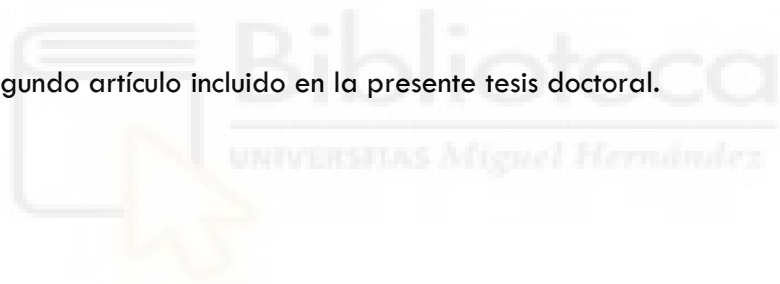
²⁷ Department of Endocrinology and Nutrition, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

²⁸ CIBER Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

- ²⁹ Department of Endocrinology, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- ³⁰ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Fundación Jimenez Díaz, Instituto de Investigaciones Biomédicas IISFJD, University Autonoma, Madrid, Spain
- ³¹ Nutritional Control of the Epigenome Group, IMDEA Food, CEI UAM + CSIC, Madrid, Spain
- ³² Lipid Clinic, Department of Endocrinology and Nutrition, Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, Spain
- ³³ Dpto. Salud Pública, Facultad de Medicina, H^a de La Ciencia y Ginecología, Avda. Ramón y Cajal s/n, Sant Joan d'Alacant, 03550 Alicante, Spain










ANEXO 4: Segundo artículo incluido en la presente tesis doctoral.



Article

Adherence to Pro-Vegetarian Food Patterns and Risk of Oesophagus, Stomach, and Pancreas Cancers: A Multi Case–Control Study (The PANESOES Study)

Alejandro Oncina-Cánovas ^{1,2}, Sandra González-Palacios ^{1,2,3}, Leyre Notario-Barandiaran ^{1,2}, Laura Torres-Collado ^{1,2,3}, Antonio Signes-Pastor ^{1,2,3}, Enrique de-Madaria ^{1,4}, Miguel Santibañez ⁵, Manuela García-de la Hera ^{1,2,3} and Jesús Vioque ^{1,2,3,*}

- ¹ Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, Universidad Miguel Hernández (ISABIAL-UMH), 03010 Alicante, Spain
 - ² Unidad de Epidemiología de la Nutrición, Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández (UMH), 03550 Alicante, Spain
 - ³ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28034 Madrid, Spain
 - ⁴ Servicio de Gastroenterología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, 03010 Alicante, Spain
 - ⁵ Grupo de Investigación de Salud Global, Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Universidad de Cantabria, 39011 Santander, Spain
- * Correspondence: vioque@umh.es; Tel.: +34-965-919-517



Citation: Oncina-Cánovas, A.; González-Palacios, S.; Notario-Barandiaran, L.; Torres-Collado, L.; Signes-Pastor, A.; de-Madaria, E.; Santibañez, M.; García-de la Hera, M.; Vioque, J. Adherence to Pro-Vegetarian Food Patterns and Risk of Oesophagus, Stomach, and Pancreas Cancers: A Multi Case–Control Study (The PANESOES Study). *Nutrients* **2022**, *14*, 5288. <https://doi.org/10.3390/nu14245288>

Academic Editors: Dong Yang and Jusheng Zheng

Received: 14 November 2022

Accepted: 9 December 2022

Published: 12 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: We aimed to evaluate the association between three previously defined pro-vegetarian (PVG) food patterns and the cancers of the oesophagus, stomach, and pancreas in a multi case–control study. We analyzed data from a multi-case hospital-based study carried out in two Mediterranean provinces in Spain. A total of 1233 participants were included in the analyses: 778 incident cancer cases, histologically confirmed (199 oesophagus, 414 stomach, and 165 pancreas) and 455 controls. A dietary assessment was performed using a validated food frequency questionnaire (FFQ). Three PVG food patterns (general, healthful, and unhealthful) were estimated using 12 food groups for the general PVG (gPVG), scoring positive plant-based foods and negative animal-based foods, and 18 food groups, for the healthful (hPVG) and unhealthful (uPVG) food patterns. Multinomial logistic regression was used to estimate relative risk ratios (RRR) and confidence intervals (95% CI) for quintiles of adherence to PVG patterns and as a continuous variable. The RRR (95% CI) for the highest vs. the lowest quintile of gPVG were, RRR = 0.37 (0.32, 0.42) for the oesophagus, RRR = 0.34 (0.27, 0.43) for the stomach, and RRR = 0.43 (0.35, 0.52) for pancreas cancer. For the hPVG, the RRR were RRR = 0.72 (0.58, 0.90) for the oesophagus, RRR = 0.42 (0.34, 0.52) for the stomach, and RRR = 0.74 (0.59, 0.92) for pancreas cancer. The uPVG was associated with a higher risk of stomach cancer RRR = 1.76 (1.42, 2.18). Higher adherence to gPVG and hPVG food patterns is associated with a lower risk of oesophageal, stomach, and pancreas cancers, while a higher adherence to a uPVG food pattern is associated with a higher risk of stomach cancer.

Keywords: pro-vegetarian food patterns; oesophagus; stomach; pancreas; cancer; food quality

1. Introduction

Cancer remains one of the world's leading causes of death. The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimates that in 2020 there were approximately 20 million new cases and 9.9 million cancer deaths worldwide. After lung and breast cancer, digestive cancers are the major cause of morbidity and mortality by cancer, especially in men [1]. The cancer mortality statistics in 2020 in Spain evidenced that colorectal cancer was the second cause of death after lung cancer, pancreas cancer the third, and stomach and oesophagus cancers in lower positions, although still causing a large number of deaths despite their decreasing trends [2]. Oesophageal, stomach, and pancreas cancers have poor survival and their aetiology is insufficiently known.

Alcohol and tobacco consumption have been associated with an increased risk of these cancers although the results are not fully consistent [3–5]. The role of diet has also been investigated. Previous studies have explored the association between the intake of specific nutrients or foods and the risk of these cancers. Vitamin C may have a protective effect on oesophageal, gastric, and pancreatic cancers although the results are not fully consistent [6,7]. The consumption of high-salt and salt-preserved foods have also been associated with an increased risk of stomach cancer [8,9]. Hot beverages such as tea and, especially, mate tea, have been classified as “probably carcinogenic to humans” (Group 2A) increasing the risk of oesophageal cancer when they exceed 65 °C [10]. Consumption of red and processed meats is considered a risk factor for colorectal cancer and has also been associated with an increased risk of stomach cancer [11–13]. Other exposures, like mycotoxin contamination, have also been studied in these cancers. In this sense, some foods such as cereals or nuts could be potential dietary sources of aflatoxins, a type of mycotoxins, that have been associated with oesophageal cancer [14].

One difficulty in studying the role of specific nutrients and foods is that people do not consume foods in isolation, but rather a combination of them. Thus, the study of food patterns has been proposed as a more complex and realistic alternative for assessing the combined effect of diet. One of the most studied food patterns has been the Mediterranean diet (MD). A recently published systematic review [15] has shown that greater adherence to an MD is associated with a lower risk of gastrointestinal cancers, although the overall certainty of the evidence was considered ‘low’ or ‘very low’. Another food pattern that has gained popularity in the last decade are plant-based diets (PBDs). In this sense, vegetarian diets have been recognized as one of the most important PBDs [16]. Since vegetarian diets are restrictive patterns, in which animal food is excluded to a greater or lesser extent, other more flexible dietary options have been proposed. Hence, a general pro-vegetarian (gPVG) food pattern emerged a few years ago as a novel option in which, instead of excluding foods of animal origin, plant-based foods were prioritized, scoring them positively, whereas animal foods were scored negatively, as described in more detail later [17]. Then, this pattern was adapted by Satija et al. including what we know from the scientific literature about plant-based foods’ healthiness, formulating two derivations, one healthful (hPVG) and another unhealthful (uPVG) [18]. There is limited evidence on the relationship between these three PVG food patterns and cancer. Recently Jihye Kim et al. examined the association between three plant-based dietary indices (PDI), similar to the PVG food patterns described above, and observed in a sample of 118,577 South Korean adults, that greater adherence to unhealthful PDI (uPDI) was associated with an increased cancer risk of 1.23 points [19]. In another study from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), the authors observed a 32% lower overall cancer risk among the most adherent participants to an overall PDI [20]. Although there exists some evidence for an association of these patterns to specific cancers, such as breast [21], prostate [22], or basal cell carcinoma [23], there remains scarce knowledge about the association with gastrointestinal cancers.

Thus, we aimed to investigate the association between three a priori defined PVG food patterns (gPVG, hPVG, and uPVG) and cancers of the oesophagus, stomach, and pancreas, in the PANESOES multi case–control study carried out in Spain.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

The PANESOES study is a hospital-based, multi case–control study aimed to explore the effect of major lifestyles, including diet, on the risk of three types of gastrointestinal cancer: oesophageal, stomach, and pancreatic. More details of the study have been described previously [24–27]. Briefly, the PANESOES study was aimed to recruit 200 cases of oesophageal cancer, 400 cases of stomach cancer, 200 cases of pancreatic cancer, and 450 controls frequency matched to cases by sex, age, and province (Alicante and Valencia). The participants selected were Spanish-speaking women and men aged 30–80 years, who were recruited after hospitalization between January 1995 and March 1999. The hospitals

recruiting the study population were 9 in the provinces of Alicante (Hospital General, Hospital Clínico de San Juan, Hospital de Elche, and Hospital Comarcal de la Vega Baja) and Valencia (Hospital Clínico Universitario, Hospital La Fe, Hospital Dr. Peset, and Hospital Arnau de Vilanova). Research protocols developed for the study were approved by the local ethics and/or research committees of the participating hospitals and the university (AUT.DSP.JVL.04.21).

After excluding those participants with missing information for the variables of interest and/or without the necessary information to construct the PVG food patterns, 1233 participants (840 men and 393 women), corresponding to 199 cases for oesophageal cancer, 414 cases for stomach cancer, 165 cases for pancreatic cancer, and 455 controls, were included in the present analysis, for which there was cyto-histological confirmation and/or ample clinical evidence. A total of 455 controls were selected from the same hospitals and with the same characteristics as the cases matched by frequencies of sex, age (3 categories: 30–59; 60–69; and 70–80), and province (Alicante/Valencia). The diagnoses of the controls were a priori unrelated to the exposure of interest (hernias: 34%, degenerative osteoarthritis: 21%, fractures/accidents/orthopaedic processes: 19%; appendicitis: 6%, and other diagnoses: 20%).

All participants, prior to data collection, were informed of the aims of the study and agreed by informed consent to complete the interview.

2.2. Dietary Intake and Pro-Vegetarian Food Patterns

Information on usual dietary intake was collected by trained interviewers using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ), based on the Harvard questionnaire [28], which we developed and validated using four 1-week dietary records in an adult population in Valencia [29]. During the hospital interview, participants in the study were asked how often, on average, they had consumed each food item of the FFQ over a whole year, referred to 5 years prior to the hospital interview. The FFQ included 93 food items and 9 options for frequency of consumption of each food, ranging from ‘Never or less than 1 time per month’ to ‘6 or more times per day’.

The PVG food patterns were created following, in the case of the gPVG, the methodology proposed by Martínez-González [17], and in the case of hPVG and uPVG food patterns, the Satija method [18]. Table 1 shows the 18 food groups used to create the PVG food patterns and how they scored: 13 plant food-based (vegetables, fruits, legumes, whole grains, refined grains, potatoes, fries and chips, nuts, olive oil, tea and coffee, fruit juices, sugar-sweetened beverages, and sweets and desserts), and 5 animal food-based (meat and processed meats, animal fats for cooking, eggs, fish and seafood, and dairy products). Briefly, for the creation of the different PVG food patterns, the consumption in grams of each food group was adjusted for energy intake using the residual method [30]. Then, the energy-adjusted consumption in grams of each food group was divided into quintiles. Next, the scores of the quintiles of all food groups were added together according to each PVG food pattern. In the gPVG food pattern, seven plant-based food groups scored positively (vegetables, fruits, legumes, grains, including whole and refined, potatoes, including boiled and baked and fries and chips, nuts, and olive oil), with 5 being the highest score in the case of the higher consumption; and five animal origin food groups scored negatively (meat and processed meats, animal fats for cooking, eggs, fish and seafood, and dairy products) with the lowest consumption of these foods scoring 5 points. For the hPVG and uPVG versions, we added four new food groups (tea and coffee, fruit juices, sugar-sweetened beverages, and sweets and desserts) and we also considered the effect of refined and whole grains as well as the potatoes (boiled and roasted) and fries and chips. Finally, we obtained the total score for each participant by summing the points of the 12 food groups, for the gPVG food pattern, and 18 food groups, for the hPVG and uPVG versions. In this way, the score could remain between 12 points (minimum adherence) to 60 points (maximum adherence) in the case of the gPVG pattern, and between 18 points (minimum adherence) to 90 points (maximum adherence) in the case of hPVG and uPVG patterns.

Table 1. Scoring criteria for each PVG food pattern.

Food Groups	Included Food Items	gPVG ³	hPVG	uPVG
Plant food groups ²				
1. Vegetables	Spinach, cabbage, cauliflower, broccoli, lettuce, endive, tomatoes, onion, carrot, pumpkin, green beans, eggplant, zucchini, cucumber, peppers, asparagus	Positive ¹	Positive	Reverse
2. Fruits	Oranges, grapefruit, mandarin, banana, apple, pear, strawberries, cherries, peaches, apricots, fresh figs, watermelon, melon, grapes, canned fruit (peach, pear, pineapple)	Positive	Positive	Reverse
3. Legumes	Lentils, chickpeas, beans, peas	Positive	Positive	Reverse
4. Whole grains	Whole-grain bread	Positive	Positive	Reverse
5. Refined grains	White bread, rolls, white rice, white pasta	Positive	Reverse	Positive
7. Potatoes	Boiled and roasted potatoes	Positive	Positive	Reverse
6. Fries and chips	French fries, potato chips	Positive	Reverse	Positive
8. Nuts	Pine nuts, almonds, peanuts, hazelnuts, and other nuts	Positive	Positive	Reverse
9. Olive oil	Olive oil	Positive	Positive	Reverse
10. Tea and coffee	Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, tea	Not scored	Positive	Reverse
11. Fruit juices	Orange juice, other packaged fruit juices	Not scored	Reverse	Positive
12. Sugar-sweetened beverages	Carbonated soft drinks: cola, orange, lemon	Not scored	Reverse	Positive
13. Sweets and desserts	Maria cookies, chocolate cookies, croissants, donuts, muffins, cakes, pies, churros (fried dough), chocolate, bonbons, cocoa powder, sugar	Not scored	Reverse	Positive
Animal food groups				
14. Meat/meat products	Chicken with or without skin, beef, pork, lamb, game meat (rabbit, quail, duck), liver of beef, pork or chicken, viscera, cold cuts (ham, salami, mortadella) sausages and similar, foie gras, hamburger, bacon	Reverse	Reverse	Reverse
15. Animal fats for cooking or as a spread	Butter, lard	Reverse	Reverse	Reverse
16. Eggs	Eggs	Reverse	Reverse	Reverse
17. Fish and other seafood	Fried fish, boiled or grilled fish (hake, sole, sardines, tuna), salted fish (cod, anchovies), canned fish (tuna, sardines, herring), clams, mussels, oysters, squid, octopus, shellfish (prawns, lobster and similar)	Reverse	Reverse	Reverse
18. Dairy products	Whole milk, skim or low-fat milk, condensed milk, yoghurt, cottage cheese, curd, white or fresh cheese, creamy cheese or cheese in portions, cured or semi-cured cheese (Manchego), custard, flan, pudding, ice cream	Reverse	Reverse	Reverse

Abbreviations: gPVG, general pro-vegetarian food pattern; hPVG, healthful pro-vegetarian food pattern; uPVG, unhealthful pro-vegetarian food pattern. ¹ Positive indicates that higher consumption of this food group received higher scores. The reverse indicates that higher consumption of this food group received lower scores. ² In the hPVG food pattern, whole grains, fruits, vegetables, nuts, legumes, potatoes (boiled and roasted), tea, and coffee were considered “healthy plant foods.” Refined grains, French fries and chips, fruit juices, sugar-sweetened beverages, and sweets and desserts were considered “unhealthy plant foods.” The gPVG food pattern did not differentiate plant foods as healthy or unhealthy. ³ In the gPVG food pattern, consumption of whole grains and refined grains were considered as the “grains” group, and potatoes and fries and chips were considered as the “potatoes” group.

2.3. Other Variables

The following information about different socio-demographic and lifestyle characteristics was also collected from participants: age (in years), sex (male or female), province (Alicante or Valencia), educational level (<primary, primary, >primary), tobacco consumption (never; former smoker; ≤24 cigarettes per day; >24 cigarettes per day), alcohol consumption (never, 1–24 g per day; 25–49 g per day; 50–99 g per day; >99 g per day), and energy intake (Kilocalories per day).

2.4. Statistical Analysis

We used multinomial logistic regression to estimate relative risk ratios (RRR) and 95% confidence intervals (95% CI) to explore the association between adherence to PVG food patterns by quintile of adherence and oesophagus, stomach, and pancreas cancer. We also explored this association per 1 additional point of adherence to each PVG food pattern.

Two models were adjusted, a first model included the matching variables age (years), sex (male, female), and province (Alicante, Valencia), and a second model additionally adjusted for variables previously described in the literature to be associated with these cancers, and also for variables that changed the association with exposure by 10% or more, once we excluded them from the model: educational level (<primary, primary, >primary), tobacco consumption (never; former smoker; ≤ 24 cigarettes per day; >24 cigarettes per day), alcohol consumption (never, 1–24 g per day; 25–49 g per day; 50–99 g per day; >99 g per day) and energy intake (Kilocalories per day).

Tests for the trend in the RRR across exposure strata were calculated for ordinal variables by using models that included categorical terms as continuous variables in a model with all the potential confounders. For trend tests, we used the likelihood ratio test statistic with one degree of freedom. Statistical significance was set at 0.05. All reported *p*-values are from two-sided tests. All analyses were performed with R version 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org>, accessed on 8 December 2022).

3. Results

Table 2 shows the distribution of cases and controls according to different socio-demographic and lifestyle characteristics. Educational level was comparable between cases and controls. Alcohol drinking and tobacco smoking were more prevalent in oesophageal cancer than in the other cases and controls. Oesophageal cancer cases showed the highest energy intake.

Table 2. Sociodemographic characteristics, lifestyle, and pro-vegetarian food patterns among controls and cancer cases (oesophagus, stomach, and pancreas) of the PANESOES study (*n* = 1233).

N° of Participants (%)	Controls 455 (36.9)	Cases 778 (63.1)		
		Oesophagus 199 (25.6)	Stomach 414 (53.2)	Pancreas 165 (21.2)
Age (years)	63.0 (10.7) ¹	60.5 (9.8)	64.8 (11.4)	65.2 (11.6)
Sex, <i>n</i> (%)				
Male	285 (62.6)	184 (92.5)	271 (65.5)	100 (60.6)
Female	170 (37.4)	15 (7.5)	143 (34.5)	65 (39.4)
Province, <i>n</i> (%)				
Valencia	316 (69.5)	154 (77.4)	281 (67.9)	105 (63.6)
Alicante	139 (30.5)	45 (22.6)	133 (32.1)	60 (36.4)
Educational level, <i>n</i> (%)				
<Primary	246 (54.1)	112 (56.3)	250 (60.3)	90 (54.5)
Primary	172 (37.8)	66 (33.2)	129 (31.2)	56 (33.9)
>Primary	37 (8.1)	21 (10.6)	35 (8.5)	19 (11.5)
Alcohol drinking, <i>n</i> (%)				
Never	183 (40.2)	17 (8.5)	146 (35.3)	56 (33.9)
1–24 g/day	162 (35.6)	36 (18.1)	132 (31.9)	58 (35.2)
25–49 g/day	50 (11.0)	24 (12.1)	64 (15.5)	14 (8.5)
50–99 g/day	41 (9.0)	53 (26.6)	47 (11.4)	25 (15.2)
>99 g/day	19 (4.2)	69 (34.7)	25 (6.0)	12 (7.3)

Table 2. Cont.

N° of Participants (%)	Controls 455 (36.9)	Cases 778 (63.1)		
		Oesophagus 199 (25.6)	Stomach 414 (53.2)	Pancreas 165 (21.2)
Energy intake (Kcal/day)	1800.8 (620.5)	2274.3 (821.2)	1996.8 (662.5)	1934.4 (741.6)
Tobacco smoking, <i>n</i> (%)				
Never	218 (47.9)	23 (11.6)	174 (42.0)	72 (43.3)
Former	117 (25.7)	54 (27.1)	92 (22.1)	34 (20.7)
≤24 c/day	87 (19.1)	58 (29.1)	106 (25.7)	37 (22.6)
>24 c/day	33 (7.3)	64 (32.2)	42 (10.2)	22 (13.4)
gPVG (points of score)	36.8 (5.3)	34.6 (5.6)	35.7 (5.1)	35.8 (5.4)
hPVG (points of score)	53.9 (7.1)	55.3 (6.5)	53.4 (6.6)	54.2 (6.5)
uPVG (points of score)	53.6 (5.6)	54.5 (6.4)	54.4 (6.0)	53.0 (6.3)

Abbreviations: SD, Standard Deviation; c/day, cigarettes per day; gPVG, general pro-vegetarian food pattern; hPVG, healthful pro-vegetarian food pattern; uPVG, unhealthy pro-vegetarian food pattern. ¹ Mean (SD) (all such values).

Table 3 shows multivariate analyses for the association between adherence to the gPVG food pattern (in quintiles of adherence and per 1 unit of additional adherence) and cancers of the oesophagus, stomach, and pancreas.

Table 3. Association between adherence to general PVG food pattern in quintiles and continuous (per 1 unit) and oesophageal, stomach, and pancreas cancer in participants of the PANESOES study (*n* = 1233).

		gPVG Food Pattern Quintiles					<i>p</i> -Trend ³	
		Very Low: <32	Low: 32–35	Moderate: 36–37	High: 38–41	Very High: >41		Per 1 Unit Increment in Adherence
		RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)		RRR (95% CI)
Oesophagus, <i>n</i>	58	56	27	40	18	199		
Model 1 ¹	Ref.	0.69 (0.42, 1.12)	0.55 (0.31, 1.00)	0.41 (0.24, 0.69)	0.31 (0.16, 0.60)	0.93 (0.89, 0.96)	0.001	
Model 2 ²	Ref.	0.72 (0.56, 0.93)	0.60 (0.51, 0.71)	0.47 (0.38, 0.59)	0.37 (0.32, 0.42)	0.94 (0.91, 0.97)	0.01	
Stomach, <i>n</i>	86	115	67	98	48	414		
Model 1 ¹	Ref.	0.82 (0.55, 1.25)	0.85 (0.53, 1.37)	0.55 (0.36, 0.84)	0.38 (0.23, 0.64)	0.94 (0.92, 0.97)	0.001	
Model 2 ²	Ref.	0.78 (0.63, 0.97)	0.88 (0.69, 1.13)	0.53 (0.42, 0.65)	0.34 (0.27, 0.43)	0.94 (0.92, 0.96)	0.001	
Pancreas, <i>n</i>	41	42	19	37	26	165		
Model 1 ¹	Ref.	0.61 (0.36, 1.04)	0.49 (0.26, 0.94)	0.41 (0.24, 0.71)	0.39 (0.21, 0.74)	0.94 (0.91, 0.98)	0.001	
Model 2 ²	Ref.	0.66 (0.51, 0.84)	0.53 (0.45, 0.62)	0.46 (0.35, 0.60)	0.43 (0.35, 0.52)	0.95 (0.92, 0.98)	0.01	

Abbreviations: RRR: Relative Risk Ratio; CI: Confidence Intervals; ¹ Adjusted for age (years), sex (male; female), and province (Alicante; Valencia); ² Multivariable model of the multinomial logistic regression adjusted by age (years), sex (male; female), province (Alicante; Valencia), education level (<Primary; Primary; ≥Secondary), tobacco consumption (Never; Former smoker; ≤24 c/day; ≥25 c/day), alcohol intake (never; 1–24 g/d; 25–49 g/d; 50–99 g/d; ≥100 g/d), and energy intake; ³ *p*-value from trend test.

Compared with the lowest quintile of adherence to the gPVG, the highest adherence showed a 63% lower risk of oesophageal cancer, RRR = 0.37 (95% CI: 0.32, 0.42; *p*-trend = 0.01), a 66% lower risk of stomach cancer, RRR = 0.34 (95% CI: 0.27, 0.43; *p*-trend = 0.001), and a 57% lower risk of pancreas cancer, RRR = 0.43 (95% CI: 0.35, 0.52; *p*-trend = 0.01). When the association with adherence to the gPVG was evaluated as a continuous term, a 5 to 6% lower risk was observed for the three cancers for each additional unit of adherence.

Table 4 presents the association between the healthful PVG food pattern and the three cancers. The hPVG also showed a protective association for the three cancers with significant dose–response. Compared with the lowest quintile, the highest quintile of adherence was associated with a 28% lower risk of oesophageal cancer, a 58% lower risk of stomach cancer, and a 26% lower risk of pancreas cancer. Each additional unit of adherence

to the hPVG was associated with a 5% lower risk of stomach cancer and a 2% lower risk of oesophagus and pancreas cancers.

Table 4. Association between adherence to healthful PVG food pattern in quintiles and continuous (per 1 unit) and oesophageal, stomach, and pancreas cancer in participants of the PANESOES study ($n = 1233$).

		hPVG Food Pattern Quintiles					Per 1 Unit Increment in Adherence	<i>p</i> -Trend ³
	Very Low <48	Low: 49–52	Moderate: 53–56	High: 57–60	Very High: >60			
		RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)			
Oesophagus, <i>n</i>	29	36	50	42	42	199		
Model 1 ¹	Ref.	1.55 (0.87, 2.76)	2.57 (1.47, 4.51)	1.97 (1.10, 3.52)	2.18 (1.19, 4.03)	1.04 (1.01, 1.07)	0.01	
Model 2 ²	Ref.	1.09 (0.87, 1.37)	1.26 (1.02, 1.56)	0.87 (0.70, 1.08)	0.72 (0.58, 0.90)	0.98 (0.95, 1.00)	0.10	
Stomach, <i>n</i>	92	89	102	73	58	414		
Model 1 ¹	Ref.	1.15 (0.77, 1.72)	1.56 (1.03, 2.36)	0.96 (0.62, 1.49)	0.70 (0.44, 1.14)	0.98 (0.96, 1.00)	0.10	
Model 2 ²	Ref.	0.99 (0.79, 1.24)	1.18 (0.97, 1.45)	0.66 (0.54, 0.82)	0.42 (0.34, 0.52)	0.95 (0.94, 0.97)	0.01	
Pancreas, <i>n</i>	32	35	37	32	29	165		
Model 1 ¹	Ref.	1.31 (0.75, 2.28)	1.63 (0.92, 2.87)	1.22 (0.67, 2.20)	1.00 (0.53, 1.90)	1.00 (0.97, 1.03)	0.10	
Model 2 ²	Ref.	1.17 (0.91, 1.52)	1.38 (1.10, 1.73)	0.96 (0.77, 1.21)	0.74 (0.59, 0.92)	0.98 (0.96, 1.00)	0.10	

Abbreviations: RRR: Relative Risk Ratio; CI: Confidence Intervals; ¹ Adjusted for age (years), sex (male; female), and province (Alicante; Valencia); ² Multivariable model of the multinomial logistic regression adjusted by age (years), sex (male; female), province (Alicante; Valencia), education level (<Primary; Primary; ≥Secondary), tobacco consumption (Never; Former smoker; ≤24 c/day; ≥25 c/day), alcohol intake (never; 1–24 g/d; 25–49 g/d; 50–99 g/d; ≥100 g/d), and energy intake. ³ *p*-value from trend test.

In contrast to the inverse association observed for the other patterns, the unhealthful PVG was associated with a higher risk of stomach cancer (Table 5). The highest quintile of adherence to the uPVG showed a 76% higher risk of stomach cancer than the lowest quintile, RRR = 1.76 (95% CI: 1.42, 2.18; *p*-trend = 0.01). Each unit of additional adherence to the uPVG food pattern was associated with a 3% increased risk of stomach cancer risk, RRR = 1.03 (95% CI: 1.02, 1.05; *p*-trend = 0.01). No associations were observed between uPVG food pattern and oesophagus and pancreas cancer.

Table 5. Association between adherence to unhealthful PVG food pattern in quintiles and continuous (per 1 unit) and oesophageal, stomach, and pancreas cancer in participants of the PANESOES study ($n = 1233$).

		uPVG Food Pattern Quintiles					Per 1 Unit Increment in Adherence	<i>p</i> -Trend ³
	Very low <50	Low: 50–52	Moderate: 53–56	High: 57–59	Very High: >59			
		RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)	RRR (95% CI)			
Oesophagus, <i>n</i>	42	33	39	40	45	199		
Model 1 ¹	Ref.	0.88 (0.51, 1.53)	0.75 (0.45, 1.27)	1.14 (0.66, 1.95)	1.56 (0.91, 2.66)	1.02 (0.99, 1.05)	0.10	
Model 2 ²	Ref.	0.92 (0.74, 1.15)	0.67 (0.54, 0.84)	0.97 (0.73, 1.28)	1.26 (1.00, 1.60)	1.01 (0.99, 1.03)	0.10	
Stomach, <i>n</i>	86	62	112	74	80	414		
Model 1 ¹	Ref.	0.92 (0.60, 1.42)	1.25 (0.85, 1.84)	1.29 (0.84, 1.98)	1.53 (1.00, 2.36)	1.02 (1.00, 1.05)	0.05	
Model 2 ²	Ref.	0.99 (0.79, 1.24)	1.37 (1.12, 1.68)	1.42 (1.13, 1.78)	1.76 (1.42, 2.18)	1.03 (1.02, 1.05)	0.01	
Pancreas, <i>n</i>	51	33	36	16	29	165		
Model 1 ¹	Ref.	0.84 (0.50, 1.41)	0.69 (0.42, 1.15)	0.48 (0.26, 0.91)	0.94 (0.54, 1.64)	0.98 (0.96, 1.01)	0.10	
Model 2 ²	Ref.	0.86 (0.66, 1.11)	0.66 (0.52, 0.84)	0.48 (0.40, 0.59)	0.91 (0.72, 1.14)	0.98 (0.96, 1.00)	0.10	

Abbreviations: RRR: Relative Risk Ratio; CI: Confidence Intervals; ¹ Adjusted for age (years), sex (male; female), and province (Alicante; Valencia); ² Multivariable model of the multinomial logistic regression adjusted by age (years), sex (male; female), province (Alicante; Valencia), education level (<Primary; Primary; ≥Secondary), tobacco consumption (Never; Former smoker; ≤24 c/day; ≥25 c/day), alcohol intake (never; 1–24 g/d; 25–49 g/d; 50–99 g/d; ≥100 g/d), and energy intake. ³ *p*-value from trend test.

4. Discussion

This study suggests that a higher adherence to the general and healthful PVG food patterns is associated with a lower risk of oesophageal, stomach, and pancreatic cancers, while a higher adherence to the unhealthy PVG food pattern is associated with a higher risk of stomach cancer.

The PVG food patterns are a novel dietary model with potential future public health implications, although they are still understudied. To our knowledge, this is the first study that has evaluated the association between three PVG patterns, including hPVG and uPVG versions, and the risk of these three gastrointestinal cancers. Some prospective cohort studies in the US [20,31] and Korea [19] have evaluated the association between PBDs and overall cancer mortality, although the results were contradictory. A cohort study conducted in France with 42,544 adults reported a 34% lower risk of digestive cancers among those with higher adherence to a pro-plant dietary score with some similarities to our gPVG [32]. In a recent meta-analysis with information from 49 studies and with more than three million participants, it was reported that PBDs were, in general, protective against all types of digestive system cancers, although the definition of PBD was based on two very broad categories, diets excluding any meat, meat products, seafood, or food of animal origin (i.e., vegetarian and vegan diets, respectively) and diets characterized by a higher consumption of fruits, vegetables, legumes, and nuts rather than animal products [33]. Thus, our results may not be fully comparable to the results from this meta-analysis, and, therefore, more studies with a clearer definition and precise categorization of food patterns would be required to confirm the results.

There are several mechanisms that could explain the protective association observed for gPVG and hPVG food patterns and cancers of the oesophagus, stomach, and pancreas in our study. Plant-based foods included in these patterns are the main source of several key nutrients (eg., fiber, polyphenols). Dietary fiber is an important component of whole grains, fruits, and vegetables, and has been associated with a lower risk for several gastrointestinal cancers [34]. Fiber contains some phenolic compounds like ferulic acid that may have an antiproliferative effect on the cell cycle and this could help to prevent oesophagus cancer [35]. In the case of stomach cancer, dietary fiber may reduce the nitrite levels in the stomach [36]. These compounds can take the form N-nitroso and together with the addition of amines, would form nitrosamines, compounds classified as carcinogenic [37]. Finally, fiber may have some biological mechanisms for pancreas cancer prevention. Firstly, it may act by reducing carcinogen exposure in the intestinal lumen through the stool bulk effect. Secondly, it may modulate the microbiota through short-chain fatty acids production, and improve glucose homeostasis and insulin sensitivity, both related to tumor proliferation and anti-inflammatory effects. Thirdly, high fiber intake is associated with a healthy lifestyle and a behavioral factor that might reduce obesity risk, a well-known risk factor [38,39]. Plant-based foods are also a good source of polyphenols, whose anti-carcinogenic activity has been described for these three cancers in the literature [40]. Flavonoids, the most important family of polyphenols, are mainly found in fruits, vegetables, and legumes, and they may have effects on several cancer-related signaling pathways such as enhancing immunity, inhibiting oncogenic growth signaling pathways, and activating apoptosis [41]. Isoflavonoids, one of the most important sub-classes of flavonoids, might inhibit the growth of oesophageal squamous cell carcinoma cell lines [42]. The bioactivity described for flavonoids also could inhibit the growth of *H. Pilory*, a bacterium related to gastric cancer [43]. Ultimately, pancreas cancer may be prevented by the antidiabetic activity described for the flavonoids and lignans [44]. Other mechanisms may be related to the lower consumption of animal foods usually associated with these plant food patterns. For example, processed meats contain nitrites that, as we mentioned above, could form some carcinogenic substances like nitrosamines [37]. Other foods such as dairy products, especially milk, have also been reported to be associated with increased concentrations of insulin-like growth factor type I (IGF-1) [45]. This protein could induce tumor growth and metastasis through different signaling routes described in a previous study [46]. So,

the synergistic effect of increasing some fresh vegetable consumption and reducing animal (especially processed) consumption could explain our findings for these cancers.

On the other side, the association between the uPVG food pattern and an increased risk of stomach cancer that we found in our study may be related to the combined effect of high-processed plant-based foods included in this pattern. Refined grains, potato chips, sugar-sweetened beverages, and sweets belong to the ultra-processed category and have been associated with an increase in overall cancer [47]. These food groups could act in several ways. On the one hand, they are dense in calories and have a lower satiety effect, and, consequently, their intake may lead to weight gain [48]. Obesity is a known risk factor for various types of cancer, including stomach cancer [49]. On the other hand, these processed foods are a good source of low-quality fats (saturated and trans-fatty acids), free sugars, and salt [47]. Trans-fatty acids have been linked to an increased risk of different types of cancer [50,51] and sugar is closely linked to obesity [52] (a major risk factor). Moreover, as we mentioned above, the habitual consumption of foods preserved with salt has been associated with gastric cancer [8,9]. Lastly, we are talking about food patterns, and it is important to note that these foods also act indirectly by displacing the consumption of other healthier options.

This study has some limitations. Firstly, the sample was limited, especially for oesophageal and pancreatic cancers, which may have reduced the statistical power to detect some associations. Nevertheless, dose–response and statistically significant associations were found for these cancers. The case–control study design is more susceptible to some biases, such as selection bias, although the participation rate was very similar in cases and controls (98%). The fact that diet was assessed five years before the interview might have caused misclassification bias, although the response was similar in cases and controls, and the 5-year reproducibility and validity of the FFQ we observed was satisfactory. In addition, although several confounding factors were considered in multivariable analyses, there may be other potential confounding factors that could influence the risk of developing the cancers of interest.

Our study also presents some strengths. Firstly, the association found between higher adherence to the three PVG food patterns and cancer risk after adjusting for several well-known exposure factors such as tobacco and alcohol consumption. Secondly, the use of the same protocol for the three cancers and the use of a well-structured questionnaire with a validated FFQ allowed us to construct the PVG food patterns that reinforced our findings. Finally, the strength of the associations and the existence of a dose–response effect also lent robustness to the results obtained.

5. Conclusions

In conclusion, this multi case–control study suggests that greater adherence to gPVG and hPVG food patterns rich in fruits and vegetables is associated with a lower risk of oesophageal, stomach, and pancreatic cancers. In contrast, a PVG food pattern that prioritizes less healthy foods like high-processed plant-based foods such as refined grains, potato chips, sugar-sweetened beverages, and sweets may be associated with a higher risk of stomach cancer and their consumption should be restricted. If confirmed by other studies, these findings could be a good alternative for making more precise public health recommendations based on healthy and unhealthy plant-based foods.

Author Contributions: Conceptualization, J.V.; formal analysis, A.O.-C.; data curation, A.O.-C. and J.V.; writing—original draft preparation, A.O.-C.; writing—review and editing, S.G.-P., L.N.-B., L.T.-C., A.S.-P., E.d.-M., M.S. and M.G.-d.l.H.; supervision, J.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Spanish Ministry of Health (FIS 91/0435, RCESP C 03/09), the Generalitat Valenciana (EVES 030/2005, CTGCA/2002/06, G03/136), CIBERESP.

Institutional Review Board Statement: Research protocols developed for the study were approved by the local ethics and/or research committees of the participating hospitals and the university. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 1998).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to confidentiality and ethical reasons.

Acknowledgments: We thank Jonathan Whitehead for the English revision. We would like to acknowledge all members of PANESOES Study Group for their contribution to the selection of the study participants and the provision of information for them: Jesus Vioque (principal investigator and coordinator of the study), Esperanza Ponce, María Guillén, Miguel Santibañez, Xavier Barber, Manuela García de la Hera (Miguel Hernández, Elche-Alicante, Spain; ISABIAL, CIBERESP); Miguel Bixquert, Jorge Alonso, Vicente Cervera, Remedios Giner, Juan Ruiz, Carlos Sanchos-Aldás, Javier Arenas (Hospital Arnau Vilanova de Valencia); Joaquin Berenguer, Teresa Sala, Sonia Pascual, Liria Argüello, Marco Bustamante, Salvador Sancho, Constantino Herranz, Jorge Aparicio, Jorge Mir, Pedro Sendra (Hospital La Fe de Valencia); Enrique Medina, Alicia Tomé, Luis Ferrer, Ramón Truyenque, Luis Olabarrieta, Ricardo Fabra, Carlos Camps, Jose Maria Vicent (Hospital General de Valencia); Eduardo Moreno-Osset, Ramón Añón, José Ballester, Vicente Alfonso, M Martínez-Abad, Francisco Blanes, Carmen Molins, Daniel Almenar, Santiago Olmos, (Hospital Doctor Peset de Valencia); Adolfo Benages-Martínez, Andrés Peña-Aldea, I Pascual, García-Conde, Andrés Cervantes, Pilar Azagra, Lledó, Blas Flor, Vicente Martín (Hospital Clínico de Valencia); Miguel Pérez-Mateo, Juan Antonio Casellas, Eva Girona, Jose Ramón Aparicio, Mar López, Antonio Arroyo, Fernando Camuñas, Jesus de Anta, Enrique de-Madaria (Hospital General de Alicante); Juan Custardoy, Concepción Martínez, Enrique Gaspar, Eduardo Muñoz (Hospital Comarcal de la Vega Baja); Alfredo Carrato, Maria Luisa Gozávez, Rafael Calpena, Gassent, Pérez, Carlos Sillero C. (Hospital General de Elche); Justo Medrano, Francisco Mauri, Marta Corona, Jorge Minguel (Hospital Universitario Sant Joan de Alicante).

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

References

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [CrossRef] [PubMed]
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2022. 2022. Available online: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf (accessed on 27 October 2022). ISBN 978-84-09-38029-9.
3. Chang, C.M.; Corey, C.G.; Rostron, B.L.; Apelberg, B.J. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health* **2015**, *15*, 390. [CrossRef] [PubMed]
4. Yoo, J.E.; Shin, D.W.; Han, K.; Kim, D.; Jeong, S.M.; Koo, H.Y.; Yu, S.J.; Park, J.; Choi, K.S. Association of the Frequency and Quantity of Alcohol Consumption with Gastrointestinal Cancer. *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2120382; Erratum in *JAMA Netw. Open* **2021**, *4*, e2130551. [CrossRef] [PubMed]
5. Boffetta, P.; Hecht, S.; Gray, N.; Gupta, P.; Straif, K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* **2008**, *9*, 667–675. [CrossRef]
6. Chen, Z.; Huang, Y.; Cao, D.; Qiu, S.; Chen, B.; Li, J.; Bao, Y.; Wei, Q.; Han, P.; Liu, L. Vitamin C Intake and Cancers: An Umbrella Review. *Front. Nutr.* **2022**, *8*, 812394. [CrossRef]
7. Bertuccio, P.; Alicandro, G.; Rota, M.; Pelucchi, C.; Bonzi, R.; Galeone, C.; Bravi, F.; Johnson, K.C.; Hu, J.; Palli, D.; et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *Int. J. Cancer* **2019**, *144*, 2936–2944. [CrossRef]
8. Umehara, M.; Iso, H.; Fujino, Y.; Kikuchi, S.; Tamakoshi, A.; JACC Study Group. Salty Food Preference and Intake and Risk of Gastric Cancer: The JACC Study. *J. Epidemiol.* **2016**, *26*, 92–97. [CrossRef]
9. Morais, S.; Costa, A.; Albuquerque, G.; Araújo, N.; Pelucchi, C.; Rabkin, C.S.; Liao, L.M.; Sinha, R.; Zhang, Z.F.; Hu, J.; et al. Salt intake and gastric cancer: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Cancer Causes Control* **2022**, *33*, 779–791. [CrossRef]
10. Loomis, D.; Guyton, K.Z.; Grosse, Y.; Lauby-Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Mattock, H.; Straif, K.; et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, 877–878. [CrossRef]
11. Schwingshackl, L.; Schwedhelm, C.; Hoffmann, G.; Knüppel, S.; Laure Preterre, A.; Iqbal, K.; Bechthold, A.; De Henauw, S.; Michels, N.; Devleesschauwer, B.; et al. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int. J. Cancer* **2018**, *142*, 1748–1758. [CrossRef]

12. Farvid, M.S.; Sidahmed, E.; Spence, N.D.; Mante Angua, K.; Rosner, B.A.; Barnett, J.B. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Epidemiol.* **2021**, *36*, 937–951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Ferro, A.; Rosato, V.; Rota, M.; Costa, A.R.; Morais, S.; Pelucchi, C.; Johnson, K.C.; Hu, J.; Palli, D.; Ferraroni, M.; et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int. J. Cancer* **2020**, *147*, 45–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Xue, K.S.; Tang, L.; Sun, G.; Wang, S.; Hu, X.; Wang, J.S. Mycotoxin exposure is associated with increased risk of esophageal squamous cell carcinoma in Huaian area, China. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 1218. [[CrossRef](#)]
15. Morze, J.; Danielewicz, A.; Przybyłowicz, K.; Zeng, H.; Hoffmann, G.; Schwingshackl, L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60*, 1561–1586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Melina, V.; Craig, W.; Levin, S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2016**, *116*, 1970–1980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Martínez-González, M.A.; Sánchez-Tainta, A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ros, E.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; Lamuela-Raventós, R.M.; Schröder, H.; et al. PREDIMED Group. A provegetarian food pattern and reduction in total mortality in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100* (Suppl. S1), 320S–328S; Erratum in *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 1605. [[CrossRef](#)]
18. Satija, A.; Bhupathiraju, S.N.; Rimm, E.B.; Spiegelman, D.; Chiuve, S.E.; Borgi, L.; Willett, W.C.; Manson, J.E.; Sun, Q.; Hu, F.B. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med.* **2016**, *13*, e1002039. [[CrossRef](#)]
19. Kim, J.; Kim, H.; Giovannucci, E.L. Plant-based diet quality and the risk of total and disease-specific mortality: A population-based prospective study. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 5718–5725. [[CrossRef](#)]
20. Li, H.; Zeng, X.; Wang, Y.; Zhang, Z.; Zhu, Y.; Li, X.; Hu, A.; Zhao, Q.; Yang, W. A prospective study of healthful and unhealthful plant-based diet and risk of overall and cause-specific mortality. *Eur. J. Nutr.* **2022**, *61*, 387–398. [[CrossRef](#)]
21. Romanos-Nanclares, A.; Willett, W.C.; Rosner, B.A.; Collins, L.C.; Hu, F.B.; Toledo, E.; Eliassen, A.H. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer in U.S. Women: Results from the Nurses' Health Studies. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2021**, *30*, 1921–1931. [[CrossRef](#)]
22. Loeb, S.; Fu, B.C.; Bauer, S.R.; Pernar, C.H.; Chan, J.M.; Van Blarigan, E.L.; Giovannucci, E.L.; Kenfield, S.A.; Mucci, L.A. Association of plant-based diet index with prostate cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **2022**, *115*, 662–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Leone, A.; Martínez-González, M.Á.; Martín-Gorgojo, A.; Sánchez-Bayona, R.; De Amicis, R.; Bertoli, S.; Battezzati, A.; Bes-Rastrollo, M. Mediterranean diet, Dietary Approaches to Stop Hypertension, and Pro-vegetarian dietary pattern in relation to the risk of basal cell carcinoma: A nested case-control study within the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *112*, 364–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Vioque, J.; Barber, X.; Bolumar, F.; Porta, M.; Santibañez, M.; de la Hera, M.G.; Moreno-Osset, E.; PANESOES Study Group. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: A case-control study in Spain. *BMC Cancer* **2008**, *8*, 221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Santibañez, M.; Vioque, J.; Alguacil, J.; Barber, X.; García de la Hera, M.; Kauppinen, T.; PANESOES Study Group. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: A case-control study in eastern Spain. *Occup. Environ. Med.* **2008**, *65*, 774–781. [[CrossRef](#)]
26. Santibañez, M.; Vioque, J.; Alguacil, J.; de la Hera, M.G.; Moreno-Osset, E.; Carrato, A.; Porta, M.; Kauppinen, T. Occupational exposures and risk of pancreatic cancer. *Eur. J. Epidemiol.* **2010**, *25*, 721–730. [[CrossRef](#)]
27. Santibañez, M.; Alguacil, J.; de la Hera, M.G.; Navarrete-Muñoz, E.M.; Llorca, J.; Aragonés, N.; Kauppinen, T.; Vioque, J.; PANESOES Study Group. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup. Environ. Med.* **2012**, *69*, 268–275. [[CrossRef](#)]
28. Willett, W.C.; Sampson, L.; Stampfer, M.J.; Rosner, B.; Bain, C.; Witschi, J.; Hennekens, C.H.; Speizer, F.E. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am. J. Epidemiol.* **1985**, *122*, 51–65. [[CrossRef](#)]
29. Vioque, J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. In *Nutrición y Salud Pública Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones*, 2nd ed.; Serra Majem, L., Aranceta Bartrina, J., Eds.; Masson-Elsevier: Barcelona, Spain, 2006; pp. 199–210.
30. Willett, W.C.; Howe, G.R.; Kushi, L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65*, 1220S–1228S, discussion 1229S–1231S. [[CrossRef](#)]
31. Baden, M.Y.; Liu, G.; Satija, A.; Li, Y.; Sun, Q.; Fung, T.T.; Rimm, E.B.; Willett, W.C.; Hu, F.B.; Bhupathiraju, S.N. Changes in Plant-Based Diet Quality and Total and Cause-Specific Mortality. *Circulation* **2019**, *140*, 979–991. [[CrossRef](#)]
32. Kane-Diallo, A.; Srour, B.; Sellem, L.; Deschasaux, M.; Latino-Martel, P.; Hercberg, S.; Galan, P.; Fassier, P.; Guéraud, F.; Pierre, F.H.; et al. Association between a pro plant-based dietary score and cancer risk in the prospective NutriNet-santé cohort. *Int. J. Cancer* **2018**, *143*, 2168–2176. [[CrossRef](#)]
33. Zhao, Y.; Zhan, J.; Wang, Y.; Wang, D. The Relationship between Plant-Based Diet and Risk of Digestive System Cancers: A Meta-Analysis Based on 3,059,009 Subjects. *Front. Public Health* **2022**, *10*, 892153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Hullings, A.G.; Sinha, R.; Liao, L.M.; Freedman, N.D.; Graubard, B.I.; Loftfield, E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *112*, 603–612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Sun, L.; Zhang, Z.; Xu, J.; Xu, G.; Liu, X. Dietary fiber intake reduces risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2017**, *57*, 2749–2757. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Katagiri, R.; Goto, A.; Shimazu, T.; Yamaji, T.; Sawada, N.; Iwasaki, M.; Inoue, M.; Tsugane, S.; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Dietary fiber intake and risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Int. J. Cancer* **2021**, *148*, 2664–2673. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. International Agency for Research on Cancer (IARC). Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. 2010. Available online: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Ingested-Nitrate-And-Nitrite-And-Cyanobacterial-Peptide-Toxins-2010> (accessed on 24 October 2022).
38. Wang, C.H.; Qiao, C.; Wang, R.C.; Zhou, W.P. Dietary fiber intake and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 10834. [[CrossRef](#)]
39. Nucci, D.; Santangelo, O.E.; Provenzano, S.; Fatigoni, C.; Nardi, M.; Ferrara, P.; Gianfredi, V. Dietary Fiber Intake and Risk of Pancreatic Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 11556. [[CrossRef](#)]
40. Bhosale, P.B.; Ha, S.E.; Vetrivel, P.; Kim, H.H.; Kim, S.M.; Kim, G.S. Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: A narrative review. *Transl. Cancer Res.* **2020**, *9*, 7619–7631. [[CrossRef](#)]
41. Ponte, L.G.S.; Pavan, I.C.B.; Mancini, M.C.S.; da Silva, L.G.S.; Morelli, A.P.; Severino, M.B.; Bezerra, R.M.N.; Simabuco, F.M. The Hallmarks of Flavonoids in Cancer. *Molecules* **2021**, *26*, 2029. [[CrossRef](#)]
42. Bobe, G.; Peterson, J.J.; Gridley, G.; Hyer, M.; Dwyer, J.T.; Brown, L.M. Flavonoid consumption and esophageal cancer among black and white men in the United States. *Int. J. Cancer* **2009**, *125*, 1147–1154. [[CrossRef](#)]
43. Fagundes, M.d.A.; Silva, A.R.C.; Fernandes, G.A.; Curado, M.P. Dietary Polyphenol Intake and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2022**, *14*, 5878. [[CrossRef](#)]
44. Molina-Montes, E.; Sánchez, M.J.; Zamora-Ros, R.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; Wark, P.A.; Obon-Santacana, M.; Kühn, T.; Katzke, V.; Travis, R.C.; Ye, W.; et al. Flavonoid and lignan intake and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer* **2016**, *139*, 1480–1492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Romo Ventura, E.; Konigorski, S.; Rohrmann, S.; Schneider, H.; Stalla, G.K.; Pischon, T.; Linseisen, J.; Nimptsch, K. Association of dietary intake of milk and dairy products with blood concentrations of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in Bavarian adults. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59*, 1413–1420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Gallagher, E.J.; LeRoith, D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol. Metab.* **2010**, *21*, 610–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Fiolet, T.; Srour, B.; Sellem, L.; Kesse-Guyot, E.; Allès, B.; Méjean, C.; Deschasaux, M.; Fassier, P.; Latino-Martel, P.; Beslay, M.; et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ* **2018**, *360*, k322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Hall, K.D.; Ayuketah, A.; Brychta, R.; Cai, H.; Cassimatis, T.; Chen, K.Y.; Chung, S.T.; Costa, E.; Courville, A.; Darcey, V.; et al. Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metab.* **2019**, *30*, 67–77.e3; Erratum in *Cell Metab.* **2019**, *30*, 226; Erratum in *Cell Metab.* **2020**, *32*, 690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Lauby-Secretan, B.; Scoccianti, C.; Loomis, D.; Grosse, Y.; Bianchini, F.; Straif, K.; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 794–798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Michels, N.; Specht, I.O.; Heitmann, B.L.; Chajès, V.; Huybrechts, I. Dietary trans-fatty acid intake in relation to cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* **2021**, *79*, 758–776. [[CrossRef](#)]
51. Matta, M.; Huybrechts, I.; Biessy, C.; Casagrande, C.; Yammine, S.; Fournier, A.; Olsen, K.S.; Lukic, M.; Gram, I.T.; Ardanaz, E.; et al. Dietary intake of trans fatty acids and breast cancer risk in 9 European countries. *BMC Med.* **2021**, *19*, 81. [[CrossRef](#)]
52. Te Morenga, L.; Mallard, S.; Mann, J. Dietary sugars and body weight: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* **2012**, *346*, e7492. [[CrossRef](#)]

Agradecimientos

Existe un proverbio zulú que dice así “una persona es una persona a causa de las demás” (*umuntu, ngumuntu, ngabantu*). Esta tesis sólo ha sido posible por muchas otras personas que me han acompañado durante este recorrido (o desde mucho antes), así que ha llegado el momento de dedicarles unas palabras de agradecimiento, que es lo mínimo que se merecen por su ayuda y apoyo.

En primer lugar, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis Jesús y Laura T, y a mi tutora Manoli. Jesús, gracias por acogerme desde el primer día en el grupo y con ello, brindarme la oportunidad de formar parte de la familia EPINUT. Gracias también por asegurarte de que estuviese cómodo y conforme con mi situación, tanto personal como laboral, dentro del grupo, por escucharme siempre que he necesitado y por supuesto, por ayudarme a ser un mejor investigador, con la rigurosidad y el trabajo duro como señas de identidad. Laura T, gracias por querer ser mi codirectora desde el primer momento. Aunque nuestra relación durante todos estos años ha fluctuado, teniendo sus momentos álgidos y sus altibajos, durante esta última etapa hemos afianzado una buenísima relación. Podríamos decir, que ahora sí que nos entendemos, incluso cuando no hablamos (¡ajaja vamos a ir al infierno :P). Gracias también por todo tu apoyo y ánimos, por quererme cerca incluso cuando estoy insoportable, por valorar mi trabajo y apostar por mí en muchos momentos en los que tal vez, no lo merecía tanto. Me alegro de que el final de esta etapa para mi coincida con el principio de una nueva y preciosa etapa (llamada Marcos y maternidad) para ti. Lo harás genial y ahí estaremos el resto para verlo. Manoli, gracias por haber sido también parte de esta tesis durante tanto tiempo. Tu optimismo y entusiasmo me han alegrado y animado en más de una ocasión. Además, a pesar de no habértelo dicho tanto como debería, también te agradezco tu confianza plena y tu cariño siempre hacia mi persona. Gracias de corazón a los tres, asumo que cualquier error o punto mejorable que pueda haber en esta tesis son culpa mía, mientras que los destellos de lucidez en la presentación o redacción de la misma, son atribuibles a vuestra dirección.

En segundo lugar, debo mencionar a Toni. Estos últimos dos años he tenido la suerte de poder trabajar junto a ti en diferentes proyectos y artículos y mi nivel de satisfacción con el desarrollo de los mismos no podría ser más alto. Todo ello debido a tu forma de trabajar y de ser, Toni. Gracias por tu comprensión y humildad, por descubrirme nuevas formas de hacer las cosas y por incentivar en mí, las ganas de no dejar de aprender. Espero podamos seguir trabajando juntos y aprendiendo uno del otro durante mucho más tiempo.

Ahora es el turno de mis queridas EPINUTS. Y no podría empezar por nadie mejor que por ti, Laura C. Gracias por todos estos años, no sólo como compañera, sino como amiga. Durante todo este tiempo has sabido sacarme una carcajada incluso cuando la que necesitaba reírse, eras tú.

Eres un ejemplo para mí, por como trabajas, pero sobre todo por tu honestidad y sinceridad. Gracias por cada mañana de chismorreo antes de empezar la jornada, por la lista de audios interminable cada vez que pasa algo (y no me entero) y por las tardes de cine en 'La Esperanza'. Gracias por ser un apoyo incondicional siempre que lo he necesitado. Venga lo que venga de ahora en adelante, sé que estarás ahí y eso me tranquiliza. Gracias amiga. Sandra, es tu turno. Muchas gracias por todos estos años formando nutri-equipo. Gracias por enseñarme tanto desde el principio, por ser una gran compañera de viajes y una mejor copiloto. Y es que hemos pasado muy buenos momentos en algo tan cotidiano y anodino, como ir al trabajo o volver a casa. Gracias por no juzgarme cuando desafino cantando los 40 y por acompañarme en los duetos de bostezo matutino. Gracias por tu generosidad hacia los demás y por siempre estar dispuesta a echar una mano. Gracias San. Gracias a ti también, Leyre. Aunque estos últimos dos años has estado algo lejos, te he(-mos) tenido muy presente. Gracias por ser mi compi marveliana, la 'mazá' del grupo y por cuidar tanto los detalles de todo lo que haces. A ver si cuando vuelvas lo celebramos con una buena tarta (de las tuyas). En última instancia y aunque su incorporación ha sido más reciente, también me gustaría agradecer la ayuda que han prestado al grupo y a mi personalmente, a Mari Carmen, Carol, Diana y Jorge. Gracias a los cuatro.

Si he de agradecer algo más, es la gran cantidad de buenos y valiosos amigos que tengo. Gracias a mi panda de toda la vida. A Toni, por tu amistad infinita y nuestro frikismo compartido. Gracias por cada quedada y cada partida, *man*. A Juanjo, por ser un tío auténtico y fiel a tus principios. Eres un grande (aunque no lo aparentes). A Jona, por tu transparencia y lealtad, siempre dispuesto a ayudar. Gracias por sacarme del apuro en más de una ocasión. A Priscila por tu franqueza para decir las cosas y tu cariño hacia los demás. *Grazie mille bambina*. El pequeño Matteo tiene suerte de crecer a vuestro lado, estoy seguro que le daréis un hogar lleno de amor, que es lo más importante. A Diego por ser tan buenazo y divertido. Contigo todo son-risas, Diegol, gracias tío; a Karen por ser la tía más amable y risueña que conozco. Gracias Karen por unirme a nosotros aportando la frescura que te caracteriza. A Fran, que a pesar de que eres muy cabezón, se te quiere igual. Gracias cabroncete.

Si pienso en amigos, tampoco puedo dejar de agradecer a Carlos, Marc, Eva, Luka y Xabi. Gracias Carlos por tu serenidad e ingenio. Haces mejor a todo el que te rodea tío. Gracias Marc por ser siempre mi mayor incomodidad intelectual y por llevarme la contraria siempre que puedes. Gracias por cada llamada, e-mail y quedada, así como por pensar siempre en mi para tus proyectos personales. Gracias Eva por tu profesionalidad y constancia. Aunque no nos veamos tanto como me gustaría, te aprecio mucho belli. Gracias Luka por tu compromiso con la profesión y tus siempre presentes, palabras de apoyo durante esta etapa. Gracias por todo doc. Gracias Xabi por tu claridad para decir las cosas y la fortaleza que transmites a los demás. Gracias por confiar en mi como nutri y por brindarme siempre tu mano desinteresadamente.

Ahora bien, si debo agradecer a alguien el haber llegado hasta aquí, es a mi familia.

Por una parte, a mis hermanos Jorge, Deborah y Pepe, de los que he aprendido (y aprendo) tanto. A Jorge por ejercer siempre de hermano mayor, cuidándonos y protegiéndonos del resto. Gracias por sacrificarte siempre por los demás. Eres mi mayor ejemplo de trabajo y sacrificio. A Deborah, mi hermana y confidente. Gracias por tus abrazos inmensos y por preocuparte siempre de si necesito algo. Siempre he envidiado tu vitalidad y fuerza para reponerte de todo. Gracias por luchar siempre, no sólo por tus intereses, sino por los de toda la familia. A Pepe, mi hermano más despreocupado y motivado, pero a la vez el más sensible y cariñoso. Gracias por todos tus mensajes motivacionales durante este proceso, por ser un fiel creyente de mi validez y no dejar de de-mostrármelo cada día, por todos los buenos momentos que hemos pasado de pequeños (y no tan pequeños). Admiro tu forma de vivir tan libre y real, pero sobretodo, admiro tu aprecio por las pequeñas cosas que tiene la vida. Gracias por todo, hermanos.

Por otro parte, tampoco puedo dejar de agradecer a los dos pilares fundamentales de mi vida: mis padres, Emilia y José. Gracia mamá y papá por darme todo, incluso cuando no teníais nada. Por escucharme y aguantarme, incluso cuando no entendíais que estaba sucediendo. Por no juzgar mis elecciones y dejarme ser yo mismo siempre. Si he llegado hasta aquí, es en gran parte gracias a vosotros. Gracias mamá por preocuparte siempre por mi bienestar físico y emocional, por haberme nutrido de la mejor forma posible (iy lo dice un dietista-nutricionista, que no es poco!) y por ser la persona más fuerte y valiente que he conocido nunca. Gracias también a ti, papá. Por ser mi mayor ejemplo de superación, por tus consejos y tu cariño. Tus sabias palabras me han guiado en el camino y tu apoyo incondicional me ha ayudado a tomar más de una decisión. Sé que ambos siempre habéis estado orgullosos de vuestros hijos, pero nosotros también lo estamos de vosotros. Gracias de corazón a ambos, os quiero.

Por último, pero no por ello menos importante, quiero darle las gracias a mi compañera de vida, a mi rubia, mi boluda y mi empanada, pero también mi mejor amiga. Gracias Paula. Gracias por compartir tu vida conmigo, por darme siempre todo tu amor. Eres la persona más bondadosa e íntegra que he conocido y te agradezco de corazón que me escogieras a mi para este viaje, que es la vida. Gracias por tu calidez, cuando hace frío y por ser siempre un rayo de sol en los días nublados. Gracias por darme la estabilidad que necesitaba y por aportarme tantas y tantas cosas buenas. Gracias por adaptarte a mis horarios de viejoven y por decirme las cosas como son, aunque a veces no me guste. Eres todo lo que siempre quise y por ello, doy gracias, no sólo ahora, todos los días por tenerte en mi vida. Te quiero, te adoro y te amo.

Para acabar (ahora sí), quiero hacer un último agradecimiento especial a Alexandra Elbakyan, fundadora de *Sci-Hub*. Sin duda, una *Robin Hood* de los tiempos modernos que ha permitido que la ciencia sea a día de hoy, un poco más libre de lo que venía siendo. Esta tesis y una gran parte de mi formación autodidacta se la debo a ella. Gracias tocaya.

Mil gracias a todos y cada uno de vosotros.