

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Facultad de Medicina



**ESTUDIO PROSPECTIVO DE FACTORES DIETETICOS E
INCIDENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL EN LA COHORTE
SEGUIMIENTO UNIVERSIDAD DE NAVARRA.**

Álvaro Alonso Gutiérrez

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas, voluntarias anónimas, que han respondido al cuestionario y han hecho posible que esta memoria saliera adelante.

A la Universidad de Navarra por la oportunidad que me ha dado de formarme como médico e investigador.

Al Dr. Miguel Ángel Martínez-González por descubrirme el apasionante mundo de la epidemiología y la salud pública.

A todos los demás miembros del equipo investigador de la cohorte SUN y del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra, especialmente a Carmen de la Fuente por su paciencia infinita y su colaboración constante.

Mi profundo agradecimiento a mis compañeras y compañeros de los servicios de Medicina Preventiva y de Urgencias del Hospital Virgen del Camino.

Mi agradecimiento más especial a mis padres, a mis hermanas y hermanos.

A mi familia

INDICE

| | |
|---|----|
| ABREVIATURAS | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| 1. Epidemiología descriptiva: La hipertensión arterial como problema de salud pública | 9 |
| 2. Epidemiología analítica | 9 |
| 2.1. Factores de riesgo no modificables | 9 |
| 2.1.1. Edad | 9 |
| 2.1.2. Sexo | 11 |
| 2.1.3. Factores genéticos | 11 |
| 2.2. Factores de riesgo modificables no nutricionales | 11 |
| 2.2.1. Sobrepeso / obesidad | 11 |
| 2.2.2. Sedentarismo e inactividad física | 11 |
| 2.2.3. Factores socioeconómicos y psicológicos | 12 |
| 2.3. Factores de riesgo nutricionales | 13 |
| 2.3.1. Estudios epidemiológicos clásicos sobre nutrientes e hipertensión | 13 |
| 2.3.1.1. Sodio | 13 |
| 2.3.1.2. Alcohol | 14 |
| 2.3.1.3. Potasio, calcio y magnesio | 14 |
| 2.3.1.4. Proteínas | 15 |
| 2.3.1.5. Hidratos de carbono | 15 |
| 2.3.1.6. Grasas | 16 |
| 2.3.1.7. Fibra dietética | 17 |
| 2.3.1.8. Ácido fólico y otros micronutrientes | 18 |
| 2.3.2. Patrones dietéticos | 19 |
| 2.3.3. Grasa monoinsaturada y el papel del aceite de oliva | 23 |
| 2.3.4. Consumo de fruta y verdura | 24 |
| 2.3.5. Leche y productos lácteos | 24 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 26 |
| MÉTODOS | 30 |
| 1. La cohorte SUN | 31 |
| 2. Reclutamiento | 31 |

| | |
|---|----|
| 3. Seguimiento | 32 |
| 4. Cuestionario basal | 32 |
| 4.1. Variables sociodemográficas | 33 |
| 4.2. Actividad física y otras variables de estilo de vida | 33 |
| 4.3. Variables clínicas y antropométricas | 34 |
| 4.4. Evaluación dietética | 34 |
| 4.5. Valoración de la hipertensión arterial en el cuestionario basal | 35 |
| 5. Cuestionario de seguimiento: información sobre el desenlace | 35 |
| 6. Estudio de validación del diagnóstico de hipertensión arterial | 36 |
| 7. Criterios de inclusión y de exclusión | 37 |
| 8. Análisis estadístico | 37 |
| | |
| RESULTADOS | 41 |
| 1. Descripción de la cohorte al inicio del seguimiento | 42 |
| 2. Análisis de pérdidas durante el seguimiento | 43 |
| 3. Consumo de frutas y verduras, grasa monoinsaturada y riesgo de hipertensión | 44 |
| 4. Consumo de aceite de oliva e incidencia de hipertensión | 45 |
| 5. Consumo de productos lácteos e incidencia de hipertensión | 46 |
| 6. Proteína vegetal, fibra de cereales e incidencia de hipertensión | 47 |
| 7. Otros macronutrientes e incidencia de hipertensión | 49 |
| 8. Patrones dietéticos e incidencia de hipertensión arterial | 50 |
| | |
| DISCUSIÓN | 52 |
| 1. Limitaciones | 56 |
| 2. Fortalezas | 61 |
| 3. Implicaciones para la salud pública | 61 |
| | |
| CONCLUSIONES | 63 |
| | |
| REFERENCIAS | 65 |
| | |
| ANEXOS | |
| Anexo 1. Cuestionario basal de la cohorte SUN | 73 |
| Anexo 2. Cuestionario de seguimiento de la cohorte SUN | 74 |
| Anexo 3. Publicaciones | 75 |
| ▪ <i>Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological</i> | |

evidence and laboratory data. Enviado a publicar.

- *Validation of self-reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. Enviado a publicar.*
- *Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the SUN study. **British Journal of Nutrition** 2004;92:311-9.*
- *Olive Oil Consumption and Reduced Incidence of Hypertension: the SUN Study. **Lipids** 2004;39:1233-1238.*
- *Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the SUN Cohort. Enviado a publicar.*
- *Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. Enviado a publicar.*

Abreviaturas

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

CARDIA: *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*

CSFC: cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumos de alimentos

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DE: desviación estándar

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

HPFUS: *Health Professionals Follow-up Study*

HR: *hazard ratio*

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

IC: intervalo de confianza

MRFIT: *Multiple Risk Factor Intervention Trial*

NHS: *Nurses' Health Study*

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PDM: patrón dietético mediterráneo

PREDIMED: Ensayo de Prevención Cardiovascular con Dieta Mediterránea

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

Introducción

1. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA: LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Estimaciones recientes apuntan que más del 25% de la población mundial en el año 2000 se podría considerar hipertensa y que para el año 2025 la prevalencia mundial de hipertensión arterial (HTA) aumentará al 29%.¹ La presencia de niveles elevados de presión arterial (PA) se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importantes para la mortalidad total y ocupa el tercer lugar en el ranking de las causas de la carga de enfermedad en el mundo (valorada como años de vida ajustados por discapacidad).²

Según los criterios diagnósticos actuales,^{3, 4} se estima que cerca del 40% de la población adulta en Europa padece HTA.⁵ En España, la situación es similar, con una prevalencia estimada en torno al 40% en adultos⁶ y del 66% en mayores de 65 años.⁷ De ellos, aproximadamente el 60-65% saben que son hipertensos, entre el 75 y el 80% reciben tratamiento y sólo cerca del 20% del total de hipertensos tratados tienen cifras de PA controladas.⁶ Esta elevada prevalencia es responsable de una considerable proporción del total de muertes que se producen en nuestro país. Así, el 26% de las muertes totales, el 42% de las muertes por enfermedad coronaria y el 46% de las muertes por enfermedad cerebrovascular se pueden atribuir a cifras de PA por encima del límite 140/90 mmHg.⁸

No obstante, una PA más alta es un factor de riesgo cardiovascular también incluso cuando está dentro de los límites del rango considerado normal. Por ejemplo, en el *Framingham Heart Study*, aquellos individuos con PA sistólica (PAS) entre 130-139 mmHg y/o PA diastólica (PAD) entre 85-89 mmHg, y sin HTA, tenían un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellos con cifras de PA en el rango considerado como óptimo (PAS<120 y PAD<80).⁹ Esto, unido a la dificultad de conseguir un buen control de la HTA con el tratamiento farmacológico, subraya la necesidad de una aproximación preventiva al problema de la HTA.

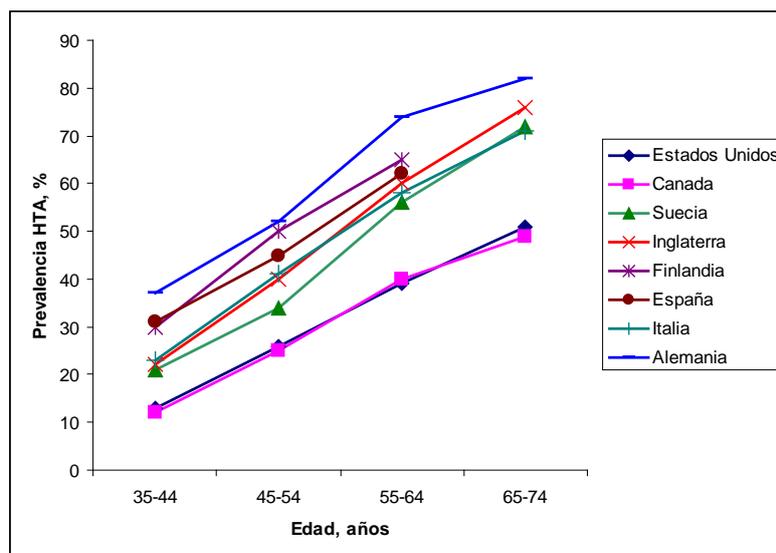
2. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

2.1. Factores de riesgo no modificables

2.1.1. *Edad*

La edad es posiblemente el factor que se asocia de manera más importante con la prevalencia e incidencia de HTA. En un análisis conjunto de estudios de prevalencia de HTA en Europa y Norteamérica, Wolf-Maier et al. encontraron un incremento constante de la prevalencia de HTA en los sucesivos grupos de edad (figura 1).⁵

Figura 1. Prevalencia de HTA en 6 países europeos y dos norteamericanos, combinando hombres y mujeres, según grupo de edad (adaptado de Wolf-Maier et al.)⁵



Respecto al aumento de la *incidencia* con la edad, no disponemos de datos en población española, debido a que no se han seguido prospectivamente a cohortes representativas de la población general. No obstante, es lógico pensar que el aumento de la prevalencia mostrado en la figura 1 refleja la creciente incidencia asociada a la edad. Sí que existe información sobre la incidencia de HTA en diferentes grupos de edad en las dos grandes cohortes nutricionales de la *Harvard School of Public Health*. Así, en el *Health Professionals Follow-up Study* (HPFUS), la incidencia de HTA era el doble en los individuos >70 años comparados con aquellos entre 40 y 45 años de edad.¹⁰ De manera similar, en el *Nurses' Health Study* (NHS) la tasa de incidencia en mujeres mayores de 60 años era 23,1 por 1.000 personas-año frente a 6,9 en aquellas entre 35 y 39 años.¹¹ No obstante, hay que tener en cuenta que estas cohortes no son representativas de la población general.

2.1.2. Sexo

En la mayoría de los estudios publicados, la prevalencia de HTA es ligeramente superior en hombres que en mujeres.⁵ Sin embargo, la información en cuanto a la incidencia, con mayor trascendencia en la investigación etiológica de la enfermedad, es más escasa. En general, el sexo parece modificar el efecto de la edad sobre la incidencia de HTA: en los varones existe un aumento constante de la incidencia de HTA a medida que aumenta la edad, mientras que en las mujeres, la incidencia se mantendría relativamente baja hasta la menopausia, alcanzando después cifras de incidencia similares a la de los varones.¹²

2.1.3. Factores genéticos

La etiopatogenia de la HTA tiene un importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos. Diversos estudios han mostrado un importante carácter hereditario para las cifras de PA, tanto en estudios de gemelos como en estudios familiares.^{13, 14}

2.2. Factores de riesgo modificables no nutricionales

2.2.1. *Sobrepeso / obesidad*

En diferentes poblaciones y de manera consistente, un mayor índice de masa corporal (IMC) se ha asociado a una mayor prevalencia de HTA en estudios transversales¹⁵⁻¹⁸ y a un mayor riesgo de desarrollar HTA en estudios de cohortes.^{10, 11, 19-23} Además, la reducción de peso se asocia a una mejoría en las cifras de PA.^{24, 25} El sobrepeso / obesidad puede aumentar el riesgo de desarrollar HTA a través de factores hemodinámicos o mediante factores hormonales, aumentando la resistencia insulínica.¹²

2.2.2. *Actividad física y comportamiento sedentario*

Un mayor nivel de actividad física se asocia de manera importante con una reducción del riesgo de HTA. En diversos estudios prospectivos, los individuos más activos tenían un menor riesgo de desarrollar HTA.^{19, 26-28} Un estudio reciente mostró que los individuos con un mayor gasto energético diario, valorado por calorimetría,

tenían menores cifras de PA.²⁹ Existen también ensayos clínicos que muestran reducciones significativas de la PA en los participantes aleatorizados a realizar mayor actividad física, tanto entre normotensos como hipertensos.³⁰ No está tan claro, sin embargo, el papel independiente que puede añadir un estilo de vida sedentario sobre el riesgo de HTA cuando ya se tiene en cuenta el nivel de actividad física que se practica en el tiempo libre.

La reducción del riesgo de HTA como consecuencia de un estilo de vida activo sería consecuencia de una disminución de la resistencia vascular sistémica como resultado del descenso en la actividad del sistema simpático, presencia de niveles reducidos de actividad de renina plasmática y catecolaminas, aumento de la excreción urinaria de sodio y aumento de la sensibilidad a la insulina.²⁸

2.2.3. Factores socioeconómicos y psicológicos

El nivel socioeconómico de una persona mantiene una poderosa asociación con su nivel global de salud en general y con su salud cardiovascular en particular. Esto puede explicarse por un lado porque un bajo nivel socioeconómico y educativo puede limitar su accesibilidad a la atención sanitaria y a los servicios preventivos y dificultar la adquisición de estilos de vida saludables. Por otro, existen numerosos estudios que sugieren que el nivel socioeconómico, tanto en la infancia como en la edad adulta, afecta a los principales factores de riesgo cardiovascular,^{31, 32} incluidos los hábitos alimentarios.^{33, 34}

Se han descrito también factores psicológicos que pueden incrementar el riesgo de sufrir HTA.³⁵ Por ejemplo, el estrés laboral se asoció con un mayor riesgo de HTA en el estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), una cohorte de adultos jóvenes en los EE.UU.³⁶ En esta misma cohorte, el nivel de impaciencia y de hostilidad se asociaron significativamente con el riesgo de desarrollar HTA. Sin embargo, no se encontró asociación entre el grado de competitividad, depresión o ansiedad y el riesgo de HTA.³⁷

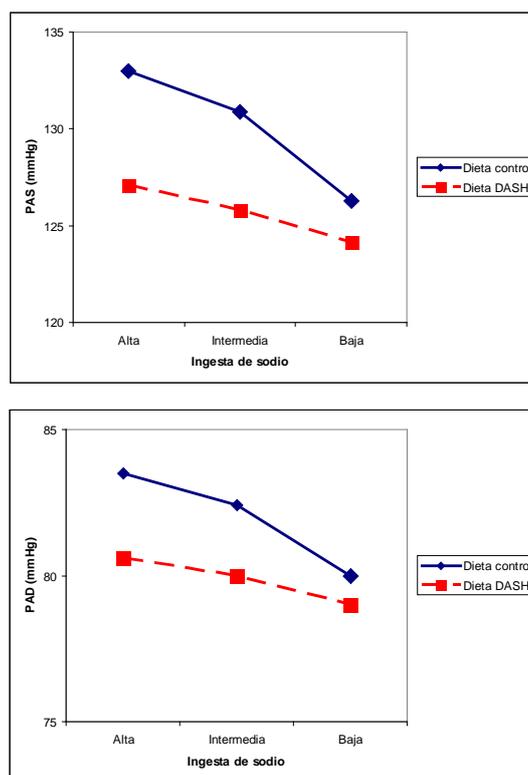
2.3. Factores de riesgo nutricionales

2.3.1. Estudios epidemiológicos clásicos sobre nutrientes e hipertensión

2.3.1.1. Sodio

Una mayor ingesta de sodio se ha asociado de manera consistente con un mayor riesgo de HTA a nivel poblacional.³⁸⁻⁴⁰ Además, estudios de intervención en los que se disminuía la ingesta de sodio conseguían importantes descensos en las cifras de PA (figura 2).⁴¹

Figura 2. Efecto sobre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) de la reducción del consumo de sodio y la dieta DASH (adaptado de Sacks et al).⁴¹



Sin embargo, existe una importante controversia en este campo, derivada principalmente de la falta de respuesta a la reducción de sodio entre algunos hipertensos, y a los potenciales efectos adversos de una reducción extrema del consumo de sodio.⁴²⁻⁴⁴ Más aun, la investigación epidemiológica para valorar la asociación entre la ingesta de sodio y la PA se ha visto obstaculizada por la complejidad de la valoración adecuada de esta exposición. En concreto, varios

estudios epidemiológicos no han encontrado ninguna asociación entre la ingesta de sodio y el riesgo de HTA o entre la ingesta de sodio y el cambio en los niveles de PA.^{10, 11} Aun así, dentro de las guías para la prevención primaria de la HTA se recomienda una disminución en la ingesta de sodio.²⁴

2.3.1.2. Alcohol

El consumo de alcohol, junto con el consumo de sodio, es el factor dietético asociado de manera más consistente con un mayor riesgo de HTA. Esta afirmación se fundamenta en resultados de estudios observacionales dirigidos a valorar la relación entre consumo de alcohol y HTA y en ensayos clínicos en los que se valoraban intervenciones consistentes en la reducción del consumo de alcohol.^{10, 11, 20, 45, 46} Sin embargo, resultados del NHS muestran que el consumo moderado de alcohol podría tener un efecto protector frente a la HTA en mujeres jóvenes.⁴⁷ Además, el consumo moderado de alcohol se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria.⁴⁸⁻⁵⁰ Sin embargo, no hay resultados de estudios prospectivos que estudien la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de HTA, y que se hayan realizado en países con un patrón dietético mediterráneo (PDM), caracterizado entre otras cosas por un consumo moderado de alcohol, cuya fuente fundamental es el vino tinto y que se consume, según un patrón regular, a diario con las comidas.

2.3.1.3. Potasio, calcio, magnesio

Ya se ha comentado que una ingesta elevada de sodio se asocia a cifras elevadas de PA. Otros iones presentes en la dieta también parecen estar implicados en el control de las cifras de PA. Numerosos estudios han evaluado la relación de la ingesta de potasio, calcio, o magnesio con el riesgo de HTA (o con los niveles de PA), tanto en estudios observacionales como en ensayos aleatorizados. Los resultados con respecto al potasio son los más consistentes, con una clara asociación inversa entre el consumo de potasio y los niveles de PA.^{46, 51, 52} De hecho, el incremento en la ingesta de potasio está incluido como una de las recomendaciones para la prevención primaria de la HTA.²⁴ Para el calcio y el magnesio, la evidencia es más inconsistente, ya que hay algunos estudios que encuentran asociaciones inversas con la PA^{20, 40, 51, 53, 54} y otros en los que no se aprecia una asociación clara entre estos iones y las cifras de PA o el riesgo de HTA.^{10, 45, 46}

2.3.1.4. Proteínas

Algunos estudios sugieren la existencia de una asociación inversa entre el consumo de proteínas, especialmente las de origen vegetal, y el riesgo de HTA. Sin embargo, muchos de los trabajos que han valorado esta posible asociación tenían un diseño transversal, no diferenciaban entre proteína de origen animal y de origen vegetal, o no ajustaban por potenciales factores de confusión.^{45, 55-59} Además, ninguno de los estudios prospectivos que han valorado este asunto se ha llevado a cabo fuera de los EE.UU. Los estudios experimentales que han evaluado el papel de la ingesta de proteínas en la PA tampoco han ofrecido resultados esclarecedores. Sus principales problemas ha sido el pequeño tamaño muestral, la ausencia de aleatorización y el no haberse diseñado específicamente para poner de manifiesto el posible efecto del consumo de proteínas sobre la PA.⁵⁵

Por todo esto, el comité encargado de redactar la guía para la prevención primaria de la HTA en los EE.UU. afirmó que el papel del consumo de proteínas en la prevención de este trastorno no está claro y debe ser estudiado más en profundidad.²⁴ Se hacen necesarios nuevos estudios prospectivos que valoren la asociación entre la ingesta de proteínas y la incidencia de HTA, ajustando de manera apropiada por potenciales factores de confusión dietéticos, y estudiando separadamente el papel que juega la proteína procedente de diferentes fuentes.

2.3.1.5. Hidratos de carbono

Tradicionalmente, se ha considerado que los hidratos de carbono son un alimento 'seguro' en la prevención de la enfermedad cardiovascular, y generalmente se han incluido en las recomendaciones para una dieta saludable.⁶⁰ Sin embargo, más recientemente se ha señalado que los efectos de los hidratos de carbono sobre la salud son complejos (ver más adelante). En concreto, con respecto a su posible relación con el riesgo de HTA, algunos estudios observacionales han encontrado que la ingesta de almidón se asociaba a un mayor riesgo de HTA.⁴⁶

Una característica importante de los hidratos de carbono que puede modificar su efecto sobre el riesgo cardiovascular es su índice glucémico. El índice glucémico representa una valoración del efecto producido por los hidratos de carbono contenidos en un alimento concreto sobre los niveles de glucosa plasmática y la respuesta insulínica. El índice glucémico de un alimento se calcula comparando el aumento de

glucemia producido por los hidratos de carbono provenientes de ese alimento con la respuesta producida por la misma cantidad de hidratos de carbono proveniente de una fuente estándar, normalmente pan blanco o glucosa pura. Un mayor índice glucémico se asocia a una mayor capacidad de inducir resistencia a la insulina. Para tener en cuenta también la cantidad de hidratos de carbono en el alimento, se utiliza la carga glucémica, definida como el producto entre el índice glucémico de un alimento y su contenido en hidratos de carbono.^{61, 62} Así, dietas con una elevada carga glucémica aumentan la resistencia insulínica y esto, a su vez, podría incrementar el riesgo de HTA.⁶³ En concreto, un reciente ensayo mostró que una dieta con una baja carga glucémica era mas efectiva que una dieta baja en grasa para mejorar las características del síndrome metabólico, incluidas las cifras de PA.⁶⁴

2.3.1.6. Grasas

El estudio de la asociación entre el consumo de los diversos tipos de grasas y el riesgo de HTA o las cifras de PA hasta ahora no ha proporcionado resultados definitivos. En general, se puede considerar que no existe asociación entre la ingesta total de grasa y los niveles de PA. Sin embargo, no esta totalmente claro si los diversos tipos de ácidos grasos por separado pueden tener algún efecto sobre la PA.⁶⁵

Algunos estudios observacionales sugieren una probable asociación directa entre la ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) y los niveles de PA. Por ejemplo, los investigadores del *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) encontraron que la ingesta de AGS se asociaba con el incremento en la PAD tras 6 años de seguimiento, aunque los autores no observaron una asociación significativa con las cifras de PAS.⁴⁶ Sin embargo, otras cohortes no han encontrado ninguna asociación entre la ingesta de AGS y el riesgo de HTA.^{10, 11, 20}

Asimismo, diversos trabajos sugieren que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) se asocia con los niveles de PA. Por ejemplo, en el MRFIT, el cociente AGPI/AGS se asociaba de manera inversa con el cambio en las cifras de PA. Al igual que con los AGS, estos resultados no se han reproducido de manera consistente en diferentes cohortes.^{10, 11, 45}

Por otro lado, los AGPI omega-3 de cadena larga (eicosapentanoico y docosahexaenoico) procedentes del pescado han mostrado un efecto protector para la enfermedad coronaria, especialmente reduciendo el riesgo de muerte súbita cardiaca.

⁶⁶ Uno de sus posibles mecanismos de actuación es a través de la reducción de las cifras de PA. Concretamente, algunos ensayos clínicos han mostrado un efecto beneficioso de estos ácidos grasos sobre las cifras de PA. ^{67, 68} Sin embargo, la evidencia epidemiológica asociando la ingesta de estos compuestos con la incidencia de HTA es escasa y no permite derivar conclusiones claras. ⁶⁹ En general, parece que las dosis que podrían tener un efecto apreciable sobre las cifras de PA en normotensos son muy altas y difícilmente alcanzables por medio de la dieta habitual. ^{24, 70, 71}

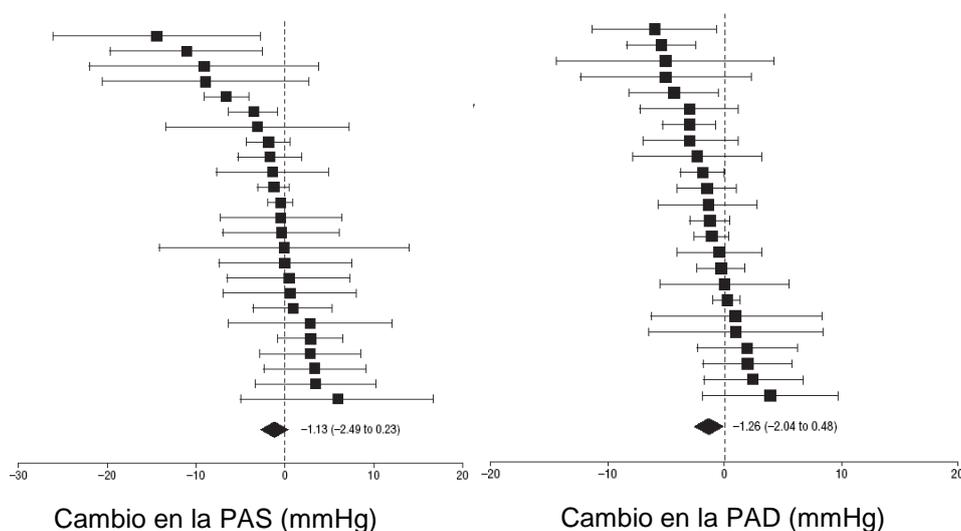
Dejamos para más adelante (apartado 2.3.3) la introducción a la posible relación entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y el aceite de oliva, y el riesgo de HTA.

2.3.1.7. Fibra dietética

Recientemente, dos metanálisis de ensayos aleatorizados han mostrado que la suplementación de la dieta con fibra, especialmente con fibra soluble, puede tener un pequeño efecto beneficioso sobre las cifras de PA, particularmente entre los individuos hipertensos y de mayor edad (figura 3). ^{72, 73} Pero los ensayos incluidos en ambos metanálisis valoran intervenciones breves (todos ellos menos de 6 meses).

Figura 3. Respuesta de la PA tras suplementación con fibra en un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Cada línea representa un estudio diferente. El efecto global y su intervalo de confianza al 95% se representan en la última línea del gráfico.

Adaptado de Streppel et al. ⁷²



Los resultados de algunos estudios de cohortes sugieren que la ingesta de fibra, especialmente cuando procede de cereales, puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria,⁷⁴⁻⁷⁷ de ictus^{78, 79} y de enfermedad arterial periférica.^{80, 81} Un posible mecanismo para explicar este efecto podría ser la reducción en las cifras de PA. Sin embargo, no hay muchos estudios prospectivos que hayan valorado el papel de la fibra dietética en el riesgo de HTA,^{10, 11, 38} y en ocasiones no diferencian entre los distintos tipos de fibra.⁵⁶ Finalmente, no hay estudios que hayan valorado esta hipótesis fuera de los EE.UU. Por tanto, con el fin de clarificar el efecto del consumo habitual de fibra dietética sobre el riesgo de HTA, se hace necesario realizar estudios prospectivos que estudien esta asociación con una adecuada valoración de la dieta habitual, distinguiendo los diversos tipos de fibra.

2.3.1.8. Acido fólico y otros micronutrientes

El ácido fólico podría tener un efecto beneficioso en las cifras de PA a través de un aumento de la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales,⁸² o a través de una reducción de los niveles de homocisteína plasmática, que puede causar daño endotelial por sí misma.⁸³ Dos pequeños ensayos clínicos han mostrado que la utilización de suplementos dietéticos de ácido fólico reduce los niveles de PA.^{84, 85} La evidencia proveniente de estudios observacionales es escasa. Solamente el NHS ha comunicado recientemente un menor riesgo de HTA en mujeres con una ingesta elevada de ácido fólico. Sin embargo, no hay datos que confirmen este hallazgo en otras poblaciones. Tampoco se ha estudiado esta asociación en varones.⁸⁶

Por otro lado, la ingesta de antioxidantes puede reducir la disfunción endotelial, uno de los mecanismos que pueden desembocar en el desarrollo de HTA. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que una mayor ingesta de antioxidantes puede asociarse a un menor riesgo de HTA.^{45, 87} Sin embargo, la mayoría de estos estudios tenían un diseño transversal. Además, existen ensayos clínicos que no han encontrado un efecto claro al suplementar la dieta con antioxidantes.⁸⁸ Por el momento no se puede decir que la posible relación inversa entre la ingesta de antioxidantes y el riesgo de HTA o los niveles de PA esté clara.⁸⁹

2.3.2. Patrones dietéticos

El análisis tradicional en epidemiología nutricional se ha dedicado a valorar la asociación entre el consumo de nutrientes o alimentos aislados y el riesgo de enfermedad. Sin embargo, esta aproximación tiene algunas limitaciones, como sugiere Hu:⁹⁰

- En primer lugar, las personas no consumen nutrientes aislados, sino alimentos, y estos alimentos se toman combinados unos con otros, lo cual probablemente produce interacciones entre los diferentes nutrientes.
- Existe una elevada correlación entre algunos nutrientes, haciendo que sea complicada la valoración de sus efectos por separado.
- El efecto de un único nutriente sobre el riesgo de enfermedad puede ser pequeño, y eso hace difícil que se pueda detectar esta asociación. Sin embargo, el efecto conjunto de varios nutrientes es más fácilmente detectable.
- Cuando se están valorando relaciones entre múltiples nutrientes y una enfermedad, es posible que se encuentren asociaciones estadísticamente significativas puramente por azar, debido al conocido efecto de las comparaciones múltiples.⁹¹
- La ingesta de algunos nutrientes puede ir asociada a una mayor adhesión a un determinado patrón dietético. Por tanto, el hecho de seguir el patrón podría actuar como un factor de confusión en la relación entre el nutriente y la enfermedad de interés.

Además de las razones mencionadas por Hu habría que añadir que valorar empíricamente los patrones aporta un conocimiento que epidemiológicamente reviste un interés intrínseco y es que se valoran como exposición los hábitos alimentarios combinados que realmente sigue la población de estudio, ya que los métodos empleados (análisis factorial, análisis de clusters) permiten identificar las combinaciones de consumo de alimentos que mejor explican la variabilidad en la población de estudio.

Como consecuencia de todas estas ventajas, cada vez existe un mayor interés en el estudio de patrones dietéticos, y en cómo esos patrones se asocian con la aparición de enfermedades.⁹² El estudio de patrones dietéticos intenta valorar la dieta en su conjunto, identificando cuales son los conjuntos de alimentos que se consumen agrupadamente. Esta aproximación se ha utilizado con éxito en el estudio de la

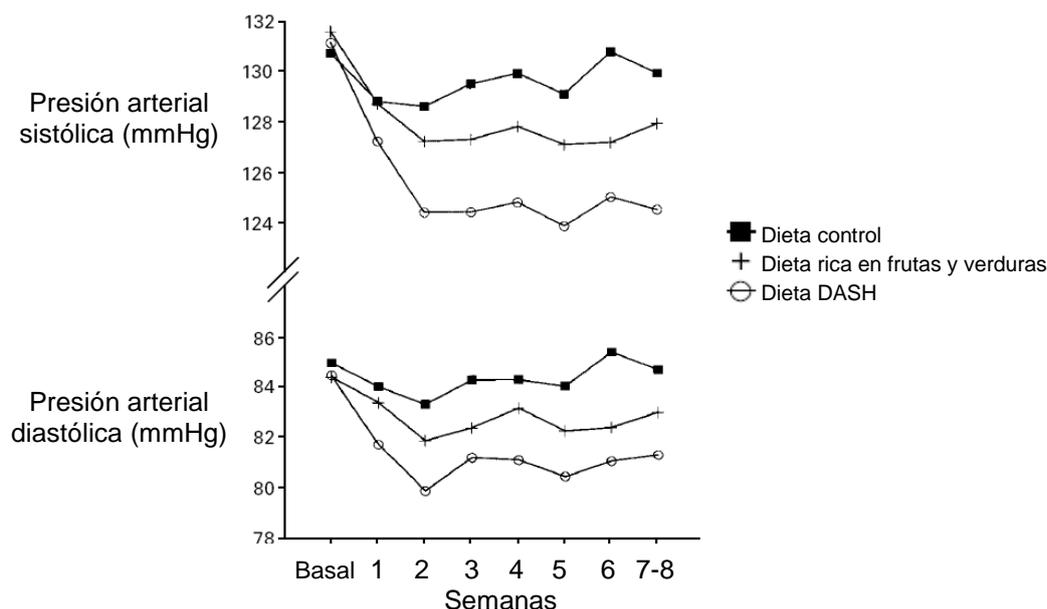
enfermedad coronaria,⁹³⁻⁹⁵ los accidentes cerebrovasculares,⁹⁶ el cáncer colorrectal,^{97, 98} y la diabetes,^{99, 100} entre otras enfermedades.

Existen diversos estudios que han valorado la asociación entre diversos patrones dietéticos y los niveles de PA o el riesgo de HTA. La mayoría de ellos se han realizado en los EE.UU. o en el norte de Europa,^{41, 101-105} pero recientemente han aparecido resultados provenientes de poblaciones mediterráneas (Grecia e Italia).¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Así, varios estudios transversales han realizado un análisis de patrones dietéticos y prevalencia de HTA o cifras de PA. Por ejemplo, en el *Zutphen Elderly Study*, en una población de 518 varones mayores de 70 años, un patrón caracterizado por un elevado consumo de alcohol se asociaba a una mayor prevalencia de HTA comparado con otros patrones.¹⁰² Un análisis transversal de la cohorte de Malmö para valoración de dieta y cáncer no encontró ningún patrón asociado a una medición aislada de la PA.¹⁰¹ El estudio MORGEN mostró que un patrón con un consumo elevado de verduras, ensaladas, arroz, pollo, pescado y vino se asociaba a niveles menores de PA, mientras que aquellos que seguían un patrón bajo en frutas, tenían cifras más elevadas de PA.¹⁰³

Menos información hay de estudios epidemiológicos prospectivos. Únicamente el estudio EPIC-Postdam ha valorado prospectivamente la asociación entre patrones dietéticos e HTA. Este estudio mostró una asociación inversa aunque débil entre un patrón dietético definido a priori, basado en la dieta DASH (ver a continuación), rico en frutas, verduras, lácteos desnatados y bajo en grasas totales y AGS, y el riesgo de HTA en mujeres.¹⁰⁴

Sin embargo, el estudio que ha supuesto un verdadero hito en el discernimiento de la asociación entre patrones dietéticos y la PA es el ensayo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), y su continuación, el ensayo DASH-Sodium. En el ensayo DASH, 453 individuos fueron aleatorizados a una de tres posibles dietas durante 8 semanas: una dieta control, una dieta rica en frutas y verduras, o una dieta de 'combinación', rica en frutas, verduras, y en lácteos desnatados, y con un bajo contenido en grasa total y AGS. La dieta de 'combinación', denominada posteriormente dieta DASH, redujo las cifras de PAS y PAD en 5,5 y 3,0 mmHg respectivamente. Este efecto fue mayor que el observado únicamente en la dieta rica en frutas y verduras (figura 4).¹⁰⁵

Figura 4. Presión arterial sistólica y diastólica medias inicial y durante el seguimiento, según dieta, en los participantes del ensayo DASH. Adaptado de Appel et al.¹⁰⁵



El ensayo DASH-Sodium, con un diseño similar, mostró que el efecto de la dieta DASH y la reducción en la ingesta de sodio tenían un efecto aditivo, como se ha explicado en el apartado 2.3.3.1 (figura 2).⁴¹ Sin embargo, el único estudio que ha evaluado simultáneamente el efecto sobre la PA de la dieta DASH y otras recomendaciones de estilo de vida dirigidas a disminuir la PA (el ensayo PREMIER¹¹⁰) no demostró que la dieta DASH produjera un beneficio adicional sobre las otras intervenciones no dietéticas (reducción de peso, incremento de la actividad física, reducción en el consumo de sodio y alcohol), hallazgo que subraya la necesidad de profundizar en el papel *independiente* que puede jugar la dieta para prevenir la HTA.

Los estudios referidos hasta ahora se han realizado en países con tradiciones dietéticas muy diferentes a la propia de los países de la cuenca mediterránea. En esta región, la dieta se caracteriza por un elevado consumo de fruta, verduras, cereales, aceite de oliva como la principal fuente de lípidos en la dieta, un consumo moderado de alcohol, principalmente con las comidas (y sobre todo procedente de vino), y una ingesta relativamente baja de carne, productos cárnicos, y productos lácteos. En algunos países, como España, esto se acompaña de un elevado consumo de pescado. Algunos estudios epidemiológicos realizados en Grecia, Italia o España han mostrado que la dieta mediterránea puede ser una opción ideal para la prevención cardiovascular.^{95,111,112} Asimismo, la dieta mediterránea ha mostrado eficacia en la

reducción de la mortalidad cardiovascular¹¹³ y en la incidencia de la enfermedad coronaria.⁹⁵ Un posible mecanismo a través del cual la dieta mediterránea podría ejercer este efecto protector es la reducción de la PA. En concreto, como se ha explicado previamente, algunos componentes de la dieta mediterránea se han asociado aisladamente a un menor riesgo de HTA.

En el estudio *Risk Factors and Life Expectancy*, llevado a cabo en Italia, una puntuación alta en lo que sus autores denominaron el índice de pirámide de alimentos se asoció con niveles elevados de PA en hombres pero no en mujeres.¹⁰⁶ Lamentablemente, los autores no ajustaron por IMC, uno de los principales factores de riesgo para la incidencia de HTA. Además, el índice de pirámide no incluía el consumo de frutas y verduras, y –a nuestro juicio– no reflejaba claramente el concepto de dieta mediterránea.^{112, 114}

El estudio Attica es una encuesta transversal de la población general en la provincia de Attica, Grecia. Los investigadores del Attica encontraron que los participantes con mayor adherencia a un PDM tenían menor prevalencia de HTA, y, entre quienes eran ya hipertensos, un mejor control de su HTA. Sin embargo, quedan dudas respecto a la definición utilizada para valorar la adherencia al PDM.¹⁰⁷

Más recientemente, un análisis transversal de la cohorte *European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition* (EPIC)-Grecia mostró que los individuos con una mayor puntuación en una escala de 10 puntos de adherencia al PDM tenían menores niveles de PAS y PAD, después de ajustar por potenciales factores de confusión.¹⁰⁸ En la construcción de esta escala de adherencia al PDM, los autores tuvieron en cuenta los siguientes elementos: verduras, frutas, legumbres, cereales, pescado, alcohol, la razón AGMI/AGS ponderados favorablemente, y el consumo de carne (o productos cárnicos) y lácteos ponderados negativamente. El consumo de aceite de oliva no se incluía directamente en esta escala de puntuación, pero se asoció de manera independiente e inversa con las cifras de PA, incluso tras ajustar por otros alimentos. El consumo de alcohol se ponderaba positivamente si se correspondía con niveles considerados moderados. Las ventajas de este estudio son su gran tamaño muestral (algo más de 20.000 hombres y mujeres, entre 20 y 86 años de edad), y que a todos ellos se les realizaron dos mediciones de la PA y una buena valoración dietética. Su principal limitación es el diseño transversal.

Por último, existe un ensayo clínico realizado en 180 pacientes afectados de síndrome metabólico que ha mostrado que una dieta similar al PDM puede ser efectiva en el tratamiento de las manifestaciones de este trastorno, incluyendo la PA elevada.¹⁰⁹ En este estudio, tras dos años de intervención, los individuos que recibieron la dieta mediterránea (con un mayor consumo de frutas, verduras, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva) experimentaron una reducción significativa en los niveles de PAS y PAD cuando se comparaban con el grupo control (una dieta 'prudente': 50-60% de hidratos de carbono, 15-20% de proteínas, <30% de grasa). La reducción en las cifras de PA se acompañó de una mejoría de la función endotelial, disminución de la resistencia insulínica y reducción en las concentraciones séricas de proteína C reactiva.

Sin embargo, no existen estudios prospectivos realizados en población sana que hayan mostrado un efecto beneficioso del PDM en la prevención de la HTA.

2.3.3. Grasa monoinsaturada y el papel del aceite de oliva

En los primeros estudios epidemiológicos que valoraron la relación entre el consumo de AGMI y el riesgo de HTA, se observó que este tipo de grasa no se asociaba con la PA^{10, 11, 20, 46} o que tenía un efecto deletéreo.⁴⁵ Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo principalmente en los EE.UU., donde la principal fuente de AGMI son los productos cárnicos. Más recientemente, algunos estudios transversales llevados a cabo en países mediterráneos sugieren que el consumo de AGMI procedentes del aceite de oliva puede tener un efecto beneficioso sobre la PA.^{108, 115} Una mención especial merece un ensayo clínico de diseño cruzado realizado en pacientes hipertensos en Italia.¹¹⁶ En este estudio, 23 hipertensos en tratamiento farmacológico fueron asignados de manera aleatoria a recibir una dieta rica en AGMI o AGPI durante 6 meses, recibiendo posteriormente la otra intervención. La principal fuente de AGMI fue aceite de oliva y de AGPI fue aceite de girasol. Las necesidades de medicación antihipertensiva se redujeron significativamente durante el periodo en el que recibieron la dieta rica en AGMI en comparación con la dieta rica en AGPI (-48% frente a -4%).

No obstante, no existen estudios prospectivos que hayan evaluado la asociación entre el consumo de aceite de oliva y el riesgo de HTA en una población no hipertensa. La discusión de la evidencia epidemiológica sobre este tema y los posibles

mecanismos fisiopatológicos que explicarían esta asociación han sido objeto de uno de los trabajos de investigación que forman parte de esta memoria de tesis doctoral.^a

2.3.4. Consumo de frutas y verduras

Tradicionalmente, el consumo de frutas y verduras se ha incluido en las recomendaciones para la prevención de enfermedades cardiovasculares.^{24, 60} La relación entre el consumo de frutas y verduras y los niveles de PA parece clara, existiendo resultados de estudios de cohortes y ensayos aleatorizados que apoyan esta idea.^{11, 105, 117, 118} Pero la mayor parte de estos estudios se han realizado en los EE.UU. o en el norte de Europa. Los países mediterráneos, con un característico elevado consumo de frutas y verduras, y, por tanto, con una mayor variabilidad interindividual en el consumo, son un lugar ideal para valorar esta hipótesis en otra población diferente a la americana o nordeuropea. Una cohorte prospectiva en esta población puede contribuir a definir con más exactitud esta asociación, ayudando a la identificación de posibles interacciones con otros nutrientes y de los grupos poblacionales más beneficiados.

2.3.5. Leche y productos lácteos

Algunos estudios sugieren que el consumo de productos lácteos, independientemente de su contenido en calcio, puede reducir el riesgo de HTA. Por un lado, existen estudios transversales que indican que los individuos con mayor consumo de lácteos tienen menores niveles de PA.^{54, 108} Además, existen dos estudios prospectivos que han valorado la relación entre el consumo de lácteos y el riesgo de HTA. El estudio CARDIA, llevado a cabo en más de 3.000 jóvenes estadounidenses (menores de 30 años en el reclutamiento), mostró que el consumo de productos lácteos, tanto enteros como desnatados, disminuía el riesgo de síndrome metabólico y el de cada uno de sus componentes, incluida la HTA. Pero esta asociación sólo era evidente en sujetos obesos o con sobrepeso.¹¹⁹ En el *Framingham Children's Study*, el consumo de dos o más raciones de productos

^a Alonso A, Ruiz-Gutiérrez V, Martínez-González MA. *Monoinsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological evidence and laboratory data*. Enviado a publicar. Se puede encontrar en el anexo 3, primer artículo.

lácteos al día durante los años preescolares se asociaba a un menor incremento de PAS durante la infancia. Sin embargo, la asociación con la PAD no era tan clara.¹²⁰

Uno de los componentes de la dieta DASH, mencionada anteriormente, son los productos lácteos desnatados.¹⁰⁵ Sin embargo, el ensayo DASH no estaba diseñado específicamente para valorar el efecto de cada uno de los componentes de la dieta experimental. En la actualidad no hay estudios epidemiológicos que hayan valorado la asociación entre el consumo de lácteos, especialmente lácteos desnatados, y el riesgo de HTA en una población mayor de 40 años de edad. Por lo tanto, se hacen necesarios estudios prospectivos que evalúen esta asociación para definir con mayor rigor la relación entre el consumo de lácteos y el riesgo de HTA, diferenciando claramente la asociación entre lácteos enteros y desnatados.

Hipótesis y objetivos

HIPÓTESIS

Una vez completada la revisión bibliográfica anteriormente presentada, nos propusimos valorar las siguientes hipótesis en nuestro trabajo de investigación:

1. Resulta verosímil pensar que debido a su alto contenido en potasio, antioxidantes y fibra, un consumo abundante de frutas y verduras como es típico de la dieta mediterránea pueda estar asociado con unos niveles inferiores de presión arterial y un menor riesgo de desarrollar HTA. De verificarse esta hipótesis en una población mediterránea, se contaría con evidencias que avalarían que un elemento importante de nuestra cultura puede ser promovido como medida efectiva para la prevención de la HTA.
2. Asimismo, por diversas razones mencionadas en la introducción y en la publicación de revisión sobre este tema, fundamentalmente por su alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados y por su abundante presencia de polifenoles con capacidad antioxidante y beneficiosa sobre el endotelio, puede esperarse que un consumo elevado de aceite de oliva disminuya el riesgo de desarrollar HTA.
3. Tras los buenos resultados que tuvo el ensayo DASH, que utilizó una dieta rica en productos lácteos desnatados y logró una reducción de la PA y de la incidencia de HTA tras un breve seguimiento, también resulta verosímil la hipótesis de que el consumo de productos lácteos, especialmente aquellos con un bajo contenido en grasa, se asociará con un menor riesgo de desarrollar HTA.
4. Aunque existen dudas respecto al papel de la ingesta de proteína en cuanto al riesgo de HTA, los motivos mencionados en la introducción y la correlación de la proteína animal con otros nutrientes de efectos menos favorables presentes en alimentos de origen animal, hacen pensar que, entre las diversas fuentes dietéticas de proteínas, posiblemente la proteína de origen vegetal tenga un mayor efecto protector.
5. Otra de nuestras principales hipótesis es que uno de los mecanismos fundamentales por los cuales la dieta mediterránea puede prevenir la HTA es el debido a su alto contenido en fibra dietética.

6. Como hipótesis global, se desea valorar si la adherencia a un patrón dietético mediterráneo reducirá el riesgo de desarrollar HTA con independencia de otros factores de estilo de vida. Este patrón se caracteriza por un elevado consumo de frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, pescado, fibra, consumo moderado de alcohol, bajo consumo de carne y productos cárnicos y un bajo índice glucémico. Sumando la evidencia procedente de experimentos de laboratorio junto con los estudios epidemiológicos que han analizado cada uno de estos elementos, es de esperar que una mayor adhesión al concepto tradicional de dieta mediterránea se traduzca en una reducción del riesgo de desarrollar HTA.

OBJETIVO GENERAL

1. Valorar prospectivamente el efecto de los hábitos dietéticos sobre la incidencia de HTA en una población mediterránea.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar el efecto del consumo de los diferentes componentes de la dieta mediterránea sobre la incidencia de HTA, con particular énfasis sobre el consumo de aceite de oliva, el consumo de frutas y verduras, la ingesta de proteínas de origen vegetal y de fibra.
2. Estimar el efecto del consumo de leche y productos lácteos sobre el riesgo de HTA, distinguiendo entre productos enteros y desnatados.
3. Valorar las asociaciones observadas según sexo, grupo de edad e índice de masa corporal.

Métodos

1. LA COHORTE SUN

Este estudio forma parte del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). El proyecto SUN es una cohorte de graduados universitarios diseñada para establecer la asociación entre dieta y la ocurrencia de enfermedades y condiciones crónicas incluida la HTA. Fue diseñado en colaboración con la Harvard School of Public Health, usando una metodología similar a la de las grandes cohortes americanas como el NHS o el HPFUS.^{121, 122}

2. RECLUTAMIENTO

Antes de comenzar el reclutamiento de los participantes, se realizó un estudio piloto para valorar la viabilidad de la cohorte. En este estudio piloto se comprobó que existía suficiente variabilidad en el consumo de los alimentos más representativos de la dieta mediterránea, confirmando que esta población ofrecería un rango de exposiciones suficiente como para detectar posibles asociaciones dieta-enfermedad.

¹²³

El reclutamiento de los participantes se ha realizado en diversos colectivos:

- Agrupación de graduados de la Universidad de Navarra (*Alumni Navarrenses*).
- Colegio de Enfermería de Navarra.
- Miembros con título universitario de la aseguradora sanitaria de la Clínica Universitaria (Asistencia Clínica Universitaria de Navarra (ACUNSA)).
- Alumnos de la Universidad de Navarra.
- Padres de alumnos de la Universidad de Navarra con título universitario.
- Miembros de otros colegios profesionales de diversas provincias españolas.

A los miembros de estos colectivos se les envió una carta de invitación, desarrollando brevemente los objetivos del estudio, lo que supondría su participación y la colaboración que se les exigiría a lo largo del tiempo. Junto con la carta de invitación, se proporcionaba el cuestionario basal de la cohorte y un sobre de respuesta a franquear en destino.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica de la Universidad de Navarra. Se consideró que la respuesta al cuestionario equivalía al consentimiento informado de los individuos a participar en el estudio.

3. SEGUIMIENTO

Con el objeto de facilitar el seguimiento de los participantes de la cohorte, a todos ellos se les pedía que proporcionaran dos direcciones de correo (personal y una dirección alternativa, como la del trabajo o la de una segunda vivienda) y el nombre y datos de contacto de un familiar o amigo del participante.

El seguimiento de los participantes se está realizando mediante cuestionarios enviados por correo cada dos años. Para maximizar la retención de los participantes en la cohorte se están llevando a cabo hasta seis envíos a los individuos que no responden, el último de ellos por correo certificado. Asimismo, se están utilizando otros medios para contactar con los participantes perdidos: búsquedas en Internet (Páginas Blancas) o contacto a través de *Alumni Navarrenses*.

En los años que no se envía cuestionario de seguimiento, a todos los participantes de la cohorte SUN se les manda una carta recordatorio, con noticias sobre el estudio y recordándoles la necesidad de actualizar sus datos en el caso de que hayan cambiado de domicilio.

A fecha de diciembre de 2004, el proyecto SUN incorporaba 17.170 participantes.

4. CUESTIONARIO BASAL

Una vez que se recibe un cuestionario basal en el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra, éste se procesa de manera estandarizada. En primer lugar, los datos 'administrativos' (nombre, direcciones) del participante se introducen en una base de datos (base de datos administrativa). A continuación, se lleva a cabo la codificación del cuestionario para algunas variables. Posteriormente, se realiza la lectura óptica del mismo, pasando esa información a una base de datos en formato SPSS.

En el cuestionario basal se pueden distinguir diversos apartados. Un ejemplar del mismo se puede consultar en el Anexo 1.

4.1. Variables sociodemográficas

El cuestionario recoge información sobre fecha de nacimiento, sexo, nivel máximo de estudios alcanzado, carrera universitaria cursada, estado civil, situación laboral, número de hijos, número de personas con las que vive el individuo.

4.2. Actividad física y otras variables de estilo de vida

Para la valoración de la actividad física se ha realizado una adaptación del cuestionario empleado en el NHS y el HPFUS.^{124, 125} En la versión en castellano utilizada en el estudio SUN, indagamos sobre la participación en 17 actividades deportivas diferentes y el tiempo semanal dedicado a cada una de ellas (10 categorías: desde nunca a más de 11 horas a la semana), con otra pregunta sobre el número de meses al año que se dedica a cada actividad. Para cuantificar el volumen de actividad física durante el tiempo libre, se asignaron equivalentes metabólicos (METs) a cada actividad. Los METs representan la cantidad de energía empleada por el organismo durante la realización de una actividad física respecto a la empleada estando sentado y en reposo.¹²⁶ Para estimar la cantidad total de actividad física en una semana (METs-horas) se multiplicó el número de horas semanales dedicadas a una determinada actividad por la asignación de equivalentes metabólicos específica de esa actividad.¹²⁷ Por último, sumando los METs-horas correspondientes a todas las actividades durante una semana se obtuvo la cantidad total de METs-horas/semana de cada participante en el estudio. Se ha comprobado que esta medida se correlaciona adecuadamente con el gasto energético medido de forma objetiva con un acelerómetro triaxial ($r=0,51$; $p<0,001$).¹²⁸

Otras variables de estilo de vida que se recogían en el cuestionario eran: hábito tabáquico, exposición pasiva al tabaco, consumo de alcohol, conducción bajo los efectos del alcohol, uso de cinturón de seguridad y/o casco, número de kilómetros conducidos anualmente en moto y/o coche, y uso de cremas fotoprotectoras.

4.3. Variables clínicas y antropométricas

El cuestionario incluía preguntas sobre la presencia de un diagnóstico médico de diversas manifestaciones de enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, entre otras patologías. Asimismo, se recogía información sobre los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, HTA, cáncer, diabetes y obesidad.

La información sobre peso y talla era auto-declarada. En un estudio realizado en todos los participantes del estudio SUN que habían sido pesados y tallados en un plazo no superior a 3 meses tras responder al cuestionario en la Clínica Universitaria (n=70), se observó una correlación muy alta entre el peso referido en el cuestionario y el peso medido ($r=0,99$; 95% IC: 0,98-0,99), con un error relativo menor del 1,5%.

4.4. Evaluación dietética

La dieta se valoró utilizando un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CSFC) previamente validado en España por Martín-Moreno et al.¹²⁹ En el estudio de validación de este cuestionario, comparando la ingesta de nutrientes según el cuestionario y según tres registros de 4 días cada uno, separados 3 meses entre sí, se observaron unos coeficientes de correlación atenuados entre un mínimo de 0,45 para la vitamina A y un máximo de 0,90 para el consumo de alcohol. En relación con el grado más grosero de mala clasificación, únicamente el 3% de los individuos clasificados en el quintil más alto o más bajo según el registro de alimentos tenían asignado el quintil más bajo o más alto según el CSFC. Este CSFC ya ha sido utilizado previamente por el departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra en otros trabajos, incluyendo un estudio de casos y controles para evaluar factores dietéticos asociados con la incidencia de un primer infarto de miocardio.^{50, 95, 130-133}

Al cuestionario original de Martín-Moreno se le han añadido pequeñas modificaciones para adaptarlo a los objetivos específicos. La versión empleada cubre 136 ítems e incluye preguntas abiertas para suplementos de vitaminas y/o minerales y otros alimentos no especificados en el cuestionario junto con otra nueva sección sobre patrones de consumo típicos de la dieta mediterránea y algunas cuestiones

sobre actitudes y prácticas frente a los alimentos y la salud. Además, se incluye una pregunta específica indagando sobre la adherencia a dietas especiales.¹²¹

Para cada uno de los alimentos incluidos en el cuestionario se especifica un tamaño de la ración y se ofrece la posibilidad de elegir entre 9 posibles frecuencias de consumo de ese alimento (desde 'nunca o casi nunca' hasta 'más de seis veces al día'). Este tipo de cuestionarios ofrecen una buena aproximación a la dieta actual y reciente del individuo.

4.5. Valoración de la hipertensión arterial en el cuestionario basal

El cuestionario basal incluye una pregunta en la que se pide al individuo que comunique si ha recibido alguna vez un diagnóstico médico de HTA. Además, se recoge información sobre la utilización actual de diversos tipos de medicamentos, incluyendo los principales grupos de antihipertensivos (diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, otros antihipertensivos). Por último, se pregunta al individuo si se ha medido la PA en los dos últimos años. En caso afirmativo, se le pide que indique sus cifras de PAS y PAD actuales, especificando que deben ser cifras de los últimos dos años. El participante puede elegir entre 9 posibles categorías (100, 101-110, 111-120, 121-130, 131-140, 141-150, 151-160, 161-175, > 175 mmHg para la PAS, y ≤ 60, 61-70, 71-80, 81-90, 91-100, 101-110, 111-120, 121-130, >130 mmHg para la PAD).

Se definió como paciente hipertenso en el cuestionario basal aquel que refería un diagnóstico médico de HTA, aquel con cifras de PA autorreferidas $\geq 140/90$ mmHg o aquel que refería estar utilizando medicación antihipertensiva.

5. CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO: INFORMACIÓN SOBRE EL DESENLACE

El cuestionario de seguimiento (Anexo 2) recoge información sobre nuevos diagnósticos de enfermedades y sobre otros sucesos relacionados con la salud. Asimismo, indaga sobre el peso actual del individuo, cambios en la dieta y en algunos otros estilos de vida.

En relación con la HTA, se pregunta si desde que el paciente contestó el anterior cuestionario ha recibido un diagnóstico médico de HTA (PAS >135 y/o PAD >85 mmHg). En caso de que haya sido diagnosticado, se le pide el mes y el año del diagnóstico.

Para la presente memoria, se definió como caso incidente de HTA aquellos individuos que referían un diagnóstico médico de HTA en el cuestionario de seguimiento pero que no eran hipertensos según la información proporcionada en el cuestionario basal.

6. ESTUDIO DE VALIDACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existen numerosos trabajos que han valorado la validez del diagnóstico auto-referido de HTA en estudios epidemiológicos. Estos estudios de validación se han realizado en diversas poblaciones, considerando diversos criterios como 'patrón oro': revisión de historias clínicas o medición directa de la PA. En general, todos ellos han demostrado una buena validez del diagnóstico auto-referido cuando la referencia eran informes médicos, y menor validez cuando el patrón de referencia era la medición directa de la PA.^{10, 134-142}

No obstante, para comprobar que en la población del proyecto SUN el diagnóstico auto-referido de HTA era suficientemente válido, se realizó un estudio de validación dirigido a confirmar esta hipótesis. Este estudio es parte de los trabajos de investigación que componen esta memoria de tesis doctoral.^b Brevemente, a una muestra aleatoria de 79 participantes del estudio SUN que referían un diagnóstico de HTA en alguno de los dos cuestionarios (basal o seguimiento) y a 48 participantes que no referían este diagnóstico, todos ellos residentes en el área metropolitana de Pamplona (códigos postales comenzando por 310), se les realizaron dos mediciones de la PA y una entrevista por un médico. El 82% de los diagnósticos auto-referidos de HTA se confirmaron de esta manera, y el 85% de los que referían no tener HTA presentaban niveles de PA en rangos considerados normales. La proporción de normotensos confirmados era del 98% cuando el límite de HTA se situaba en 160/95 en lugar de en 140/90.

^b Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. *Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain*. Enviado a publicar. Se puede consultar en Anexo 3, segundo artículo.

7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Se incluyeron inicialmente los individuos que contestaron el cuestionario basal entre diciembre de 1999 y enero de 2002 (9.907 participantes), y que respondieron el cuestionario de seguimiento antes del 25 de julio de 2004 (8.646 participantes).

Se excluyeron del seguimiento aquellos individuos que referían ser hipertensos en el cuestionario basal, según se ha definido en el apartado 4.5 de esta sección de métodos, aquellos que referían un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer, aquellos con ingestas calóricas extremas (menos de 400 kcal/día o más de 3.500 kcal/día en mujeres, y menos de 600 kcal/día o más de 4.200 kcal/día para varones), y aquellos con valores perdidos para alguna de las variables consideradas en el análisis.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En todos los análisis las variables no dietéticas se consideraron de la siguiente manera:

- Edad: se consideró como variable continua.
- Sexo: variable categórica dicotómica.
- IMC: se consideró en todos los modelos estadísticos como una variable continua, introduciendo un término lineal y un término cuadrático.
- Actividad física: se consideró como una variable categórica, con 4 categorías (no actividad física en el tiempo libre como categoría de referencia, terciles de actividad física entre los que referían ser físicamente activos).
- Hipercolesterolemia: se consideró como una variable dicotómica.
- Tabaquismo: nunca fumador, exfumador, fumador actual.

Las variables dietéticas se ajustaron por energía según el método de los residuales propuesto por Willett.¹⁴³ Para ajustar por ingesta energética total mediante este método se ejecuta un modelo de regresión lineal donde el alimento o nutriente específico por el que se va a ajustar constituye la variable dependiente y las calorías totales de la dieta son la variable independiente. Posteriormente, se suman los

residuales obtenidos a la media de ingesta del nutriente o alimento. Este nueva variable será la que se utilice en todos los análisis. El ajuste por energía total es necesario por dos motivos:

- El ejercicio físico puede actuar como factor de confusión, ya que a medida que se realiza más ejercicio físico aumenta el consumo energético total y el consumo de cada nutriente individual. Y, a su vez, el ejercicio físico se relaciona con el desenlace de estudio (la HTA en este caso).
- Este método permite corregir por la infradeclaración o supradeclaración de consumo de alimentos de un individuo.

En esta cohorte, se ejecutaron modelos de regresión distintos para hombres y mujeres. Una vez que se realizó el ajuste por energía, el consumo de cada alimento o nutriente se categorizó en quintiles.

Uno de los objetivos del estudio era valorar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de HTA. Para ello, se definió la adherencia al patrón de dieta mediterránea (PDM) de dos maneras. Por un lado se calculó un *score* de dieta mediterránea utilizando la definición de Martínez-González et al.⁹⁵ Para construir este *score* se consideró el consumo de los siguientes alimentos y nutrientes: frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, pescado, fibra, alcohol, carne/productos cárnicos y carga glucémica. El *score* se calculó sumando para cada individuo el quintil de consumo de los alimentos que se consideran positivamente asociados con la dieta mediterránea (frutas, verduras, legumbres, aceite de oliva, pescado, fibra y alcohol), mientras que los alimentos asociados negativamente a la dieta mediterránea (carne/productos cárnicos, carga glucémica) se ponderaron de manera inversa (con una puntuación de 5 para aquellos en el quintil 1, de 4 para aquellos en el quintil 2, y así sucesivamente). Por tanto, este *score* podía tomar valores desde 10, representando una adherencia mínima a la dieta mediterránea, hasta 50, representando la máxima adherencia a la dieta mediterránea.

El método alternativo utilizado para definir la adherencia a un PDM es el utilizado por los investigadores del estudio EPIC-Grecia.¹⁰⁸ En este caso, se valoró positivamente el consumo de frutas, verduras, legumbres, cereales, pescado, ratio AGMI/AGS y el consumo moderado de alcohol, mientras que el consumo de carne y productos cárnicos, y el consumo de lácteos se ponderaron negativamente. Para cada alimento se utilizó la mediana de consumo específica por sexo como punto de corte, otorgando una puntuación de 1 para aquellos que tenían una ingesta por encima de la mediana de los alimentos asociados a la dieta mediterránea, o por debajo de la

mediana en los alimentos inversamente asociados con la dieta mediterránea. Se otorgaba una puntuación de 0 en caso contrario. Así, este *score* tenía un rango de 0 a 9, representando un valor de 0 la mínima adherencia al PDM y, un valor de 9 la máxima adherencia.

Finalmente, se estudió la asociación entre la adherencia a un patrón similar al utilizado en el estudio DASH y el riesgo de HTA.^{41, 105} Esta aproximación ha sido utilizada previamente por Schulze et al. en el estudio EPIC-Postdam.¹⁰⁴ En este caso, únicamente se tuvo en cuenta el consumo de productos lácteos desnatados, frutas, verduras y de AGS. El cálculo de este *score* se realizó sumando los quintiles de consumo de productos lácteos desnatados, frutas, verduras, y los quintiles ponderados inversamente (al igual que en el primer patrón) de AGS. El rango de este *score* era de 4 a 20, con puntuaciones altas representando mayor adherencia al patrón DASH.

Para cada uno de los participantes se calculó el tiempo de seguimiento desde la fecha de recepción del cuestionario de seguimiento hasta el diagnóstico de HTA o la fecha de recepción del cuestionario de seguimiento a los dos años.

Se calcularon *hazard ratios* (HR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95% para los quintiles de consumo de cada alimento o cada nutriente utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox. Para todas las variables independientes consideradas, el modelo inicial se ajustaba por edad y sexo. En un segundo modelo (Multivariable 1 en las tablas presentadas en la sección de resultados) se ajustaba adicionalmente por el IMC, la actividad física, tabaquismo, hipercolesterolemia, la ingesta de sodio y de alcohol y, la energía total de la dieta. Finalmente, un segundo modelo multivariable (Multivariable 2 en las tablas de la sección de resultados) ajustaba por diversos nutrientes o alimentos que se han asociado en diversas poblaciones con el riesgo de HTA (fruta, verduras, potasio, magnesio, fibra, AGMI, AGS, lácteos desnatados, cafeína). Se estudió la tendencia en la asociación entre el consumo de los nutrientes y alimentos de interés y el riesgo de HTA, otorgando a cada quintil la mediana correspondiente a ese quintil, y considerando esta variable como continua en los modelos de Cox. Con el fin de comprobar que se cumplía la asunción de riesgos proporcionales se ejecutó un modelo de regresión de Cox con variables dependientes del tiempo, definiendo dicha variable como un término multiplicativo entre el tiempo y la variable independiente de interés.

Para aquellos alimentos o nutrientes en los que se observó una asociación con el riesgo de HTA, se realizaron análisis estratificados por edad (<40, ≥ 40 años), sexo e IMC (<25, ≥ 25 kg/m²). La existencia de modificación del efecto se estudió comparando mediante el test de razón de verosimilitudes (*likelihood ratio test*) un modelo en el que se introducía un término multiplicativo entre el alimento o nutriente de interés y la variable de estratificación, y el modelo sin dicho término.

Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad repitiendo los cálculos incluyendo únicamente aquellos sujetos que referían haberse medido la PA en el periodo transcurrido entre que completaron ambos cuestionarios, o excluyendo los individuos hipercolesterolémicos a nivel basal.

Las afirmaciones sobre significación estadística se refieren al punto de corte convencional (y arbitrario) de 0,05. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS para Windows v.10 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE AL INICIO DEL SEGUIMIENTO

Desde diciembre de 1999 al 31 de enero de 2002 se habían reclutado 9.907 participantes en la cohorte SUN que completaron el cuestionario inicial (C_0). A fecha del 25 de julio de 2004, 8.646 de ellos (87.3%) habían respondido también el cuestionario de seguimiento a dos años (C_2).

De los 9.907 participantes, 813 se excluyeron del seguimiento por presentar enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer en C_0, 1.018 porque referían ingestas calóricas extremas, y 784 por presentar valores perdidos en alguna de las covariables consideradas como posibles factores de confusión (edad, sexo, IMC, actividad física, tabaquismo). Algunos participantes pertenecían a más de una de las categorías anteriores. Tras estas exclusiones, 6.686 participantes constituyeron la cohorte inicial (tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los 6.686 participantes del estudio SUN incluidos en el seguimiento

| | |
|------------------------------------|---------------|
| Edad, años | 35,4 (10,8) |
| Sexo, % mujeres | 61,5 |
| IMC, kg/m ² | 23,1 (3,3) |
| Actividad física, MET-horas/semana | 16,9 (21,3) |
| Hipercolesterolemia, % | 12,5 |
| Tabaquismo, % | |
| Nunca fumadores | 47,2 |
| Exfumadores | 24,6 |
| Fumadores actuales | 28,2 |
| Ingesta energética total, kcal/día | 2.397 (640) |
| Proteína, % energía | 18,0 (3,4) |
| Hidratos de carbono, % energía | 42,9 (7,4) |
| Grasa total, % energía | 37,3 (6,5) |
| AGS, % energía | 12,8 (3,2) |
| AGMI, % energía | 16,0 (3,7) |
| Ingesta de | |
| Alcohol, g/d | 6,2 (9,4) |
| Sodio, g/d | 3,5 (2,5) |
| Potasio, g/d | 4,7 (1,6) |
| Magnesio, mg/d | 409,7 (123,9) |
| Fibra, g/d | 26,7 (12,0) |
| Cafeína, mg/d | 45,5 (40,8) |
| Frutas, g/d | 322,8 (284,4) |
| Verduras, g/d | 509,3 (317,7) |
| Productos lácteos desnatados, g/d | 207,3 (247,9) |

Las cifras corresponden a media (desviación estándar (DE)), a menos que se indique lo contrario.

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados, AGS: ácidos grasos saturados, IMC: índice de masa corporal.

En general, se puede considerar que la población incluida en el seguimiento era moderadamente joven, físicamente activa, con una ingesta de grasa por encima de las recomendaciones dietéticas, aunque principalmente a expensas de un alto consumo de AGMI.

2. ANALISIS DE PÉRDIDAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

De los 6.686 individuos inicialmente considerados para el seguimiento, 5.880 (88%) contestaron el cuestionario de seguimiento en el periodo de estudio, acumulando en total 13.526 personas-año de seguimiento. La tabla 2 muestra las características de los individuos que respondieron el cuestionario enviado a los dos años del reclutamiento y de los perdidos en el seguimiento, de manera separada para hombres y para mujeres.

Tabla 2. Características basales de los participantes del estudio SUN perdidos en el seguimiento y retenidos en la cohorte.

| | Mujeres | | Hombres | |
|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Retenidas en la cohorte (n=3.604) | Perdidas en el seguimiento (n=510) | Retenidos en la cohorte (n=2.276) | Perdidos en el seguimiento (n=296) |
| Edad, años | 33,8 (9,8) | 31,1 (9,7) | 38,9 (11,5) | 36,0 (11,4) |
| IMC, kg/m ² | 21,8 (2,8) | 21,7 (3,1) | 25,1 (2,9) | 25,4 (3,2) |
| Actividad física, MET-horas/semana | 14,0 (17,0) | 15,7 (21,1) | 21,2 (25,3) | 21,8 (28,0) |
| Hipercolesterolemia, % | 9,9 | 6,5 | 17,5 | 15,2 |
| Tabaquismo, % | | | | |
| Nunca | 49,3 | 45,3 | 44,4 | 45,3 |
| Exfumador | 22,9 | 21,2 | 28,5 | 22,0 |
| Fumador actual | 27,8 | 33,5 | 27,1 | 32,8 |
| Ingesta energética total, kcal/día | 2.321 (573) | 2.273 (632) | 2.527 (704) | 2.529 (718) |
| Proteína, % energía | 18,2 (3,4) | 18,4 (3,9) | 17,6 (3,3) | 17,6 (3,2) |
| Hidratos de carbono, % energía | 43,0 (7,3) | 43,4 (7,4) | 42,9 (7,5) | 41,7 (7,2) |
| Grasa total, % energía | 37,7 (6,6) | 36,9 (6,8) | 36,7 (6,3) | 37,7 (6,4) |
| AGS, % energía | 12,8 (3,1) | 12,6 (3,3) | 12,9 (3,3) | 13,3 (3,2) |
| AGMI, % energía | 16,3 (3,9) | 15,6 (3,8) | 15,6 (3,4) | 15,9 (3,5) |
| Ingesta de | | | | |
| Alcohol, g/d | 3,8 (5,8) | 3,8 (5,3) | 9,9 (12,4) | 10,3 (13,3) |
| Sodio, g/d | 3,2 (2,5) | 3,1 (1,9) | 3,9 (2,6) | 3,9 (2,2) |
| Potasio, g/d | 4,7 (1,5) | 4,8 (1,7) | 4,6 (1,6) | 4,5 (1,5) |
| Magnesio, mg/d | 408,2 (118,8) | 409,6 (135,1) | 412,6 (128,6) | 405,5 (129,2) |
| Fibra, g/d | 27,3 (11,7) | 27,4 (13,0) | 25,9 (12,1) | 24,4 (11,2) |
| Cafeína, mg/d | 44,8 (39,3) | 47,1 (41,0) | 46,5 (43,2) | 44,5 (38,3) |
| Fruta, g/d | 343,1 (287,1) | 359,0 (306,6) | 290,9 (277,3) | 258,2 (228,0) |
| Verduras, g/d | 543,1 (316,5) | 551,4 (353,9) | 457,3 (306,5) | 426,3 (279,3) |
| Productos lácteos desnatados, g/d | 238,3 (254,4) | 263,0 (265,0) | 152,2 (222,3) | 158,3 (238,8) |

Los valores en la tabla corresponden a medias (DE) a menos que se indique lo contrario.
AGMI: ácidos grasos monoinsaturados, AGS: ácidos grasos saturados, IMC: índice de masa corporal.

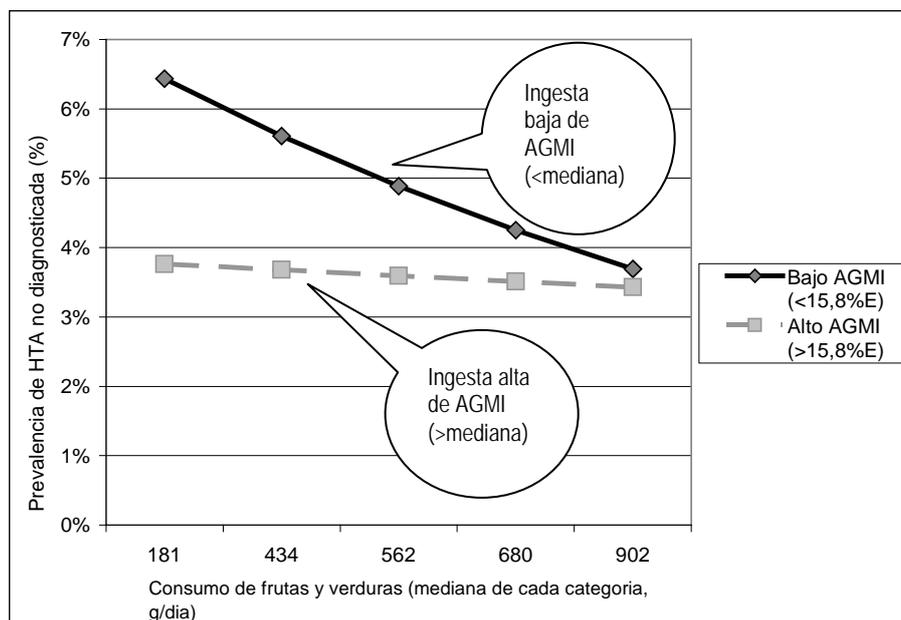
Como se puede observar, los perdidos en el seguimiento eran más jóvenes y fumaban más, pero no mostraban otras diferencias sustanciales con respecto a aquellos participantes que respondieron tanto a C_0 como a C_2.

3. CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS, GRASA MONOINSATURADA Y RIESGO DE HIPERTENSION ARTERIAL

El estudio de la asociación de la HTA con el consumo de frutas y verduras se valoró con datos del cuestionario basal, siguiendo un diseño transversal para comprobar si un bajo consumo de frutas y verduras se asociaba con la presencia de cifras elevadas de PA. Estos resultados han sido objeto de una publicación previa y se presentaron como parte del trabajo para optar a la suficiencia investigadora.^c Se observó que los participantes situados en el quintil superior de consumo de ambos grupos de alimentos tenían una reducción del 80% (IC 95% 40-90%) de la prevalencia de HTA no diagnosticada. Interesantemente, esta asociación era diferente ($p=0,06$ para el término de interacción) en función del consumo de AGMI (figura 5).

^c Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. *Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the SUN study. **British Journal of Nutrition** 2004;92:311-9.* Incluido en el Anexo 3, tercer artículo.

Figura 5. Probabilidad predicha (modelo logístico) de presentar HTA no diagnosticada según el consumo combinado de frutas y verduras estratificado por la mediana de ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI)



4. CONSUMO DE ACEITE DE OLIVA E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para el análisis de la relación entre consumo de aceite de oliva y riesgo de HTA realizado a finales de 2003, se contó con los datos debidamente procesados e informatizados de 5.573 participantes que habían completado C_0 y C_2. Entre ellos se observaron 161 casos incidentes de HTA. Este análisis mostró que el consumo de aceite de oliva se asociaba a un menor riesgo de HTA en varones pero no en mujeres (tabla 3). Estos resultados han sido objeto de una de las publicaciones que se incluyen en esta memoria.^d

^d Alonso A, Martínez-González MA. Olive Oil Consumption and Reduced Incidence of Hypertension: the SUN Study. *Lipids* 2004;39:1233-1238. Se adjunta en Anexo 3, cuarto artículo.

Tabla 3. OR (IC 95%) de HTA según el consumo de aceite de oliva

| Mujeres | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
|-----------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 9 | 8 | 12 | 15 | 15 | |
| Mediana consumo, g/d | 5,3 | 11,2 | 16,8 | 25,1 | 36,2 | |
| Participantes, N | 676 | 677 | 677 | 677 | 677 | |
| OR ajustadas por edad | 1 (ref.) | 0,8 (0,3-2,1) | 1,0 (0,4-2,5) | 1,5 (0,6-3,4) | 1,3 (0,5-2,9) | 0,27 |
| OR Multivariante* | 1 (ref.) | 0,7 (0,3-2,0) | 1,0 (0,4-2,5) | 1,1 (0,5-2,8) | 1,0 (0,4-2,4) | 0,74 |
| Hombres | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
| Casos de HTA | 23 | 18 | 29 | 15 | 17 | |
| Mediana consumo, g/d | 4,0 | 9,0 | 13,3 | 19,1 | 32,4 | |
| Participantes, N | 437 | 438 | 438 | 438 | 438 | |
| OR ajustadas por edad | 1 (ref.) | 0,7 (0,3-1,2) | 1,0 (0,6-1,8) | 0,5 (0,3-1,0) | 0,6 (0,3-1,1) | 0,05 |
| OR Multivariante* | 1 (ref.) | 0,6 (0,3-1,1) | 0,8 (0,4-1,4) | 0,3 (0,2-0,7) | 0,5 (0,2-0,9) | 0,02 |

* Ajustado por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio, ingesta energética total, e ingesta de calcio.

5. CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El consumo total de leche y productos lácteos no se asoció con el riesgo de HTA en la cohorte SUN. Al separar entre lácteos enteros y desnatados, no se observó una relación clara entre el consumo del primer grupo de alimentos con el riesgo de HTA, pero se comprobó que existía una importante asociación inversa entre el consumo de lácteos desnatados y la incidencia de HTA, con un 50% de reducción de riesgo en aquellos en la máxima categoría de consumo comparados con los que tenían un menor consumo (tabla 4). Estos resultados han sido objeto de una de las publicaciones que se incluyen en esta memoria.^e

^e Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez JA, Martínez-González MA. *Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the SUN Cohort*. Enviado a publicar. Se puede consultar en el Anexo 3, quinto artículo.

Tabla 4. HR (IC 95%) de HTA según el consumo de lácteos desnatados

| | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 40 | 45 | 35 | 39 | 21 | |
| Personas-año | 2735 | 2706 | 2723 | 2658 | 2704 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,9 (0,6-1,4) | 0,8 (0,5-1,3) | 1,0 (0,6-1,5) | 0,6 (0,3-0,9) | 0,03 |
| HR Multivariante 1* | 1 (ref.) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,7 (0,5-1,2) | 0,4 (0,3-0,8) | 0,009 |
| HR Multivariante 2** | 1 (ref.) | 0,8 (0,5-1,3) | 0,6 (0,4-1,1) | 0,8 (0,5-1,3) | 0,5 (0,3-0,8) | 0,02 |

* Ajustado por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio, ingesta energética total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

** Ajustado adicionalmente por consumo de frutas, verduras, fibra, cafeína, magnesio, potasio, AGMI y AGS

Estos resultados no se modificaban al ajustar por la ingesta de calcio, fósforo o vitamina D. Tampoco había cambios en la estimación del riesgo cuando solamente se incluyeron en el análisis los individuos que referían haberse medido la PA en el periodo entre el cuestionario basal y el de seguimiento, y cuando se excluyeron los participantes hipercolesterolémicos a nivel basal. Del mismo modo, los resultados no se modificaban cuando se tuvo en cuenta el cambio de peso entre ambos cuestionarios.

6. PROTEÍNA VEGETAL, FIBRA DE CEREALES E INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la cohorte SUN no se observó ninguna asociación entre la ingesta total de proteínas y el riesgo de HTA, pero cuando se estudiaron separadamente las proteínas de origen animal y de origen vegetal, se comprobó que existía una asociación inversa entre la ingesta de este segundo grupo y el riesgo de HTA (tabla 5). Esta asociación se hacía evidente, con diferencias estadísticamente significativas del quintil 5 frente al quintil 1, únicamente al tener en cuenta el consumo de otros alimentos y nutrientes.

Tabla 5. HR (IC 95%) de HTA según la ingesta de proteína de origen vegetal

| | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 34 | 25 | 40 | 35 | 46 | |
| Personas-año | 2.722 | 2.727 | 2.722 | 2.709 | 2.646 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,6 (0,4-1,0) | 1,0 (0,6-1,5) | 0,7 (0,4-1,2) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,46 |
| HR Multivariante 1* | 1 (ref.) | 0,6 (0,3-1,0) | 1,0 (0,6-1,5) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,57 |
| HR Multivariante 2** | 1 (ref.) | 0,5 (0,3-0,9) | 0,8 (0,5-1,4) | 0,5 (0,3-1,0) | 0,5 (0,2-0,9) | 0,06 |

* Ajustado por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio, ingesta energética total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

** Ajustado adicionalmente por consumo de frutas, verduras, fibra, cafeína, magnesio, potasio, lácteos desnatados, AGMI y AGS

Como se puede apreciar a través de los resultados mostrados en la tabla 5, la edad y el sexo están confundiendo la asociación de manera importante. En concreto, la HR cruda de HTA en el quinto quintil de ingesta de proteína de origen vegetal frente al primer quintil era de 1,4 (IC 95% 0,9 – 2,2). Sin embargo, la edad media en el quinto quintil era de 39 años frente a 33 en el quintil de menor ingesta, y la proporción de hombres también era mucho mayor en ese quintil (50% frente a 29% en el primer quintil).

La asociación inversa entre la ingesta de proteínas de origen vegetal era más importante en varones, individuos con sobrepeso / obesidad y en aquellos mayores de 40 años, aunque en ningún caso las interacciones eran estadísticamente significativas ($p=0,07$ para el sexo, $p=0,18$ para la edad y $p=0,24$ para el IMC).

De manera similar, la ingesta total de fibra con la dieta no se asociaba con el riesgo de HTA. Sin embargo, sí que se encontró una asociación inversa entre la ingesta de fibra procedente de cereales y el riesgo de HTA (tabla 6). No ocurría así con la fibra procedente de frutas o verduras.

Tabla 6. HR (IC 95%) de HTA según la ingesta de fibra procedente de cereales

| | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 36 | 32 | 38 | 42 | 32 | |
| Personas-año | 2.689 | 2.725 | 2.698 | 2.699 | 2.715 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,9 (0,5-1,4) | 0,9 (0,6-1,4) | 0,9 (0,6-1,4) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,19 |
| HR Multivariante 1* | 1 (ref.) | 0,9 (0,5-1,4) | 0,9 (0,5-1,4) | 0,9 (0,6-1,4) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,18 |
| HR Multivariante 2** | 1 (ref.) | 0,9 (0,5-1,4) | 0,8 (0,5-1,3) | 0,8 (0,5-1,4) | 0,6 (0,3-1,0) | 0,05 |

* Ajustado por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio, ingesta energética total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

** Ajustado adicionalmente por consumo de frutas, verduras, fibra, cafeína, magnesio, potasio, lácteos desnatados, AGMI y AGS.

Estos resultados no se modificaban sustancialmente cuando el análisis se ajustaba adicionalmente por el consumo de ácido fólico. La relación inversa entre la ingesta de proteínas de origen vegetal o de fibra procedente de cereales y el riesgo de HTA se mantenía también cuando sólo se incluían en el análisis aquellos participantes que referían haberse medido la PA en el periodo de seguimiento o cuando se excluían los que referían ser hipercolesterolémicos al inicio del estudio. Los resultados incluidos en este apartado han sido objeto de una de las publicaciones incluidas en esta memoria.^f

7. OTROS MACRONUTRIENTES E INCIDENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL

No se encontró ninguna asociación entre la ingesta de grasa total, AGS, AGPI totales, AGPI omega-3 procedentes de pescado, hidratos de carbono, ácido fólico, magnesio y cafeína, y el riesgo de HTA. Tampoco la carga glucémica en la dieta o el

^f Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martínez-González MA. *Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort*. Enviado a publicar. Se puede consultar en el Anexo 3, sexto artículo.

índice glucémico medio de los alimentos consumidos se asociaba a la aparición de HTA.

De todas las demás variables dietéticas evaluadas, únicamente la ingesta de potasio mostró una asociación inversa con la incidencia de HTA (tabla 7).

Tabla 7. HR (IC 95%) de HTA según la ingesta de potasio

| | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 | P de tendencia |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 38 | 29 | 31 | 47 | 35 | |
| Personas-año | 2.763,9 | 2.717,4 | 2.702,2 | 2.688,1 | 2.654,4 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,7 (0,4-1,2) | 0,7 (0,4-1,2) | 1,0 (0,6-1,5) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,51 |
| HR Multivariante 1 | 1 (ref.) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,7 (0,4-1,1) | 1,0 (0,6-1,5) | 0,6 (0,4-1,0) | 0,28 |
| HR Multivariante 2 | 1 (ref.) | 0,8 (0,4-1,5) | 0,7 (0,3-1,5) | 0,8 (0,4-1,9) | 0,4 (0,2-1,2) | 0,10 |

* Ajustado por edad, sexo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, ingesta de sodio, ingesta energética total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

** Ajustado adicionalmente por consumo de frutas, verduras, fibra, cafeína, magnesio, lácteos desnatados, AGMI y AGS.

8. PATRONES DIETÉTICOS E INCIDENCIA DE HIPERTENSION ARTERIAL

Se valoró la posible asociación entre la adherencia a un PDM definido según el *score* propuesto por Martínez-González et al.⁹⁵ y el riesgo de HTA, no observándose una asociación clara entre dicho *score* y la incidencia de HTA (tabla 8).

Tabla 8. HR (IC 95%) de HTA según la adherencia a un PDM según Martínez-González et al.⁹⁵

| Categorías de <i>score</i> PDM | <22 | 22-24 | 25-27 | 28-31 | >31 | P de tendencia |
|--------------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Casos de HTA | 38 | 33 | 27 | 46 | 36 | |
| Personas-año | 3.197,1 | 2.383,3 | 2.769,5 | 3.156,4 | 2.019,8 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 1,0 (0,6-1,7) | 0,7 (0,4-1,2) | 1,0 (0,6-1,5) | 1,0 (0,6-1,7) | 0,95 |
| HR Multivariante* | 1 (ref.) | 1,1 (0,6-1,7) | 0,7 (0,4-1,1) | 0,9 (0,6-1,4) | 1,0 (0,6-1,6) | 0,85 |

*Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de sodio, actividad física, energía total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

Del mismo modo, se estudió el riesgo de HTA según el *score* propuesto por los investigadores del estudio EPIC-Grecia.¹⁰⁸ No había una asociación clara entre el *score* y el riesgo de HTA (tabla 9).

Tabla 9. HR (IC 95%) de HTA según la adherencia a un PDM según los investigadores del estudio EPIC-Grecia¹⁰⁸

| Categorías de <i>score</i> EPIC-Grecia | 0-3 | 4-5 | 6-9 | P de tendencia |
|--|----------|---------------|---------------|-------------------|
| Casos de HTA | 58 | 67 | 55 | |
| Personas-año | 4.657,7 | 5.643,7 | 3.224,6 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,8 (0,5-1,1) | 0,8 (0,6-1,2) | 0,55 |
| HR Multivariante* | 1 (ref.) | 0,7 (0,5-1,1) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,46 |

*Ajustado por edad, sexo, IMC, consumo de sodio, actividad física, energía total, tabaquismo, hipercolesterolemia.

Por último, se valoró la asociación entre un patrón dietético similar al utilizado en el ensayo DASH, según ha sido utilizado por Schulze et al. en el estudio EPIC-Postdam.¹⁰⁴ En este caso, se observó un menor riesgo de HTA en las categorías superiores de adherencia a este patrón, pero la asociación no mostró significación estadística para ninguna de las categorías superiores, aunque el test de tendencia lineal del análisis multivariante era marginalmente significativo ($p=0,09$) (tabla 10).

Tabla 10. HR (IC 95%) de HTA según la adherencia a un PDM según Schulze et al.¹⁰⁴

| Categorías de <i>score</i> DASH | 4-9 | 10-11 | 12-15 | 16-20 | P de tendencia |
|---------------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| Casos de HTA | 53 | 31 | 60 | 36 | |
| Personas-año | 3.720,7 | 2.420,1 | 4.821,5 | 2.563,7 | |
| HR ajustadas por edad y sexo | 1 (ref.) | 0,8 (0,5-1,3) | 0,8 (0,5-1,1) | 0,9 (0,5-1,3) | 0,23 |
| HR Multivariante* | 1 (ref.) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,7 (0,5-1,0) | 0,8 (0,5-1,2) | 0,09 |

*Ajustado por edad, sexo, IMC, ingesta de sodio, actividad física, ingesta energética total, tabaquismo, hipercolesterolemia, ingesta de alcohol.

Discusión

Este trabajo se planteó con el objetivo de realizar por primera vez una valoración prospectiva de la asociación entre los hábitos alimentarios y el riesgo de desarrollar HTA en una población de un país mediterráneo.¹⁴⁴ La pertinencia del estudio ha quedado debidamente justificada en la introducción de esta memoria y en el artículo específico que hemos presentado en el anexo 3⁹ donde se detalla la importante carga de enfermedad asociada al grave y extenso problema de la HTA.

Hasta ese momento, los estudios de epidemiología nutricional que habían evaluado prospectivamente la relación de la dieta con el riesgo de desarrollar HTA o con los cambios en la PA a lo largo del tiempo se habían realizado en los EE.UU. o en el Norte de Europa, donde las tradiciones culinarias y los patrones dietéticos difieren de manera considerable con los observados en las regiones mediterráneas del sur de Europa.^{10, 11, 45, 46, 51, 53, 54, 87, 103, 104, 119, 120, 145}

Debe tenerse en cuenta que un ensayo publicado mientras se realizaba el presente trabajo ha encontrado que la asignación aleatorizada a un patrón de dieta mediterránea en un grupo de pacientes con síndrome metabólico se asociaba a reducciones significativas al cabo de dos años en la PA respecto al grupo control tanto para la PAS (-4 vs. -1 mmHg, $p=0,01$) como para la PAD (-3 vs. -1 mmHg, $p=0,03$).¹⁰⁹ Tales hallazgos, procedentes de un diseño aleatorizado, aunque de pequeño tamaño muestral ($n=90$ en cada grupo) confirman nuestros resultados, aunque, por su diseño y magnitud, no permiten la identificación del papel individual de cada componente de la dieta mediterránea típica sobre el riesgo de desarrollar HTA, que es lo que se ha valorado específicamente en este trabajo.

Las ventajas de estudiar una población que sigue un patrón de dieta mediterránea (PDM) son múltiples:

- Por un lado, la ingesta de determinados nutrientes y alimentos supuestamente beneficiosos es más elevada que en otras regiones. Esto resulta en una mayor variación interindividual, un mayor rango de exposiciones y, por consiguiente, depara la posibilidad de estudiar con mayor detalle y potencia estadística las asociaciones que habitualmente no resultaría posible valorar en otras poblaciones. Por ejemplo, el consumo de frutas y verduras es mayor en la región mediterránea que en el norte de Europa, como se ha comprobado al comparar las diferentes cohortes que componen el estudio EPIC.¹⁴⁶ Lo mismo se puede decir del aceite de oliva, consumido en cantidades apreciables

⁹ Alonso A, Ruiz-Gutiérrez V, Martínez-González MA. *Monoinsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological evidence and laboratory data*. Enviado a publicar. Se puede encontrar en el anexo 3, primer artículo.

en la región mediterránea, donde es la principal fuente de grasas añadidas a los alimentos.¹⁴⁷

- Confirmar que en una población mediterránea también se observan las mismas asociaciones entre los hábitos alimentarios y el riesgo de desarrollar HTA que se han encontrado en otros lugares con tradiciones dietéticas muy distintas, permite aumentar la consistencia de los resultados. Esta consistencia entre los hallazgos epidemiológicos realizados en diversos contextos permite añadir un convincente argumento para establecer la firmeza de las relaciones causales en epidemiología.¹⁴⁸
- Pueden existir interacciones entre diversos alimentos que solamente se manifiesten en una población que reúna estas características simultáneamente, como la que hemos observado entre el consumo de frutas y verduras, y la ingesta de AGMI.¹⁴⁹

En el análisis inicial de la cohorte, se observó que el consumo de frutas y verduras se asociaba de manera inversa con la probabilidad de presentar niveles de PA en valores considerados patológicos entre aquellos individuos que no habían recibido aún un diagnóstico médico de HTA.¹⁴⁹ Este hallazgo concuerda con otros estudios que han observado también esta misma asociación.^{41, 105, 108, 117, 118, 120} La principal aportación de los resultados presentados en esta memoria es que la protección que un alto consumo de frutas y verduras parecía ofrecer frente a la HTA no diagnosticada dependía de la ingesta de AGMI: entre aquellos sujetos con baja ingesta de AGMI, la protección que proporcionaban las frutas y verduras era evidente mientras que en quienes ya tenían una alta ingesta de AGMI el consumo de frutas y verduras casi no se asociaba con la prevalencia de HTA. No está clara la causa de esta interacción. Esta observación se podría atribuir a que la ingesta de AGMI ya lograría por sí misma disminuir la prevalencia de HTA y que consumir frutas y verduras no ofrecería una protección adicional. Esta explicación es plausible, pues concuerda con diversos estudios previos, incluido un estudio de casos y controles realizado por nuestro grupo,^{95, 150} que han observado cierto efecto umbral en la relación entre la adhesión al patrón de dieta mediterránea o a algunos de sus componentes¹³³ y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Es decir, la reducción del riesgo no parece ser lineal, sino que una vez que se consigue alcanzar un punto de adhesión al PDM, por mucho que se incremente el consumo ya no se reduce más el riesgo. Esto puede tener una gran plausibilidad biológica, ya que supondría que una vez asegurado el abastecimiento de los requerimientos óptimos de ciertos nutrientes protectores, no se

añaden mas beneficios al seguir aumentando mas su ingesta. En este contexto, nuestro hallazgo de la interacción entre AGMI y frutas/verduras supondría que o bien a través de un consumo suficiente de frutas y verduras o bien a través de un consumo suficiente de AGMI (sobre todo de aceite de oliva) se lograría el suficiente aporte de nutrientes.

De manera concordante con lo anterior, en nuestra cohorte se ha observado que el consumo de aceite de oliva (en los dos quintiles superiores) se asociaba de manera inversa con el riesgo de ser diagnosticado de HTA, especialmente entre varones. Esta relación era independiente de otros factores de riesgo para HTA, tanto nutricionales como no nutricionales. La evidencia existente hasta el momento sugiere que el aceite de oliva podría ejercer un efecto protector sobre el riesgo de HTA, pero hasta ahora no había resultados de estudios prospectivos en población sin diagnóstico previo de HTA. El aceite de oliva es la principal fuente de AGMI en los países mediterráneos, y es la principal grasa añadida a la dieta.¹⁴⁷ Algunos estudios realizados en los EE.UU. encuentran resultados contradictorios con los nuestros pues ellos hallaron que un alto consumo de AGMI se asociaba con un mayor riesgo de HTA, con incrementos en la PA,^{45, 46} o que no tenia ningún efecto.^{10, 11, 20} Sin embargo, una fuente importante de este tipo de grasa en la dieta norteamericana son los productos cárnicos. Existen estudios transversales,^{108, 115} metabólicos¹⁵¹⁻¹⁵³ y un pequeño ensayo clínico¹¹⁶ que sugieren que el aceite de oliva puede tener un efecto protector sobre el riesgo de HTA. Los resultados presentados en la presente memoria apoyan esta hipótesis. También lo apoya, aunque de manera indirecta, el reciente ensayo con un patrón completo de dieta mediterránea, donde el aceite de oliva parecía jugar un papel importante en la dieta experimental.¹⁰⁹

Hasta ahora, no existían resultados procedentes de estudios prospectivos que mostraran en población mayor de 40 años y en individuos con normopeso que el consumo habitual de lácteos desnatados redujera el riesgo de HTA. Los resultados del estudio DASH sugerían que los lácteos desnatados, uno de los componentes de la dieta DASH, podrían jugar un papel importante en la prevención de la HTA.¹⁰⁵ No obstante, ese estudio no estaba diseñado específicamente para valorar el efecto individual de cada alimento de manera independiente. Los únicos estudios que han valorado de manera prospectiva la asociación independiente entre lácteos e HTA se habían realizado en menores de 40 años,^{119, 120} o no distinguían entre lácteos desnatados y enteros.¹⁰ La asociación inversa que hemos encontrado en el estudio SUN no parece deberse a la mayor ingesta de calcio que representan los lácteos,

puesto que el calcio de manera independiente no se asociaba al riesgo de HTA, y la asociación entre lácteos desnatados y HTA no se modificaba al ajustar por calcio. No está claro cuál es el mecanismo por el cual los lácteos desnatados ejercerían este efecto protector. Recientemente se ha descrito la existencia de péptidos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en proteínas derivadas de la leche, como la caseína.¹⁵⁴

Del mismo modo, nuestros hallazgos en la cohorte SUN ofrecen nuevas evidencias de que la ingesta de fibra procedente de cereales y las proteínas de origen vegetal pueden reducir de manera independiente el riesgo de HTA. Esta asociación se hizo especialmente evidente cuando en el análisis se tuvo en cuenta el consumo de otros alimentos. Respecto a la fibra, dos recientes metanálisis sugieren un pequeño efecto beneficioso de los suplementos de fibra dietética. A largo plazo, el consumo de fibra se asocia a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular⁷⁴⁻⁸¹ y, en cohortes americanas, a un menor riesgo de HTA o a un menor incremento de PA.^{10, 11, 56} Los resultados presentados en esta memoria aumentan la consistencia de estas observaciones previas. Por otro lado, en relación a la ingesta de proteína y el riesgo de HTA, las evidencias son aun más escasas. Las diversas revisiones que se han realizado sobre el tema indican que se debe continuar la investigación en este campo dada la falta de estudios prospectivos.^{24, 55, 58} Nuestros resultados ponen de manifiesto que puede ser decisiva la distinción entre proteína de origen vegetal y proteína de origen animal.

1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta diversas limitaciones. Por un lado únicamente hemos observado 180 casos nuevos de HTA en la cohorte. Esto proporciona una limitada potencia estadística. En concreto, con este número de casos, el estudio tendría una potencia del 50% para detectar riesgos relativos mayores de 1,5 o menores de 0,67 entre cuartiles extremos, con una potencia del 80% para riesgos relativos mayores de 1,8 o menores de 0,56. En concreto, las asociaciones estadísticamente significativas que se han observado en este estudio ofrecen *hazard ratios* de aproximadamente 0,5. La limitación derivada del tamaño muestral y la potencia estadística puede explicar la ausencia de asociaciones entre algunos de los alimentos o nutrientes analizados con el riesgo de HTA, o entre el PDM y el riesgo de HTA. No obstante, este problema no disminuye la validez de las asociaciones observadas.

El estudio habría dispuesto de más potencia estadística si el cuestionario de seguimiento hubiera incluido una variable recogiendo las cifras más recientes de PAS y PAD. Esto permitiría disponer de una variable dependiente continua, con más información que la proporcionada por la simple presencia o ausencia de un diagnóstico de HTA. En el cuestionario de seguimiento a 4 años que ya se está recogiendo e informatizando se ha incluido esta variable, por lo que en un futuro se podrá utilizar esa información.

Por otro lado, aunque el cuestionario dietético empleado en el estudio SUN ha sido validado previamente en población española, puede presentar, como cualquier herramienta que se use en epidemiología nutricional, cierto error en la medición. Este problema es inherente a la epidemiología nutricional, puesto que la dieta es una de las exposiciones más difíciles de medir en epidemiología, ya que el consumo de alimentos en un mismo individuo varía de un día para otro. Además, aunque a lo largo de los años la dieta de un individuo de manera global puede ser más o menos estable, existen cambios a largo plazo difícilmente valorables con un cuestionario. Si las exposiciones de interés para el desarrollo de HTA ocurren mucho tiempo antes de que aparezca el problema clínico, la dieta reciente no será una medida perfecta de la exposición relevante para este problema. No obstante, nuestra cohorte presenta la ventaja de contar con un cuidadoso estudio previo de desarrollo y validación para el cuestionario que hemos utilizado.¹²⁹ Además, debe tenerse en cuenta que hoy en día gran parte de los estudios epidemiológicos que valoran la dieta usan cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos similares al utilizado en el estudio SUN.¹⁵⁵

A pesar de los aspectos anteriores, admitimos que en alguna medida es posible que se haya podido introducir un sesgo de mala clasificación en la exposición. Dado el carácter prospectivo de este estudio, se puede pensar con bastante confianza que este sesgo de mala clasificación será no diferencial y probablemente atenuará las asociaciones dieta-HTA en el caso de que éstas existan. Esto también puede ser un motivo adicional para explicar el porqué de algunos resultados negativos respecto a las asociación de ciertos alimentos y nutrientes con riesgo de HTA.

También se podría alegar que el consumo de algunos alimentos tiende a asociarse con un estilo de vida más saludable y con un mejor cuidado de la salud, factores que en último término podrían resultar en un más fácil diagnóstico de HTA en el caso de que ésta exista. Esto daría lugar a un claro sesgo de información

diferencial. Para evitar en parte este problema, se repitieron los análisis restringiéndolos a aquellos individuos que referían haberse medido la PA en el tiempo transcurrido entre ambos cuestionarios. Esto no cambió los resultados observados. Además, el posible sesgo introducido por una mayor probabilidad de recibir un diagnóstico de HTA entre aquellos individuos con dietas más saludables, con un mayor consumo de lácteos desnatados, frutas, verduras, fibra, proteína vegetal y aceite de oliva, debido a que probablemente son personas más conscientes y están más preocupadas por su salud, iría –en todo caso- en dirección contraria a los resultados obtenidos en este estudio. Es decir, en tales individuos más responsables y conscientes de su salud el sesgo haría que artificialmente pareciesen más propensos a desarrollar HTA y no menos propensos, como nosotros hemos observado.

Una manera de resolver parcialmente los problemas asociados al error en la medición es utilizar métodos para calibrar los modelos estadísticos que utilizan la información sobre dieta.¹⁵⁶ Para utilizar estas herramientas, es necesario realizar un estudio de validación en la propia población que se está estudiando. Desafortunadamente, en el estudio SUN no se dispone todavía de esta información, aunque se están recogiendo los datos (el trabajo de campo acabará en septiembre de 2005). En un futuro, las estimaciones de las medidas de riesgo se podrán definir de manera más precisa corrigiendo así las estimaciones con la ayuda de esta metodología. También hay que reconocer que han sido raros los estudios de epidemiología nutricional que la han empleado, y que los intervalos de confianza de las estimaciones del riesgo relativo se amplían en gran manera al corregir el error de medida.¹⁵⁷

Otro de los problemas que pueden contribuir a la pérdida de potencia estadística en este estudio es el infradiagnóstico de HTA en la población general. Como se ha explicado en la introducción, cerca del 40% de los que son hipertensos en la población general española lo desconocen.⁶ Los participantes en nuestra cohorte tienen un nivel educativo elevado y, por tanto, es posible que tengan un mejor nivel de conocimiento de si padecen HTA. No obstante, la literatura consultada no muestra grandes diferencias en el conocimiento sobre la HTA según sea el nivel educativo aunque sí con otras características del estatus socioeconómico.^{158, 159}

El diagnóstico de HTA en este estudio está basado en la autodeclaración de los participantes al responder los cuestionarios. En la sección de métodos se ha explicado que hay numerosos estudios que muestran una validez aceptable del diagnóstico

autorreferido de HTA en estudios epidemiológicos.^{10, 134-142} Más aún, los resultados del estudio de validación llevados a cabo en una muestra aleatoria de participantes del estudio SUN apoyan esta idea. La mala clasificación en el desenlace, al ser no diferencial, atenuaría las estimaciones, restando potencia estadística al estudio. Otro problema es que haya variables de exposición asociadas a un correcto diagnóstico. Como se ha explicado anteriormente, es razonable pensar que este sesgo no explicaría los resultados de nuestro estudio pues hemos observado un menor riesgo de HTA asociado a algunos alimentos que probablemente se relacionan con un estilo de vida más saludable y, por tanto, con un mejor diagnóstico de HTA.

Una posibilidad que nunca se puede descartar en un estudio observacional es la existencia de confusión no controlada en el diseño o el análisis. En la cohorte SUN disponemos de una amplia información sobre los principales factores de riesgo para el desarrollo de HTA (IMC, actividad física, consumo de sodio y de alcohol). Además, la inclusión de otras variables no directamente relacionadas con la PA pero que pueden indicar un estilo de vida más saludable, como, por ejemplo, el tabaquismo, permite controlar también posibles factores de confusión no medidos. Por otro lado, la magnitud de las asociaciones observadas es difícilmente explicable como consecuencia de confusión residual derivada de la mala medición de los factores de riesgo para HTA conocidos o de alguna otra variable desconocida. Finalmente, al haber restringido el estudio a graduados universitarios se reduce mucho la confusión por nivel educativo y por características asociadas a esta importante variable.

En todos los estudios de seguimiento, incluidos los ensayos clínicos mejor diseñados, se producen pérdidas en el seguimiento. El problema de restringir el análisis a los individuos retenidos es que puede crear un sesgo de información, como ha sido detalladamente explicado por Hernán et al. utilizando la teoría de los grafos acíclicos dirigidos.¹⁶⁰ En este estudio, se ha conseguido una retención cercana al 90%, y no había grandes diferencias respecto a las variables clave entre los individuos retenidos y los perdidos en el seguimiento. No obstante, el realizar un análisis ajustando por las variables asociadas simultáneamente al hecho de estar incluido o no en el análisis, y al desenlace, permite controlar en parte este sesgo de selección.¹⁶⁰

En esta cohorte, uno de los factores más claramente relacionados con la pérdida en el seguimiento es la edad, con una mayor probabilidad de no responder el cuestionario de seguimiento entre los individuos jóvenes. Este fenómeno se ha observado en otras cohortes en nuestro país y fuera del mismo.^{161, 162} En general, los

individuos jóvenes tienen mayor movilidad y, por tanto, es más difícil su seguimiento mediante cuestionarios enviados por correo. Por otro lado, la proporción de fumadores era mayor entre los perdidos en el seguimiento que los retenidos en la cohorte. Esto se ha observado también en otras cohortes.^{163, 164} Finalmente, un nivel educativo más alto se ha asociado consistentemente con la probabilidad de permanecer en una cohorte.¹⁶⁵ En el estudio SUN, todos los participantes son graduados universitarios, por lo que esta variable no crearía problemas derivados de un posible sesgo de selección.

Por último, se podría pensar que los resultados presentados, al provenir de una cohorte muy seleccionada (graduados universitarios dispuestos a colaborar desinteresadamente en un estudio de este tipo), no son aplicables o generalizables a toda la población. Ciertamente, si nuestro principal objetivo fuera valorar la incidencia de HTA en la población general, habría sido un error analizar dicha incidencia en esta cohorte. Sin embargo, el objetivo de nuestro análisis en la cohorte SUN fue estudiar el posible efecto causal de una exposición (la dieta) sobre un resultado o desenlace (la HTA). Para ello, es más eficiente disponer de una población en la que los factores externos a lo que se están estudiando se minimicen. Así, seleccionar una muestra en la que todos los participantes tienen el mismo nivel educativo elimina la posibilidad de confusión por esta variable. Este es el clásico procedimiento de la restricción como herramienta para controlar la confusión en el diseño del estudio, mencionado en conocidos textos de epidemiología.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸

Respecto a la generalizabilidad, debe considerarse que a no ser que se piense que los efectos del consumo de lácteos desnatados, frutas, verduras, aceite de oliva, fibra y proteínas sobre el riesgo de HTA dependan del nivel educativo, los resultados presentados en esta memoria podrán aplicarse también a otros colectivos que no dispongan de un título universitario. Como afirma Rothman en su introducción a la epidemiología, 'un estudio realizado en Chicago que muestra que las radiaciones ionizantes causan cáncer no necesita repetirse en Houston para comprobar que las radiaciones ionizantes también causan cáncer en los habitantes de Houston' (pág. 21).¹⁶⁹ En el campo de la epidemiología nutricional, muchos estudios utilizan cohortes de conveniencia, y este hecho no les resta validez: así el NHS o el HPFUS, o el mismo estudio EPIC, donde muchas de las cohortes están formadas básicamente por donantes de sangre, grupo en absoluto representativo de la población general, han contribuido poderosísimamente a nuestro conocimiento de la influencia de la dieta en la salud.

2. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

El estudio SUN presenta importantes ventajas. La primera de ellas es su diseño prospectivo, con una evaluación de la exposición antes de la aparición del desenlace. Se ha demostrado que aquellos individuos que han recibido un diagnóstico de HTA modifican su dieta, acercándose a un patrón dietético considerado más saludable.¹⁷⁰ Este problema puede estar presente en los estudios transversales que han evaluado la asociación entre dieta y PA. Del mismo modo, la medida de los potenciales factores de confusión también se ha realizado prospectivamente.

Por otro lado, el elevado nivel educativo de todos los participantes del estudio SUN aumenta su validez interna, disminuyendo (aunque no la elimine por completo) la confusión asociada al estatus socioeconómico. Este factor, además, probablemente se asocia a una mayor calidad en la información proporcionada en los cuestionarios, tanto en la exposición principal, como en las covariables y el desenlace.

Finalmente, al ser una cohorte dinámica, el estudio SUN permitirá reevaluar estas hipótesis en un futuro, cuando se disponga de un mayor tiempo de seguimiento y, por tanto, de más casos de HTA.

3. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

La dieta es uno de los factores que tiene una mayor influencia en la salud de la población, a través de su efecto sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer y otras patologías.¹⁷¹ Existen numerosas guías que intentan mejorar los hábitos dietéticos de la población con fines preventivos y de promoción de la salud. Sin embargo, en ocasiones estas recomendaciones no están basadas en pruebas firmes.¹⁷²

Así, como se ha revisado en esta memoria, la mayoría de los estudios de epidemiología nutricional de la HTA se han realizado en EE.UU. y en el Norte de Europa. Esto hace que algunos de los elementos de nuestra dieta habitual, como el aceite de oliva, o el patrón dietético global observado en la zona mediterránea no se hayan estudiado apropiadamente en su relación con la incidencia de HTA. Los datos

presentados en este estudio pueden contribuir a fundamentar la política nutricional de nuestro país. Además, los resultados obtenidos serán de utilidad a la hora de diseñar recomendaciones dietéticas en otros países.

En concreto, los resultados relacionados con el consumo de frutas, verduras, fibra y proteína de origen vegetal refuerzan la necesidad de promover un incremento en el consumo de frutas y verduras en la población general que, desafortunadamente, es inferior a lo recomendado en muchos casos.^{173, 174} Por otro lado, se debe potenciar que la población elija cambiar su consumo de lácteos enteros por el de desnatados. Además del posible efecto directo que puede tener este cambio sobre el riesgo de HTA, se conseguiría reducir la ingesta de ácidos grasos saturados y las calorías totales de la dieta, contribuyendo también a la prevención de la obesidad.

La revisión presentada sobre la posible relación entre el consumo de aceite de oliva y la PA sugieren que este elemento clave de la dieta mediterránea puede tener un papel relevante en la prevención de la HTA. No obstante, hacen falta más estudios epidemiológicos tanto observacionales como experimentales que examinen de manera prospectiva el efecto del aceite de oliva sobre la PA en otras poblaciones antes de poder efectuar con firmeza recomendaciones dietéticas firmes basadas en el consumo de aceite de oliva para la prevención de la HTA.

En este contexto debe resaltarse que la investigación sobre los efectos de la dieta mediterránea en su conjunto sobre la HTA todavía requiere nuevos estudios. Es posible que, por un lado, con un seguimiento más prolongado de la cohorte SUN se consiga suficiente potencia estadística para establecer estas asociaciones. Por otro lado, el recientemente iniciado estudio PREDIMED (www.predimed.org) que constituye el primer ensayo aleatorio de prevención primaria usando un patrón de dieta mediterránea y valorando específicamente el papel del aceite de oliva virgen podrá ofrecer nuevas pruebas con más fuerza demostrativa del efecto de la dieta mediterránea sobre los niveles de PA y el riesgo de desarrollar HTA.

Conclusiones

1. El diagnóstico auto-referido de hipertensión arterial en esta cohorte de graduados universitarios muestra validez suficiente para ser utilizado como medida de resultado o desenlace en un estudio epidemiológico prospectivo.
2. Un consumo elevado de frutas y verduras se asocia a una menor prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada. Esta asociación parece depender del consumo de ácidos grasos monoinsaturados. Así se aprecia una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras y la prevalencia de hipertensión arterial cuando el consumo de grasas monoinsaturadas es bajo, pero dicha asociación está ausente si el consumo de grasa monoinsaturada es elevado.
3. Un consumo de aceite de oliva elevado se asocia a un menor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, especialmente en varones. Esta asociación es independiente de otros factores dietéticos.
4. Un elevado consumo de productos lácteos desnatados, pero no enteros, se asocia a un menor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Esta asociación protectora se comprobó consistentemente tanto en individuos de distintas edades, como en hombres y mujeres, y en sujetos con normopeso y sobrepeso.
5. Una ingesta elevada de fibra procedente de cereales se asocia a un menor riesgo de desarrollar hipertensión arterial.
6. La ingesta total de proteína o la ingesta de proteína de origen animal no se asocia con el riesgo de hipertensión arterial, mientras que una mayor ingesta de proteína procedente de productos vegetales reduce el riesgo de desarrollar hipertensión arterial.

Referencias

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Hoorn SV, Murray CJL. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-1360.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-2571.
4. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-1053.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-2369.
6. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev. Clin. Esp*. 2002;202:12-15.
7. Sánchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, et al. El proyecto EPICARDIAN: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2004;78:243-255.
8. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, de Andrés Manzano B, del Rey Calero J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-494.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1291-1297.
10. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation*. 1992;86:1475-1484.
11. Ascherio A, Hennekens CH, Willett WC, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*. 1996;27:1065-1072.
12. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002:56-135.
13. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, et al. Genetic determinants of hypertension. Identification of candidate phenotypes. *Hypertension*. 2000;36:7-13.
14. Kupper N, Willemse G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJC. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*. 2005;45:80-85.
15. Friedman GD, Selby JV, Quesenberry CP, Jr, Armstrong MA, Klatsky AL. Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension. *Prev Med*. 1988;17:387-402.
16. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989;3:299-308.
17. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-1529.
18. Benetou V, Bamia C, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A. The association of body mass index and waist circumference with blood pressure depends on age and gender: a study of 10,928 non-smoking adults in the Greek EPIC cohort. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:803-809.
19. Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT, Jung DL. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. *Am J Epidemiol*. 1983;117:245-257.
20. Witteman JCM, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women. *Circulation*. 1989;80:1320-1327.
21. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk of hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998;128:81-88.
22. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromsø Study, 1986-1995. *Arch Intern Med*. 2000;160:2847-2853.
23. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med*. 2004;140:992-1000.
24. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288:1882-1888.
25. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-884.

26. Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk of hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med.* 1999;131:21-26.
27. Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Community Study. *Prev Med.* 1999;28:304-312.
28. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension.* 2004;43:25-30.
29. Luke A, Kramer H, Adeyemo A, et al. Relationship between blood pressure and physical activity with stable isotopes. *J Hum Hypertens.* 2005;19:127-132.
30. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
31. Blane D, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *BMJ.* 1996;313:1434-1438.
32. Regidor E, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Dominguez V, Rodriguez Artalejo F. Socioeconomic position in childhood and cardiovascular risk factors in older Spanish people. *Int J Epidemiol.* 2004;33:723-730.
33. de Irala J, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prattala R, Martínez-González MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruits and vegetables. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:706-714.
34. Lopez-Azpiazu I, Sánchez-Villegas A, Johansson L, Petkeviciene J, Prattala R, Martínez-González MA. Disparities in food habits in Europe: systematic review of educational and occupational differences in the intake of fat. *J Hum Nutr Diet.* 2003;16:349-364.
35. Steptoe A. Psychosocial factors in the development of hypertension. *Ann Med.* 2000;32:371-375.
36. Markovitz JH, Matthews KA, Whooley M, Lewis CE, Greenlund KJ. Increases in job strain are associated with incident hypertension in the CARDIA Study. *Ann Behav Med.* 2004;28:4-9.
37. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA.* 2003;290:2138-2148.
38. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(1 Suppl):338S-365S.
39. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ.* 1996;312:1249-1253.
40. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr.* 2002;41:161-167.
41. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
42. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA.* 1998;279:1383-1391.
43. Alderman MH. Salt, blood pressure and health: a cautionary tale. *Int J Epidemiol.* 2002;31:311-315.
44. Elliott P, Stamler J. Evidence on salt and blood pressure is consistent and persuasive. *Int J Epidemiol.* 2002;31:316-319.
45. Stamler J, Liu K, Ruth KJ, Pryer J, Greenland P. Eight-year blood pressure change in middle-aged men: relationship to multiple nutrients. *Hypertension.* 2002;39:1000-1006.
46. Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA. Relationship to blood pressure of combinations of dietary macronutrients: findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Circulation.* 1996;94:2417-2423.
47. Thadhani R, Camargo CA, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med.* 2002;162:569-574.
48. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991;338:464-468.
49. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003;348:109-118.
50. Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Serrano-Martínez M, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Martínez-González MA. Type of alcoholic beverage and first acute myocardial infarction: a case-control study in a Mediterranean country. *Clin Cardiol.* 2003;26:313-318.
51. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science.* 1984;224:1392-1398.
52. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997;277:1624-1632.
53. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:469-475.

54. Jorde R, Bønaa KH. Calcium from dairy products, vitamin D intake, and blood pressure: the Tromso study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1530-1535.
55. Obarzanek E, Velletri PA, Cutler JA. Dietary protein and blood pressure. *JAMA*. 1996;275:1598-1603.
56. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA*. 1999;282:1539-1546.
57. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:785-796.
58. Liu L, Ikeda K, Sullivan DH, Ling W, Yamori Y. Epidemiological evidence of the association between dietary protein intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Hypertens Res*. 2002;25:689-695.
59. Liu L, Ikeda K, Yamori Y. Inverse relationship between urinary markers of animal protein intake and blood pressure in Chinese: results from the WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. *Int J Epidemiol*. 2002;31:227-233.
60. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284-2299.
61. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*. 1997;277:472-477.
62. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1455-1461.
63. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4:454-461.
64. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA*. 2004;292:2482-2490.
65. Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr*. 2000;83:S113-S119.
66. Alonso A, Martínez-González MA, Serrano-Martínez M. Ácidos grasos omega-3 de pescado y riesgo de enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:28-35.
67. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*. 1993;88:523-533.
68. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders ART, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002;20:1493-1499.
69. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Fish consumption and hypertension incidence in African Americans and whites: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Natl Med Assoc*. 2001;93:124-128.
70. Appel LJ, Miller ER, 3rd, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med*. 1993;153:1429-1438.
71. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:2747-2757.
72. Streppel MT, Arends LR, van't Veer P, Grobbee DE, Geleijnse JM. Dietary fiber and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2005;165:150-156.
73. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*. 2005;23:475-481.
74. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation*. 1996;94:2720-2727.
75. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA*. 1996;275:447-451.
76. Mozaffarian D, Kumanyika SK, Lemaitre RN, Olson JL, Burke GL, Siscovick DS. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *JAMA*. 2003;289:1659-1666.
77. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:370-376.
78. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*. 1998;98:1198-1204.
79. Oh K, Hu FB, Cho E, et al. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol*. 2005;161:161-169.
80. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, Aro A, Albanes D, Huttunen JK. Prospective study of diet, lifestyle, and intermittent claudication in male smokers. *Am J Epidemiol*. 2000;151:892-901.
81. Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A. Dietary fiber reduces peripheral arterial disease risk in men. *J Nutr*. 2003;133:3658-3663.
82. Stroes ESG, van Faassen EE, Yo M, et al. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000;86:1129-1134.

83. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*. 1999;340:1449-1454.
84. van Dijk RAJM, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JWR, Stehouwer CDA. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2072-2079.
85. Mangoni AA, Sherwood RA, Swift CG, Jackson SH. Folic acid enhances endothelial function and reduces blood pressure in smokers: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2002;252:497-503.
86. Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA*. 2005;293:320-329.
87. Chen J, He J, Hamm L, Batuman V, Whelton PK. Serum antioxidant vitamins and blood pressure in the United States population. *Hypertension*. 2002;40:810-816.
88. Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure. *Hypertension*. 2002;40:797-803.
89. Czernichow S, Blacher J, Hercberg S. Antioxidant vitamins and blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:27-30.
90. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
91. Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995;310:170.
92. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1-2.
93. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:912-921.
94. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*. 2001;161:1857-1862.
95. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002;41:153-160.
96. Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke*. 2004;35:2014-2019.
97. Fung T, Hu FB, Fuchs C, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med*. 2003;163:309-314.
98. Wu K, Hu FB, Fuchs C, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary patterns and risk of colon cancer and adenoma in a cohort of men (United States). *Cancer Causes Control*. 2004;15:853-863.
99. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med*. 2002;136:201-209.
100. Fung TT, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med*. 2004;164:2235-2240.
101. Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer Cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1150-1159.
102. Huijbregts PP, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary patterns and cardiovascular risk factors in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Int J Epidemiol*. 1995;24:313-320.
103. van Dam RM, Grievink L, Ocke MC, Feskens EJM. Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1156-1163.
104. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Risk of hypertension among women in the EPIC-Postdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol*. 2003;158:365-373.
105. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124.
106. Massari M, Freeman KM, Seccareccia F, Menotti A, Farchi G, Research Group of the RIFLE Project. An index to measure the association between dietary patterns and coronary heart disease risk factors: findings from two Italian studies. *Prev Med*. 2004;39:841-847.
107. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohou C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the ATTICA study. *J Hypertens*. 2003;21:1483-1489.
108. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1012-1018.
109. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-1446.

110. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA*. 2003;289:2083-2093.
111. Willett WC, Sacks FM, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(suppl):1402S-1406S.
112. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004;19:9-13.
113. Trichopoulos A, Costacou T, Barnia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
114. Trichopoulos D, Laggiou P. Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:7-8.
115. Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J, et al. Consumption of olive oil, butter, and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. The Research Group ATS-RF2 of the Italian National Research Council. *JAMA*. 1990;263:688-692.
116. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 2000;160:837-842.
117. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglius ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men. The Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol*. 2004;159:572-580.
118. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Neil HAW. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1969-1974.
119. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. The CARDIA Study. *JAMA*. 2002;287:2081-2089.
120. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, et al. Intake of fruits, vegetables, and dairy products in early childhood and subsequent blood pressure change. *Epidemiology*. 2005;16:4-11.
121. Sánchez-Villegas A. *Factores asociados al seguimiento de un patrón de dieta mediterránea entre los participantes del estudio 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN): evaluación basal de una cohorte*. Pamplona: Unidad de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de Navarra; 2001.
122. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, de Irala-Estévez J, Martí A, Martínez JA. Mediterranean diet and stroke: objectives and design of the SUN Project. *Nutr Neurosci*. 2002;5:65-73.
123. Sánchez-Villegas A, de Irala J, Martínez-González MA, for the research team of the SUN project. Dieta mediterránea y enfermedad cardiovascular: resultados del estudio piloto del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). *Rev Med Univ Navarra*. 2002;46:9-16.
124. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107:2435-2439.
125. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004;351:2694-2703.
126. Martínez-González MA, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyles, and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:1192-1201.
127. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:S498-S504.
128. Martínez-González MA, López-Fontana C, de Irala J, Alonso A, Martínez JA. Adaptación para España del cuestionario de actividad física utilizado en el Nurses' Health Study y en el Health Professionals Follow-Up Study [abstract]. *Gac Sanit*. 2003;17(Suppl 2):156.
129. Martín-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.
130. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M. Role of fibre and fruit in the Mediterranean diet to protect against myocardial infarction: a case-control study in Spain. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:715-722.
131. Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaría M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol*. 2002;31:474-480.
132. Fernández-Jarne E, Alegre Garrido F, Alonso A, de la Fuente Arrillaga C, Martínez-González MA. Ingestión de ácidos grasos omega 3 y riesgo de infarto de miocardio: un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2002;184:121-125.
133. Hernández-Díaz S, Martínez-Losa E, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Dietary folate and the risk of nonfatal myocardial infarction. *Epidemiology*. 2002;13:700-706.

134. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:221-226.
135. Giles WH, Croft JB, Keenan NL, Lane MJ, Wheeler FC. The validity of self-reported hypertension and correlates of hypertension awareness among blacks and whites within the stroke belt. *Am J Prev Med*. 1995;11:163-169.
136. Haapanen N, Miilunpalo S, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women. *Am J Epidemiol*. 1997;145:762-769.
137. Vargas CM, Burt VL, Gillum RF, Pamuk ER. Validity of self-reported hypertension in the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1991. *Prev Med*. 1997;26:678-685.
138. Bush TL, Miller SR, Golden AL, Hale WE. Self-report and medical record report agreement of selected medical conditions in the elderly. *Am J Public Health*. 1989;79:1554-1556.
139. Kehoe R, Wu SY, Leske MC, Chylack LT, Jr. Comparing self-reported and physician reported medical history. *Am J Epidemiol*. 1994;139:813-818.
140. Martin LM, Leff M, Calonge N, Garrett C, Nelson DE. Validation of self-reported chronic conditions and health services in a managed care population. *Am J Prev Med*. 2000;18:215-218.
141. Bergmann MM, Jacobs EJ, Hoffmann K, Boeing H. Agreement of self-reported medical history: comparison of an in-person interview with a self-administered questionnaire. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:411-416.
142. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*. 1986;123:894-900.
143. Willett WC, Stampfer MJ. Implications of total energy intake for epidemiologic analysis. In: Willett WC, ed. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998:273-301.
144. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, de Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr*. 2002;41:249-257.
145. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Fish consumption and hypertension incidence in African Americans and whites: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Natl Med Assoc*. 2001;93:124-128.
146. Agudo A, Slimani N, Ocke MC, et al. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts from 10 European countries. *Public Health Nutr*. 2002;5:1179-1196.
147. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. *Public Health Nutr*. 2002;5:1227-1242.
148. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:7-28.
149. Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr*. 2004;92:311-319.
150. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1550-1552.
151. Lahoz C, Alonso R, Porres A, Mata P. Las dietas enriquecidas en ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 disminuyen la presión arterial, sin modificar la concentración de insulina plasmática en sujetos sanos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:133-137.
152. Ruiz-Gutiérrez V, Muriana FJ, Guerrero A, Cert AM, Villar J. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens*. 1996;14:1483-1490.
153. Perona JS, Cañizares J, Montero E, Sánchez-Dominguez JM, Catalá A, Ruiz-Gutiérrez V. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1113-1121.
154. FitzGerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr*. 2004;134:980S-988S.
155. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
156. Spiegelman D, McDermott A, Rosner B. Regression calibration method for correcting measurement-error bias in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1179S-1186S.
157. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2004;361:1496-1501.
158. van Rossum CTM, van de Mheen H, Witteman JCM, Hofman A, Mackenbach JP, Grobbee DE. Prevalence, treatment, and control of hypertension by sociodemographic factors among the Dutch elderly. *Hypertension*. 2000;35:814-821.

159. de Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, et al. Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care. The IHPAF Study. *Hypertension*. 2002;39:1119-1125.
160. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology*. 2004;15:615-625.
161. Russell C, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Follow-up of a large cohort of black women. *Am J Epidemiol*. 2001;154:845-853.
162. García M, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, Martí M, Borrás JM. Attrition in a population-based cohort eight years after baseline interview: the Cornell Health Interview Survey Follow-up (CHIS.FU) Study. *Ann Epidemiol*. 2004;15:98-104.
163. Matthews FE, Chatfield MD, Freeman C, McCracken C, Brayne CE, MRC CFAS. Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. *BMC Public Health*. 2004;4:12-21.
164. Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Schiffer L, Dyer AR, Daviglius ML. Response rates to a questionnaire 26 years after baseline examination with minimal interim participant contact and baseline differences between respondents and nonrespondents. *Am J Epidemiol*. 2004;159:94-101.
165. Chatfield MD, Brayne CE, Matthews FE. A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:13-19.
166. de Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. *Epidemiología aplicada*. 1ª ed. Madrid: Ariel; 2004.
167. Rothman KJ, Greenland S. Accuracy considerations in study design. In: Rothman KJ, Greenland S, eds. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 1998:135-145.
168. Rothman KJ. Biases in study design. In: Rothman KJ, ed. *Epidemiology: An Introduction*. New York: Oxford University Press; 2002:94-112.
169. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. New York: Oxford University Press; 2002.
170. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Barber X. Is there a different dietetic pattern depending on self-knowledge of high blood pressure? *Eur J Epidemiol*. 2000;16:963-971.
171. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJL. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet*. 2003;362:271-280.
172. Nestle M. *Food Politics: How the Food Industry Influences Nutrition and Health*. San Francisco: University of California Press; 2003.
173. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, et al. Spanish children's diet: compliance with nutrient and food intake guidelines. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:930-939.
174. Aranceta J. Frutas y verduras. *Arch Latinoam Nutr*. 2004;54:65-71.

Anexo 1

Cuestionario basal de la cohorte SUN

Anexo 2

Cuestionario de seguimiento de la cohorte SUN

Anexo 3

Publicaciones