

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA MI

Annals of Internal Medicine®

CRISTINA PRADA GONZÁLEZ
25 NOVIEMBRE 2022



Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank

A Nonlinear Mendelian Randomization Study

Joshua P. Sutherland, BHSc Nut Med (Hons); Ang Zhou, PhD; and Elina Hyppönen, PhD

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease

A Population-Based Cohort Study

Jie Wei, PhD; Hyon K. Choi, MD, DrPH; Tuhina Neogi, MD, PhD; Nicola Dalbeth, MD; Robert Terkeltaub, MD; Liisa K. Stamp, MD; Houchen Lyu, MD, PhD; Natalie McCormick, PhD; Jingbo Niu, MD, DSc; Chao Zeng, MD, PhD; Guanghua Lei, MD, PhD; and Yuqing Zhang, DSc

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

Mortality and Morbidity in Mild Primary Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Parathyroidectomy Versus Observation

Mikkel Pretorius, MD*; Karolina Lundstam, MD*; Ansgar Heck, MD, PhD; Morten W. Fagerland, PhD; Kristin Godang, BSc; Charlotte Mollerup, MD; Stine L. Fougner, MD, PhD; Ylva Pernow, MD, PhD; Turid Aas, MD; Ola Hessman, MD, PhD; Thord Rosén, MD, PhD; Jörgen Nordenström, MD, PhD; Svante Jansson, MD, PhD; Mikael Hellström, MD, PhD†; and Jens Bollerslev, MD, DMSct

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Tea Consumption and All-Cause and Cause-Specific Mortality in the UK Biobank

A Prospective Cohort Study

Maki Inoue-Choi, PhD; Yesenia Ramirez, MPH; Marilyn C. Cornelis, PhD; Amy Berrington de González, DPhil; Neal D. Freedman, PhD; and Erikka Loftfield, PhD

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Vitamin D Deficiency Increases Mortality Risk in the UK Biobank

A Nonlinear Mendelian Randomization Study

Joshua P. Sutherland, BHSc Nut Med (Hons); Ang Zhou, PhD; and Elina Hyppönen, PhD

- Evaluar la evidencia genética del papel causal del **déficit de vitamina D** en la mortalidad específica y por todas las causas.
- Análisis de **aleatorización mendeliana** no lineal.
- Biobanco de Reino Unido, cohorte prospectiva en Inglaterra, Escocia y Gales entre Marzo 2006 y Julio 2010.
- 307.601 participantes no relacionados de ascendencia europea blanca con datos de 25 OH D y genéticos.

- **Vitamina D** es un nutriente y prohormona derivado principalmente de la exposición a la radiación ultravioleta **tipo B** del sol.
 - *Receptores en los principales órganos y tejidos humanos.*
- Metanálisis respaldan beneficios de supervivencia para grupos específicos (ancianos, cáncer).
 - *Limitación de no incluir pacientes con déficit de vit D en estudios.*



■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- *Análisis fenotípico por regresión logística con los modelos ajustados.*
- *Análisis secundario con aleatorización mendeliana estratificada, segmentando la cohorte en 4 estratos: 25 OH D <25 nmol/L, 25-49,9; 50-74,9 y >75 y examinó la evidencia de asociación lineal en cada estrato.*
- *Se calcula el valor E para evaluar la sensibilidad de las asociaciones observadas.*

■ RESULTADOS

– Promedio de 25 OH D es **45,2 nmol/L**.

– Mayores concentraciones en:

- pacientes del SUR,
- NO fumadores,
- mayor ejercicio físico,
- mayor nivel socioeconómico e
- IMC más bajo.

Table. Demographic Characteristics of UK Biobank Participants

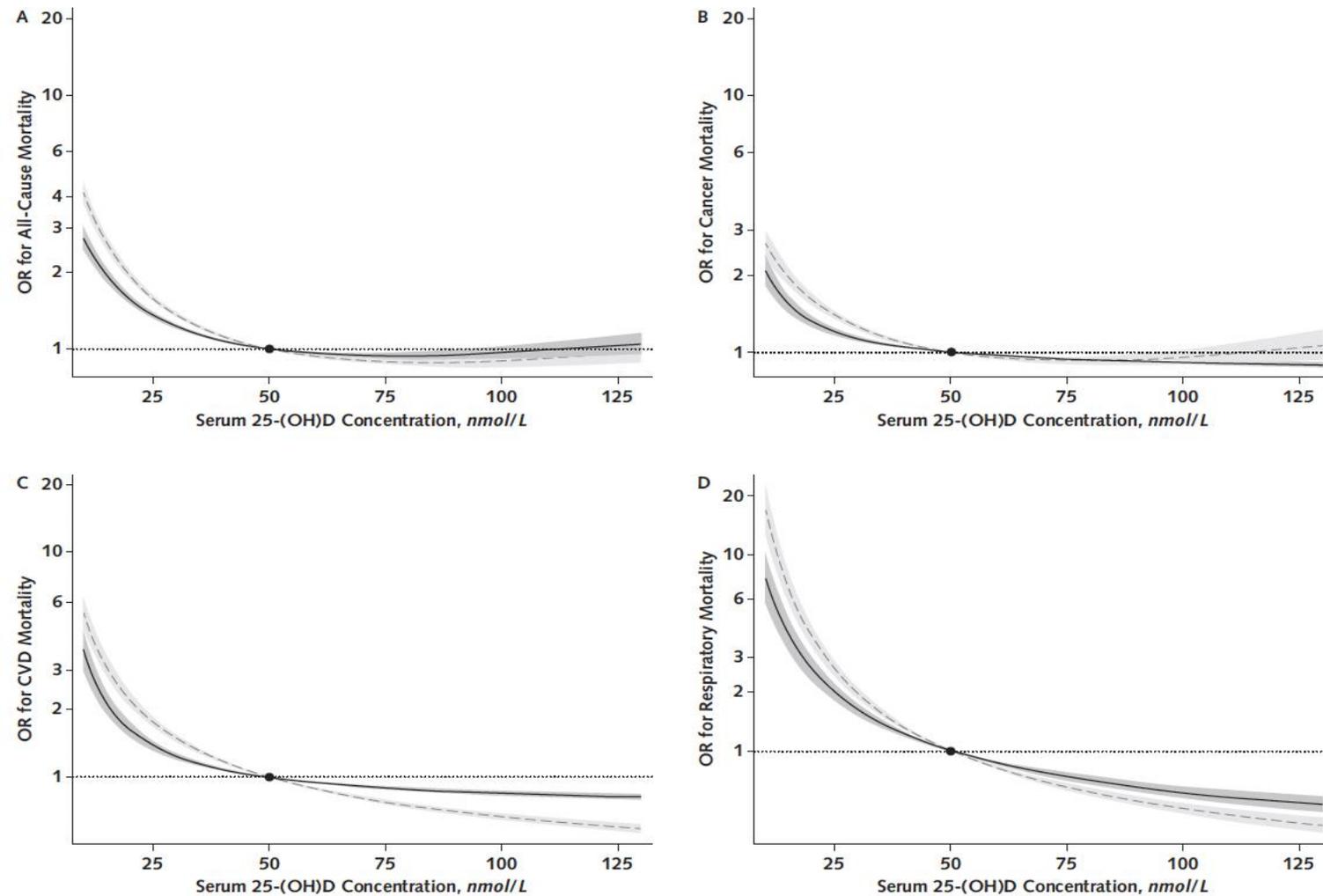
Characteristic	Participants, n (%)	Geometric Mean 25-(OH)D Concentration (95% CI) (n = 307 601), nmol/L	25-(OH)D Concentration <25 nmol/L (n = 36 009), %
All	307 601 (100)	45.2 (45.1–45.3)	11.71
Sex			
Men	144 680 (47.0)	45.2 (45.1–45.4)	11.60
Women	162 921 (53.0)	45.2 (45.1–45.3)	11.80
Age			
<60 y	169 756 (55.2)	43.7 (43.6–43.8)	13.46
≥60 y	137 845 (44.8)	47.2 (47.1–47.3)	9.54
BMI			
Lowest 25% (12.1–24.1 kg/m ²)	76 640 (24.9)	48.1 (48.0–48.3)	10.19
Middle 50% (24.1–29.8 kg/m ²)	153 321 (49.8)	45.5 (45.4–45.6)	10.05
Highest 25% (29.8–74.7 kg/m ²)	76 675 (24.9)	40.2 (40.1–40.3)	16.40
Missing	965 (0.3)	37.6 (36.4–38.9)	22.90
Location			
South (≤51° latitude)	102 335 (33.3)	47.1 (47.0–47.2)	9.29
Middle (52°–53° latitude)	144 654 (47.0)	45.7 (45.6–45.8)	11.36
North (≥54° latitude)	60 612 (19.7)	41.8 (41.6–41.9)	16.62
Smoking			
Nonsmokers	167 703 (54.5)	45.6 (45.5–45.7)	10.92
Former smokers	108 118 (35.2)	45.2 (45.1–45.3)	10.67
Current smokers	30 719 (10.0)	40.0 (39.7–40.2)	19.63
Missing	1061 (0.3)	45.1 (43.8–46.4)	12.54
Alcohol			
Daily	65 542 (21.3)	46.5 (46.6–46.3)	11.03
1–4 times/wk	155 608 (50.6)	46.4 (46.5–46.3)	10.20
1–3 times/mo	34 098 (11.1)	43.7 (43.9–43.5)	12.91
Special occasion	32 179 (10.5)	41.6 (41.3–41.8)	15.76
Never	19 963 (6.5)	41.0 (40.8–41.3)	17.06
Missing	211 (0.07)	40.1 (42.9–37.5)	16.59
Physical activity			
Low	92 012 (29.9)	41.8 (41.7–41.9)	15.18
Moderate	149 205 (48.5)	46.1 (46.0–46.2)	10.50
High	59 561 (19.4)	49.5 (49.3–49.7)	8.11
Missing	6823 (2.2)	38.2 (37.7–38.6)	22.51
Education			
None	52 193 (17.0)	45.6 (45.4–45.8)	11.90
NVQ/CSE/A-levels	109 099 (35.5)	45.9 (45.8–46.0)	11.23
Degree/professional	143 735 (46.7)	44.6 (44.5–44.7)	12.00
Missing	2574 (0.84)	45.7 (44.9–46.5)	11.58
Townsend index			
Quartile 1 (lowest deprivation)	76 793 (25.0)	47.6 (47.4–47.7)	9.16
Quartile 2	76 821 (25.0)	47.1 (47.0–47.2)	9.35
Quartile 3	76 815 (25.0)	45.4 (45.3–45.5)	11.20
Quartile 4 (highest deprivation)	76 811 (25.0)	41.1 (40.9–41.2)	17.11
Missing	361 (0.1)	45.6 (43.5–47.7)	11.63

25-(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; A-levels = advanced levels; BMI = body mass index; CSE = Certificate of Secondary Education; NVQ = National Vocational Qualification.

■ RESULTADOS

- *Asociación más fuerte en pacientes con concentraciones <25 nmol/L y se estabilizaron con 50 nmol/L.*
- *Probabilidades de mortalidad por todas las causas ajustadas fue 36% mayor para participantes con 25 nmol/L vs 50 nmol/L.*

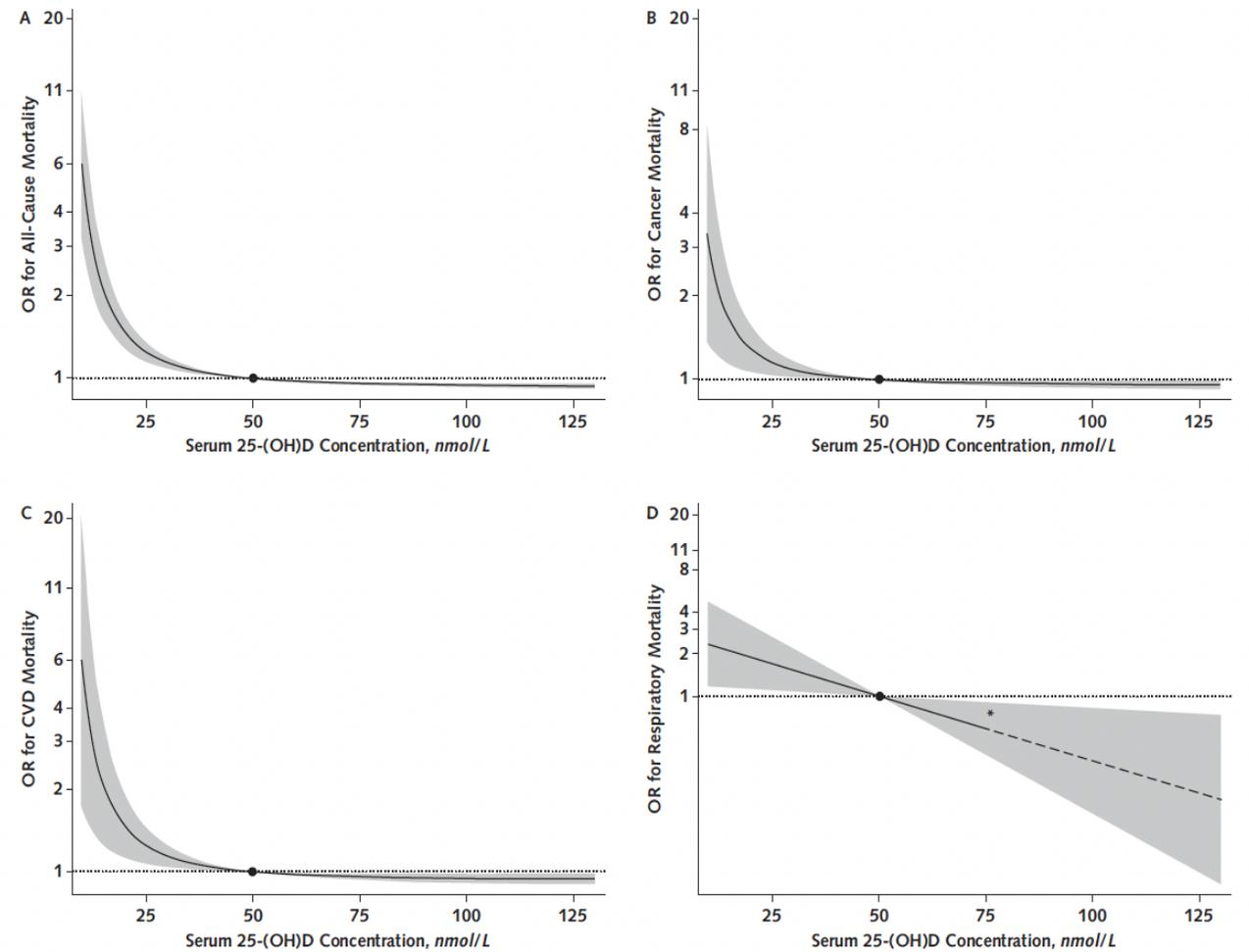
Figure 1. Phenotypic association of measured 25-(OH)D serum concentrations with all-cause (A), cancer (B), CVD (C), and respiratory (D) mortality in the UK Biobank.



Shaded areas reflect 95% CIs. The dot represents the reference point of a measured 25-(OH)D serum concentration of 50 nmol/L. Simple models (light gray) were adjusted for sex, age, assessment center, and nuisance factors that could affect 25-(OH)D serum measurements, including month in which blood sample was taken, fasting time before blood sample was taken, and sample aliquots for measurement. Full models (dark gray) were additionally adjusted for educational status, Townsend deprivation index, body mass index, physical activity, alcohol, and smoking. 25-(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; CVD = cardiovascular disease; OR = odds ratio.

- 25 OH D tiene una asociación en forma de L con todas las causas de mortalidad, cáncer y ECV.

Figure 2. Nonlinear (A, B, and C) and linear (D) Mendelian randomization analyses for the association of genetically predicted 25-(OH)D with all-cause (A), cancer (B), CVD (C), and respiratory (D) mortality in the UK Biobank, projected on the measured 25-(OH)D scale.



■ RESULTADOS

- 18.700 muertes (6,08%).
- El riesgo de muerte disminuyó con el aumento de concentraciones hasta **50 nmol/L**.
- La probabilidad de mortalidad por todas las causas aumentaría un **25%** para los participantes con una concentración de **25 nmol/L** y 6 veces si **10 nmol/L** frente **50 nmol/L**.
- Evidencia de asociación en mortalidad por Cáncer, ECV y enfermedades respiratorias.
 - No hay evidencia con la mortalidad por enfermedad respiratoria en el estrato con 25 OH D > 75 nmol/L.

■ DISCUSIÓN

- *Los efectos causales del déficit de **vitamina D** en la población general son difíciles de establecer.*
- *Mayores efectos en personas con déficit **<25 nmol/L**.*
- *Afirma el efecto sobre la muerte prematura y necesidad de suplementar déficits de vitamina D.*
- *Es poco probable que la suplementación en exceso tenga efectos beneficiosos para prevenir la muerte.*

■ LIMITACIONES

- *Análisis restringidos a población europea blanca.*

■ CONCLUSIÓN

- *Apoya una relación causal entre deficiencia de vitamina D y mortalidad.*
- *Se necesitan más investigaciones para ver si concentraciones >50 nmol/L reducen el riesgo de muerte prematura asociado con déficit de vitamina D.*

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Allopurinol Initiation and All-Cause Mortality Among Patients With Gout and Concurrent Chronic Kidney Disease

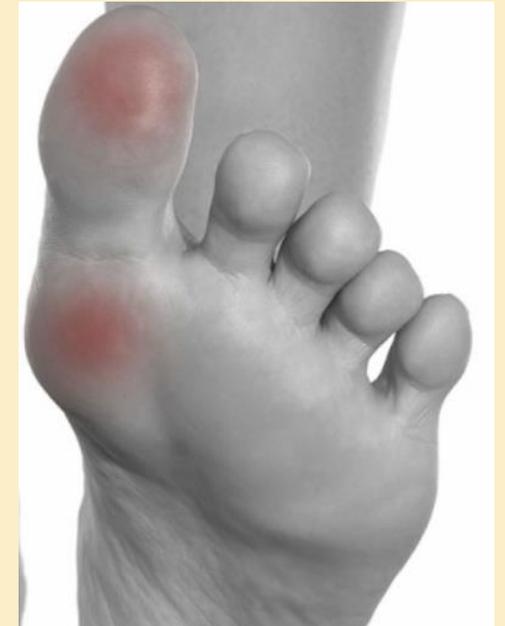
A Population-Based Cohort Study

Jie Wei, PhD; Hyon K. Choi, MD, DrPH; Tuhina Neogi, MD, PhD; Nicola Dalbeth, MD; Robert Terkeltaub, MD; Lişa K. Stamp, MD; Houchen Lyu, MD, PhD; Natalie McCormick, PhD; Jingbo Niu, MD, DSc; Chao Zeng, MD, PhD; Guanghua Lei, MD, PhD; and Yuqing Zhang, DSc

- Examinar la relación del inicio de Alopurinol, aumento de su dosis y lograr el nivel objetivo en sangre y la mortalidad por todas las causas en pacientes con gota y ERC.
- Estudio de COHORTES.
- Base de datos del Reino Unido entre 2000-2019.
- Pacientes >40 años con gota y ERC concurrente moderada-grave.
- Seguimiento de 5 años, análisis de objetivos hipotéticos.

- **GOTA** artritis inflamatoria más común.

- *Incidencia y prevalencia en aumento.*
- *Reducir el ac.úrico en sangre, fármaco más usado **ALOPURINOL***
- *ERC comorbilidad presente en **20%**.*
- *El control del ac.úrico detiene la progresión de ERC.*



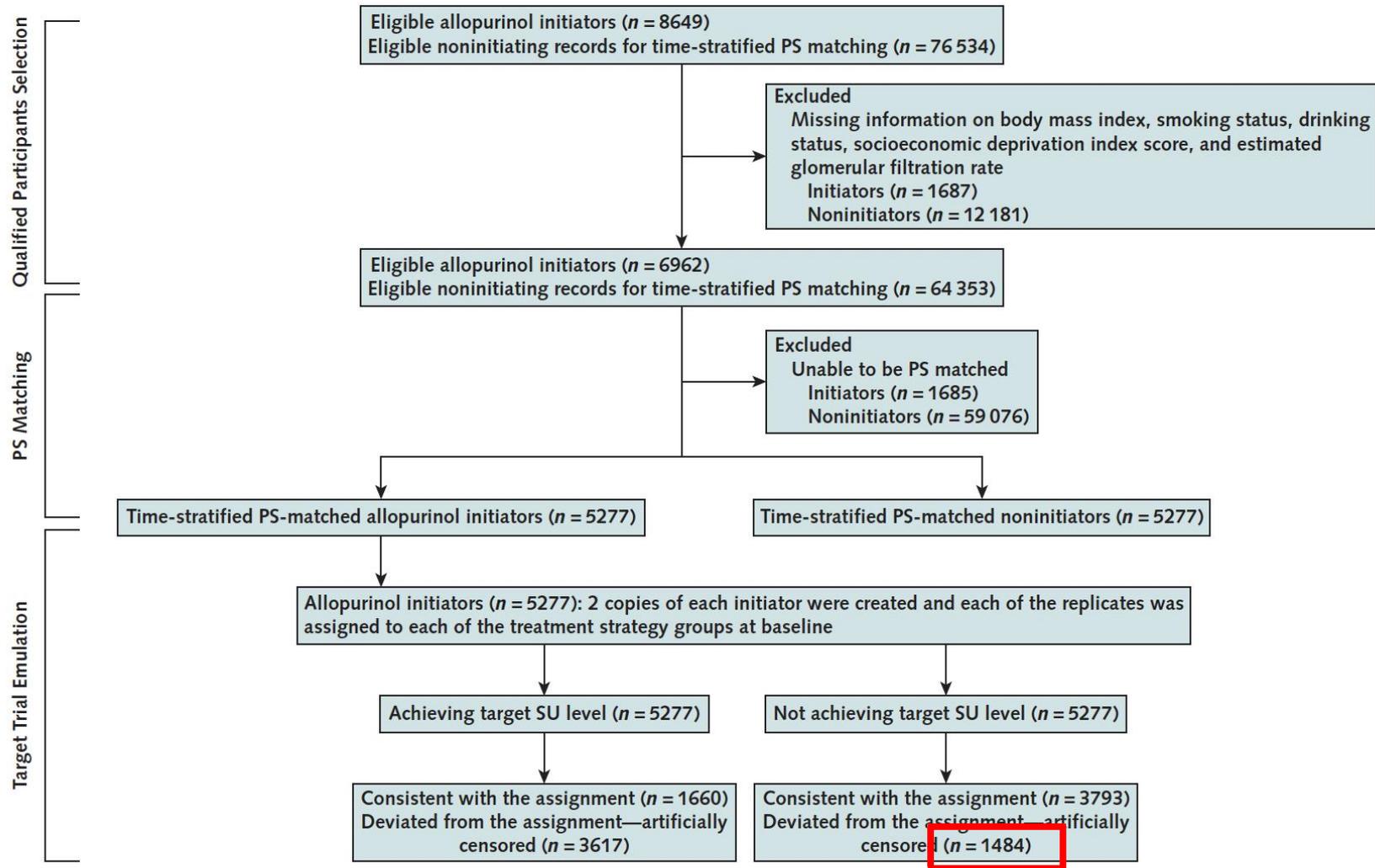
■ DISEÑO del estudio

- *Pacientes de entre 40-89 años.*
- *1 Enero 2000 - 1 enero 2018.*
- *Al menos un año de seguimiento previo por su MAP con analítica con ac.úrico.*
- *ERC FG<60 ml/min en 2 ocasiones con 90 días de diferencia en un año.*
- *Primera prescripción de Alopurinol: Fecha índice.*
- *Exclusión: Cáncer, trasplante renal, otros tratamientos que reducen ac.úrico.*

■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

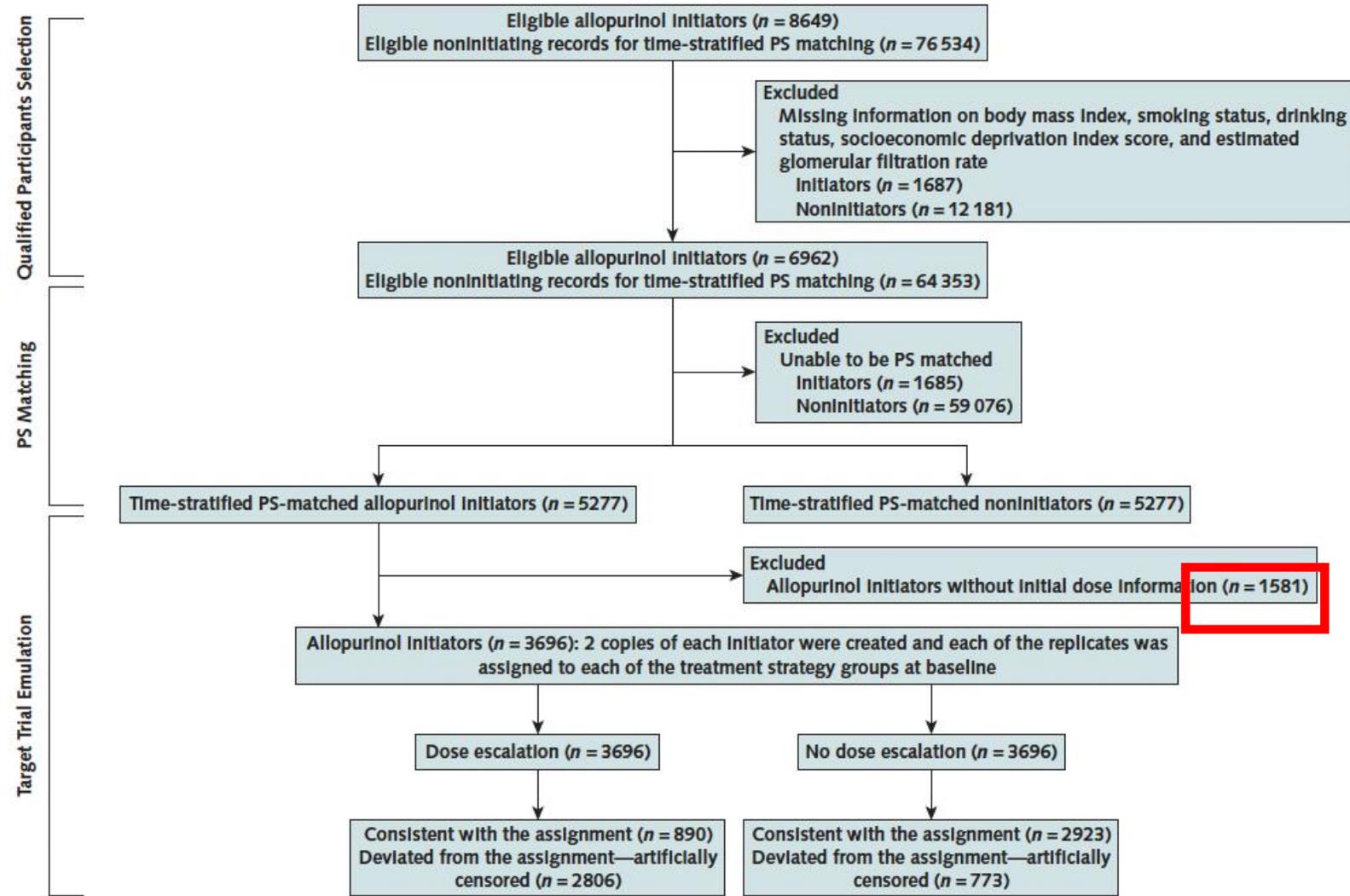
- *Personas-años de seguimiento como tiempo desde la fecha índice hasta un evento: muerte, abandono, fin del estudio.*
- *Calcular las tasas de mortalidad e incidencia acumulada de muerte para iniciadores y no iniciadores.*
- *Análisis de tratamiento (falta de adherencia).*
- *Calcular el valor E para evaluar cuantitativamente el mínimo efecto de confusión residual.*
- *Modelo de regresión logística combinado para mortalidad y factores de confusión en la población.*

Figure 1. Flow chart of eligible persons for examining the relation of allopurinol initiation and achieving target SU level with allopurinol to all-cause mortality, THIN 2000 to 2019.



PS = propensity score; SU = serum urate; THIN = The Health Improvement Network.

Appendix Figure 1. Flow chart of eligible persons for examining the relation of allopurinol initiation and allopurinol dose escalation to all-cause mortality, THIN 2000 to 2019.



PS = propensity score; THIN = The Health Improvement Network.

■ RESULTADOS

- 1.581 excluidos por no tener información de la dosis inicial de Alopurinol.
- 1.484 lograron niveles objetivo en el primer año con valor medio de **0,30 mmol/L**
 - Valor medio de dosis de Alopurinol al inicio fue 100 mg, al final 300 mg.
- 811 muertes en iniciadores y 922 en no iniciadores.

Table 2. Relation of Allopurinol Initiation to All-Cause Mortality in Patients With Gout and CKD in the PS-Matched Cohort Study

Analysis	Allopurinol Initiators/Noninitiators				Rate Difference* per 100 Person-Years (95% CI)	Hazard Ratio† (95% CI)
	Patients, n	Deaths, n	Mean Follow-up, y	Rate per 100 Person-Years		
Primary analysis	5277/5277	811/922	3.1/3.0	4.9/5.8	-0.9 (-1.4 to -0.4)	0.85 (0.77 to 0.93)
As-treated analysis‡	5277/5277	518/599	1.5/2.0	4.1/5.7	-1.6 (-2.3 to -1.0)	0.72 (0.63 to 0.82)
Incident gout cases	4313/4313	643/698	3.1/3.0	4.8/5.4	-0.6 (-1.1 to 0.0)	0.89 (0.80 to 0.99)
Missing data imputation§	5980/5980	926/1067	3.1/3.0	4.9/5.9	-1.0 (-1.5 to -0.5)	0.83 (0.76 to 0.91)
Redefined gout cases	4714/4714	704/783	3.1/3.0	4.8/5.6	-0.8 (-1.3 to -0.2)	0.86 (0.78 to 0.96)
60-d lag analysis	5226/5226	771/882	3.0/2.9	4.9/5.8	-0.9 (-1.4 to -0.4)	0.84 (0.76 to 0.93)

CKD = chronic kidney disease; PS = propensity score.

■ RESULTADOS

- Iniciadores:

- niveles de ac.úrico más altos,
- menores de FG,
- mayor toma de diuréticos, AINES, corticoides sistémicos, colchicina,
- visitas a MAP.

- *5.277 iniciadores emparejados, edad media 74 años, 40% mujeres.*

	INICIADORES	NO INICIADORES
Niveles medios a.úrico a los 5 años	0,42 nmol/L	0,48 nmol/L
Niveles medios de FG a los 5 años	47,2 ml/min/1,73 m2	46,1 ml/min/1,73 m2

Table 1. Baseline Characteristics of Patients With Gout and CKD by PS-Matched Allopurinol Initiator and Noninitiator Status

Characteristic	Allopurinol Initiators	Noninitiators	Standardized Difference
Patients, n	5277	5277	-
Demographic characteristic			
Mean age (SD), y	73.9 (9.0)	74.0 (9.6)	0.008
Mean socioeconomic deprivation index score (SD)*	2.7 (1.3)	2.7 (1.3)	0.013
Female, %	38.8	39.8	0.021
Mean body mass index (SD), kg/m²	30.2 (5.7)	30.1 (5.8)	0.015
Mean SU level (SD), mmol/L	0.52 (0.10)	0.52 (0.10)	0.041
Mean estimated glomerular filtration rate (SD), mL/min/1.73 m²	47.5 (14.0)	47.5 (14.1)	0.001
Lifestyle factors, %			
Drinking			0.009
None	20.4	20.8	
Past	3.7	3.8	
Current	75.9	75.5	
Smoking			0.013
None	49.3	48.7	
Past	44.6	44.9	
Current	6.1	6.3	
Region, %			
England	78.2	78.2	<0.001
Northern Ireland	5.2	5.2	
Scotland	8.0	8.0	
Wales	8.6	8.6	
Stage of CKD, %			
Stage 3	96.0	95.7	0.036
Stage 4	3.0	3.5	
Stage 5	0.9	0.7	
Comorbidity, %			
Congestive heart failure	19.3	19.3	<0.001
Hypertension	81.6	81.0	0.014
Chronic obstructive pulmonary disease	9.7	10.1	0.011
Myocardial infarction	15.3	15.2	0.005
Angina	20.0	19.9	0.001
Diabetes	29.1	28.5	0.012
Hyperlipidemia	25.6	24.3	0.029
Ischemic heart disease	34.3	33.5	0.017
Pneumonia or infection	9.3	9.8	0.017
Stroke	7.6	7.5	0.003
Transient ischemic attack	6.7	6.5	0.005
Varicose veins	9.8	11.1	0.044
Depression	10.2	10.4	0.007
Lupus	0.3	0.3	0.007
Medication, %†			
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	53.6	53.8	0.004
β-receptor inhibitor	47.7	47.1	0.013
Calcium-channel blockers	36.1	36.3	0.003
Statin	62.0	60.7	0.027
Antidiabetic	20.0	19.8	0.005
Anticoagulants	19.0	20.1	0.026
Aspirin	41.2	40.1	0.022
Thiazide diuretics	31.5	31.8	0.006
Loop diuretics	42.3	42.7	0.008
Potassium-sparing diuretics	13.3	13.6	0.007
Systemic corticosteroid	21.5	21.6	0.005
Topical corticosteroid	14.5	14.1	0.014
Nitrates	13.9	13.9	0.001
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	68.8	70.5	0.037
Colchicine	43.8	44.4	0.012

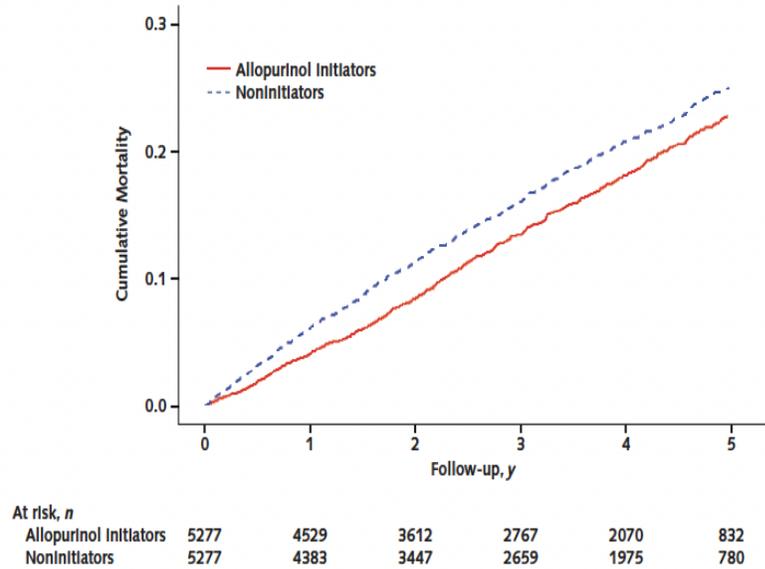
Characteristic	Allopurinol Initiators	Noninitiators	Standardized Difference
Mean health care use (SD)†			
Hospitalizations	0.6 (1.3)	0.6 (1.4)	0.011
General practice visits	9.8 (7.4)	9.9 (9.7)	0.019
Specialist referrals	0.8 (1.2)	0.8 (1.3)	0.003

CKD = chronic kidney disease; PS = propensity score; SU = serum urate.

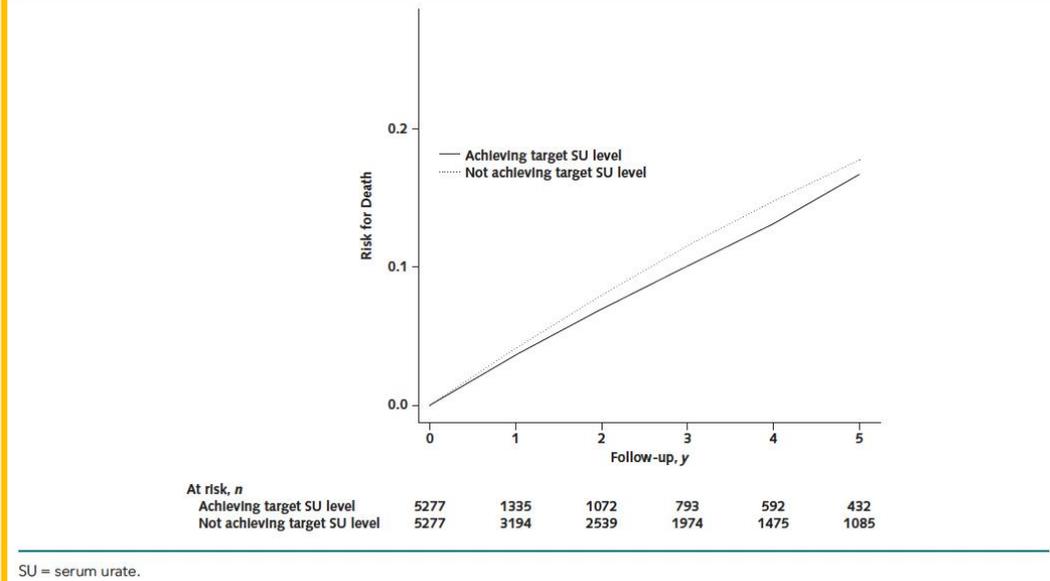
* The socioeconomic deprivation index was measured by the Townsend deprivation index, which was grouped into quintiles from 1 (least deprived) to 5 (most deprived).

† Frequency during the past year.

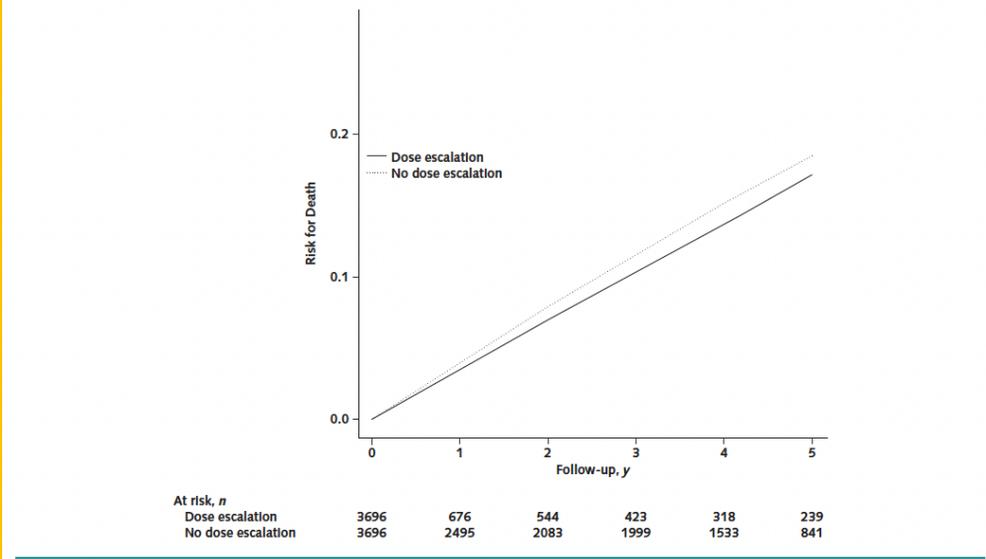
Figure 2. Five-year cumulative mortality between allopurinol initiators and noninitiators in the propensity score-matched study.



Appendix Figure 2. Five-year risk for death between patients achieving target SU level and those not achieving target SU level with allopurinol in the target trial emulation study.



Appendix Figure 3. Five-year risk for death between allopurinol dose escalation and no allopurinol dose escalation in the target trial emulation study.



- *3.793 no alcanzaron niveles objetivos en el 1 año con valor medio de 0,47 mmol/L*
 - 33% interrumpió el tratamiento.
 - Valor medio de dosis de Alopurinol al inicio fue 100 mg.
- *3.696 iniciadores, 773 aumentaron la dosis de Alopurinol el primer año*
 - Valor medio inicial de 100 mg y final de 300 mg con valor de ac.úrico medio de 0,35 mmol/L
 - La diferencia de mortalidad en los 5 años comparado con ningún aumento de dosis fue de 1,4 puntos.

- 3.793 *no* alcanzaron niveles objetivos en el 1 año con valor medio de 0,47 mmol/L

- 33% interrumpieron el tratamiento
- Valor medio de 0,47 mmol/L

- 3.696 iniciadores

- Valor medio inicial de 0,35 mmol/L
- La diferencia de dosis fue de 1 mg

Table 3. Relations of Achieving Target SU Level (<0.36 mmol/L) and Allopurinol Dose Escalation to All-Cause Mortality in Allopurinol Initiators With Gout and CKD in the Target Trial Emulation Studies

Variable	Achieving Target SU Level /Not Achieving Target SU Level	Dose Escalation/ No Dose Escalation
Patients, n	5277/5277	3696/3696
Weighted deaths, n	660/754	483/518
Weighted risk over 5 y, %	13.2/14.8	13.9/15.2
Inverse probability weighting risk difference, % (95% CI)	-1.6 (-3.6 to -0.5)	-1.4 (-3.7 to 0.4)
Inverse probability weighting hazard ratio (95% CI)	0.87 (0.75 to 1.01)	0.88 (0.73 to 1.07)

CKD = chronic kidney disease; SU = serum urate.

- Mortalidad **4,9%** por 100 años-persona en 5.277 iniciadores de Alopurinol vs **5,8%** en 5.277 no iniciadores emparejados
- Limitación: no se puede descartar confusión residual
 - *Gravedad de comorbilidades, causas de la ERC*
- CONCLUSIÓN

- *Ni el inicio de alopurinol ni alcanzar el nivel objetivo ni el aumento de dosis se asocio con mayor mortalidad en pacientes con gota y ERC.*
- *No respaldan relación causal entre los niveles de ac.úrico y función renal.*
- *Lograr niveles objetivo de ac.úrico no es perjudicial sobre la mortalidad.*

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

Mortality and Morbidity in Mild Primary Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Parathyroidectomy Versus Observation

Mikkel Pretorius, MD*; **Karolina Lundstam, MD*;** **Ansgar Heck, MD, PhD;** **Morten W. Fagerland, PhD;** **Kristin Godang, BSc;** **Charlotte Mollerup, MD;** **Stine L. Fougner, MD, PhD;** **Ylva Pernow, MD, PhD;** **Turid Aas, MD;** **Ola Hessman, MD, PhD;** **Thord Rosén, MD, PhD;** **Jörgen Nordenström, MD, PhD;** **Svante Jansson, MD, PhD;** **Mikael Hellström, MD, PhD†;** and **Jens Bollerslev, MD, DMSct**

- **HIPERPARATIROIDISMO 1º**

- *Trastorno endocrino asociado a > riesgo de fracturas, ECV, enfermedades renales, cáncer y mortalidad.*

- Examinar el efecto de la paratiroidectomía (PTX) con respecto a la mortalidad y morbilidad.
- Ensayo controlado aleatorizado prospectivo.
- 8 centros de referencia escandinavos entre 1998-2005.
- Registros de mortalidad a los 10 años y observación prolongada hasta 2018.
- Registros de morbilidad anual.



- HPTP causa más común de hiperCa en pacientes no hospitalizados.
 - *Asociado con mayor mortalidad por mayor rigidez arterial, HVI, disfunción endotelial, síndrome metabólico, IAM, riesgo de cáncer.*
- PTX normaliza Ca y PTH, recomendado en pacientes con hiperCa o sintomáticos.
- ¿Beneficia la esperanza de vida o morbilidad CV el HPTP leve sin manifestaciones orgánicas?

■ MÉTODOS

- *Ensayo controlado aleatorizado desde Octubre 1998- Junio 2005.*
- *Seguimiento de **10 años** con visitas anuales.*
- *Endpoint primario: mortalidad basada en el registro y causa de muerte.*
- *Resultados 2º: morbilidad CV, cáncer, fracturas, cálculos renales, insuficiencia renal*
 - Registrados al inicio, a los 2, 5 y 10 años.
- *Aleatorización por bloques.*

- *Criterios de inclusión (3 años):*

- HPTP no tratado con albúmina sérica,
- niveles de CaC 10,42-11,22 mg/dL,
- edad 50-80 años,
- consentimiento informado.

- *Criterios de exclusión:*

- Cirugía previa de cuello,
- enfermedad psiquiátrica grave,
- hiperparatiroidismo hereditario,
- comorbilidad grave,
- cálculos renales en los 5 años previos,
- creatinina > 1,47 mg/dL.

- *191 pacientes: 86% mujeres.*

- *Indicaciones de PTX durante el estudio:*
 - hiperCa severa ($>12,02$ mg/dL),
 - crisis hipercalcémica,
 - deterioro de la creatinina $> 2,26$ mg/dL,
 - cálculos renales,
 - enfermedad ósea o
 - decisión del paciente (17 del grupo de OBS).

- *1 Paciente excluido tras PTX por diagnóstico de Ca paratiroides.*

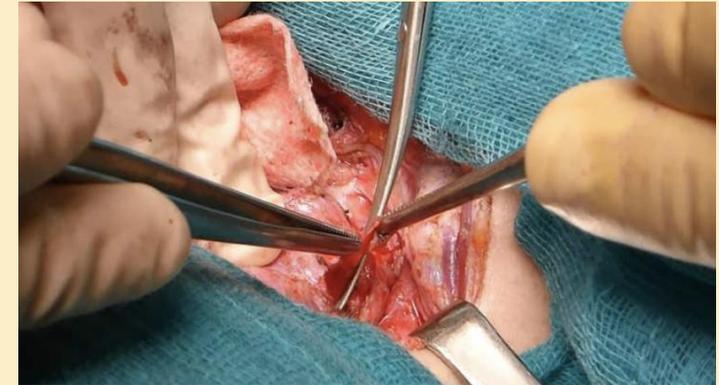
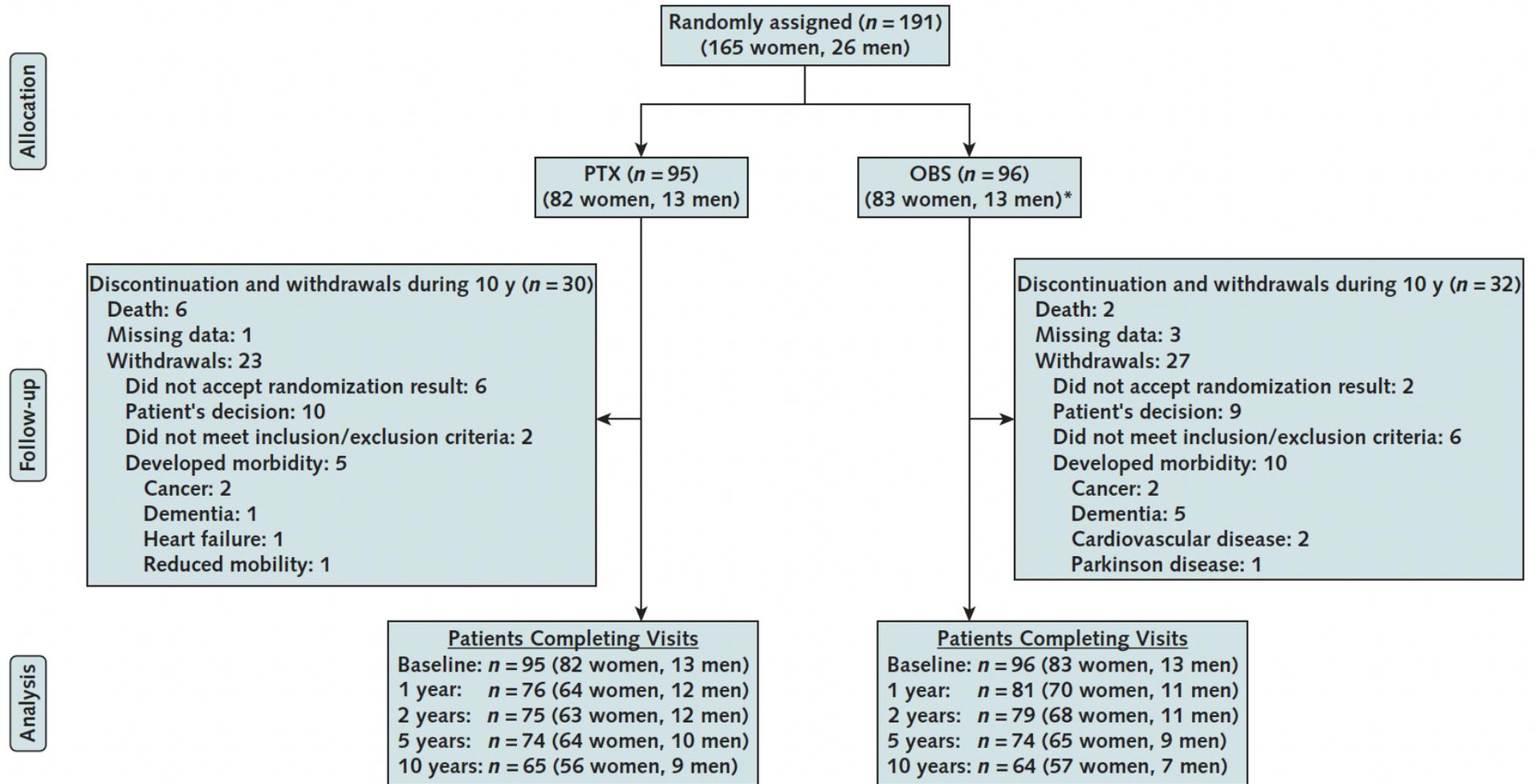


Figure 1. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) flow diagram for participants in the Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism study.



■ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- *Las distribuciones se evaluaron con estadísticas descriptivas e histogramas.*
- *Cálculo del efecto de PTX sobre mortalidad con el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.*
- *Usaron curvas de Kaplan-Meier.*

■ RESULTADOS

- *Datos demográficos, clínicos, bioquímicos.*
- *No hubo datos de eventos adversos tras PTX.*
- *129 completaron las visitas a los 10 años.*

Characteristic	PTX (n = 95)	OBS (n = 96)
Mean age (SD), y	62.8 (8.1)	63.4 (7.6)
Sex (female/male), n/n	82/13	83/13
Median systolic blood pressure (IQR), mm Hg*	140 (130-160)	140 (130-155)
Median diastolic blood pressure (IQR), mm Hg*	80 (80-90)	80 (78-90)
Prevalent vertebral fractures, n (%)†	5 (7.0)	4 (5.6)
History of peripheral fractures, n (%)‡	22 (23.2)	29 (30.2)
History of cardiovascular disease, n (%)‡	13 (13.7)	12 (12.5)
History of cancer, n (%)‡	4 (4.2)	3 (3.1)
History of kidney stone, n (%)‡	1 (1.1)	5 (5.2)
Mean albumin-corrected serum calcium level (SD)§		
mmol/L	2.64 (0.11)	2.65 (0.11)
mg/dL	10.58 (0.44)	10.62 (0.44)
Median PTH level (IQR)		
pmol/L	9.6 (6.9-12.0)	9.6 (7.5-12.7)
ng/L	90.5 (65.1-113.2)	90.5 (70.7-119.8)
Mean creatinine level (SD)¶		
μmol/L	80.8 (13.8)	82.0 (13.7)
mg/dL	0.91 (0.16)	0.93 (0.15)

IQR = interquartile range; OBS = observation without intervention; PTH = parathyroid hormone; PTX = parathyroidectomy.

* Data were missing for 9 patients in each group.

† Data were missing for 24 patients in the PTX group and 25 in the OBS group. Percentage calculations are based on available data.

‡ Data were self-reported at the baseline visit.

§ Reference range is 2.15 to 2.51 mmol/L (8.6 to 10.3 mg/dL).

|| Reference range is 1.2 to 7.1 pmol/L (11 to 51 ng/L).

¶ Reference range is 45 to 90 μmol/L (0.59 to 1.04 mg/dL) for women and 60 to 105 μmol/L (0.74 to 1.35 mg/dL) for men.

- 191 pacientes (95 PTX):

Table 2. All-Cause Mortality and Disease-Specific Causes of Death*

Cause	PTX (n = 95)	OBS (n = 96)
All-cause mortality	24 (25.3)	20 (20.8)
Disease-specific causes of death		
Cardiovascular disease	8 (8.4)	9 (9.4)
Cancer	4 (4.2)	4 (4.2)
Cerebrovascular disease	5 (5.3)	3 (3.1)
Infectious disease	3 (3.2)	1 (1.0)
Gastrointestinal disease	1 (1.1)	1 (1.0)
Trauma	1 (1.1)	1 (1.0)
Dementia	1 (1.1)	1 (1.0)
Kidney failure	1 (1.1)	0

OBS = observation without intervention; PTX = parathyroidectomy.

- 15 muertes a los 10 años (8 PTX).
 - NO HAY DIFERENCIA EN SUPERVIVENCIA.
- 44 muertes en observación prolongada (24 PTX).
- Causas más comunes: ECV, cáncer y enfermedad cerebrovascular.

- 191 pacientes (95 PTX):
 - 101 eventos de morbilidad sin diferencias entre grupos
 - 32 (15 PTX) fracturas, 127 (64 PTX) fracturas vertebrales,
 - 20 eventos CV, 10 ACV, 20 (13 PTX) cáncer,
 - 7 (2 PTX) cálculos renales.

Table 3. Morbidity Events During 10 Years of Follow-up*

Event	PTX (n = 95)	OBS (n = 96)	Hazard Ratio (95% CI)
Peripheral fracture	15 (15.8)	17 (17.7)	0.75 (0.37-1.50)
Cardiovascular events	10 (10.5)	10 (10.4)	0.81 (0.33-1.99)
Coronary artery disease	4 (4.2)	6 (6.3)	-
Arrhythmia	3 (3.2)	4 (4.2)	-
Pulmonary embolism	2 (2.1)	0	-
Heart failure	1 (1.1)	0	-
Cancer	13 (13.7)	7 (7.4)	1.78 (0.71-4.48)
Breast	6 (6.3)	1 (1.1)	-
Hematologic	1 (1.1)	3 (3.1)	-
Gastrointestinal	1 (1.1)	1 (1.1)	-
Skin	1 (1.1)	1 (1.1)	-
Lung	1 (1.1)	1 (1.1)	-
Prostate	1 (1.1)	0	-
Gynecologic	2 (2.1)	0	-
Cerebrovascular events (all ischemic)	5 (5.2)	5 (5.2)	0.73 (0.20-2.65)
Kidney stones	2 (2.1)	5 (5.2)	0.34 (0.06-1.82)

OBS = observation without intervention; PTX = parathyroidectomy.

* Data on morbidity events are numbers (percentages) of patients. Morbidity events were registered prospectively at annual visits during the 10 years of follow-up. The numbers of patients completing each visit and contributing to the analysis of these end points are specified in Figure 1. All *P* values were >0.05.

Figure 2. Kaplan-Meier curves for overall survival in the Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism study.

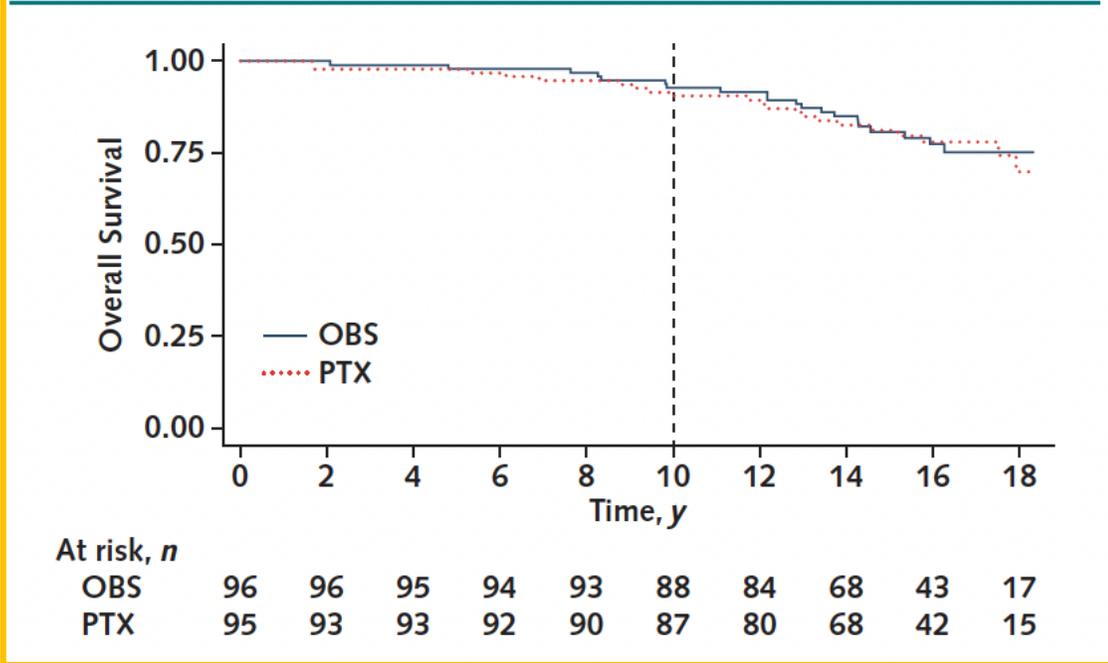
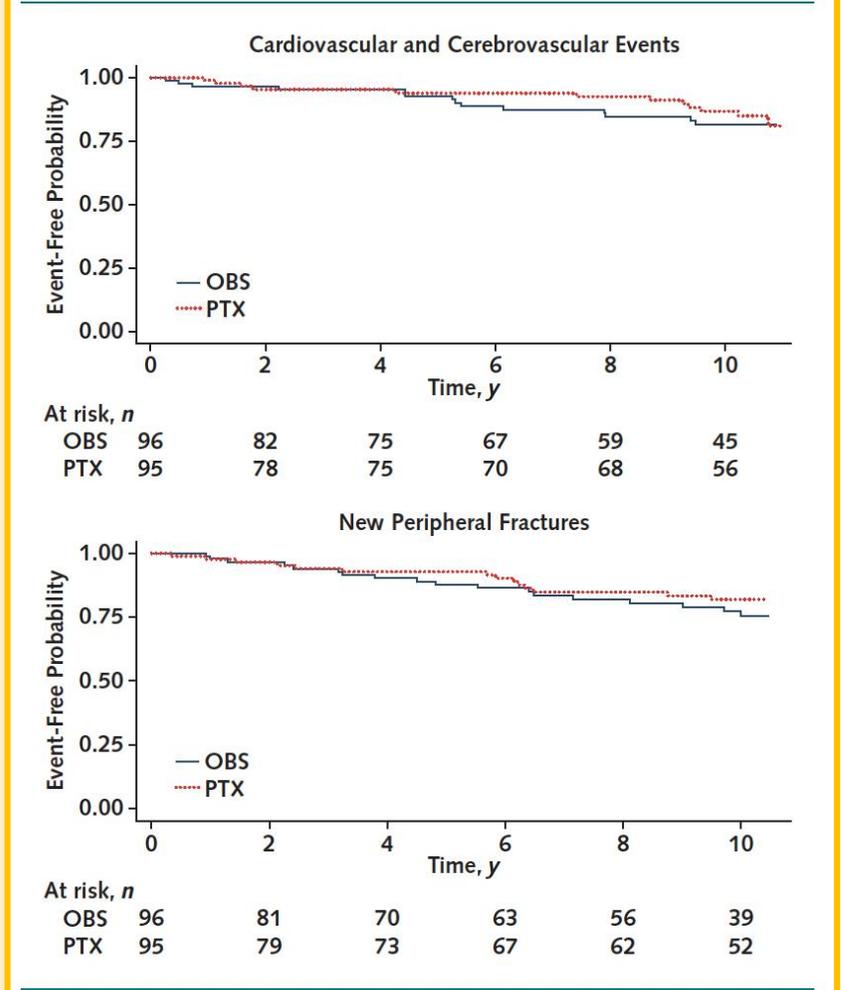


Figure 3. Kaplan-Meier curves for time to first cardiovascular or cerebrovascular event (top) and new peripheral fractures (bottom) in the Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism study.



OBS = observation without intervention; PTX = parathyroidectomy.

■ DISCUSIÓN

- *La mortalidad global a los 10 años fue baja **7,9%** sin diferencias entre grupos.*
- *La mortalidad global con el período de observación prolongado aumentó a 23% sin diferencias entre grupos.*
- *PTX no tiene mayor mortalidad y morbilidad por ECV en HPTP leve durante 10 años.*
- *No hay diferencias entre los grupos en fracturas periféricas o vertebrales.*
- *PTX tiene una baja frecuencia de complicaciones, elección conjunta paciente-médico.*

■ LIMITACIONES

- *23 pacientes se retiraron del grupo de PTX y 27 en el grupo de observación*
- *Sólo 26 hombres, con validez externa limitada.*

■ CONCLUSIÓN:

- *La PTX no reduce morbilidad o mortalidad en el Hiperparatiroidismo leve a largo plazo.*
- *No hay evidencia de efectos adversos en el grupo de Observación.*

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Tea Consumption and All-Cause and Cause-Specific Mortality in the UK Biobank

A Prospective Cohort Study

Maki Inoue-Choi, PhD; Yesenia Ramirez, MPH; Marilyn C. Cornelis, PhD; Amy Berrington de González, DPhil; Neal D. Freedman, PhD; and Erikka Loftfield, PhD

- Evaluar la asociación del **consumo de té** con la mortalidad por todas las causas y causa específica.
- Estudio de cohortes prospectivo en el biobanco de Reino Unido.
- 498.043 participantes entre 40-69 años entre 2006-2010.



- Bebida muy consumida en Reino Unido.
- Altas concentraciones de flavonoides y antioxidantes con propiedades beneficiosas (según la Tª del agua y tiempo en remojo).
 - *Contiene cafeína por lo que preocupa en personas genéticamente predispuestos al metabolismo alterado de la cafeína.*
 - *Aditivos como la leche altera la concentración.*
 - *Té negro, verde y rojo tienen el potencial de reducir el estrés oxidativo, la inflamación, promover la carcinogénesis y mejorar la función endotelial.*

■ MÉTODOS

- 502.488 personas---- 498.043.
 - Exclusión a participantes incompletos, embarazadas, sin datos de tabaquismo.
- *Ingesta de té dividido en 7 categorías.*
- *Tipo de té o uso de aditivos se preguntó en un nuevo cuestionario entre 2009-2010 a un subconjunto de 70.699 participantes.*
 - 89% bebió te negro y 7% verde.
- *Se enviaron 4 nuevos cuestionarios entre 2011-2015.*
 - 56.066 participantes completaron el 1º cuestionario (79%).

■ RESULTADOS

- 498.043 participantes:
 - edad media 56,5,
 - 94% blancos,
 - 85% bebía te,
 - la mayoría 2 a 3 tazas (29%).
- Los grandes bebedores preferían una T^a alta del té.
- De 403.780 participantes se obtuvieron los datos genéticos.

Table 1. Demographic and Lifestyle Characteristics of 498 043 Persons by Tea Intake Category in the UK Biobank Study

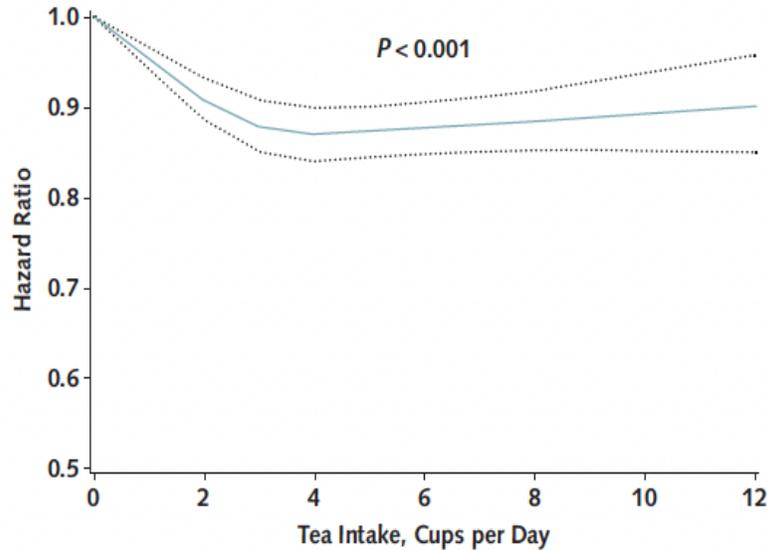
Characteristics	Tea Intake, Cups per Day						
	0	≤1	2-3	4-5	6-7	8-9	≥10
Total, n (%)	73 216 (14.7)	57 510 (11.5)	146 181 (29.4)	126 921 (25.5)	58 686 (11.8)	18 618 (3.7)	16 911 (3.4)
Median age (IQR), y	56 (48 to 62)	56 (48 to 63)	56 (50 to 63)	59 (51 to 64)	58 (51 to 64)	58 (51 to 63)	57 (50 to 63)
Sex, n (%)							
Male	31 911 (43.6)	27 544 (47.9)	66 901 (45.8)	56 848 (44.8)	26 072 (44.4)	8731 (46.9)	9142 (54.1)
Female	41 305 (56.4)	29 966 (52.1)	79 280 (54.2)	70 073 (55.2)	32 614 (55.6)	9887 (53.1)	7769 (45.9)
Race and ethnicity, n (%)*							
White	69 785 (95.3)	52 625 (91.5)	134 472 (92.0)	121 313 (95.6)	57 103 (97.3)	18 136 (97.4)	16 323 (96.5)
Black	1258 (1.7)	1641 (2.9)	3105 (2.1)	1353 (1.1)	327 (0.6)	94 (0.5)	121 (0.7)
Asian	863 (1.2)	1661 (2.9)	5489 (3.8)	2368 (1.9)	555 (1.0)	149 (0.8)	190 (1.1)
Mixed	490 (0.7)	477 (0.8)	890 (0.6)	634 (0.5)	250 (0.4)	91 (0.5)	98 (0.6)
Other	548 (0.8)	843 (1.5)	1742 (1.2)	880 (0.7)	280 (0.5)	83 (0.5)	108 (0.6)
Education, n (%)							
College or university degree	22 020 (30.1)	22 956 (39.9)	50 611 (34.6)	39 050 (30.8)	16 431 (28.0)	5081 (27.3)	4328 (25.6)
A/AS levels or equivalent	8410 (11.5)	7109 (12.4)	16 519 (11.3)	13 476 (10.6)	6153 (10.5)	1901 (10.2)	1563 (9.2)
O/AS levels or equivalent	16 347 (22.3)	11 533 (20.1)	30 640 (21.0)	26 877 (21.2)	12 372 (21.1)	3754 (20.2)	3186 (18.8)
CSEs or equivalent	4630 (6.3)	2570 (4.5)	7271 (5.0)	6796 (5.4)	3363 (5.7)	1009 (5.4)	1063 (6.3)
NVQ/HND/HNC equivalent	4822 (6.6)	3131 (5.4)	8824 (6.0)	8631 (6.8)	4286 (7.3)	1418 (7.6)	1362 (8.1)
Other professional qualifications	3693 (5.0)	2662 (4.6)	7387 (5.1)	6742 (5.3)	3224 (5.5)	1060 (5.7)	886 (5.2)
Median Townsend deprivation index (IQR)	-1.9 (-3.5 to 0.9)	-2.0 (-3.6 to 0.8)	-2.2 (-3.7 to 0.4)	-2.3 (-3.7 to 0.2)	-2.2 (-3.7 to 0.3)	-2.0 (-3.6 to 0.9)	-1.4 (-3.3 to 1.7)
Study center region, n (%)							
Scotland	5618 (7.7)	4973 (8.6)	11 062 (7.6)	8348 (6.6)	3492 (6.0)	1107 (5.9)	980 (5.8)
England	64 140 (87.6)	50 435 (87.7)	129 572 (88.6)	113 252 (89.2)	52 604 (89.6)	16 678 (89.6)	15 112 (89.4)
Wales	3458 (4.7)	2102 (3.7)	5547 (3.8)	5321 (4.2)	2590 (4.4)	833 (4.5)	819 (4.8)
General health, n (%)							
Excellent	11 817 (16.1)	10 430 (18.1)	25 161 (17.2)	20 350 (16.0)	8852 (15.1)	2609 (14.0)	2273 (13.4)
Good	40 358 (55.1)	32 965 (57.3)	86 440 (59.1)	74 714 (58.9)	33 956 (57.9)	10 221 (54.9)	8705 (51.5)
Fair	16 507 (22.6)	11 392 (19.8)	28 475 (19.5)	26 275 (20.7)	12 881 (22.0)	4549 (24.4)	4337 (25.7)
Poor	4189 (5.7)	2416 (4.2)	5426 (3.7)	5042 (4.0)	2751 (4.7)	1142 (6.1)	1495 (8.8)
Cancer, n (%)	5125 (7.0)	3718 (6.5)	10 249 (7.0)	9419 (7.4)	4523 (7.7)	1446 (7.8)	1250 (7.4)
Cardiovascular disease, n (%)	2577 (3.5)	1718 (3.0)	4363 (3.0)	4049 (3.2)	2000 (3.4)	705 (3.8)	817 (4.8)
Diabetes, n (%)	4574 (6.3)	3067 (5.3)	7577 (5.2)	6120 (4.8)	2783 (4.7)	968 (5.2)	1013 (6.0)
Median body mass index (IQR)	27.4 (24.5 to 30.9)	26.7 (24.1 to 29.9)	26.5 (24.0 to 29.6)	26.6 (24.1 to 29.6)	26.7 (24.2 to 29.8)	26.9 (24.3 to 30.1)	27.1 (24.3 to 30.2)

Smoking status, n (%)							
Never	38 146 (52.1)	31 370 (54.6)	82 892 (56.7)	71 398 (56.2)	32 142 (54.8)	9421 (50.6)	7367 (43.6)
Former	24 996 (34.1)	19 845 (34.5)	51 041 (34.9)	44 519 (35.1)	20 272 (34.5)	6336 (34.0)	5620 (33.2)
Current	10 074 (13.8)	6295 (10.9)	12 248 (8.4)	11 004 (8.7)	6272 (10.7)	2861 (15.4)	3924 (23.2)
Physical activity,† days per week, n (%)							
0	9614 (13.1)	6225 (10.8)	14 014 (9.6)	12 266 (9.7)	6128 (10.4)	2070 (11.1)	2042 (12.1)
1-2	9628 (13.2)	8008 (13.9)	18 719 (12.8)	15 603 (12.3)	7299 (12.4)	2227 (12.0)	1835 (10.9)
3-4	11 458 (15.7)	9824 (17.1)	24 894 (17.0)	20 900 (16.5)	9386 (16.0)	2839 (15.3)	2263 (13.4)
≥5	36 499 (49.9)	29 404 (51.1)	77 219 (52.8)	67 707 (53.4)	30 845 (52.6)	9710 (52.2)	9022 (53.4)
Alcohol intake, drinks per week, n (%)							
Never	3911 (5.3)	2406 (4.2)	6748 (4.6)	4958 (3.9)	2423 (4.1)	823 (4.4)	938 (5.6)
Former	3757 (5.1)	1706 (3.0)	3927 (2.7)	4071 (3.2)	2270 (3.9)	963 (5.2)	1186 (7.0)
Current, < 1	18 119 (24.8)	11 876 (20.7)	29 269 (20.0)	28 668 (22.6)	14 929 (25.4)	5239 (28.1)	4823 (28.5)
Current, > 1 to <7	16 091 (22.0)	13 704 (23.8)	37 783 (25.9)	33 777 (26.6)	15 051 (25.7)	4303 (23.1)	3331 (19.7)
Current, 1-3	24 281 (33.2)	21 857 (38.0)	55 765 (38.2)	45 909 (36.2)	19 840 (33.8)	5905 (31.7)	5127 (30.3)
Current, >3	6988 (9.5)	5905 (10.3)	12 522 (8.6)	9440 (7.4)	4116 (7.0)	1365 (7.3)	1482 (8.8)
Hot drink temperature, n (%)							
Warm	14 520 (19.8)	10 748 (18.7)	22 570 (15.4)	17 436 (13.7)	7723 (13.2)	2367 (12.7)	2211 (13.1)
Hot	43 157 (58.9)	38 321 (66.6)	100 743 (68.9)	86 998 (68.6)	38 916 (66.3)	11 886 (63.8)	10 328 (61.1)
Very hot	10 380 (14.2)	8301 (14.4)	22 770 (15.6)	22 441 (17.7)	12 030 (20.5)	4359 (23.4)	4369 (25.8)
Does not drink	5159 (7.1)	140 (0.2)	98 (0.1)	46 (0.0)	17 (0.0)	6 (0.0)	3 (0.0)
Median coffee intake (IQR), cups per day	3 (1 to 5)	2 (1 to 4)	2 (1 to 3)	1 (0 to 2)	1 (0 to 2)	0 (0.5 to 2)	0 (0.5 to 2)
Median vegetable intake (IQR), tablespoons per day	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)	4 (3 to 6)
Median fruit intake (IQR), pieces per day	2 (1 to 4)	2.5 (1 to 4)	3 (1.5 to 4)	3 (1.5 to 4)	3 (1 to 4)	2.5 (1 to 4)	2 (1 to 4)
Red meat intake, times per week, n (%)‡							
Q1 (0-1)	16 210 (22.1)	10 855 (18.9)	27 051 (18.5)	22 315 (17.6)	10 425 (17.8)	3523 (18.9)	3204 (19.0)
Q2 (1.5)	21 710 (29.7)	18 228 (31.7)	46 104 (31.5)	39 475 (31.10)	17 997 (30.7)	5627 (30.2)	4818 (28.5)

Characteristics	Tea Intake, Cups per Day						
	0	≤1	2-3	4-5	6-7	8-9	≥10
Q3 (2)	12 547 (17.1)	10 553 (18.4)	27 154 (18.6)	24 118 (19.0)	11 036 (18.8)	3254 (17.5)	2918 (17.3)
Q4 (2.5)	6246 (8.5)	5316 (9.2)	14 072 (9.6)	12 564 (9.90)	5806 (9.9)	1722 (9.3)	1515 (9.0)
Q5 (3-21)	16 368 (22.4)	12 487 (21.7)	31 586 (21.6)	28 290 (22.3)	13 356 (22.8)	4464 (24.0)	4418 (26.1)
Processed meat intake, times per week, n (%)							
0	8317 (11.4)	5697 (9.9)	13 676 (9.4)	10 780 (8.5)	4824 (8.2)	1610 (8.7)	1529 (9.0)
<1	23 020 (31.4)	18 561 (32.3)	45 569 (31.2)	38 019 (30.0)	16 805 (28.6)	5080 (27.3)	4365 (25.8)
1	19 817 (27.1)	16 077 (28.0)	43 312 (29.6)	38 235 (30.1)	17 566 (29.9)	5438 (29.2)	4590 (27.1)
2-4	18 574 (25.4)	14 790 (25.7)	38 237 (26.2)	35 058 (27.6)	17 003 (29.0)	5566 (29.9)	5277 (31.2)
5-6	2540 (3.5)	1780 (3.1)	4054 (2.8)	3724 (2.9)	1907 (3.3)	713 (3.8)	852 (5.0)
≥7	797 (1.1)	470 (0.8)	957 (0.7)	881 (0.7)	495 (0.8)	182 (1.0)	271 (1.6)
Median wCMS _{G4} (IQR)§	3.7 (2.6 to 4.9)	3.6 (2.5 to 4.7)	3.6 (2.5 to 4.7)	3.7 (2.6 to 4.9)	3.8 (2.6 to 5.0)	3.9 (2.6 to 5.0)	3.8 (2.6 to 5.0)

A/AS = advanced/advanced subsidiary; CSE = certificate of secondary education; HNC = higher national certificate; HND = higher national diploma; IQR = interquartile range; NVQ = national vocational qualification; O/AS = ordinary/advanced subsidiary; Q1/2/3/4/5 = quintiles 1/2/3/4/5; wCMS_{G4} = weighted genetic caffeine metabolism score.

Figure 1. Dose-response association of tea consumption and all-cause mortality* in the UK Biobank.



■ RESULTADOS

- 29.783 muertes.
- Menor mortalidad con el **aumento** de la ingesta de té en relación con no consumirlo.
- Factores de confusión: tabaco y comorbilidades.
- 74% añaden leche (asociación inversa) y 13% azúcar (no asociación).

Figure 2. Adjusted cumulative mortality curves* by tea intake in the UK Biobank.

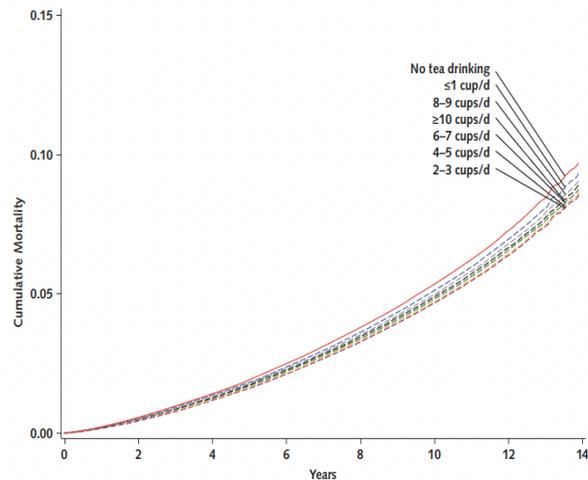


Table 3. All-Cause Mortality Risk by Tea Intake Stratified by Added Milk or Sugar in Tea in 210 058 Persons Who Completed at Least One 24-h Dietary Recall Questionnaire in the UK Biobank Study

Tea Additives	Tea Intake, Cups per Day						
	0	≤1	2-3	4-5	6-7	8-9	≥10
No tea intake*							
Number	30 578	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Death	1348	NA	NA	NA	NA	NA	NA
HR	1.00 (reference)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Milk							
Number	NA	10 949	47 709	42 963	19 633	6062	4932
Death	NA	443	1716	1691	785	255	214
HR (95% CI)†	NA	0.98 (0.88-1.09)	0.85 (0.79-0.92)	0.90 (0.83-0.97)	0.86 (0.78-0.94)	0.84 (0.73-0.97)	0.78 (0.67-0.91)
No milk							
Number	NA	15 449	15 856	9552	3992	1206	1177
Death	NA	604	582	340	170	58	58
HR (95% CI)	NA	0.95 (0.86-1.04)	0.86 (0.78-0.95)	0.82 (0.73-0.93)	0.94 (0.80-1.10)	1.11 (0.85-1.45)	1.00 (0.77-1.31)
Sugar							
Number	NA	2434	8471	6843	2950	908	915
Death	NA	105	344	316	159	64	50
HR (95% CI)	NA	0.96 (0.78-1.17)	0.89 (0.79-1.00)	0.91 (0.80-1.03)	0.95 (0.80-1.13)	1.06 (0.82-1.37)	0.73 (0.54-0.97)
No sugar							
Number	NA	23 964	55 094	45 672	20 675	6360	5194
Death	NA	942	1954	1715	796	249	222
HR (95% CI)	NA	0.96 (0.88-1.04)	0.85 (0.79-0.91)	0.88 (0.82-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.85 (0.74-0.97)	0.85 (0.74-0.98)

HR = hazard ratio; NA = not applicable.

* Participants who reported not drinking tea served as a universal referent group.

Table 4. All-Cause Mortality Risk by Tea Intake Stratified by wCMS_{G4} in 403 780 Persons Who Had Genetic Data in the UK Biobank Study

wCMS _{G4}	Tea Intake, Cups per Day						
	0	≤1	2-3	4-5	6-7	8-9	≥10
0-2							
Number	6708	6273	15 597	11 397	4388	1232	1170
Death	430	322	797	605	257	94	84
HR (95% CI)*	1.00	0.88 (0.76-1.02)	0.80 (0.71-0.91)	0.77 (0.67-0.87)	0.77 (0.66-0.91)	0.86 (0.68-1.08)	0.73 (0.58-0.94)
>2-3							
Number	14 755	12 363	31 225	25 205	10 858	3265	2948
Death	916	641	1627	1483	684	223	241
HR (95% CI)	1.00	0.93 (0.84-1.02)	0.90 (0.82-0.98)	0.95 (0.87-1.04)	0.97 (0.88-1.08)	0.89 (0.77-1.04)	0.97 (0.83-1.12)
>3-4							
Number	17 927	14 100	35 936	31 018	14 256	4406	4064
Death	1183	792	1911	1766	890	280	332
HR (95% CI)	1.00	0.96 (0.87-1.05)	0.86 (0.79-0.92)	0.88 (0.81-0.95)	0.89 (0.82-0.98)	0.87 (0.76-0.99)	0.92 (0.81-1.05)
>4							
Number	19 964	14 500	36 868	34 709	17 437	5880	5331
Death	1399	913	2022	1942	1070	414	407
HR (95% CI)	1.00	0.99 (0.91-1.08)	0.85 (0.79-0.91)	0.81 (0.75-0.87)	0.83 (0.77-0.91)	0.89 (0.80-1.00)	0.81 (0.73-0.91)

HR = hazard ratio; wCMS_{G4} = weighted genetic caffeine metabolism score.

- La ingesta de té se asoció con una menor mortalidad por todas las causas entre quienes bebían 2 o más tazas diarias.
- Se observaron asociaciones inversas para la mortalidad de todas las ECV, cardiopatía isquémica y ACV.
- No se observó asociación para mortalidad por cáncer ni enfermedades respiratorias.

Table 2. Hazard Ratios (95% CIs) for All-Cause and Cause-Specific Mortality by Tea Intake Among 498 043 Persons in the UK Biobank Study

Cause of Death	Tea Intake, Cups per Day						
	0	≤1	2-3	4-5	6-7	8-9	≥10
All causes							
Number	73 216	57 510	146 181	126 921	58 686	18 618	16 911
Death, <i>n</i>	4887	3263	7927	7360	3668	1317	1361
Age and sex-adjusted	1.00	0.82 (0.78-0.86)	0.72 (0.70-0.75)	0.75 (0.72-0.78)	0.81 (0.78-0.85)	0.95 (0.89-1.01)	1.08 (1.02-1.15)
Age, sex, and general health-adjusted	1.00	0.87 (0.83-0.90)	0.77 (0.74-0.80)	0.78 (0.76-0.81)	0.83 (0.79-0.86)	0.93 (0.87-0.98)	1.01 (0.95-1.07)
Age, sex, and smoking-adjusted	1.00	0.89 (0.85-0.93)	0.82 (0.79-0.85)	0.84 (0.81-0.87)	0.87 (0.83-0.91)	0.94 (0.88-1.00)	0.96 (0.90-1.02)
Multivariable-adjusted*	1.00	0.95 (0.91-1.00)	0.87 (0.84-0.91)	0.88 (0.84-0.91)	0.88 (0.84-0.92)	0.91 (0.86-0.97)	0.89 (0.84-0.95)
Sensitivity analysis (all cause)							
Tea drinkers only (total <i>n</i> = 424 827)							
Multivariable-adjusted	NA	1.00 (reference)	0.92 (0.88-0.96)	0.92 (0.88-0.96)	0.92 (0.88-0.97)	0.95 (0.89-1.02)	0.93 (0.87-0.99)
Excluding coffee drinkers (total <i>n</i> = 110 336)							
Number	11 571	5757	24 399	33 135	20 579	7560	7335
Death, <i>n</i>	634	319	1380	2035	1323	535	604
Multivariable-adjusted	1.00	0.97 (0.84-1.11)	0.86 (0.78-0.94)	0.83 (0.76-0.91)	0.81 (0.74-0.89)	0.80 (0.71-0.90)	0.77 (0.69-0.87)
Excluding deaths in the first 5 y (total <i>n</i> = 489 465)							
Number	71 825	56 542	143 968	124 776	57 626	18 203	16 525
Death, <i>n</i>	3496	2295	5714	5215	2608	902	975
Multivariable-adjusted	1.00	0.93 (0.89-0.99)	0.88 (0.84-0.92)	0.87 (0.83-0.91)	0.89 (0.84-0.94)	0.89 (0.83-0.96)	0.92 (0.86-0.99)
All cancer							
Death, <i>n</i>	2448	1746	4254	3943	1968	708	723
Age and sex-adjusted	1.00	0.88 (0.83-0.94)	0.78 (0.74-0.82)	0.81 (0.77-0.85)	0.88 (0.83-0.93)	1.03 (0.95-1.12)	1.18 (1.09-1.29)
Multivariable-adjusted	1.00	0.99 (0.93-1.06)	0.91 (0.86-0.96)	0.92 (0.87-0.97)	0.93 (0.87-0.99)	1.00 (0.91-1.09)	1.00 (0.92-1.09)
All cardiovascular diseases							
Death, <i>n</i>	1019	675	1547	1444	718	251	254
Age and sex-adjusted	1.00	0.79 (0.72-0.88)	0.66 (0.61-0.71)	0.69 (0.64-0.75)	0.75 (0.68-0.82)	0.85 (0.74-0.97)	0.92 (0.80-1.06)
Multivariable-adjusted	1.00	0.98 (0.89-1.08)	0.85 (0.79-0.93)	0.86 (0.79-0.94)	0.86 (0.78-0.95)	0.83 (0.72-0.95)	0.76 (0.66-0.88)
Ischemic heart disease							
Death, <i>n</i>	283	192	403	410	199	65	75
Age and sex-adjusted	1.00	0.81 (0.67-0.97)	0.62 (0.53-0.72)	0.71 (0.61-0.83)	0.75 (0.63-0.90)	0.78 (0.60-1.03)	0.94 (0.73-1.21)
Multivariable-adjusted	1.00	1.03 (0.85-1.24)	0.83 (0.70-0.97)	0.90 (0.77-1.06)	0.87 (0.72-1.06)	0.74 (0.56-0.98)	0.74 (0.56-0.96)
Stroke							
Death, <i>n</i>	93	59	141	131	75	27	15
Age and sex-adjusted	1.00	0.79 (0.57-1.09)	0.68 (0.52-0.88)	0.70 (0.54-0.91)	0.86 (0.64-1.17)	1.02 (0.66-1.57)	0.63 (0.37-1.10)
Multivariable-adjusted	1.00	0.91 (0.65-1.26)	0.81 (0.61-1.06)	0.80 (0.60-1.06)	0.90 (0.65-1.25)	0.92 (0.59-1.44)	0.48 (0.28-0.85)
Respiratory disease							
Death, <i>n</i>	290	131	332	350	219	93	98
Age and sex-adjusted	1.00	0.55 (0.45-0.68)	0.50 (0.42-0.58)	0.58 (0.50-0.68)	0.79 (0.66-0.94)	1.10 (0.87-1.39)	1.28 (1.02-1.61)
Multivariable-adjusted	1.00	0.78 (0.63-0.96)	0.78 (0.66-0.92)	0.83 (0.70-0.98)	0.95 (0.78-1.14)	0.97 (0.76-1.24)	0.79 (0.62-1.01)

NA = not applicable.

■ DISCUSIÓN

- *La **cafeína** no es la base de la relación observada entre el té y la mortalidad.*
- *La ingesta de té muy caliente se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de esófago.*

■ LIMITACIONES

- *No se evaluaron aspectos importantes de la ingesta de té (concentración, tamaño de la taza...), solo la ingesta al inicio del estudio.*

■ CONCLUSIÓN

- *Una mayor ingesta de té se asoció con menor riesgo de mortalidad entre los que beben 2 o más tazas por día, independientemente de la variación genética en el metabolismo de la cafeína.*
- *Dieta saludable.*

TEA TIME

¡MUCHAS GRACIAS!

A still life composition for tea time. In the center, a black teapot with a textured surface and a black handle sits on a dark grey, textured surface. To its left, a wooden bowl filled with dark tea leaves is partially visible. In the foreground, two clear glass cups are filled with a golden-yellow tea. Each cup contains several slices of fresh ginger and a sprig of bright green mint. To the right of the cups, a wooden honey dipper is placed. In the background, there are whole lemons, a small wooden bowl with more tea leaves, and a piece of light-colored fabric with dark spots. The overall scene is well-lit, highlighting the textures of the ingredients and the teapot.