

## Patrón de dieta pro-vegetariana y mortalidad general

### Pro-vegetarian dietary pattern and all-cause mortality

#### ABSTRACT

Vegetarian diets have been associated with a reduced mortality. Since a pure vegetarian diet might not be easily embraced by many individuals, consuming preferentially plant-based foods would be a more easily understood message. A pro-vegetarian food pattern (FP) emphasizing preference for plant-based foods might reduce all-cause mortality. In the PREDIMED cohort we followed 7,216 participants (57% women, mean age 67 years old) at high cardiovascular risk for a median of 4.8 years. Diet was assessed yearly through a validated 137-item semi-quantitative food-frequency questionnaire. Fruit, vegetables, nuts, cereals, legumes, olive oil and potatoes consumption were positively considered while animal fats, eggs, fish, dairy products and meat or meat products consumption were negatively considered. Energy-adjusted quintiles were used to assign points to build the Pro-vegetarian FP (range: 12 to 60 points). There were 323 deaths during follow-up (76 from cardiovascular disease, 130 from cancer, 117 for non-cancer, non-cardiovascular causes) and were confirmed by reviewing medical records and verification in the National Death Index. We observed that among omnivorous subjects at high cardiovascular risk, better conformity with a FP that emphasized plant-derived foods was associated with a reduced risk of all-cause mortality.

*Key words: pro-vegetarian food pattern, Predimed study, mortality.*

Miguel Ángel Martínez-González  
Zenaida Vázquez-Ruiz

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina,  
Clínica-Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra), España.

Dirigir la correspondencia a:  
Profesor

Miguel Ángel Martínez-González  
Dietista-Nutricionista.

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública,  
Facultad de Medicina, Clínica-Universidad de Navarra,  
Pamplona (Navarra) España.

Este trabajo fue recibido el 11 de Junio de 2014  
y aceptado para ser publicado el 10 de Septiembre de 2014.

#### INTRODUCCIÓN

El estudio de los patrones dietéticos (PD) a la hora de evaluar los factores que influyen positivamente en una esperanza de vida más larga, ha demostrado ser más coherente que considerar los nutrientes de forma aislada (1). Existen distintos estudios donde se han intentado observar los posibles efectos positivos de una alimentación suplementada con vitaminas, minerales y antioxidantes (2) y no han mostrado un efecto protector frente a las enfermedades con mayor tasa de mortalidad como son las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. Sin embargo, en los estudios en los que se ha caracterizado el PD de la población observada, como puede ser el PD mediterráneo (3), de dieta saludable (4) o dieta vegetariana (5) se ha visto una reducción en la mortalidad por todas las causas.

Estos PD tienen en común una alta ingesta de alimentos de origen vegetal y parecen tener un mayor beneficio en la salud que aquellos PD en los que las carnes tiene un papel más relevante, especialmente aquellos en los que hay una preferencia por el consumo de carne roja (ternera, cerdo, caballo) y procesada (embutidos, salchichas o hamburguesas). Así puede afirmarse que una alimentación rica en verduras,

frutas, legumbres y cereales no refinados, y, por tanto, alimentos que son fuente natural de fibra y micronutrientes, ha demostrado conseguir una disminución en la mortalidad general comparado con un PD típicamente occidental con un consumo mayor de alimentos de origen animal (6,7). Cuando un PD en el que mayoría de los alimentos provienen de fuentes vegetales se une a un bajo consumo de carnes (8) queda patente una asociación con una esperanza de vida mayor y un riesgo cardiometabólico inferior (9).

#### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio PREDIMED (prevención con dieta mediterránea) (10) es un gran ensayo aleatorizado realizado en España con participantes alto riesgo cardiovascular, diseñado para evaluar los efectos de dos dietas de tipo mediterráneo (DM) en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Se compararon dos dietas mediterráneas frente a una dieta control (dieta baja en grasa). Además del ensayo principal, en la cohorte mediterránea PREDIMED se evaluó también de manera observacional la asociación entre un PD a priori orientado al pro-vegetarianismo y la mortalidad total.

### Participantes

Los participantes procedían de los centros de salud de atención primaria y fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 a cada uno de los tres patrones de dieta: DM complementada con aceite de oliva virgen extra; DM complementada con frutos secos o grupo control (dieta baja en grasa). Los participantes recibían sesiones individuales y grupales cada tres meses y a los participantes asignados a cada uno de los grupos de DM se les obsequiaba con aceite de oliva virgen y frutos secos durante todo el estudio, el cual duró una media de 4,8 años.

Los participantes eran hombres de edades comprendidas entre 55-80 años y mujeres de 60-80 años sin enfermedad cardiovascular previa, pero con un alto riesgo cardiovascular. Tenían diabetes mellitus tipo 2, o al menos tres factores de riesgo cardiovascular al inicio del estudio, incluyendo tabaquismo, hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mm Hg o tratamiento con agentes antihipertensivos), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol ( $> 160$  mg/dl), bajos valores de lipoproteínas de alta densidad HDL-colesterol ( $< 40$  mg/dl), sobrepeso / obesidad (índice de masa corporal  $> = 25$  kg/m<sup>2</sup>) o historia familiar de enfermedad coronaria previa. Se reclutaron 7447 participantes, entre octubre de 2003 y junio de 2009 y se excluyeron 231 sujetos que estaban fuera del rango predefinido de ingesta total de calorías basal (500 a 3500 kcal / día para las mujeres y de 800 a 4000 kcal / día para los hombres), lo que deja 7.216 casos disponibles para ser incluidos en el análisis final. El comité directivo coordinó el progreso del ensayo, que fue supervisado por un comité asesor externo (Data and Safety Monitoring Board).

### Valoración dietética

La información sobre hábitos alimentarios de cada participante fue recogida por dietistas-nutricionistas de forma presencial. En la entrevista inicial del estudio y de forma anual se recogieron los datos mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de 137 ítems (CFCA) previamente validado en España (11). Para estimar la energía total consumida y derivar la composición nutricional de la ingesta se utilizaron tablas de composición de alimentos españolas. Para establecer el PD pro-vegetariano se ajustó el consumo (g/día) de 7 grupos de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales y aceite de oliva) y 5 grupos de alimentos de origen animal (grasa animal añadida, huevos, pescado, lácteos y carnes/carnes procesadas) por el total de energía consumida usando el método de residuales de forma separada para hombres y mujeres. Las estimaciones ajustadas por energía (residuales) fueron clasificadas en quintiles de acuerdo a cada sexo. Los valores de los quintiles de los productos de origen animal se invirtieron (asignando un valor de 5 para el primer quintil, 4 para el segundo quintil, y sucesivamente hasta que el valor de 1 se asignó al quinto quintil). Para obtener el PD pro-vegetariano, los valores de los quintiles de alimentos de origen vegetal y los valores de quintiles inversos de los alimentos de origen animal se sumaron de forma que la puntuación en el resultado final podría variar desde 12 (adherencia más baja) a 60 (la adherencia más alta). De esta forma clasificamos la adhesión al PD pro-vegetariano en 5 categorías (puntos de corte): muy baja adherencia ( $< 30$  puntos), baja (30-34 puntos), moderada (35-39 puntos), alta (40-44 puntos) y muy alta ( $> 44$ ).

Como análisis de sensibilidad se construyó un PD similar pero utilizando puntos de corte absolutos para cada uno de los 12 grupos de alimentos evaluando el consumo en raciones/

día o raciones/semana en lugar de utilizar quintiles ajustados según la ingesta de energía de cada grupo de alimentos (12). Los puntos de corte se establecieron teniendo en cuenta el número de porciones/día o porciones/semana recomendados en la escala de 14 puntos de la adherencia a la DM utilizada en el estudio PREDIMED (13). Los puntos de corte para cada grupo de alimentos (raciones) fueron: verduras ( $\geq 2$  / día), frutas ( $\geq 3$  / día), cereales ( $\geq 2$  / día), patatas ( $\geq 1$  / día), legumbres ( $\geq 3$ /semana), aceite de oliva ( $\geq 4$  cucharadas / día), frutos secos ( $\geq 3$ /semana), productos lácteos ( $\leq 1$  / día), la carne ( $\leq 3$ /semana), pescado ( $\leq 3$ /semana), huevos ( $\leq 3$ /semana), y la mantequilla o manteca de cerdo ( $\leq 3$ /semana). En estos análisis, no se tomaron en cuenta los residuales de la regresión para la ingesta de energía total y sólo se ajustó por la ingesta total de energía incluyéndola como posible factor de confusión en el modelo.

### Confirmación de fallecimientos

Los desenlaces fueron confirmados por el comité de eventos clínicos, presidido por un cardiólogo junto con la colaboración de 3 médicos de atención primaria, 1 médico endocrinólogo y 1 médico epidemiólogo. Este comité comprobó los fallecimientos en las historias clínicas y en los certificados de defunción de forma centralizada. Se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades (10<sup>a</sup> revisión) para clasificar las muertes por cáncer (códigos C00- D48) y por enfermedad cardiovascular (códigos R00 - R09, R55, R57 y R96). Las historias clínicas de todos los participantes fueron revisadas independientemente de su continuación en el ensayo. La fusión con el Índice Nacional de Defunciones sirvió para reunir información adicional sobre los eventos fatales.

### Valoración de covariables

La información sobre el uso de medicamentos, las variables socio-demográficas, de estilo de vida, las condiciones de salud y los diagnósticos médicos se obtuvieron de acuerdo a protocolos estandarizados y a la revisión de historias clínicas. La actividad física se evaluó mediante la versión validada española del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (14). Peso, talla y circunferencia de la cintura (CC) se midieron por enfermeras entrenadas utilizando procedimientos estandarizados. La relación cintura- estatura se calculó como contorno de la cintura dividido por la altura en centímetros (13). La presión arterial se midió por enfermeras entrenadas usando un oscilómetro semiautomático validado por triplicado (Omron HEM- 705CP, Hoofddorp, Países Bajos). Se evaluó la presencia de diabetes mellitus tipo 2 al inicio del estudio (2003) según los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes: glucemia plasmática en ayunas  $\geq 7,0$  mmol / l ó 2 -h de glucosa plasmática  $\geq 11,1$  mmol / l después de 75 g de sobrecarga oral de glucosa. Se requirió de una segunda prueba con los mismos criterios para la confirmación. Todas las mediciones se tomaron al inicio del estudio y después cada año utilizando los mismos procedimientos. La información fue recogida mediante cuestionarios específicos y a través de la historia clínica de los sujetos.

### RESULTADOS

Los participantes que mostraron una mayor adherencia al PD pro-vegetariano fueron los participantes de mayor edad y aquellos que tenían niveles educativos más bajos, colesterol alto en sangre al inicio del estudio y que eran físicamente más activos, mientras que los participantes con diabetes, los fumadores y los que tenían un IMC más alto mostraron una

menor adherencia. No se encontraron diferencias significativas en la adherencia al PD según sexo, hipertensión al inicio del estudio o consumo de alcohol. Como era de esperar, el consumo de los 7 grupos de alimentos de origen vegetal aumentó uniformemente mientras que el consumo de los 5 grupos de alimentos de origen animal disminuyó a medida que era mayor la adherencia al patrón pro-vegetariano. Se observaron las diferencias más llamativas en el consumo de frutos secos. La ingesta de energía total, hidratos de carbono, grasas poliinsaturadas, vitamina C, ácido fólico y fibra fue mayor en los grupos con una mejor adherencia al PD pro-vegetariano. Por el contrario, la ingesta de proteínas, grasas totales, grasas saturadas y hierro hemo se asoció inversamente con la adherencia a este PD. Sólo se observaron diferencias mínimas aunque estadísticamente significativas en la ingesta de grasas monoinsaturadas y vitamina D. No se encontró gran grado de solapamiento entre el PD pro-vegetariano y el patrón de DM. Sólo 24,3 % de los participantes fueron clasificados en el mismo quintil de ambos patrones y el coeficiente de correlación de Pearson entre estos dos índices de dieta fue de sólo 0,23 (IC 95 %, 0,21 a 0,25). Durante el seguimiento se produjeron 323 muertes (76 por causas cardiovasculares, 130 por cáncer y 117 por otras causas). Las tasas absolutas de mortalidad cruda disminuyeron a lo largo de los quintiles sucesivos del PD pro-vegetariano. La tasa cruda de mortalidad se redujo de 14,9/1000 personas-año entre los participantes con baja adherencia (puntuación < 30) a 8,7/1000 personas-año entre aquellos con alta adherencia (> 40). La inclusión alternativa de huevos y productos lácteos no atenuó los posibles beneficios asociados a una mejor adherencia a este patrón alimentario.

También se encontró una asociación inversa significativa al analizar la dieta de forma longitudinal tomando las valoraciones repetidas anualmente de la dieta y analizando la asociación entre el PD pro-vegetariano (medido en todos los puntos de seguimiento) y la mortalidad. Se encontraron diferencias significativas entre los participantes en la categoría de alta/muy alta adherencia (> 40 puntos) en comparación con aquellos con baja adherencia (<30 puntos). Como era de esperar, cuando se ajustaron los resultados por el índice de masa corporal, índice cintura-altura, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y uso de medicamentos las asociaciones inversas tanto para la puntuación basal como para la anualizada se atenuaron, ya que se entendía que estos factores eran eslabones intermedios en la cadena causal. Sin embargo, los resultados siguieron siendo estadísticamente significativa y clínicamente relevantes.

## DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta que en la mayoría de las culturas la proporción de auténticos vegetarianos es baja, es de gran interés examinar si las personas que siguen un PD predominantemente vegetariano presentan una menor mortalidad. Investigaciones previas que relacionan un PD definido a priori con la mortalidad, han incluido tanto alimentos de origen vegetal como animal a la hora de asignar puntuaciones positivas en la elaboración de una hipótesis de PD (1). Es por esto que un PD que puntúe de forma positiva los alimentos derivados de vegetales y como negativos los alimentos de origen animal puede ser conceptualizado como una forma más moderada de aproximarse progresivamente al vegetarianismo, lo que llamaríamos un PD "pro-vegetariano". En este patrón se incorpora un rango de aumento progresivo de la proporción de alimentos de origen vegetal y consecuentemente una reducción moderada de alimentos de origen animal. La hipótesis de que un PD como el pro-vegetariano se relacionaría con una

mejor supervivencia podría tener un buen impacto ya que la recomendación de consumir preferentemente alimentos de origen vegetal en lugar de alimentos de origen animal es un mensaje de fácil comprensión por cualquier segmento de la población y sería de fácil difusión y altamente útil para la promoción de la salud.

En un meta-análisis de 7 estudios de cohortes se confirmó una menor mortalidad cardiovascular en los vegetarianos, pero se encontraron resultados inconsistentes para la asociación entre las dietas vegetarianas y la mortalidad total (15). Más recientemente, un seguimiento a 5 años del estudio de cohortes Adventist Health Study 2 mostró una asociación del PD vegetariano con una menor mortalidad (16). La mayoría de las comparaciones disponibles entre vegetarianos y no-vegetarianos se basaban en una sola medición de la dieta al inicio del estudio, pero los PD pueden cambiar con el tiempo y la duración de la exposición al vegetarianismo puede ser responsable de la heterogeneidad entre los resultados de diferentes cohortes (17). En un análisis agrupado de 5 estudios de cohorte, la dieta vegetariana se asoció inversamente con la mortalidad por cardiopatía coronaria, pero cuando los vegetarianos fueron subdivididos de acuerdo a si habían seguido esa dieta durante al menos cinco años o no, los beneficios cardiovasculares se limitaron sólo a aquellos que había sido vegetarianos durante más de 5 años. (18).

Vimos por tanto, que en esta cohorte prospectiva de más de 7.000 participantes de edad avanzada con alto riesgo cardiovascular, la mayor preferencia por los alimentos de origen vegetal en la dieta habitual se asoció con una menor mortalidad por cualquier causa durante una media de 4,8 años de seguimiento en comparación con una alimentación con más preferencia por los alimentos de origen animal. Los resultados fueron robustos en los análisis de sensibilidad, al utilizar definiciones alternativas para el PD pro vegetariana. El PD pro-vegetariano no significa un cambio radical en la alimentación con un consumo exclusivo de alimentos vegetales, es un enfoque mucho más gradual y moderado por lo que aumenta el potencial de estos resultados para su incorporación en las políticas de salud y nutrición. Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio. La cohorte mediterránea estudiada fue de avanzada edad y con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que limita la generalización de nuestros hallazgos a otros subgrupos poblacionales. Además, la puntuación se utiliza para determinar la conformidad con el PD pro-vegetariano puede carecer de precisión debido a errores de medición inherentes a las herramientas de evaluación de la dieta. También reconocemos que no todos los alimentos de origen vegetal son una buena opción para una dieta saludable. De hecho, los cereales y las patatas refinadas se han asociado (aunque de forma inconsistente) con mayor riesgo cardiometabólico (19). Un 79 % de los cereales consumidos por nuestros participantes fueron refinados, especialmente pan blanco, que se consume en abundancia en España y supone gran parte de la ingesta del grupo de los cereales (41 %). También hay evidencia que apoya los aspectos saludables del consumo de pescado (considerado como un alimento con puntuación negativa en el PD pro-vegetariano), pero la literatura existente no apoya una asociación inversa consistente entre el consumo de pescado y la mortalidad por todas las causas (20).

Nuestro objetivo fue examinar si fomentar el consumo de todos los alimentos de origen vegetal y desalentar el consumo de todos los alimentos de origen animal puede asociarse a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa. En este sentido, parece lógico incluir alimentos vegetales de consumo

frecuente, como las patatas o cereales, independientemente de si son refinados o no, como componentes positivos del PD pro-vegetariano, excluyendo el pescado debido a su origen animal. Sin embargo las diferencias en el consumo de pescado entre las categorías extremas de la DP pro- vegetariana eran pequeñas. Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es el gran tamaño de la muestra, la duración suficiente del seguimiento, la evaluación de la dieta de forma anual durante el seguimiento, el uso de un resultado clínicamente significativo (mortalidad total), la valoración anualmente repetida de la dieta mediante un CFCA suficientemente validado (11,21), y la solidez de nuestros resultados bajo diferentes análisis de sensibilidad. Otro punto fuerte de nuestro estudio es que la evaluación de PD completos resulta atractiva desde el punto de vista fisiopatológico, ya que capta la forma en que se consumen los alimentos (nadie consume nutrientes aislados) y porque los distintos componentes de los alimentos que componen un PD están probablemente interactuando sinérgicamente (22) para reducir el riesgo de muerte por enfermedades crónicas (23). La evaluación de la dieta utilizando el enfoque de un PD previamente definido (es decir, a priori), en lugar de valorar sólo los nutrientes individuales o alimentos, evita falacias reductivas (1). Esas falacias reductivas tienden a enfatizar el papel de los nutrientes individuales, pero, dada la compleja etiología y los muchos procesos que intervienen en la génesis de las enfermedades crónicas, la idea de atribuir a pocos nutrientes la capacidad de modificar el riesgo de enfermedad parece poco realista (22). Muchos estudios observacionales han encontrado consistentemente que los PD que son ricos en elementos fitoquímicos y bajos en carne u otros productos animales (la DM, la dieta DASH, el patrón de dieta prudente o el Índice alternativo de Alimentación Saludable) se asocian con un menor riesgo de enfermedades crónicas degenerativas, mientras que los patrones opuestos, ricos en alimentos de origen animal y pobres en alimentos de origen vegetal (las denominadas dietas occidentales) se asocian con un mayor riesgo (6,7). La DM también se asocia consistentemente con una mejor supervivencia y representa un patrón de alimentación rica en alimentos de origen vegetal. Pero existen diferencias entre ambos modelos dietéticos. Estas diferencias vienen dadas por el contraste del papel que ejerce el alcohol o algunos grupos de alimentos (pescado, cereales o patatas) en el PD Pro-vegetariano y en la DM (24). De hecho, no hubo ningún solapamiento importante entre la actual puntuación de Pro-vegetariana y la DM tradicional.

Nuestros resultados son consistentes con los informes anteriores de un efecto perjudicial sobre la mortalidad total de un alto consumo de alimentos de origen animal, especialmente las carnes rojas y procesadas (25). Estos resultados también son consistentes con la ventajosa supervivencia de vegetarianos en comparación con no vegetarianos, aunque no todos los estudios sobre vegetarianos encuentran esta ventaja (5,15-17). En el estudio EPIC- Elderly, se identificó un PD de origen vegetal mediante análisis de componentes principales. Ese patrón post hoc (a pesar de que excluía las patatas) se parecía a nuestro PD pro-vegetariano y también se asoció con una menor mortalidad total con una reducción relativa en un 14% por cada aumento en adherencia de una desviación estándar. Al igual que en los resultados actuales, muchos estudios anteriores encontraron fuertes asociaciones inversas entre la adhesión al PD rico en vegetales y mortalidad cardiovascular que con otras causas de muerte (6,7,15,26,27). Sin embargo, la distribución según distintas causas de muerte limita el poder estadístico de nuestros posibles análisis. En cualquier caso, las

estimaciones puntuales de los riesgos relativos para las tres categorías de mayor adherencia fueron siempre inferiores a 1 para las muertes cardiovasculares, por cáncer y el tercer grupo constituido por el resto (ni cáncer ni cardiovascular).

## CONCLUSIÓN

Los presentes resultados aportan pruebas para apoyar que un consejo simple que promueva aumentar el consumo de alimentos de origen vegetal con reducciones compensatorias en el consumo de alimentos de origen animal puede conferir una ventaja en la supervivencia de personas de edad avanzada con alto riesgo cardiovascular.

## RESUMEN

Las dietas vegetarianas se han asociado con una menor mortalidad. Dado que una dieta vegetariana pura no puede ser llevada a cabo fácilmente por la mayoría de personas, consumir alimentos preferentemente de origen vegetal sería un mensaje más moderado y asequible. Un patrón de dieta pro-vegetariana, con preferencia por los alimentos vegetales podría reducir la mortalidad total. En la cohorte PREDIMED seguimos a 7.216 participantes (57 % mujeres, edad media de 67 años) con alto riesgo cardiovascular durante una media de 4,8 años. Se valoró la dieta con un cuestionario de frecuencia de alimentos validado de 137 ítems que fue administrado al inicio del estudio y repetido anualmente. El consumo de frutas, verduras, frutos secos, cereales, legumbres, aceite de oliva y patatas se valoró positivamente y el consumo de grasas animales, huevos, pescado, lácteos y productos cárnicos se valoró negativamente. Se calcularon quintiles ajustados por energía (rango de 12 a 60 puntos). Hubo 323 muertes durante el seguimiento (76 por causas cardiovasculares y 130 por cáncer) confirmadas mediante la revisión de historias clínicas y por comprobación en el Índice Nacional de Defunciones. Se observó que entre individuos omnívoros con alto riesgo cardiovascular, el seguimiento de una dieta pro-vegetariana se asoció con un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa.

Palabras clave: patrón de dieta pro-vegetariano, predimed, mortalidad.

Agradecimientos: Comité de dirección - R. Estruch, MA Martínez - González, J. Salas- Salvadó, E. Ros, D. Corella, M Fitó. Comité de eventos clínicos - F. Aros (presidente), M. Aldamiz, A. Alonso, J. Berjon, L. Forga, J. Gallego, MA García Layana, A. Larrauri, J. Portu, J. Timiraus y M. Serrano-Martínez, y resto de investigadores de PREDIMED.

Fuentes de financiación: El ensayo PREDIMED recibió financiación del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), a través de CIBER- OBN y de proyectos oficiales de financiación pública otorgados a las redes de investigación desarrolladas específicamente para el ensayo PREDIMED : RTIC G03 / 140 (Período 2003-2006, Coordinador: R Estruch, MD, PhD) y RTIC RD 06 / 0045 (Período 2007-2013, Coordinador: MA Martínez - González, MD, PhD) y otras subvenciones para la investigación adicional también financiados por el ISCIII (equivalente español de los NIH en EE.UU.), los números de las subvenciones: PI04 -2239, PI05/2584, PI07/0240, PI07/1138, PI07/0954, PI07/0473, PI08/1259, PI10/01407, PI10/02658, PI11/01647, PI11/01791 (todos de ISCIII, Fondo de Investigación Sanitaria - Fondo Europeo de Desarrollo Regional). CIBERobn y RTIC RD 06 /0045 son iniciativas del ISCIII, España.

Los alimentos aportados a los participantes en el estudio

fueron donados por Patrimonio Comunal Olivarero y Hojiblanca de España (aceite de oliva extra virgen), la Comisión de California Walnut desde Sacramento, CA (nueces), Borges SA (almendras) y La Morella Nuts (avellanas). Las fuentes de financiación no desempeñaron ningún papel en el diseño, recolección, análisis o interpretación de los datos o en la decisión de presentar el manuscrito para su publicación.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Hu FB. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
- Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX study: A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-42.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189-96.
- Bamia C, Trichopoulos D, Ferrari P, et al. Dietary patterns and survival of older europeans: The EPIC-elderly study (european prospective investigation into cancer and nutrition). *Public Health Nutr.* 2007;10(6):590-8.
- Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: Detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(Suppl 3):516S-24S.
- Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR, et al. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1414-21.
- Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation.* 2008;118(3):230-7.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, et al. Red meat consumption and mortality: Results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med.* 2012;172(7):555-63.
- Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2010;121(21):2271-83.
- Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):377-85.
- Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22(3):512-9.
- Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, de la Fuente-Arrillaga C, et al. Similar prediction of total mortality, diabetes incidence and cardiovascular events using relative- and absolute-component mediterranean diet score: The SUN cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(5):451-8.
- Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e43134.
- Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the minnesota leisure time physical activity questionnaire in Spanish women. Investigators of the MARATDON group. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(8):1431-7.
- Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: A meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):233-40.
- Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and mortality in adventist health study 2. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1230-8.
- Fraser GE. Vegetarian diets: What do we know of their effects on common chronic diseases? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1607S-12S.
- Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, et al. Mortality in vegetarians and non-vegetarians: A collaborative analysis of 8300 deaths among 76,000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutr.* 1998;1(1):33-41.
- Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):274S-80S.
- Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: An updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):725-37.
- de la Fuente-Arrillaga C, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martinez-Gonzalez MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr.* 2010;13(9):1364-72.
- Jacobs DR, Jr, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: A framework for food synergy. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):508S-13S.
- Bamia C, Trichopoulos D, Ferrari P, et al. Dietary patterns and survival of older europeans: The EPIC-elderly study (european prospective investigation into cancer and nutrition). *Public Health Nutr.* 2007;10(6):590-8.
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995;311(7018):1457-60.
- Singh PN, Sabate J, Fraser GE. Does low meat consumption increase life expectancy in humans? *Am J Clin Nutr.* 2003;78(Suppl 3):526S-32S.
- Kant AK. Dietary patterns: Biomarkers and chronic disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35(2):199-206.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.