

Artículo original

Ingesta de polifenoles y riesgo cardiovascular en el ensayo PREDIMED-Plus. Una comparación de diferentes ecuaciones de riesgo



María Rubín-García^a, Facundo Vitelli-Storelli^{a,*}, Estefanía Toledo^{b,c}, Sara Castro-Barquero^{c,d}, Anna Tresserra-Rimbau^{c,e}, Miguel Ángel Martínez-González^{b,c,f}, Jordi Salas-Salvadó^{c,g,h,i}, Dolores Corella^{c,j}, Álvaro Hernández^{c,k,l}, J. Alfredo Martínez^{c,m,n}, Ángel M. Alonso-Gómez^{c,o}, Julia Wärnberg^{c,p}, Jesús Vioque^{q,r}, Dora Romaguera^{c,s}, José López-Miranda^{c,t}, Ramon Estruch^{c,d}, M. Rosa Bernal-López^{c,u}, José Lapetra^{c,v}, Luí Serra-Majem^{c,w}, Aurora Bueno-Cavanillas^{q,x}, Josep A. Tur^{c,s,y}, Laura Álvarez-Álvarez^a, Xavier Pintó^{c,z}, José J. Gaforio^{q,aa}, Pilar Matía-Martín^{ab}, Josep Vidal^{ac,ad}, Clotilde Vázquez^{c,ae}, Lidia Daimiel^{af}, Emili Ros^{c,ag}, Alfredo Gea^b, José María Manzanares^{h,i}, Jose V. Sorlí^{c,j}, Helmut Schröder^{k,q}, Itziar Abete^{c,m}, Lucas Tojal-Sierra^{c,o}, Edelys Crespo-Oliva^{c,p}, Andrés González-Botella^{ah}, Elena Rayó^s, Antonio García-Rios^{c,t}, Ana María Gómez-Pérez^{ai}, José Manuel Santos-Lozano^{c,v}, Rafael Bartolomé Resano^{aj}, Michelle M. Murphy^{ci,ak}, Carolina Ortega-Azorin^{cj}, Casimira Medrano^k, María Ángeles Zulet^{c,m}, Carolina Sorto-Sanchez^{c,o}, Nancy Babio^{c,g,h,i}, Monstserrat Fitó^{c,k}, Rosa María Lamuela-Raventós^{c,e} y Vicente Martín-Sánchez^{a,q}, en representación de los investigadores del ensayo PREDIMED-PLUS[◇]

^a Grupo de investigación en Interacciones Gen-Ambiente y Salud (GIIGAS), Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España

^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), España

^d Departament de Medicina, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^e Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació i XaRTA, Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària (INSA-UB), Universitat de Barcelona, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^f Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, Estados Unidos

^g Unitat de Nutrició Humana, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

^h Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

ⁱ Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, Tarragona, España

^j Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Valencia, Valencia, España

^k Equip d'Atenció Primària (EAP) Clot, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^l Centre for Fertility and Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Noruega

^m Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Centro de Investigación en Nutrición, Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España

ⁿ Programa de Nutrición de Precisión, Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación, Campus Excelencia Internacional Universidad Autónoma de Madrid + Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IMDEA Food, CEI UAM + CSIC), Madrid, España

^o Instituto de Investigaciones Sanitarias Bioaraba, Área Cardiovascular, Respiratoria y Metabólica; Osakidetza Servicio Vasco de Salud, Hospital Universitario Araba, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España

^p Departamento de Enfermería, Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^q Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^r Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-UMH), Alicante, España

^s Instituto de Investigaciones Sanitarias de las Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^t Departamento de Medicina Interna, Instituto de Investigaciones Biomédicas Maimónides de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^u Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^v Departamento de Medicina Familiar, Unidad de Investigación, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, España

^w Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y Centro Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI), Servicio Canario de Salud, Las Palmas de Gran Canaria, España

^x Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

^y Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^z Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^{aa} Departamento de Ciencias de la Salud, Centro de Estudios Avanzados en Olivar y Aceites de Oliva, Universidad de Jaén, Jaén, España

^{ab} Departamento de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^{ac} Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), España

^{ad} Department of Endocrinology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, España

^{ae} Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigaciones Biomédicas IISFJD, Universidad Autónoma, Madrid, España

^{af} Nutritional Control of the Epigenome Group, Precision Nutrition and Obesity Program, Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación, Campus Excelencia Internacional Universidad Autónoma de Madrid + Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IMDEA Food, CEI UAM + CSIC), Madrid, España

^{ag} Clínica de Lípidos, Departament d'Endocrinologia i Nutrició, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

^{ah} Centro de Salud el Raval-Elx, Elche, Alicante, España

^{ai} Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

^{aj} Centro de Salud de Rochapea, Pamplona, Navarra, España

^{ak} Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Unitat de Medicina Preventiva i Salut Pública. Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

* Autor para correspondencia: Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de León, Facultad de Ciencias de la Salud, Campus de Vegazana s/n, 24071 León, España. Correo electrónico: fvits@unileon.es (F. Vitelli-Storelli).

◇ La lista completa de los investigadores puede consultarse en el [material adicional](#).

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2021

Aceptado el 18 de junio de 2021

On-line el 27 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Polifenoles

Riesgo cardiovascular

Ecuación cardiovascular

RESUMEN

Introducción y objetivos: La cuantificación del riesgo cardiovascular se basa en puntuaciones como las de Framingham, Framingham-REGICOR, SCORE o Life's Simple 7 (LS7). Los polifenoles pueden proporcionar beneficios al sistema vascular y reducir la respuesta inflamatoria; sin embargo, los estudios clínico-epidemiológicos muestran resultados discordantes. Nuestro objetivo es evaluar la posible asociación entre la ingesta de diferentes clases de polifenoles y las puntuaciones cardiovasculares.

Métodos: Estudio transversal sobre 6.633 participantes del estudio PREDIMED-Plus. El contenido de polifenoles se estimó mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria y se ajustó por la ingesta energética total según el método de residuales. La asociación entre la ingesta de polifenoles y el riesgo cardiovascular se evaluó mediante análisis de regresión lineal.

Resultados: La ingesta total de polifenoles y flavonoides se asoció directa y significativamente con la escala LS7. Igualmente, los lignanos se asociaron directa y significativamente con las escalas SCORE y LS7; los estilbenos, con la SCORE y los ácidos fenólicos, con las de Framingham y Framingham-REGICOR. La clase «otros polifenoles» se asoció de manera significativa con las escalas de Framingham, SCORE y LS7. En las mujeres, la ingesta de todas las clases de polifenoles, excepto los ácidos fenólicos, mostró una tendencia directa en los resultados de Framingham y Framingham-REGICOR e indirecta con la escala LS7.

Conclusiones: Se encontraron asociaciones inversas entre el consumo de la clase «otros polifenoles» y, especialmente en las mujeres, el riesgo cardiovascular estimado. Los resultados fueron similares con las de Framingham, Framingham-REGICOR y LS7 (después de eliminar el componente de dieta) y diferentes con la SCORE, pero los predictores que se incluyen en este son escasos.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Polyphenol intake and cardiovascular risk in the PREDIMED-Plus trial. A comparison of different risk equations

ABSTRACT

Introduction and objectives: Quantification of cardiovascular risk has been based on scores such as Framingham, Framingham-REGICOR, SCORE or Life's Simple 7 (LS7). In vitro, animal, and randomized clinical studies have shown that polyphenols may provide benefits to the vascular system and reduce the inflammatory response. However, some clinical-epidemiological studies have yielded inconsistent results. Our aim was to assess the possible association between intake of the various polyphenol classes and established cardiovascular scores.

Methods: This cross-sectional analysis involved 6633 PREDIMED-Plus study participants. Food polyphenol content was estimated by a semiquantitative food frequency questionnaire, adjusted for total energy intake according to the residual method. The association between polyphenol intake and cardiovascular risk was tested using linear regression analyses.

Results: Total polyphenol and flavonoid intake were directly and significantly associated only with the LS7 scale. Intake of lignans was directly and significantly associated with SCORE and LS7 scales, stilbene intake with SCORE, and phenolic acid intake with Framingham and Framingham-REGICOR scores. Other polyphenol classes were associated in a protective and significant manner in Framingham, SCORE and LS7 scores. In women, intake of all the polyphenol classes, except phenolic acids, showed a protective trend in the results of the Framingham, Framingham-REGICOR scores and LS7 scale.

Conclusions: An inverse association was found between consumption of the 'other polyphenols' class and, especially among women, with estimated cardiovascular risk. The results were similar to those of Framingham, Framingham-REGICOR and LS7 (after eliminating the diet component) and differed from those of SCORE, but the predictors included were limited in the latter case.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Polyphenols

Cardiovascular risk

Cardiovascular score

Abreviaturas

EC: enfermedad cardiovascular

FFQ: cuestionario de frecuencia de ingesta de alimentos

LS7: Life's Simple 7

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en todo el mundo¹. Se estimó que causó la muerte de 17,8

millones de personas en 2017², un tercio de ellas antes de los 70 años¹. Hay pruebas fehacientes de que las estrategias intervencionistas han ayudado a reducir la mortalidad, pero a pesar de estos avances la ECV sigue siendo un importante problema de salud pública³.

La incidencia de las ECV se explica en gran parte por varios factores de riesgo, relacionados principalmente con el estilo de vida, que a su vez es modificable y susceptible a la prevención. Estos factores son el consumo de tabaco, la actividad física escasa y los hábitos alimentarios poco saludables, todos los cuales contribuyen a una presión arterial alta, un índice de masa corporal (IMC) alto, una concentración total de colesterol alta y una alta concentración plasmática de la glucosa en ayunas⁴. Uno de los

hábitos alimentarios beneficioso en relación con la ECV es la dieta mediterránea⁵. Se supone que el efecto beneficioso de esta dieta se debe a su riqueza en sustancias antioxidantes y antiinflamatorias, en especial polifenoles^{5–11}.

Los polifenoles se encuentran en alimentos como la fruta, los cereales, las verduras y legumbres y el cacao, y en bebidas como el café, el té y el vino¹². Se ha observado que estos compuestos tienen propiedades que previenen una variedad de enfermedades, como las ECV^{13–15}. Además, en muchos estudios se ha observado que los polifenoles tienen efectos que protegen el sistema vascular y reducen las respuestas inflamatorias^{12,16}.

En los estudios epidemiológicos, se ha analizado la relación entre la ingesta de polifenoles y el riesgo cardiovascular con diversos métodos^{7,8,10,17}. En casi todos se observó una relación inversa entre ellos, aunque los resultados variaron con respecto a la clase o subclase de polifenol. No obstante, las pruebas siguen siendo escasas para establecer una recomendación sobre la ingesta diaria de polifenoles.

La naturaleza multifactorial de los eventos de ECV ha llevado al desarrollo de instrumentos multivariados para evaluar el riesgo y escalas de riesgo de ECV¹⁸, como las de Framingham¹⁹, Framingham-REGICOR²⁰ y SCORE²¹. La Life's Simple 7 (LS7)²² es una alternativa para calcular la salud cardiovascular óptima y ofrecer un nuevo enfoque con respecto a los instrumentos previos. Hay gran variabilidad entre las escalas según la población en la que se basan o las características que incluyen, por lo que no están exentas de limitaciones y problemas de coincidencia²³.

El objetivo de este estudio es ofrecer un nuevo enfoque con distintas escalas de riesgo cardiovascular. Puesto que las escalas incluyen factores de riesgo cardiovascular (colesterol, hipertensión, tabaquismo, diabetes, sobrepeso/obesidad y otros factores no modificables, como edad y sexo), que son frecuentes en los participantes en el ensayo PREDIMED-Plus, el objetivo es evaluar la posible relación entre la ingesta de distintas clases de polifenoles y las escalas de Framingham, Framingham-REGICOR, SCORE y LS7.

MÉTODOS

Población en estudio

El presente estudio se basa en el análisis transversal de los datos basales de los participantes en el ensayo PREDIMED-Plus, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, con grupos paralelos y 6 años de duración, que actualmente se lleva a cabo en 23 centros españoles. El ensayo se registró en el *International Standard*

Randomized Controlled Trial Registry (ISRCTN89898870). El protocolo del estudio incluye información más detallada y aparece en publicaciones previas^{24–26} y en el sitio web ISRCT²⁷.

Los participantes eran mujeres de 60 a 75 años y varones de 55 a 75 años, con un IMC entre 27,0 y 40,0, que cumplieran como mínimo 3 criterios de síndrome metabólico²⁸ y no tuvieran ECV en el momento de incorporarse al ensayo. Todos los participantes otorgaron el consentimiento informado por escrito y todos los centros participantes aprobaron el protocolo del estudio y los procedimientos según los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Se contactó con un total de 9.677 personas; fueron aptas 6.874, y se las incluyó en el ensayo. Tras excluir a los participantes sin datos de las principales variables y con valores no aceptables de ingesta energética media diaria (< 500 y > 3.500 kcal/día las mujeres, < 800 y > 4.000 kcal/día los varones), se incluyó en el análisis a 6.633 participantes (figura 1).

Variables y obtención de datos

Al inicio del estudio se obtuvieron los datos relativos a edad, sexo, nivel de estudios, medidas antropométricas, hábitos alimentarios y estilo de vida. Las medidas antropométricas se determinaron según el protocolo de PREDIMED-Plus. La actividad física se evaluó con el cuestionario corto validado de actividad física REGICOR²⁹, mientras que la versión española validada del cuestionario *Nurses' Health Study* sirvió para evaluar la conducta sedentaria³⁰.

Se evaluó el cumplimiento de una dieta mediterránea de valor energético reducido con un cuestionario de 17 ítems (*17-item erMedDiet*), que es una versión modificada del cuestionario validado anteriormente y utilizado en el ensayo PREDIMED³¹.

Se evaluó la información sociodemográfica y relativa a los hábitos de vida, los antecedentes médicos individuales y familiares, el hábito tabáquico, las enfermedades y la toma de medicamentos con cuestionarios facilitados por los participantes. Mediante métodos enzimáticos estándar, se realizaron análisis bioquímicos de muestras de sangre tras una noche de ayuno. Se calculó el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con la fórmula de Friedewald. Se tomó en 3 ocasiones la presión arterial en sedestación con un esfigmomanómetro semiautomático validado.

Las variables incluidas en las escalas de riesgo cardiovascular se muestran en la tabla 1, donde se detallan las unidades. La LS7 puntúa favorablemente cada uno de los 7 hábitos saludables (+ 1 punto).

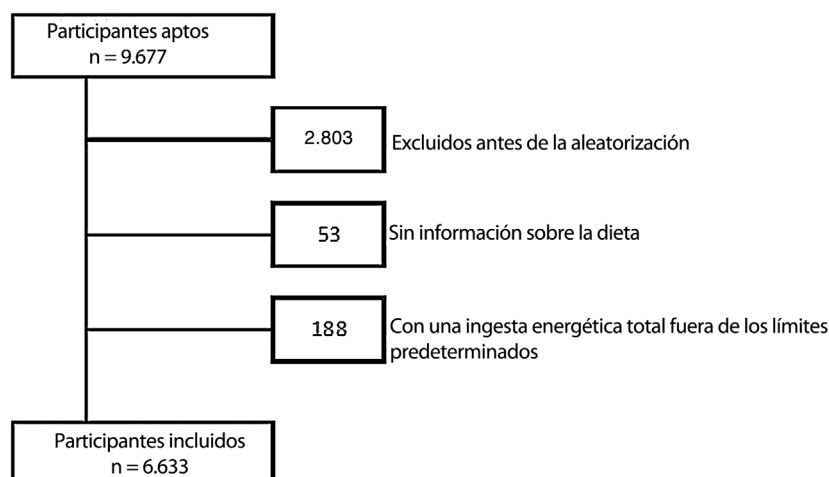


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes en el ensayo PREDIMED-Plus.

Tabla 1
Características incluidas en la estimación de las distintas escalas de riesgo cardiovascular

Escalas	Regicor	Framingham	Life's Simple 7
Score	Regicor	Framingham	Life's Simple 7
Edad	Edad	Edad	IMC (< 25)
Sexo	Sexo	Sexo	Dieta saludable (≥ 12 puntos en el cuestionario MedDiet de 17 ítems)
Colesterol total, mmol/l	Colesterol total, mg/dl	Colesterol total, mg/dl	Colesterol total (≤ 200 mg/dl)
Hábito tabáquico (actual/no fumador)	Hábito tabáquico (actual/no fumador)	Hábito tabáquico (actual/no fumador)	No fumador
PAS, mmHg	PAS, mmHg	PAS con tratamiento, mmHg	PA (PAS ≤ 120 y PAD ≤ 80 mmHg)
	PAD, mmHg	PAS sin tratamiento, mmHg	Actividad física (≥ 500 MET-h/semana)
	cHDL, mg/dl	cHDL, mg/dl	Glucemia en ayunas (≤ 100 mg/dl)
	Diabetes	Diabetes	

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Estimación de la ingesta diaria de polifenoles

Los nutricionistas del estudio evaluaron la dieta basal con un cuestionario semicuantitativo de 143 ítems sobre la frecuencia de consumo de alimentos (FFQ)³², instrumento validado previamente en la población española^{33,34}.

Se calculó la ingesta diaria de las formas aglicona de los polifenoles a partir de la base de datos europea Phenol Explorer³⁵. Este procedimiento estandariza los datos de los resultados de los distintos métodos analíticos y facilita la comparación transversal del estudio³⁶.

La ingesta de polifenoles se calculó en mg/día (sin aplicar un factor de retención) con datos sobre el consumo de alimentos del FFQ y del contenido en aglicona de los polifenoles de cada alimento de la base de datos Phenol Explorer. Los datos de Phenol Explorer contienen información sobre la concentración de polifenoles obtenida tanto por cromatografía como por cromatografía tras métodos analíticos de hidrólisis.

Los valores sobre la ingesta de polifenoles se ajustaron a la energía total según el método de los residuos de Willett³⁷ para obtener la ingesta de polifenoles, que no se relaciona con la ingesta total de energía, y se clasificaron en quintiles específicos del sexo.

Análisis estadístico

Se utilizaron valores estadísticos descriptivos para definir las características iniciales de los participantes. Los valores expresan media \pm desviación estándar y la prevalencia se muestra en frecuencia y porcentaje. Se evaluó la correlación entre las escalas con correlaciones por pares de Pearson.

Los modelos de regresión lineal se hicieron utilizando el riesgo de ECV (Framingham, SCORE, Framingham-REGICOR y LS7) como la variable dependiente y la ingesta total de polifenoles y la ingesta de sus clases en quintiles como la variable independiente.

Se evaluaron las ecuaciones de riesgo originales y después se eliminaron uno a uno los factores de riesgo de ECV de cada ecuación (colesterol total, tabaquismo, PA, diabetes y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), y en el caso de la LS7, se eliminaron la actividad física, el IMC, la dieta saludable y la concentración plasmática de glucosa en ayunas.

Todos los modelos de regresión se estratificaron por sexo y se ajustaron según el centro de preselección, el grupo de intervención y el grupo. Los valores muestran coeficientes beta e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Los análisis se realizaron con el *software* estadístico Stata versión 15.1 (StataCorp LP, Estados Unidos).

RESULTADOS

En la [tabla 2](#) se muestran las características principales de los 6.633 participantes en el estudio PREDIMED-Plus según los quintiles de la ingesta diaria total de los polifenoles. Los participantes incluidos en el quinto quintil de la ingesta de polifenoles eran principalmente varones, con la mayor puntuación en el cuestionario MedDiet de 17 ítems y mayores actividad física e ingesta diaria de energía que en los otros quintiles. Además, los participantes del quinto quintil sufrieron menos diabetes y el IMC fue inferior que en otros quintiles.

Las 4 escalas se relacionaron entre sí de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$): Framingham y Framingham-REGICOR, $\beta = 0,849$; Framingham y SCORE, $\beta = 0,731$; Framingham y LS7, $\beta = -0,309$; Framingham-REGICOR y SCORE, $\beta = 0,602$; Framingham-REGICOR y LS7, $\beta = -0,333$, y SCORE y LS7, $\beta = -0,249$.

En la [tabla 3](#) y las [tablas del material adicional](#) se muestra la relación entre la ingesta diaria de polifenoles ajustada a la energía y el riesgo cardiovascular con las distintas ecuaciones de riesgo. La ingesta total de polifenoles y flavonoides solo se relacionó directa y significativamente con la escala LS7. La ingesta total de polifenoles y flavonoides solo se relacionó directa y significativamente con la escala LS7. Con respecto al Q1 de la ingesta total de polifenoles, en los participantes del Q5 se observó una mejora de la salud cardiovascular del 10% (β_{Q5} frente a Q1 = 0,10; IC95%, 0,04-0,17). En el caso del Q5 con respecto a la ingesta de flavonoides, la mejora de la salud cardiovascular fue del 17% (β_{Q5} frente a Q1 = 0,17; IC95%, 0,10-0,24). Asimismo, la ingesta de lignanos del Q5 (respecto al Q1) se relacionó con un aumento del riesgo de muerte cardiovascular del 48% (SCORE, β_{Q5} frente a Q1 = 0,48; IC95%, 0,25-0,71) y con un aumento de la salud cardiovascular del 23% (LS7, β_{Q5} frente a Q1 = 0,23; IC95%, 0,16-0,30). La ingesta de estilbenos del Q5 se relacionó con un aumento del 38% del riesgo de muerte cardiovascular (SCORE: β_{Q5} frente a Q1 = 0,38; IC95%, 0,15-0,62); la ingesta de ácidos fenólicos en el Q5, con un aumento del 191% del riesgo total de ECV (Framingham β_{Q5} frente a Q1 = 1,91; IC95%, 0,76-3,06) y con un aumento del 27% del riesgo coronario (Framingham-REGICOR, β_{Q5} frente a Q1 = 0,27; IC95%, 0,00-0,54). La ingesta de otros polifenoles se relacionó de manera significativa en las escalas de Framingham (β_{Q5} frente a Q1 = -1,22; IC95%, -2,37 a -0,07) y SCORE (β_{Q5} frente a Q1 = -0,32; IC95%, -0,55 a -0,08), y disminuyó el riesgo total de ECV un 122% y el riesgo coronario un 8%.

Para el análisis estratificado por sexos, la ingesta de las mujeres de cualquier clase de polifenoles, salvo los ácidos fenólicos, mostró una relación directa en los resultados de las escalas de Framingham

Tabla 2

Características basales de los participantes en el PREDIMED-Plus según los quintiles de la ingesta de polifenoles

Ingesta total de polifenoles (mg/día)						
Intervalo	Quintil 1	Quintil 2	Quintil 3	Quintil 4	Quintil 5	p
	(≤ 402,7)	(403,0–507,8)	(507,8–620,7)	(620,7–786,5)	(≥ 786,6)	
Pacientes, n	1.327	1.327	1.326	1.327	1.326	
Edad (años)	65,3 ± 4,9	65,1 ± 5,0	65,1 ± 4,9	65,0 ± 4,9	65,1 ± 4,9	0,67
Mujeres	711 (53,6)	676 (50,9)	674 (50,8)	597 (45,0)	551 (41,6)	< 0,001
Fumadores	163 (12,3)	176 (13,3)	155 (11,7)	159 (12,0)	168 (12,7)	0,76
Presión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 18	140 ± 17	139 ± 16	140 ± 17	139 ± 17	0,83
Presión arterial diastólica (mmHg)	80,33 ± 10,18	80,58 ± 9,84	80,95 ± 9,72	81,13 ± 10,06	81,33 ± 9,90	0,07
cHDL (mg/dl)	48 ± 12	48 ± 12	48 ± 12	49 ± 12	48 ± 12	0,16
Colesterol total (mg/dl)	197 ± 38	196 ± 38	196 ± 38	197 ± 36	198 ± 38	0,58
Diabetes mellitus	378 (28,5)	394 (29,7)	386 (29,1)	366 (27,6)	301 (22,7)	< 0,001
IMC	32,8 ± 3,5	32,5 ± 3,5	32,6 ± 3,5	32,6 ± 3,5	32,2 ± 3,3	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	114 ± 30	115 ± 32	114 ± 29	113 ± 27	112 ± 27	0,06
Cuestionario MedDiet de 17 ítems (≥ 12 puntos)	104 (7,8)	150 (11,3)	191 (14,4)	208 (15,7)	273 (20,6)	< 0,001
Actividad física (500 MET-h/semana)	38,5 ± 36,7	40,3 ± 33,3	42,5 ± 38,6	44,7 ± 40,5	46,5 ± 41,0	< 0,001
Ingesta calórica total (kcal/día)	1.971 ± 460	2.208 ± 470	2.351 ± 482	2.523 ± 483	2.773,36 ± 501,16	< 0,001
Tratamiento antihipertensivo	1.017 (76,7)	1.038 (78,2)	1.031 (77,8)	1.029 (77,5)	1.038 (78,3)	0,83
Tratamiento hipolipemiente	700 (52,8)	684 (51,5)	686 (51,7)	663 (50,0)	674 (50,8)	0,82
Antecedentes familiares de ECV	539 (41,7)	545 (41,9)	539 (41,3)	535 (41,3)	539 (41,4)	0,99

cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Tabla 3

Relación entre la ingesta de polifenoles y las escalas de riesgo cardiovascular estratificadas por sexos en el ensayo PREDIMED-Plus

Ingesta de polifenoles	Framingham Q5 frente a Q1			Framingham-REGICOR Q5 frente a Q1		
	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres
Flavonoides	-0,71 (-1,86 a 0,43) (p=0,222)	-0,02 (-1,61 a 1,57) (p=0,980)	-1,52 (-2,57 a -0,47) (p=0,005)	-0,13 (-0,39 a 0,14) (p=0,344)	0,17 (-0,24 a 0,57) (p=0,418)	-0,45 (-0,71 a 0,19) (p<0,001)
Lignanos	0,56 (-0,59 a 1,71) (p=0,341)	1,41 (-0,18 a 3,00) (p=0,083)	-0,31 (-1,37 a 0,74) (p=0,558)	0,04 (-0,23 a 0,31) (p=0,773)	0,40 (-0,01 a 0,80) (p=0,054)	-0,34 (-0,60 a -0,08) (p=0,009)
Estilbenos	0,15 (-1,00 a 1,30) (p=0,798)	0,97 (-0,62 a 2,56) (p=0,231)	-0,65 (-1,70 a 0,41) (p=0,230)	-0,1 (-0,36 a 0,17) (p=0,472)	0,25 (-0,15 a 0,66) (p=0,218)	-0,47 (-0,73 a -0,21) (p<0,001)
Ácidos fenólicos	1,91 (0,76 a 3,06) (p<0,001)	2,79 (1,20 a 4,37) (p<0,001)	0,85 (-0,20 a 1,90) (p=0,114)	0,27 (0,00 a 0,54) (p=0,047)	0,38 (-0,02 a 0,79) (p=0,063)	0,13 (-0,13 a 0,39) (p=0,340)
Otros polifenoles	-1,22 (-2,37 a -0,07) (p=0,038)	-0,75 (-2,34 a 0,84) (p=0,353)	-1,79 (-2,84 a -0,73) (p<0,001)	-0,17 (-0,44 a 0,09) (p=0,202)	0,08 (-0,32 a 0,49) (p=0,688)	-0,46 (-0,72 a 0,20) (p<0,001)
Polifenoles totales	-0,13 (-1,28 a 1,02) (p=0,823)	0,97 (-0,62 a 2,56) (p=0,230)	-1,40 (-2,45 a -0,35) (p=0,009)	-0,02 (-0,29 a 0,25) (p=0,879)	0,42 (0,01 a 0,82) (p=0,043)	-0,50 (-0,76 a -0,24) (p=0,001)
Consumo de polifenoles	SCORE, Q5 frente a Q1			Life's Simple 7, Q5 frente a Q1		
	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres
Flavonoides	0,12 (-0,12 a 0,35) (p=0,328)	0,31 (-0,05 a 0,68) (p=0,088)	-0,12 (-0,36 a 0,12) (p=0,335)	0,17 (0,10 a 0,24) (p<0,001)	0,18 (0,09 a 0,27) (p<0,001)	0,23 (0,13 a 0,33) (p<0,001)
Lignanos	0,48 (0,25 a 0,71) (p<0,001)	0,73 (0,37 a 1,09) (p<0,001)	0,19 (-0,05 a 0,43) (p=0,128)	0,23 (0,16 a 0,30) (p<0,001)	0,23 (0,14 a 0,33) (p<0,001)	0,28 (0,18 a 0,38) (p<0,001)
Estilbenos	0,38 (0,15 a 0,62) (p<0,001)	0,64 (0,28 a 1,00) (p<0,001)	0,13 (-0,12 a 0,37) (p=0,314)	0,03 (-0,04 a 0,1) (p=0,220)	-0,04 (-0,14 a 0,05) (p=0,366)	0,13 (0,03 a 0,24) (p=0,009)
Ácidos fenólicos	0,02 (-0,22 a 0,25) (p=0,899)	-0,01 (-0,37 a 0,35) (p=0,949)	0,03 (-0,21 a 0,27) (p=0,813)	-0,03 (-0,10 a 0,03) (p=0,191)	-0,06(-0,16 a 0,03) (p=0,169)	-0,03 (-0,13 a 0,07) (p=0,605)
Otros polifenoles	-0,32 (-0,55 a -0,08) (p=0,008)	-0,30 (-0,66 a 0,06) (p=0,102)	-0,32 (-0,56 a -0,08) (p=0,010)	0,06 (-0,01 a 0,12) (p<0,001)	0,11 (0,02 a 0,21) (p=0,015)	0,19 (0,09 a 0,29) (p<0,001)
Polifenoles totales	0,10 (-0,13 a 0,34) (p=0,384)	0,29 (-0,70 a 0,65) (p=0,114)	-0,13 (-0,37 a 0,12) (p=0,300)	0,10 (0,04 a 0,17) (p<0,001)	0,11 (0,01 a 0,20) (p=0,024)	0,20 (0,10 a 0,30) (p<0,001)

La tabla muestra la diferencia media ajustada en las escalas de riesgo cardiovascular del quintil 5 frente al quintil 1 de la ingesta de polifenoles y la p de tendencia. Los valores expresan coeficientes beta y sus intervalos de confianza del 95%. Los resultados de los modelos de regresión lineal multivariable están ajustados por centro de preselección, grupo de intervención y grupo.

Tabla 4
Análisis de sensibilidad para la relación entre la ingesta de polifenoles y las escalas de riesgo cardiovascular estratificadas por sexo

		Framingham, Q5 frente a Q1			F-REGICOR, Q5 frente a Q1			SCORE, Q5 frente a Q1			Life's Simple 7, Q5 frente a Q1		
		Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres
Flavonoides	Original	-0,71 (-1,86 a 0,43)	-0,02 (-1,61 a 1,57)	-1,52 (-2,56 a -0,47)	-0,13 (-0,39 a 0,14)	0,17 (-0,24 a 0,57)	-0,45 (-0,71 a 0,19)	0,12 (-0,12 a 0,35)	0,31 (-0,05 a 0,68)	-0,12 (-0,36 a 0,12)	0,17 (0,10 a 0,24)	0,16 (0,07 a 0,26)	0,17 (0,08 a 0,27)
	Sin colesterol total	-0,84 (-2,11 a 0,44)	-0,15 (-1,88 a 1,59)	-1,69 (-2,83 a -0,55)	-0,21 (-0,55 a 0,14)	-0,03 (-0,52 a 0,46)	-0,42 (-0,68 a -0,16)	0,12 (-0,14 a 0,38)	0,35 (-0,06 a 0,75)	-0,16 (-0,42 a -0,10)	0,18 (0,12 a 0,23)	0,17 (0,09 a 0,25)	0,18 (0,09 a 0,26)
	Sin la presión arterial	-0,51 (-1,31 a 0,29)	-0,35 (-1,45 a 0,76)	-0,71 (-1,20 a -0,22)	-0,08 (-0,31 a 0,14)	0,12 (-0,22 a 0,45)	-0,30 (-0,47 a -0,13)	0,08 (-0,03 a 0,20)	0,16 (-0,02 a 0,34)	-0,02 (-0,13 a 0,09)	0,16 (0,10 a 0,22)	0,16 (0,07 a 0,25)	0,16 (0,06 a 0,25)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	-0,01 (-0,98 a 0,96)	0,54 (-0,78 a 1,86)	-0,64 (-1,41 a 0,14)	0,03 (-0,20 a 0,26)	0,25 (-0,10 a 0,60)	-0,20 (-0,39 a -0,02)				0,15 (0,09 a 0,21)	0,16 (0,08 a 0,25)	0,13 (0,05 a 0,22)
	Sin dieta saludable										0,06 (0,00 a 0,12)	0,06 (-0,03 a 0,14)	0,07 (-0,03 a 0,16)
Lignanós	Original	0,56 (-0,59 a 1,71)	1,41 (-0,18 a 3,00)	-0,31 (-1,37 a 0,74)	0,04 (-0,23 a 0,31)	0,40 (-0,01 a 0,80)	-0,34 (-0,06 a -0,08)	0,48 (0,25 a 0,71)	0,73 (0,37 a 1,09)	0,19 (-0,05 a 0,43)	0,23 (0,16 a 0,30)	0,27 (0,18 a 0,36)	0,18 (0,08 a 0,28)
	Sin colesterol total	0,60 (-0,68 a 1,88)	1,39 (-0,35 a 3,13)	-0,21 (-1,35 a 0,94)	0,03 (-0,32 a 0,37)	0,34 (-0,15 a 0,83)	-0,30 (-0,56 a -0,03)	0,55 (0,29 a 0,81)	0,83 (0,43 a 1,23)	0,22 (-0,04 a 0,48)	0,22 (0,16 a 0,28)	0,25 (0,17 a 0,33)	0,18 (0,10 a 0,27)
	Sin la presión arterial	-0,27 (-1,07 a 0,54)	-0,08 (-1,19 a 1,02)	-0,41 (-0,90 a 0,08)	-0,08 (-0,31 a 0,15)	0,12 (-0,22 a 0,45)	-0,29 (-0,46 a -0,12)	0,16 (0,05 a 0,28)	0,22 (0,05 a 0,40)	0,08 (-0,04 a 0,19)	0,04 (-0,02 a 0,11)	0,29 (0,21 a 0,38)	0,19 (0,10 a 0,28)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	0,32 (-0,65 a 1,29)	0,67 (-0,65 a 1,99)	-0,06 (-0,84 a 0,72)	0,00 (-0,23 a 0,22)	0,21 (-0,14 a 0,57)	-0,24 (-0,43 a -0,06)				0,21 (0,15 a 0,27)	0,25 (0,17 a 0,33)	0,15 (0,07 a 0,24)
	Sin dieta saludable										0,07 (0,00 a 0,13)	0,09 (0,00 a 0,17)	0,04 (-0,05 a 0,13)
Estilbenos	Original	0,15 (-1,00 a 1,30)	0,97 (0,62 a 2,56)	-0,65 (-1,70 a 0,41)	-0,10 (-0,36 a 0,17)	0,34 (-0,15 a 0,66)	-0,47 (-0,73 a -0,21)	0,38 (0,15 a 0,62)	0,64 (0,28 a 1,00)	0,13 (-0,12 a 0,37)	0,03 (-0,04 a 0,10)	-0,02 (-0,11 a 0,07)	0,08 (-0,02 a 0,18)
	Sin colesterol total	-0,47 (-1,75 a 0,81)	0,38 (-1,35 a 2,12)	-1,23 (-2,38 a -0,08)	-0,03 (-0,66 a 0,03)	-0,11 (-0,60 a 0,38)	-0,50 (-0,76 a -0,23)	0,34 (0,07 a 0,60)	0,62 (0,21 a 1,02)	0,06 (-0,20 a 0,32)	0,07 (0,01 a 0,13)	0,02 (-0,06 a 0,10)	0,13 (0,04 a 0,21)
	Sin PA	-0,19 (-0,99 a 0,62)	0,23 (-0,87 a 1,33)	-0,53 (-1,03 a -0,04)	-0,14 (-0,37 a 0,09)	0,10 (-0,24 a 0,43)	-0,38 (-0,55 a -0,21)	0,18 (0,07 a 0,30)	0,34 (0,16 a 0,51)	0,04 (-0,07 a 0,15)	0,04 (-0,02 a 0,11)	0,01 (-0,08 a 0,10)	0,07 (-0,02 a 0,17)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	0,03 (-0,94 a 1,00)	0,22 (-1,10 a 1,53)	-0,11 (-0,90 a 0,67)	-0,10 (-0,33 a 0,13)	0,07 (-0,28 a 0,42)	-0,28 (-0,47 a -0,09)				0,04 (-0,02 a 0,10)	0,08 (-0,01 a 0,16)	0,00 (-0,09 a 0,08)
	Sin dieta saludable										-0,05 (-0,11 a 0,01)	-0,12 (-0,21 a -0,04)	0,03 (-0,07 a 0,12)
Ácidos fenólicos	Original	1,91 (0,76 a 3,06)	2,79 (1,20 a 4,37)	0,85 (-0,20 a 1,90)	0,27 (0,00 a 0,54)	0,38 (-0,02 a 0,79)	0,13 (-0,13 a 0,39)	0,02 (-0,22 a 0,25)	-0,01 (-0,37 a 0,35)	0,03 (-0,21 a 0,27)	-0,03 (-0,10 a 0,03)	-0,07 (-0,16 a 0,03)	0,00 (-0,10 a 0,10)
	Sin colesterol total	2,18 (0,90 a 3,46)	2,98 (1,25 a 4,72)	1,14 (-0,01 a 2,28)	0,37 (0,03 a 0,71)	0,50 (0,02 a 0,99)	0,18 (-0,08 a 0,44)	-0,01 (-0,27 a 0,26)	-0,07 (-0,48 a 0,33)	0,04 (-0,21 a 0,30)	-0,06 (-0,11 a 0,00)	-0,08 (-0,16 a 0,00)	-0,03 (-0,12 a 0,05)
	Sin la presión arterial	1,36 (0,56 a 2,16)	2,23 (1,13 a 3,33)	0,39 (-0,11 a 0,88)	0,26 (0,03 a 0,49)	0,42 (0,08 a 0,75)	0,08 (-0,09 a 0,25)	0,08 (-0,04 a 0,19)	0,11 (-0,07 a 0,29)	0,03 (-0,08 a 0,14)	-0,03 (-0,10 a 0,03)	-0,07 (-0,16 a 0,02)	0,00 (-0,09 a 0,09)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	0,40 (-0,57 a 1,37)	0,51 (-0,80 a 1,83)	0,16 (-0,62 a 0,94)	-0,01 (-0,24 a 0,22)	-0,04 (-0,39 a 0,31)	0,00 (-0,19 a 0,19)				0,02 (-0,04 a 0,07)	-0,01 (-0,09 a 0,07)	0,04 (-0,04 a 0,13)
	Sin dieta saludable										-0,09 (-0,15 a -0,03)	-0,11 (-0,20 a -0,03)	-0,07 (-0,16 a 0,02)

Tabla 4 (Continuación)

Análisis de sensibilidad para la relación entre la ingesta de polifenoles y las escalas de riesgo cardiovascular estratificadas por sexo

		Framingham, Q5 frente a Q1			F-REGICOR, Q5 frente a Q1			SCORE, Q5 frente a Q1			Life's Simple 7, Q5 frente a Q1		
		Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres	Todos	Varones	Mujeres
Otros polifenoles	Original	-1,22 (-2,37 a -0,07)	-0,75 (-2,34 a 0,84)	-1,79 (-2,84 a -0,73)	-0,17 (-0,44 a 0,09)	0,08 (-0,32 a 0,49)	-0,46 (-0,72 a -0,20)	-0,32 (-0,55 a -0,08)	-0,30 (-0,66 a 0,06)	-0,32 (-0,56 a -0,08)	0,06 (-0,01 a 0,12)	0,06 (-0,04 a 0,15)	0,06 (-0,04 a 0,16)
	Sin colesterol total	-1,41 (-2,69 a -0,13)	-0,95 (-2,69 a 0,79)	-1,97 (-3,12 a -0,83)	-0,28 (-0,63 a 0,06)	-0,15 (-0,64 a 0,33)	-0,45 (-0,71 a -0,18)	-0,40 (-0,66 a -0,13)	-0,40 (-0,80 a 0,01)	-0,38 (-0,64 a -0,13)	0,08 (0,02 a 0,14)	0,06 (-0,02 a 0,14)	0,10 (0,02 a 0,18)
	Sin la presión arterial	-0,12 (-0,92 a 0,68)	0,22 (-0,88 a 1,32)	-0,47 (-0,96 a 0,02)	0,00 (-0,23 a 0,23)	0,19 (-0,14 a 0,53)	-0,20 (-0,37 a -0,03)	-0,06 (-0,17 a 0,06)	-0,06 (-0,24 a 0,12)	-0,04 (-0,15 a 0,07)	0,04 (-0,03 a 0,10)	0,04 (-0,05 a 0,13)	0,04 (-0,05 a 0,13)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	-1,62 (-2,59 a -0,64)	-1,77 (-3,09 a -0,45)	-1,51 (-2,29 a -0,73)	-0,25 (-0,48 a -0,02)	-0,16 (-0,52 a 0,19)	-0,35 (-0,54 a -0,17)				0,09 (0,03 a 0,15)	0,13 (0,05 a 0,22)	0,05 (-0,04 a 0,13)
	Sin dieta saludable										-0,03 (-0,09 a 0,03)	-0,03 (-0,12 a 0,05)	-0,02 (-0,11 a 0,07)
Polifenoles totales	Original	-0,13 (-1,28 a 1,02)	0,97 (-0,61 a 2,56)	-1,40 (-2,45 a -0,35)	-0,02 (-0,29 a 0,25)	0,42 (0,01 a 0,82)	-0,50 (-0,76 a -0,24)	0,10 (-0,13 a 0,34)	0,29 (-0,07 a 0,65)	-0,13 (-0,37 a 0,12)	0,10 (0,04 a 0,17)	0,08 (-0,01 a 0,18)	0,13 (0,03 a 0,23)
	Sin colesterol total	-0,29 (-1,57 a 0,99)	0,66 (-1,07 a 2,40)	-1,49 (-2,63 a -0,35)	-0,09 (-0,43 a 0,25)	0,19 (-0,30 a 0,68)	-0,43 (-0,69 a -0,17)	0,09 (-0,17 a 0,35)	0,28 (-0,13 a 0,68)	-0,16 (-0,42 a 0,10)	0,12 (0,06 a 0,18)	0,11 (0,03 a 0,19)	0,13 (0,05 a 0,22)
	Sin la presión arterial	0,14 (-0,66 a 0,94)	0,76 (-0,35 a 1,86)	-0,58 (-1,07 a -0,09)	0,05 (-0,18 a 0,27)	0,39 (0,05 a 0,72)	-0,32 (-0,50 a -0,15)	0,13 (0,02 a 0,25)	0,22 (0,05 a 0,40)	0,01 (-0,10 a 0,12)	0,10 (0,04 a 0,17)	0,08 (-0,01 a 0,17)	0,12 (0,03 a 0,21)
	Sin diabetes/ glucemia en ayunas	0,20 (-0,77 a 1,17)	0,93 (-0,38 a 2,25)	-0,64 (-1,42 a 0,14)	0,06 (-0,16 a 0,29)	0,37 (0,02 a 0,72)	-0,26 (-0,45 a -0,08)				0,10 (0,04 a 0,15)	0,10 (0,02 a 0,18)	0,09 (0,01 a 0,18)
	Sin dieta saludable										-0,01 (-0,08 a 0,05)	-0,03 (-0,12 a 0,05)	0,01 (-0,08 a 0,10)

La tabla muestra la diferencia media ajustada entre las escalas de riesgo cardiovascular del quintil 5 frente al quintil 1 de la ingesta de polifenoles. Los datos expresan coeficientes beta e intervalos de confianza del 95%. Los resultados de los modelos de regresión lineal multivariable están ajustados por centro de preselección, grupo de intervención y grupo.

y Framingham-REGICOR y una relación directa en la escala LS7. Con respecto a la ingesta de otros polifenoles, también se observó el mismo resultado para la ecuación SCORE. En varones, la ingesta total de polifenoles se relacionó directamente con las escalas Framingham-REGICOR y LS7. La ingesta de lignanos se relacionó directamente con SCORE y LS7; la ingesta de estilbenos, con SCORE y la ingesta de otros polifenoles, con LS7.

En la **tabla 4** se muestran los principales resultados derivados de los modelos de regresión lineal tras eliminar de cada escala 1 factor de riesgo por vez. En general, con las escalas de Framingham, Framingham-REGICOR y SCORE, las relaciones inversas se mantuvieron incluso si no se tenían en cuenta en las ecuaciones algunos factores de riesgo (en Framingham y Framingham-REGICOR, los flavonoides y los polifenoles totales; y en las 3, otros polifenoles). La relación directa se invirtió en las ecuaciones de Framingham y Framingham-REGICOR cuando la presión arterial se eliminó para los lignanos y en la de Framingham para los estilbenos cuando se eliminaron el colesterol, la presión arterial y la diabetes. La mejor salud cardiovascular (mayor puntuación en la escala LS7) se observó cuando la ingesta de todas las clases de polifenoles (salvo los ácidos fenólicos) era la más alta, independientemente de que se eliminaran características de la ecuación, excepto cuando se eliminó una dieta saludable.

DISCUSIÓN

En este estudio transversal, se evaluó la relación entre la ingesta de distintas clases de polifenoles y se estimó el riesgo cardiovascular con distintos instrumentos en la cohorte del ensayo PREDIMED-Plus.

Las pruebas previas, principalmente de estudios *in vivo* o *in vitro*, indican que la ingesta de polifenoles reduce las ECV probablemente por su efecto antiinflamatorio, ya que reducen la presión arterial, protegen las células pancreáticas, mejoran la resistencia de la insulina, inhiben la agregación plaquetaria, reducen las lipoproteínas de muy baja densidad y la concentración plasmática de triglicéridos, mejoran la homeostasis del óxido nítrico, se oponen a la aterogénesis y mejoran la aterosclerosis^{12,38}.

En algunos estudios previos se ha evaluado la relación de la dieta mediterránea³⁹ y otros hábitos alimentarios⁴⁰ con el riesgo cardiovascular, pero en ninguno se ha evaluado la relación entre la ingesta de polifenoles y el riesgo cardiovascular total determinado por las escalas de riesgo. Las observaciones previas fueron de la relación con cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, centrados principalmente en la familia de los flavonoides⁴¹ y en los componentes del síndrome metabólico⁴²⁻⁴⁴.

Los resultados coinciden con los ya publicados del ensayo PREDIMED-Plus^{9,10}, la ingesta de estilbenos y lignanos mostró una relación directa, mientras que la ingesta de flavonoides y otros polifenoles mostró una asociación inversa con la presión arterial sistólica y diastólica. Todas las clases de polifenoles se relacionaron directamente con el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. La relación directa entre los ácidos fenólicos y las escalas y su relación inversa con la LS7 también se observó en el estudio mencionado¹⁰, en el cual se observó una relación directa y significativa entre estos y la concentración plasmática de glucosa en ayunas; en otro estudio, se asoció con una mayor concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad⁴⁵. No obstante, en otro estudio se observó una relación inversa entre los ácidos fenólicos y la presión arterial, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como una relación independiente más fuerte con el síndrome metabólico⁴². La fuente principal de ácidos fenólicos en los participantes del estudio era el café¹⁰, y en algunos estudios se ha señalado una relación en J entre el café y el riesgo

cardiovascular^{45,46} que podría explicar en parte los resultados no concluyentes.

En el caso de otras ingestas de polifenoles, se observó una tendencia a un efecto protector contra el riesgo de ECV determinado por todas las escalas. Una de las fuentes principales de estos polifenoles eran las aceitunas y el aceite de oliva¹⁰, con beneficios para la salud principalmente atribuibles a su contenido en polifenoles, con mejoras en el lipidograma, la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, así como propiedades anti-ateroescleróticas y antitrombóticas^{47,48}.

En los análisis estratificados por sexo, se observó una tendencia protectora más fuerte en las mujeres (excepto por la familia de los ácidos fenólicos), y en la mayoría de los casos los resultados fueron estadísticamente significativos y contrarios a los de los varones. En general, los efectos de la dieta mediterránea son mayores en los varones que en las mujeres premenopáusicas cuando se tienen en cuenta los cambios cardiometabólicos⁴⁹, aunque en este ensayo las mujeres eran posmenopáusicas. No obstante, los resultados del presente estudio coinciden con los observados anteriormente en el ensayo¹⁰. En otro estudio también se observó que la ingesta de alimentos ricos en flavonoides se relacionaba inversamente con los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres premenopáusicas, pero no en los varones⁵⁰. Como en la publicación mencionada, los hábitos de los varones podrían haber cambiado por el diagnóstico de riesgo cardiovascular alto. De hecho, el riesgo de ECV determinado con cualquier escala fue mayor en los varones que en las mujeres, por lo que puede haberse producido una causalidad inversa.

Con respecto a las ecuaciones de riesgo, los resultados coincidieron con Framingham, Framingham-REGICOR y LS7. Con SCORE se ha observado una relación directa con la ingesta de todas las clases de polifenoles (salvo otros polifenoles en todos los participantes y los flavonoides y polifenoles totales en las mujeres).

Las diferencias entre las clases de polifenoles se evaluaron por un análisis de sensibilidad. La dieta saludable (cumplimiento de la dieta mediterránea) se eliminó de la escala LS7 para comprobar si la relación directa se debía a la correlación entre la dieta y los polifenoles. En muchos casos, la relación directa se mantuvo, aunque en otros (estilbenos, otros polifenoles, polifenoles totales) se invirtió. Esto indica que esta escala estaba en armonía con los resultados del resto de las escalas.

En el presente estudio, se observó una correlación significativa entre las 4 escalas, además de mostrar resultados parecidos cuando se relacionaban con la ingesta de polifenoles. Aunque no se han hallado estudios que compararan las escalas de este modo, en los que las compararon entre sí se observó variación. Las principales diferencias o limitaciones de estas ecuaciones son las variables incluidas y la edad para la que se diseñaron. Además, los riesgos determinados son distintos, ya que la de Framingham analiza el riesgo total de ECV, REGICOR analiza el riesgo coronario, SCORE analiza la mortalidad cardiovascular y LS7, la salud cardiovascular. También se han observado discrepancias en la detección de alto riesgo. En concreto, SCORE y Framingham clasifican a pacientes distintos como en alto riesgo⁵¹ y REGICOR clasifica en alto riesgo a menos individuos que SCORE⁵². En general, la mayoría de los instrumentos funcionan igual en cuanto a discriminación, pero la calibración puede variar mucho, dependiendo principalmente de la población a la que se aplique⁵³.

Fortalezas y limitaciones

El estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, y dado su diseño transversal, hay un problema para determinar la relación temporal entre una supuesta causa y un efecto. Por otra parte,

debido al protocolo del ensayo, toda la población del estudio está en alto riesgo cardiovascular. Además, el objetivo no es un evento, sino una estimación del riesgo cardiovascular, y las escalas tienen en cuenta factores que no están influidos por la ingesta de polifenoles (edad, sexo, tabaquismo) y otros que han mostrado beneficios (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, presión arterial). SCORE es la ecuación que incluye la mayoría de estos factores. Además, no se hizo ningún ajuste por estilo de vida u otros factores relacionados con la dieta para comparar los resultados de las ecuaciones con otros, aunque LS7 incluye actividad física y los resultados entre ellas fueron parecidos. Otra limitación es que la información comunicada por los participantes sobre la dieta podría haber originado errores en la clasificación. No obstante, la FFQ utilizada se había validado previamente en la población española adulta y se constató buenas reproducibilidad y validez²⁹. Por último, otros factores que afectan al contenido de polifenoles podrían ser una limitación: la estimación de su ingesta a través de la FFQ, las diferencias en su absorción y en su bioactividad⁵⁴, las sinergias con otros polifenoles, nutrientes o compuestos⁵⁵, factores relacionados con el estrés climático, la geografía y las condiciones de almacenamiento o pérdidas durante la cocción⁵⁶. Además, los polifenoles se consideraron en conjunto y no cada uno por separado, por lo que es posible que se omitieran asociaciones importantes de cada uno de los compuestos.

El estudio también tiene puntos fuertes importantes, como su diseño multicéntrico, el gran tamaño de la muestra y la gran calidad de la información detallada obtenida por entrevistadores cualificados. En segundo lugar, la base de datos de los polifenoles se creó con toda la información disponible sobre el contenido de polifenoles de Phenol Explorer, con una mezcla de datos extraídos de la cromatografía y datos de la cromatografía posterior a hidrólisis, y su ingesta se ajustó con el método de los residuos. Además, se utilizaron 4 escalas distintas para evaluar el riesgo cardiovascular, ya que la ECV es una enfermedad multifactorial, y se hallaron resultados parecidos entre las escalas. La fortaleza de estas observaciones se reforzó con los resultados obtenidos del análisis de sensibilidad. Otro punto fuerte es el análisis estratificado por sexo, que permitió detectar diferencias con respecto al análisis global. Por último, este es el primer estudio que evalúa la influencia de la ingesta de polifenoles en el riesgo cardiovascular determinado por estas 4 escalas de riesgo distintas. La falta de estudios epidemiológicos impidió comparar los resultados de este estudio con los de otros.

CONCLUSIONES

Este estudio muestra la relación entre las clases de polifenoles y el riesgo cardiovascular total, con una relación inversa entre la clase de otros polifenoles y en especial entre las mujeres. Los resultados fueron similares con las escalas de Framingham, Framingham-REGICOR y LS7 (tras eliminar la dieta). Con SCORE se obtuvieron resultados diferentes, pero los factores de predicción considerados en esta ecuación son pocos y no incluyen algunos importantes, como la diabetes o el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, y sí incluyen, en cambio, otras características con las que los polifenoles no están relacionados.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todos los voluntarios su participación y a los profesionales médicos su contribución al ensayo PREDIMED-Plus. CIBEROBN, CIBERESP y CIBERDEM son iniciativas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España.

FINANCIACIÓN

El ensayo PREDIMED-Plus fue financiado por el organismo público de investigación encargado de financiar y llevar a cabo la investigación biomédica del gobierno español, ISCIII, a través del Fondo de Investigación para la Salud (FIS), que es cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (5 proyectos coordinados del FIS dirigidos por J. Salas-Salvadó y J. Vidal, incluidos los siguientes: 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 y PI19/01332), la beca al Proyecto de Acción Especial titulado «Implementación y evaluación de una intervención intensiva sobre la actividad física Cohorte PREDIMED-Plus», de J. Salas-Salvadó, la beca del Consejo Europeo de Investigación (beca de investigación avanzada 2013–2018, 340918) a M.Á. Martínez-González, la beca Recercaixa a J. Salas-Salvadó (2013ACUP00194), CICYT [AGL2016-75329-R], una beca de la Generalitat Valenciana (APOSTD/2019/136 a RB) y la Generalitat de Catalunya (SGR-2019 a RE), becas de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013, PS0358/2016 y PI0137/2018), becas de la Generalitat Valenciana (PROMETEO/2017/017), una beca SEMERGEN, EU-COST Action CA16112, una beca de apoyo a grupos de investigadores n.º 35/2011 del gobierno de las Islas Baleares, becas de la Fundació Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IDISBA), becas del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (CIBEROBN CB06/03 y CB12/03) y de la Comisión Europea (EAT2BENI-CE_H2020_SFS2016). El Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España para el contrato de Formación de Profesorado Universitario (FPU17/06488 y FPU17/00785). Los patrocinadores de la financiación no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la obtención, el análisis o la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de publicar los resultados.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Idea: M. Rubín-García, F. Vitelli-Storelli, E. Toledo y V. Martín. Metodología: M. Rubín-García, F. Vitelli-Storelli, E. Toledo, S. Castro-Barquero, A. Tresserra-Rimbau y V. Martín-Sánchez. Análisis formal: M. Rubín-García, E. Toledo y V. Martín-Sánchez. Redacción y preparación del proyecto: M. Rubín-García. Revisión y edición: M. Rubín-García, F. Vitelli-Storelli, E. Toledo, S. Castro-Barquero, A. Tresserra-Rimbau, M.A. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, D. Corella, A. Hernáez, J.A. Martínez, A.M. Alonso-Gómez, J. Wärnberg, J. Vioque, D. Romaguera, J. López-Miranda, R. Estruch, M.R. Bernal-López, J. Lapetra, L. Serra-Majem, A. Bueno-Cavanillas, J.A. Tur, L. Álvarez-Álvarez, X. Pintó, J.J. Gaforio, P. Matía-Martín, J. Vidal, C. Vázquez, L. Daimiel, E. Ros, A. Gea, J.J. Manzanares, J.V. Sorlí, H. Schröder, I. Abete, L. Tojal-Sierra, E. Crespo-Oliva, A. González-Botella, E. Rayó, A. García-Rios, A.M. Gómez-Pérez, J.M. Santos-Lozano, R. Bartolomé-Resano, M.M. Murphy, C. Ortega-Azorin, C. Medrano, M.A. Zulet, C. Sorto-Sanchez, N. Babio, M. Fitó, R.M. Lamuela-Raventós y V. Martín-Sánchez; gestión del proyecto: E. Toledo, M.A. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, D. Corella, J.A. Martínez, A.M. Alonso-Gómez, J. Wärnberg, J. Vioque, D. Romaguera, J. López-Miranda, R. Estruch, M.R. Bernal-López, J. Lapetra, J.L. Serra-Majem, A. Bueno-Cavanillas, J.A. Tur, X. Pintó, J.J. Gaforio,

P. Matía-Martín, J. Josep Vidal, C. Vázquez, L. Daimiel, E. Ros, H. Schröder, N. Babio, M. Fitó, R.M. Lamuela-Raventós y V. Martín-Sánchez. Supervisión: F. Vitelli-Storelli, E. Toledo y V. Martín-Sánchez. Obtención de financiación: E. Toledo, M.A. Martínez-González, J. Salas-Salvadó, D. Corella, J.A. Martínez, A.M. Alonso-Gómez, J. Wärnberg, J. Vioque, D. Romaguera, J. López-Miranda, R. Estruch, M.R. Bernal-López, J. Lapetra, J.L. Serra-Majem, A. Bueno-Cavanillas, J.A. Tur, X. Pintó, J.J. Gaforio., P. Matía-Martín, J. Josep Vidal, C. Vázquez, L. Daimiel, E. Ros, H. Schröder, N. Babio, M. Fitó, R.M. Lamuela-Raventós y V. Martín-Sánchez. Todos los autores han leído y aceptado la versión del artículo publicada.

CONFLICTO DE INTERESES

R. Estruch comunica financiación de Cerveza y Salud, España, y de la Fundación Dieta Mediterránea, España; honorarios personales por conferencias de *Brewers of Europe*, Bélgica; Fundación Cerveza y Salud, España; Pernaud-Ricard, México; Instituto Cervantes, Albuquerque, Estados Unidos; Instituto Cervantes, Milán, Italia; Instituto Cervantes, Tokio, Japón; Lilly España y Wine and Culinary International Forum, España; apoyo no económico para organizar un Congreso Nacional sobre Nutrición y ensayos de alimentación con productos de Laboratories Grand Fountain y de Laboratorios Uriach, España.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se ha observado que los polifenoles reducen los factores de riesgo cardiovascular, pero las pruebas siguen siendo demasiado escasas para respaldar una recomendación a favor de la ingesta diaria de polifenoles para prevenir la enfermedad cardiovascular.
- Hasta ahora, no hay ningún estudio que relacione la ingesta de polifenoles con las escalas de riesgo cardiovascular utilizadas en el presente estudio.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio que evalúa la relación entre la ingesta de distintas clases de polifenoles y el riesgo cardiovascular determinado mediante 4 escalas de riesgo distintas.
- Los resultados obtenidos permitieron comparar estas 4 ecuaciones entre sí.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.024>.

BIBLIOGRAFÍA

1. The World Health Organization. Cardiovascular Diseases. The World Health Organization; Geneva, Switzerland. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. 2016. Consultado 20 Sep 2020.
2. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-1788.
3. Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018;13:143-163.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139-e596.
5. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*. 2006;9:105-110.
6. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED. *Nutr Diabetes*. 2018;8:13.
7. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 2014;12:77.
8. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:639-647.
9. Tresserra-Rimbau A, Castro-Barquero S, Vitelli-Storelli F, et al. Associations between Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes in a Cross-Sectional Analysis of the PREDIMED-Plus Trial: Role of Body Mass Index and Sex. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8:537.
10. Castro-Barquero S, Tresserra-Rimbau A, Vitelli-Storelli F, et al. Dietary Polyphenol Intake is Associated with HDL-Cholesterol and A Better Profile of other Components of the Metabolic Syndrome: A PREDIMED-Plus Sub-Study. *Nutrients*. 2020;12:689.
11. Bullón-Vela V, Abate I, Zulet MA, et al. Urinary Resveratrol Metabolites Output: Differential Associations with Cardiometabolic Markers and Liver Enzymes in House-Dwelling Subjects Featuring Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2020;25:4340.
12. Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG, et al. Polyphenols: Potential Use in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des*. 2018;24:239-258.
13. Rubín-García M, Vitelli-Storelli F, Molina AJ, et al. Association between Polyphenol Intake and Gastric Cancer Risk by Anatomic and Histologic Subtypes: MCC-Spain. *Nutrients*. 2020;12:3281.
14. Vitelli Storelli F, Molina AJ, Zamora-Ros R, et al. Flavonoids and the Risk of Gastric Cancer: An Exploratory Case-Control Study in the MCC-Spain Study. *Nutrients*. 2019;11:967.
15. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2:270-278.
16. Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventós RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol*. 2018;156:186-195.
17. Medina-Remón A, Tresserra-Rimbau A, Pons A, et al. Effects of total dietary polyphenols on plasma nitric oxide and blood pressure in a high cardiovascular risk cohort The PREDIMED randomized trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:60-67.
18. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD006887.
19. D'Agostino Sr RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-753.
20. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-638.
21. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
22. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121:586-613.
23. Damen JA, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;16:35312416.
24. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. PREDIMED-Plus Study Investigators Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol*. 2019;48:387-388.
25. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019;42:777-788.
26. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, et al. Effect of a Nutritional and Behavioral Intervention on Energy-Reduced Mediterranean Diet Adherence Among Patients With Metabolic Syndrome: Interim Analysis of the PREDIMED-Plus Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 019;322:1486-1499.
27. PREDIMED-Plus Website. Disponible en: <http://www.predimedplus.com>. Consultado 26 Sep 2020.
28. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. 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*. 2009;120:1640-1645.
29. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, et al. Validation of the regicor short physical activity questionnaire for the adult population. *PLoS ONE*. 2017;12:e0168148.
30. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, et al. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the nurses' health study and the health professionals' follow-up study. *Public Health Nutr*. 2005;8:920-927.
31. Álvarez-Álvarez I, Martínez-González MA, Sánchez-Tainta A, et al. Adherence to an Energy-restricted Mediterranean Diet Score and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the PREDIMED-Plus: A Cross-sectional Study. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:925-934.

32. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103:1808–1816.
33. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22:512–519.
34. De la Fuente-Arrillaga C, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, et al. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13:1364–1372.
35. Neveu V, Perez-Jimenez J, Vos F, et al. Phenol Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)*. 2010. <http://dx.doi.org/10.1093/database/bap024>.
36. Balentine DA, Dwyer JT, Erdman JW, et al. Recommendations on reporting requirements for flavonoids in research. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1113–1125.
37. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4 Suppl):1220S–1228S.
38. Santos CN, Gomes A, Oudot C, et al. Pure Polyphenols Applications for Cardiac Health and Disease. *Curr Pharm Des*. 2018;24:2137–2156.
39. Bédard A, Dodin S, Corneau L, et al. Impact of the traditional Mediterranean diet on the Framingham risk score and the metabolic syndrome according to sex. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12:95–101.
40. Shahavandi M, Amini MR, Shahinfar H, et al. Major dietary patterns and predicted cardiovascular disease risk in an Iranian adult population. *Nutr Health*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1177/0260106020952591>.
41. do Rosario VA, Schoenaker DAJM, Kent K, Weston-Green K, Charlton K. Association between flavonoid intake and risk of hypertension in two cohorts of Australian women: a longitudinal study. *Eur J Nutr*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02424-9>.
42. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, et al. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *Eur J Nutr*. 2017;56:1409–1420.
43. Vetrani C, Vitale M, Bozzetto L, et al. Association between different dietary polyphenol subclasses and the improvement in cardiometabolic risk factors: evidence from a randomized controlled clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018;55:149–153.
44. Sohrab G, Hosseinpour-Niazi S, Hejazi J, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols and metabolic syndrome among Iranian adults. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64:661–667.
45. Wisnuwardani RW, De Henauw S, Forsner M, et al. Polyphenol intake and metabolic syndrome risk in European adolescents: the HELENA study. *Eur J Nutr*. 2020;59:801–812.
46. Miranda AM, Steluti J, Fisberg RM, et al. Association between Coffee Consumption and Its Polyphenols with Cardiovascular Risk Factors: A Population-Based Study. *Nutrients*. 2017;9:276.
47. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*. 2019;11:2833.
48. Mehmood A, Usman M, Patil P, Zhao L, Wang C. A review on management of cardiovascular diseases by olive polyphenols. *Food Sci Nutr*. 2020;8:4639–4655.
49. Franconi F, Campesi I, Romani A. Is Extra Virgin Olive Oil an Ally for Women's and Men's Cardiovascular Health? *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:6719301.
50. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, et al. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J Nutr*. 2004;134:923–926.
51. Baena Díez J, del Val García J, Salas Gaetgens L, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Publ*. 2005;79:453–464.
52. Buitrago F, Cañon-Barroso L, Diaz-Herrera N, et al. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:139–147.
53. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–1227.
54. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009;26:1001–1043.
55. Jacobs Jr DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1543S–1548S.
56. Diotallevi C, Fava F, Gobetti M, et al. Healthy dietary patterns to reduce obesity-related metabolic disease: polyphenol-microbiome interactions unifying health effects across geography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23:437–444.