

COLABORACIÓN ESPECIAL**NUTRICIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO****Pilar Matía Martín, Edurne Lecumberri Pascual y Alfonso L. Calle Pascual.**

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Existe suficiente evidencia sobre la asociación de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, las lipoproteínas, la acción de la insulina, la hipertensión y la obesidad de distribución central. Esta asociación se denomina Síndrome Metabólico. A pesar de que ha sido cuestionada su existencia por la ADA y la EASD, es una herramienta útil que permite identificar a las personas que tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico y sus componentes individuales se asocian a una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular. La obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo subyacentes en la ruta patogénica de este síndrome, por tanto la modificación de los hábitos de vida es una intervención de primera línea en la prevención y tratamiento de la resistencia insulínica, la hiperglucemia, la dislipemia aterogénica y la hipertensión arterial. La reducción ponderal y el ejercicio son las claves del plan global, pero entre los tratamientos no farmacológicos la dieta permanece como una de las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular más importantes. Estudios epidemiológicos han observado que una ingesta elevada de azúcares simples, de alimentos con alto índice glucémico y de dietas con alta carga glucémica se asocian a resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y cifras bajas de colesterol-HDL. Un bajo consumo de grasa saturada a favor de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados se ha implicado en una reducción de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia, aunque continúa el debate. La fibra dietética de cereales no refinados ha sido beneficiosa en la reducción del riesgo de diabetes. Entre los patrones dietéticos, la dieta mediterránea se ha visto relacionada con una menor incidencia de diabetes y con una reducción del riesgo de muerte. Estudios de intervención para la prevención de diabetes tipo 2 han propuesto dietas hipograsas (reduciendo grasa saturada y trans-), con alto aporte de fibra y con bajo índice glucémico. Ensayos clínicos han demostrado el beneficio de dietas con baja cantidad de carbohidratos, bajo índice glucémico y de las dietas mediterránea y DASH en la reducción de la dislipemia aterogénica. Actualmente no existe una buena evidencia para elegir dietas con restricción de carbohidratos. En cambio, distintas guías recomiendan dietas hipocalóricas con bajo contenido en grasas saturadas, grasas trans-, colesterol y azúcares a favor del consumo de frutas, verduras, cereales no refinados y pescado.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Diabetes mellitus tipo 2. Resistencia insulínica. Dislipemia. Hipertrigliceridemia. Hipertensión. Obesidad. Dieta.

ABSTRACT**Nutrition and Metabolic Syndrome**

Sufficient evidence exists in relation to the association in clinical practice between disorders in the metabolism of glucose, lipoproteins, insulin action, arterial hypertension and centrally-distributed obesity. This association is named Metabolic Syndrome. Despite the existence thereof had been questioned by the ADA and EASD, it is a useful tool affording the possibility of identifying individuals at high risk of developing cardiovascular disease. Metabolic syndrome and/or its individual components are associated with a high incidence rate of cardiovascular disease. Obesity and a sedentary lifestyle are underlying risk factors along this syndrome's pathway to disease, changes in living habits therefore being a first-line intervention in the prevention and treatment of insulin resistance, hyperglycemia, atherogenic dyslipemia and arterial hypertension. Weight loss and exercise are the keys to the overall plan, one of the most important non-pharmacological cardiovascular risk reduction strategies however still being diet. Epidemiological studies have found a high intake of simple sugars, of foods having a glycemic index and of diets with a high glycemic load to be associated to insulin resistance, type II diabetes mellitus, hypertriglyceridemia and low HDL-cholesterol figures. Low saturated fat intake in favor of polyunsaturated and monounsaturated fatty acids has been implied in a reduction of the incidence of type II diabetes mellitus and dyslipemia, although the debate is ongoing. Unrefined grain fiber in the diet has been beneficial in reducing the risk of diabetes. Among the diet patterns, the Mediterranean diet has been related to a lower incidence of diabetes and a reduction in the risk of death. Studies for intervention in the prevention of type II diabetes have suggested low-fat diets (reducing saturated and trans-fats), with a high degree of fiber and low glycemic index. Clinical trials have shown diets with small amounts of carbohydrates, low glycemic index and the Mediterranean and DASH diets to be beneficial in reducing atherogenic dyslipemia. There is currently no good evidence for choosing diets with restricted carbohydrates. On the other hand, different guides recommend low-calorie diets with a low content in saturated fats, trans-fats, cholesterol and sugars in favor of eating fruits, green vegetables, unrefined grains and fish.

Key words: Metabolic Syndrome X. Diabetes mellitus, Type 2. Insulin resistance. Dyslipidemia. Hypertriglyceridemia. Hypertension. Obesity. Diet.

Correspondencia:
Alfonso L. Calle Pascual
Servicio de Endocrinología y Nutrición. 1ª Sur
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n. 28040 Madrid.
Correo electrónico: acalle.hcsc@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La presencia de un fenotipo determinado por una dislipemia característica (triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo) junto con una alteración en el metabolismo de los carbohidratos e hipertensión arterial (HTA) sirvió para caracterizar en sus orígenes lo que conocemos como síndrome metabólico (SM). Aunque las primeras descripciones conocidas datan de principios del siglo XX fue gracias a Reaven cuando alcanzó la categoría de síndrome, inicialmente denominado X, al describir la resistencia a la insulina, nexo de unión de todos los componentes. La población que lo presentaba tenía un riesgo cardiovascular elevado. Paulatinamente se fueron añadiendo otros factores ligados a la resistencia a la insulina, como la obesidad, fundamentalmente la de distribución central, la hiperinsulinemia y la microalbuminuria. De la misma forma se fue debatiendo la presencia de algunos componentes como la HTA. En efecto, los pacientes con hiperinsulinemia debida a la existencia de insulinomas no presentan HTA ni resistencia a la insulina, al igual que los pacientes con diabetes tipo 1 con hiperinsulinemia exógena. La evolución de las técnicas que miden estos parámetros bioquímicos y las evidencias de su asociación con un incremento del riesgo cardiovascular han ido cambiando los puntos de corte para caracterizar dicho síndrome, recomendándose que cada población utilice como referencia valores propios para su diagnóstico. Recientemente la Sociedad Americana de Diabetes (SAD) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (AEED) han cuestionado su existencia¹. Se basan en que esta agregación de factores de riesgo cardiovascular es muy frecuente en la clínica práctica y que no se corresponde con la definición de síndrome. Sin embargo, los entusiastas de esta denominación sugieren que existe acuerdo general en que la presencia de estos componentes está estrechamente relacionada con el riesgo cardiovascular. Bajo su punto de vista, un síndrome representa sencillamente la asociación de determinados factores sin

que exista necesariamente un nexo etiopatogénico común. Así, por definición, un conjunto de síntomas o condiciones que ocurren juntos sugieren la presencia de enfermedad o un incremento en el riesgo para desarrollarla. Los detractores dudan de que sea un indicador válido de riesgo cardiovascular, al menos a 10 años, cuando se analiza aisladamente cada uno de los componentes, y esto es cierto teniendo en cuenta la medicina basada en la evidencia. Sin embargo la pretensión más importante de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), principal impulsor del SM, es que la mejor herramienta para la valoración del riesgo cardiovascular son los algoritmos globales de riesgo, como los suministrados por el estudio Framingham. Bajo el punto de vista académico y científico es más adecuado utilizar algoritmos globales, y el SM sirve para seleccionar a las personas que están en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, teniendo en cuenta las características propias de su población y raza, independientemente de que se utilicen los criterios diagnósticos recomendados por la IDF (2,3) o por el panel de expertos del Adult Treatment Panel III (4) (ATP III) (tabla 1).

Existe acuerdo generalizado en que cada uno de los componentes del SM se relaciona con cambios en el estilo de vida. El sedentarismo, el desequilibrio entre la energía ingerida y la gastada, y la ingesta elevada de algunos alimentos en menoscabo de otros, se asocian con la presencia de cada uno de los componentes. Por ello, resulta apropiado este artículo, que no trata de describir un nexo de unión etiológico ni patogénico para configurar el síndrome, sino más bien asociar determinados estilos de vida a la presencia de cada uno de los componentes del SM de forma aislada. Por último se hará referencia a los estudios de intervención que logran prevenir la aparición de cada uno de estos factores. Bajo el punto de vista práctico, el SM representa una oportunidad para reforzar la descripción de un estilo de vida saludable.

Tabla 1

Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico

OMS 1998	<p>Presencia de glucemia en ayunas = 110 mg /dl y/o = 140 mg /dl tras dos horas de sobrecarga oral de glucosa, o diagnóstico de resistencia a la insulina, junto con al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dislipemia (triglicéridos > 150 mg/dl y/o colesterol HDL <35 o 39 mg/dl en hombres y mujeres respectivamente). • HTA (\geq 140-90 mmHg). • Obesidad (índice cintura/cadera >0.9-0.85 en hombres y mujeres respectivamente y/o índice de masa corporal > 30 kg/m²). • Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina = 20 mg/min).
ATP III 2001	<p>Existencia de al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) • Triglicéridos \geq 150 mg/dl • HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. • Presión arterial \geq 130-85 mmHg • Glucemia basal en ayunas \geq 110 mg / dl
IDF 2005	<p>Presencia de obesidad central (circunferencia de cintura \geq 94 cm para hombres caucásicos y \geq 80 cm para mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos).</p> <p>Junto con dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos \geq 150 mg/dl o tratamiento específico. • Colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico. • HTA (\geq 130 / 85 mmHg) o tratamiento hipotensor. • Glucosa plasmática en ayunas \geq 100 mg/dl o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.

OMS: Organización Mundial de la Salud. ATP III: Adult Treatment Panel III. IDF: Internacional Diabetes Federation.

ALTERACIONES HIDROCARBONADAS EN EL SÍNDROME METABÓLICO

La Diabetes Mellitus (DM) es uno de los mayores retos del siglo XXI. En el año 2025, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 200 a 300 millones de personas de todo el mundo desarrollarán DM tipo 2⁵. Las causas principales de esta epidemia son los cambios en el estilo de vida así como cambios económicos⁶.

El término DM describe un grupo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica, que resulta de una deficiente secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas (que puede estar presente incluso de 10 a 12 años antes del inicio de la enfermedad) y/o resistencia a la acción de la misma. La diabetes mal controlada contribuye a que puedan desarrollarse a largo plazo complicaciones macro y microvasculares, y fracaso por tanto de múltiples órganos, causando arte-

riosclerosis, ceguera, insuficiencia renal crónica y neuropatía.

Las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, ya sea la intolerancia a los hidratos de carbono (ITG), la glucemia basal alterada (GBA), la DM tipo 2 o la resistencia a la acción de la insulina son, según la OMS, componentes principales del SM⁵.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de DM. La mitad del riesgo puede atribuirse a factores ambientales, principalmente obesidad y sedentarismo, mientras que el otro 50% puede atribuirse a factores genéticos⁷. El rápido incremento de las últimas décadas en la incidencia de DM tipo 2 se debe al aumento alarmante del sobrepeso y la obesidad, siendo la obesidad el factor de riesgo independiente más importante para el desarrollo de DM⁸⁻¹⁰. Otros factores a tener en cuenta son la edad, el tabaquismo, el nivel socioeconómico, el lugar de residencia (entorno rural o urbano), etc¹¹.

Las recomendaciones nutricionales en el SM tienen como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o tratar las alteraciones metabólicas. A pesar de que algunos de los nutrientes de la dieta pueden tener influencia en la sensibilidad de la insulina, los principales beneficios se obtienen con la pérdida de peso⁸.

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE NUTRIENTES, ALIMENTOS Y ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Hidratos de carbono: Parece ser que las dietas con bajo contenido en carbohidratos son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina^{8,12-14}, pero no existe evidencia a largo plazo de que las dietas bajas en carbohidratos sean superiores a aquéllas bajas en grasa con restricción energética¹⁵.

Otros factores a tener en cuenta son el índice glucémico (IG) (relación entre el área bajo la curva de glucemia tras la ingesta de un determinado alimento y el de un alimento control, generalmente pan blanco o 50 g de glucosa) y la carga glucémica de los alimentos (IG multiplicado por la cantidad de carbohidratos —en gramos— de ese alimento y dividido entre 100). La elevada ingesta de carbohidratos con alto IG puede aumentar la resistencia a la insulina, ya sea por pérdida de la función pancreática, por excesiva secreción de insulina o por glucotoxicidad de la célula beta¹⁶⁻¹⁹. En cambio, el predominio de alimentos de bajo IG ayuda a controlar la sensibilidad a la insulina^{13,20}. Sin embargo, también existe controversia en este aspecto, ya que en una revisión de la biblioteca *Cochrane* sobre el consumo de carbohidratos de bajo IG, de 15 ensayos clínicos randomizados y controlados no se encontraron diferencias en los valores de glucemia basal y de insulina, aunque sí discreta disminución en los niveles de colesterol y de hemoglobina glicosilada²¹.

Grasas: En múltiples estudios se ha puesto de manifiesto que más que el consumo total de grasa lo que parece estar relacionado con las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y con el SM en general es el tipo de grasa que se ingiere^{22,23}. Diversos estudios recomiendan disminuir el consumo de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos trans-, y aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA)^{19,24-26}. Sin embargo, en otros trabajos se concluye que la grasa total y los MUFA no se asocian al riesgo de desarrollar DM tipo 2, mientras que los ácidos grasos trans- aumentan dicho riesgo y los PUFA lo disminuyen^{19,27}. El consumo de MUFA y PUFA favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, teniendo efectos beneficiosos en la prevención y en el tratamiento del SM²⁴. Las dietas ricas en MUFA pueden mejorar el control glucémico, mientras que las dietas ricas en PUFA pueden mejorar los niveles de TG en plasma^{8,24}, pero los mecanismos por los que se modula el desarrollo de DM no están bien establecidos.

Fibra: La ingesta de fibra a partir de cereales no purificados se relaciona de forma inversa con la insulinoresistencia y, por tanto, con una menor prevalencia de DM y SM^{19,26,28}.

Micronutrientes: Minerales tales como magnesio, calcio, potasio, cinc, vanadio y cromo disminuyen la resistencia a la insulina, y así se han relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar DM⁸.

Alimentación completa: Si hablamos de alimentos, diversos estudios en los que se sigue un patrón de dieta mediterránea han demostrado disminuir la incidencia de DM²⁵⁻²⁷.

Asimismo, se ha demostrado que a mayor adherencia a la dieta menor mortalidad global, así como por enfermedad car-

diovascular y cáncer. La dieta mediterránea, definida como una dieta saludable, se caracteriza por un elevado consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva, bajo consumo de grasas saturadas, moderada-alta ingesta de pescado, moderado-bajo consumo de leche y queso, baja ingesta de carne roja y una moderada y regular ingesta de vino con las comidas²⁶. Por otra parte, hay evidencias de que el elevado consumo de carne roja y leche entera está asociado a un aumento de la resistencia a la insulina, y por tanto a DM²⁹.

Otros: Diversos estudios demuestran que a mayor consumo de café, tanto descafeinado como con cafeína, existe menor riesgo de desarrollar DM^{30,31}. Hay diferentes teorías que podrían explicar dichos resultados: por el contenido en magnesio del café, por el efecto termogénico de la cafeína, por la capacidad de la cafeína para estimular la secreción de insulina de la célula beta y por tanto mejorar la sensibilidad de la misma³⁰. Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce es todavía desconocido.

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL Y FARMACOLÓGICA EN LAS ALTERACIONES HIDROCARBONADAS DEL SM

Se han llevado a cabo diferentes estudios de intervención con el objetivo de retrasar o evitar el desarrollo de DM en poblaciones de alto riesgo (obesidad, prediabetes –GBA e ITG– y Diabetes Gestacional –DMG–).

Los principales ensayos de prevención desarrollados se han basado en la inducción de cambios en el estilo de vida (modificaciones en la alimentación y realización de actividad física) y en la administración de fármacos. Parece que prescribir cambios en el estilo de vida puede ser más beneficioso que la administración de un determinado medicamento³¹.

Modificaciones en el estilo de vida: En cuanto a cambios en la alimentación que ayuden a prevenir la aparición de DM, Hu y colaboradores¹⁹ proponen mantener el índice de masa corporal (IMC) por debajo de 25 Kg/m², realizando algunas modificaciones nutricionales como son: dieta rica en fibra^{18,19} y grasas poliinsaturadas con respecto a las grasas saturadas (aumento del ratio poliinsaturadas/saturadas), disminuir la ingesta de grasas trans- procedentes de la hidrogenación de los ácidos grasos²⁷, y limitar la ingesta de alimentos con alto IG¹⁸. El beneficio de estas modificaciones se pone de manifiesto en otros estudios, como es el *Diabetes Nutrition and Complications Trial* (DNCT), llevado a cabo por el Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y la Nutrición²⁴. Además de observar que la adherencia de los españoles a las recomendaciones nutricionales que propone la *American Diabetes Association* (ADA) es baja, salvo en lo referido a la ingesta de proteínas, se observa que la sustitución de los ácidos grasos saturados por mono o poliinsaturados mejora el control metabólico en sujetos diabéticos. Esta asociación también demuestra una disminución en la tasa de mortalidad cardiovascular^{26,27}. Otro estudio de intervención muy relevante que propone modificaciones en el estilo de vida es el realizado por el *Finnish Diabetes Prevention Study Group* (FDPS)²⁸. En el grupo de intervención se proporcionó consejo dietético basado en una reducción de grasa total y de grasa saturada, aumentando el consumo de fibra y la actividad física con el fin de reducir el peso corporal. Se concluyó que la disminución ponderal fue mayor en el grupo de intervención que en el grupo control, y que la incidencia acumulada de DM tras 4 años fue menor en el grupo intervención (11%) con respecto al grupo control (23%). El mayor beneficio se obtuvo en aquellas personas que consiguieron una mayor pérdida de peso (5-7%), con una disminución global en la incidencia de DM del 58%. Otros trabajos que aportan evidencias similares al FDPS sobre la incidencia de

DM son los realizados en Suecia por Eriksen y cols. (32% en el grupo intervención frente a 42% en el grupo control)³³ y en China por Pan y cols. (44% en el grupo intervención frente a 66% en el grupo control)³⁴.

El ejercicio físico regular es, junto con la alimentación adecuada, la otra medida no farmacológica esencial para la prevención de la DM^{35,36}. Según la ADA, la actividad física tiene un nivel de evidencia B en la prevención de la DM y en la mejora del control glucémico, la sensibilidad a la insulina y la reducción de las complicaciones.

El consumo de tabaco está relacionado con un aumento en la incidencia de DM, mientras que el consumo moderado de alcohol disminuye su incidencia^{37,38}.

Tratamiento farmacológico en la prevención de DM: Existen diversos estudios en la literatura que demuestran la reducción en la incidencia de DM tras la administración de diferentes fármacos que inciden en los mecanismos fisiopatológicos implicados en el SM, como son metformina y glitazonas, que disminuyen la resistencia a la insulina^{31,39,40}, acarbosa, que modifica los niveles de glucemia postprandial⁴¹ y orlistat, que disminuye la absorción de la grasa^{41,42}.

El estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP) confirma la importancia de las modificaciones en el estilo de vida frente al uso de un fármaco sensibilizador de la insulina como es la metformina. Se estudiaron 3.234 sujetos en riesgo de desarrollar DM, con GBA. Los sujetos a los que se dio recomendaciones como realizar una dieta baja en grasas, con el objetivo de disminuir el peso un 7%, y realizar 150 minutos semanales de actividad física, redujeron la incidencia de DM en un 58% frente a los que se les administró metformina, cuya incidencia de diabetes se redujo en un 31%³¹.

De todos ellos, los mejores resultados se han obtenido con el uso de troglitazona³⁹ en mujeres hispanas que habían padecido DMG, reduciendo la incidencia de DM en más del 50%. Se conocen las alteraciones fisiopatológicas implicadas en la DMG, como son la elevada resistencia a la insulina durante la gestación y la pobre adaptación de la célula beta para compensarla. Dicha resistencia predice el desarrollo de DM después del embarazo. Por tanto, el tratamiento con fármacos que mejoren la resistencia a la insulina, como son las tiazolidinedionas, en este caso la troglitazona, prevendría o retrasaría el diagnóstico de DM. El estudio con troglitazona tuvo que ser suspendido por hepatotoxicidad provocada por el fármaco, de modo que a las mujeres se les propuso el tratamiento con pioglitazona⁴⁰, observándose una reducción en la incidencia de DM similar a la observada con la troglitazona.

Otro estudio, el STOP-NIDDM (*Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) puso de manifiesto que una dieta baja en hidratos de carbono, junto con un programa de actividad física y cambios en el estilo de vida lograban mayor pérdida de peso y menor incidencia de DM tipo 2 que la administración de 1500 mg/día de metformina o 300 mg/día de acarbosa⁴¹.

DISLIPEMIA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

El perfil de lípidos plasmáticos de los pacientes con SM se caracteriza por la existencia de hipertrigliceridemia, descenso de colesterol HDL, y aumento de partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, y de remanentes de lipoproteínas. Dicho patrón, definido recientemente como dislipemia aterogénica², se ha relacionado en estudios epidemiológicos con un aumento del riesgo de sufrir un evento cardiovascular⁴³⁻⁵².

Entre los patrones dietéticos que se han relacionado con SM, un alto consumo de pan blanco (15-18 % de las kilocalorías totales de la dieta) se ha asociado a la presencia de dislipemia aterogénica, tanto en hombres como en mujeres, aunque dicha asociación se pierde tras realizar ajuste multivariante con otros nutrientes⁵³. Asimismo, el consumo diario de una o más bebidas no alcohólicas se ha relacionado con elevación de las cifras de triglicéridos y disminución de las de colesterol-HDL en estudios longitudinales⁵⁴. En el *Nurses' Health Study* se observaron cifras más elevadas de trigliceridemia en ayunas y más bajas de colesterol-HDL en relación con dietas con carga glucémica alta, sobre todo en mujeres con obesidad o sobrepeso⁵⁵. Datos derivados del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) han expuesto una relación inversa entre índice y carga glucémicos y cifras plasmáticas de colesterol-HDL⁵⁶. En otras poblaciones también se ha encontrado la asociación entre alto consumo de carbohidratos, hipertrigliceridemia y descenso de las cifras de colesterol-HDL. Así, el consumo de menos raciones de bebidas azucaradas, zumos y *snacks* se ha asociado a cifras de colesterol-HDL más elevadas⁵⁷. También se ha observado una correlación inversa entre niveles de colesterol-HDL y carga glucémica, porcentaje global de carbohidratos y cantidad total de azúcares y fructosa de la dieta⁵⁸.

De forma general, la ingestión de carbohidratos rápidamente digeribles, o monosacáridos como la fructosa, tienden a exacerbar la hiperlipemia postprandial, mientras que la fibra no digerible induce respuestas lipídicas más atenuadas. Esta interacción puede producirse en distintos momentos, desde el procesamiento y absorción de las grasas en el tubo digestivo (reducción de la emulsificación de la grasa con dieta rica en fibra, o regulación de la expresión de receptores transportadores de ácidos grasos y colesterol en el enterocito mediada por glu-

cosa o insulina, entre otros), hasta el periodo postabsortivo (sirva de ejemplo la inducción de la lipogénesis *de novo* hepática por fructosa). En sujetos con resistencia a la insulina la repuesta lipémica postprandial aumenta con la adición de carbohidratos, sobre todo cuando se consumen alimentos con alto índice glucémico. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia originadas promueven la acumulación de partículas que contienen apoB48 (derivadas de quilomicrones) y apoB100 (derivadas de VLDL). Por tanto, esta situación parece influir tanto en la fase intestinal como en la fase hepática de generación de triglicéridos. No obstante, el mecanismo íntimo que regula estos procesos no ha sido bien definido. Queda por perfilar la acción de diferentes tipos de hidratos de carbono en la respuesta lipémica y el motivo de la gran variabilidad interindividual, probablemente por distintos polimorfismos en los genes implicados⁵⁹.

Varios ensayos clínicos han valorado el efecto de ejercicio físico y/o dietas con distinta distribución de macronutrientes y alimentos sobre el perfil lipídico del SM (tabla 2). De ellos parece deducirse un beneficio en el perfil lipídico de los sujetos con SM tras disminuir el contenido de carbohidratos de la dieta, sobre todo en lo que respecta a las cifras de triglicéridos y a la lipemia postprandial^{12,13,20,61-63}, puesto que los resultados para colesterol-HDL han sido más inconsistentes. No obstante, cuando se valora el efecto de patrones dietéticos saludables como la dieta *Dietary Approaches to Stop Hipertensión*⁶⁶ (DASH) y la dieta mediterránea⁶⁴, puede presumirse que el consumo de hidratos de carbono complejos también favorece el perfil lipídico del SM. Sin embargo, por el diseño de estos estudios no es posible esclarecer el efecto específico de otros factores como los ácidos grasos monoinsaturados en la dieta mediterránea, o los lácteos desnatados en la dieta DASH. Pocos trabajos han valorado el papel de los ácidos grasos omega-3 en el SM. Los datos

Tabla 2

Ensayos clínicos sobre nutrientes / dieta / ejercicio en sm y su repercusión en los lípidos plasmáticos

	Autor	Estudio	Población	Intervención	Resultados sobre lípidos plasmáticos
CAMBIO EN MACRONUTRIENTES	Poppitt, 2002 ⁶⁰	EC aleatorizado, controlado	n=39 con SM, edad media 46 años, IMC medio 32 Kg/m ²	6 meses 1. Dieta baja en grasa con CH complejos no hipocalórica ↓ Kcal grasas en un 10 % Ratio CH simples/complejos: 1:2 2. Dieta baja en grasa con CH simples no hipocalórica ↓ Kcal grasas en un 10 % Ratio CH simples/complejos: 2:1 3. Dieta control no hipocalórica Kcal grasas 35-40 %	Mayor ↓ colesterol total en dieta con CH complejos. No diferencias en col-LDL ni en col-HDL. Triglicéridos más ↑ en dieta con CH simples.
	Samaha, 2003 ⁶¹ Stern, 2004 ¹²	EC aleatorizado, controlado	n=132 (43 % con SM), edad media 54 años, IMC medio 43 Kg/m ²	6 meses / 1 año: 1. Dieta hipocalórica hipograsa Kcal grasas < 30 % 2. Dieta hipocalórica muy baja en CH (< 30 g/día, sin limitación en cantidad de grasa) (sobre todo verdura y fruta)	Mayor ↓ triglicéridos tras dieta baja en CH, incluso tras un año de seguimiento (ajustando por pérdida ponderal). No diferencias en colesterol total, col-HDL o col-LDL 6 meses después de iniciar la intervención. Tendencia a ↑ col-LDL con dieta baja en carbohidratos (no significativo) al año de tratamiento. Menor ↓ col-HDL con dieta baja en carbohidratos tras 1 año de tratamiento.
	Foster, 2003 ²⁰	EC aleatorizado, controlado	n=63, edad media 44 años, IMC medio 34 Kg/m ²	12 meses: 1. Dieta hipoenergética baja en grasa Kcal grasas 25 % Kcal CH 60% Kcal proteínas 15% 2. Dieta muy baja en carbohidratos (tipo Atkins) Restricción de CH sin limitación de grasa y proteínas	↑ col-HDL tras dieta baja en CH. ↓ Triglicéridos tras dieta baja en CH. (Diferencias significativas entre grupos de tratamiento a pesar de que la disminución ponderal fue similar en ambos grupos). No diferencias en colesterol total y col-LDL.
	Yancy, 2004 ¹³	EC aleatorizado, controlado	n=120, con dislipemia, edad media 44 años, IMC medio 34 Kg/m ²	24 semanas: 1. Dieta muy baja en CH (< 20 g/día, sin limitación en grasa o proteínas) 2. Dieta baja en grasa hipocalórica < 300 mg/ día de colesterol Kcal grasas < 30 %	Mayor ↓ de triglicéridos tras dieta baja en CH. Mayor ↑ de col-HDL tras dieta baja en CH. No diferencias en col-LDL.
	Sharman, 2004 ⁶²	EC aleatorizado, cruzado	n=15, hombres, con grasa corporal > 25%, edad media 33,2 años, IMC medio 34,3 Kg/m ²	6 semanas: 1. Dieta hipoenergética baja en grasa Kcal grasas 25% Ksal SFA < 10% Colesterol < 300 mg / día Kcal CH 55% Kcal proteínas 20% 2. Dieta hipoenergética muy baja en CH Kcal grasas 60 % Kcal CH 10% Kcal proteínas 30%	↓ Colesterol total con ambas dietas. ↓ col-LDL con dieta baja en grasa. No cambios en col-HDL con ambas dietas ↑ Triglicéridos en ayunas y Triglicéridos/col-HDL con dieta baja en CH. ↓ tamaño col-LDL con dieta baja en CH. ↓ col-VLDL con dieta baja en CH. ↓ mayor de lipemia postprandial con dieta baja en CH.
	Volek, 2004 ⁶³	EC aleatorizado, cruzado	n=13, mujeres, con grasa corporal > 30%, edad media 34 años, IMC medio 29,6 Kg/m ²	4 semanas: 1. Dieta hipoenergética baja en grasa Kcal grasas 25% Ksal SFA < 10% Colesterol < 300 mg / día Kcal CH 55% Kcal proteínas 20% 2. Dieta hipoenergética muy baja en CH Kcal grasas 60 % Kcal CH 10% Kcal proteínas 30%	Colesterol total, col-LDL y col-HDL más bajos tras dieta baja en grasa. No diferencias en cifras de triglicéridos. Ratio triglicéridos / col-HDL más bajo tras dieta baja en CH. No cambios en col-LDL oxidado. No diferencias en tamaño de col-LDL. ↓ col-VLDL tras dieta baja en CH.

Tabla 2 (continuación)

Ensayos clínicos sobre nutrientes / dieta / ejercicio en sm y su repercusión en los lípidos plasmáticos

	Autor	Estudio	Población	Intervención	Resultados sobre lípidos plasmáticos
PATRONES DIETÉTICOS	Espósito, 2004 ⁶⁴	EC aleatorizado, simple ciego, controlado	n=180 con SM, edad media 44 años e IMC medio 28 Kg/m ²	2 años: 1. Dieta mediterránea Aumento de la ingesta de cereales integrales, frutas, verduras, frutos secos y aceite de oliva. 2. Dieta control Kcal grasas < 30 % Kcal CH 50-60% Kcal proteínas 15-20%	Tras dieta mediterránea: ↑ col-HDL ↓ Triglicéridos ↓ Colesterol total No diferencias significativas en grupo control.
	Azadbakht, 2007 ⁶⁵	EC aleatorizado, controlado	n=42 mujeres con SM, postmenopausia	8 semanas: 1. Dieta con proteína de soja 2. Dieta con grano de soja 3. Dieta DASH (control) La carne roja de la dieta DASH fue reemplazada con grano de soja o con proteína de soja.	↓ col-LDL en dieta con grano de soja (con respecto a los otros dos modelos de dieta).
	Azadbakht, 2005 ⁶⁶	EC aleatorizado, controlado	n=116 con SM, edad media 41,2 años, IMC medio 28,9 –hombres– y 31,4 –mujeres– Kg/m ²	6 meses: 1. Dieta hipocalórica Kcal grasas < 30% (sobre todo saturadas) Kcal CH 50-60% Kcal proteínas 15-20% Menor cantidad de calcio, lácteos, nueces y legumbres que la dieta DASH. Mayor ingesta de carne roja, grasa, grasa saturada, colesterol y dulces que la dieta DASH. 2. Dieta DASH Elevado consumo de frutas, verduras, cereales integrales y lácteos desnatados, y bajo de grasa, grasa saturada, colesterol, cereales refinados, carne roja y dulces. Mayor contenido en magnesio, calcio y potasio. 3. Dieta control no hipocalórica Kcal grasas < 30% (sobre todo saturadas). Kcal CH 50-60% Kcal proteínas 15-20% 2-3 raciones de fruta, 3 raciones de verdura, 1 ración de leche generalmente no desnatada.	Respecto al nivel basal: ↑ col-HDL tras dieta DASH ↓ Triglicéridos tras dieta hipocalórica y tras dieta DASH
DIETA / EJERCICIO	Watkins, 2003 ⁶⁷	EC aleatorizado, controlado	n=41 con SM, > 29 años de edad e IMC ≥25 Kg/m ²	6 meses: 1. Sólo ejercicio (3-4 veces/semana; 70-80% FCM) 2. Ejercicio físico y programa estructurado de pérdida ponderal (estilo de vida, ejercicio, actitudes, relaciones, dieta -1200-1500 Kcal/día; 15-20% de Kcal grasas-) 3. Control	Mejoría del perfil lipídico con cualquiera de las intervenciones, sin diferencias significativas entre grupos. Correlación significativa entre el grado de pérdida ponderal y disminución de las cifras de colesterol total, col-LDL y triglicéridos. Pérdida de peso significativamente mayor en grupos de intervención frente a control.
	Roberts, 2006 ⁶⁸	EC no controlado	n=31 (15 con SM), varones 46-76 años IMC medio 33 Kg/m ²	3 semanas: • DIETA: Kcal grasas 12-15% PUFA /SFA 2,4/1 Fibra > 40 g / día Kcal CH 60-75% no refinados Kcal proteínas 15-20% • EJERCICIO: Aeróbico: caminata 45-60 minutos/ día. 70-85 % FCM	↓ significativa de las cifras de colesterol total, col-LDL, col-HDL y triglicéridos. DIETA/ EJERCICIO
	Meckling, 2007 ⁶⁹	EC aleatorizado, controlado, cruzado	n=44 mujeres	12 semanas: 1. Dieta hipocalórica hiperproteica (HP) Ratio CH / Proteínas 1:1 2. Dieta hipocalórica hiperproteica y ejercicio (HPex) Ratio CH / Proteínas 1:1 3. Dieta hipocalórica control (CON) Ratio CH / Proteínas 3:1 4. Dieta hipocalórica control y ejercicio (CONex) Ratio CH / Proteínas 3:1	↓ Colesterol total en HP y CONex ↓ col-LDL en HP ↓ triglicéridos en HPex Sin cambios en col-HDL.

Tabla 2 (continuación)

Ensayos clínicos sobre nutrientes / dieta / ejercicio en sm y su repercusión en los lípidos plasmáticos

	Autor	Estudio	Población	Intervención	Resultados sobre lípidos plasmático
	Rivellese, 1996 ⁷⁰	EC aleatorizado, doble ciego, controlado	n=16, DM 2 e hipertrigliceridemia	4 meses: 2,7 g de EPA y DHA durante 2 meses y 1,7 g de EPA y DHA, frente a placebo.	↓ significativa en las cifras de triglicéridos, triglicéridos-VLDL y ácidos grasos libres tras adición de aceites de pescado.
ÁG OMEG A-3	Benito, 2006 ⁷¹	EC aleatorizado, controlado	n=72 con SM, edad media 51 años, IMC medio 35 Kg/m ²	3 meses: 1. 500 cc de leche enriquecida 5,7 g de ácido oleico 0,2 g de ácidos grasos omega-3 150 µg de ácido fólico 7,5 mg de vitamina E 2. 500 cc de leche semidesnatada (sin omega-3, mayor cantidad de grasa saturada y sin ácido fólico ni vitamina E)	↓ significativa de colesterol total, col-LDL, apoB y triglicéridos en el grupo asignado a leche enriquecida. Estos parámetros no se modificaron en el grupo control. Sin cambios en col-HDL en ambos grupos.

revelan una mejoría de las cifras de triglicéridos, sin efectos claros sobre el colesterol-HDL. El ejercicio físico parece añadir ventajas al planteamiento dietético, posiblemente a través del control ponderal y de la mejoría de la insulinorresistencia, incluso la combinación de dieta (en el estudio referido baja en grasa y con carbohidratos complejos) y ejercicio puede producir respuestas evidentes sólo tres semanas después de iniciar el tratamiento⁶⁸.

Recientemente se está postulando que la repuesta a una dieta baja en grasa es menor cuando existe dislipemia aterogénica. Por una parte, se ha observado que los pacientes con SM absorben menos colesterol procedente de la dieta, y además, la disminución de la ingesta de grasa favorecería la secreción endógena de lípidos hepáticos⁷². No obstante, no parece ser tan relevante el contenido total de la grasa dietética sino el tipo de ácidos grasos consumidos. Así, la sustitución de la grasa saturada por insaturada puede propiciar una elevación de las cifras de colesterol-HDL (MUFA) y un descenso de los triglicéridos en partículas VLDL (PUFA omega-6 y omega-3)⁷³.

Por otro lado, las guías clínicas sobre manejo de dislipemia en adultos proponen como objetivo prioritario de control conseguir cifras óptimas de colesterol-LDL según el riesgo del enfermo también

en el SM^{74,75}. En este sentido, gran parte de las dietas con escaso contenido en carbohidratos aportan un exceso de grasa, que cuando es saturada propicia una elevación de dichas lipoproteínas en plasma. Pero dada la evidencia disponible, están de acuerdo en matizar las recomendaciones para SM. Así, las guías americanas (ATP III) permiten en estos casos un máximo de 50% de las Kcal. totales en forma de carbohidratos, sobre todo complejos –frutas, verduras y cereales integrales– y hasta el 35 % como grasa –el exceso debe hacerse a partir de PUFA y MUFA–. Se sigue recomendando una ingesta de grasas saturadas inferior al 7 % del aporte calórico diario, y un consumo de proteínas del 15 %³.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El papel de la HTA como factor de riesgo cardiovascular es indiscutible. En la mayor parte de los casos el tratamiento farmacológico va a ser la clave del éxito en lograr objetivos tensionales adecuados, pero desde el punto de vista dietético/nutricional es posible añadir algunos beneficios. Varios metanálisis y revisiones sistemáticas recientes han valorado el efecto de cambios en el estilo de vida sobre la tensión arterial (TA). Todos han observado una reducción significativa tras dieta destinada al control ponderal

(generalmente una combinación de reducción de grasa, restricción de sal y aumento del consumo de frutas y verduras), ejercicio físico aeróbico y limitación del consumo de sodio y de alcohol⁷⁶⁻⁸⁰. No existe una evidencia convincente sobre los beneficios de los suplementos de magnesio^{80,81}, calcio^{80,82,83} y potasio^{80,84}. Sí parece consistente la asociación entre suplementos de ácidos grasos omega-3 (a dosis generalmente superiores a 3 g/día) y una disminución moderada de la TA^{80,85-87}. Otros estudios preliminares necesitan confirmación posterior. Así, se ha descrito mayor disminución tensional tras dieta con baja carga glucémica frente a dieta hipograsa hipocalórica convencional⁸⁸. En este sentido, estudios de intervención sugieren que la ingesta de fibra dietética puede disminuir la TA⁸⁹. También se ha observado una reducción en la necesidad de tratamiento hipotensor tras dieta con mayor contenido en MUFA (aceite de oliva virgen) frente PUFA (aceite de girasol)⁹⁰.

El patrón dietético más estudiado en HTA es la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) que favorece el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, lácteos desnatados, carne de ave, pescado y frutos secos, en contra de carne roja, dulces y bebidas azucaradas. Contiene, por tanto, menor cantidad de grasa total, grasa saturada y colesterol, y más fibra, proteínas, calcio, magnesio y potasio que la dieta media americana. En un estudio aleatorizado sobre 412 pacientes, la asignación a dicha dieta produjo una mayor reducción en las cifras de TA frente a dieta convencional⁹¹.

Las recomendaciones generales para el control de la HTA se centran en la reducción ponderal, la disminución del consumo excesivo de alcohol, la promoción de ejercicio físico, la disminución de la ingesta de sal (< 6 g/día) y de grasa saturada, y en el aumento de frutas y verduras en la dieta cotidiana⁹²⁻⁹⁴. De momento no se reco-

mienda tratar la HTA aislada con suplementos de PUFA omega-3⁹⁵.

OBESIDAD

El aumento progresivo de peso, incluso de forma leve a lo largo de los años, favorece el desarrollo de SM⁹⁶ y de cada uno de sus componentes por separado. También se ha demostrado que el control ponderal, independientemente del IMC inicial, puede reducir la incidencia de SM⁹⁷. Sin duda pues, la prioridad preventiva/terapéutica en el SM se centra en la reducción de peso y para ello los cambios en el estilo de vida son ineludibles.

Se ha discutido ampliamente sobre el reparto óptimo de macronutrientes en la dieta a prescribir. Un reciente metanálisis ha analizado la eficacia de dietas con restricción en carbohidratos (< 20-30 g diarios en las primeras fases) con respecto a dietas con escaso contenido graso (< 30% de Kcal diarias). Aunque tras seis meses todos los parámetros analizados apuntaban hacia un mayor beneficio de las dietas con bajo contenido en carbohidratos, al año de seguimiento no se observaron diferencias en el peso perdido entre grupos. Sin embargo, después de un año sí se observó un aumento del colesterol total y del colesterol LDL, y una disminución de los triglicéridos en los sujetos asignados a restricción de carbohidratos. El colesterol HDL también aumentó con esta dieta, pero tras 12 meses se perdió la significación estadística de esa diferencia. Los autores concluyen que aún no existe suficiente evidencia para una decisión definitiva⁹⁸.

Si se atiende a los patrones dietéticos, tanto con la dieta mediterránea⁶⁴ como con la dieta DASH⁶⁶, la pérdida ponderal ha sido superior que con dietas hipograsas con reparto saludable de macronutrientes.

Las guías recomiendan una pérdida de peso de entre el 7 y el 10 % en 6-12 meses a través de dieta con un déficit de 500-1000 Kcal al día, ejercicio físico (30-60 minutos diarios de ejercicio aeróbico moderado-intenso, complementado con ejercicio de entrenamiento progresivo 2 días a la semana) y programas de terapia conductual. Incluso pequeñas pérdidas ponderales pueden ser muy beneficiosas en el control de todos los factores implicados en el SM⁷⁵.

CONCLUSIÓN

Tanto el SM en su conjunto como los componentes que lo configuran de forma aislada, se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular. El tratamiento y el control de cada uno de ellos pasan por la modificación de los hábitos de vida, priorizando la disminución ponderal. Aún existe controversia sobre la dieta óptima para estos pacientes. En cada una de las situaciones, tanto los estudios epidemiológicos como los de intervención sugieren un mayor beneficio de dietas con baja cantidad de CH y/o con pobre carga glucémica. No existe suficiente evidencia para recomendar una disminución drástica de los hidratos de carbono consumidos, pero sí para limitar los alimentos con alto IG. La dieta mediterránea y la dieta DASH cumplen esta premisa, sin embargo sólo la dieta mediterránea se ha asociado a una disminución en la mortalidad cardiovascular y global a largo plazo. De momento se sigue recomendando restringir la ingesta de grasa saturada (< 7 % de las Kcal diarias), grasa trans- y colesterol a favor de las grasas mono- (hasta el 20-25% de las Kcal diarias) y poliinsaturadas, y limitar el sodio y los azúcares refinados. El consumo de frutas, verduras y cereales integrales debe ser elevado, potenciando también la ingesta de pescado. Incrementar la actividad física habitual es un componente fundamental recomendable del cambio en el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289-304.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-553.
3. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [citado 14 de oct. 2007]. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
5. King H, Rewers M. Diabetes in adults is now a Third World problem. The Who Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Bull. World Health Organ*. 1991; 69:643-648.
6. King H, Aubert R.E, Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21:1414-1431.
7. Eriksson J, Lindstrom J, Tuomilieto J. Potential for the prevention of type 2 diabetes. *Br Med Bull*. 200;60:183-199.
8. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 60:317-326.
9. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 481-6.
10. Rewers M, Hamman RF (1995). Risk factors for non-insulin dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America 2nd Edn*. NIH Publication No. 95-1468. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. pp. 179-220.

11. Choi BCK, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001; 44:1221-31.
12. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low carbohydrate versus conventional weight loss in severely obese adults: one year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 778-85.
13. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med*. 2004; 140:769-77.
14. Reaven GM. Diet and syndrome X. *Curr. Atheroscler Rep*. 2000; 2:503-507.
15. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes Rev*. 2003; 4:83-90.
16. Rubio MA, Ballesteros MD, Moreno C. Prevention and treatment. En: Serrano Ríos, Caro JF, Gutiérrez Fuentes. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century*. 1ª edición España: Elsevier; 2005. p. 416-430.
17. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care*. 1997; 20:545-50.
18. Salmerón 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; 277:472-7.
19. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345: 790-97.
20. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2082-90.
21. Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. [Systematic Review] *Cochrane Heart Group*. Database of Systematic Rev 2004: CD004467.
22. Marshall J, Benessen D. Dietary fat and the development of type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 620-21.
23. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001; 44: 805-817.
24. The Diabetes and Nutrition study group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 361-6.
25. Hu FB. The Mediterranean Diet and Mortality-Olive oil and beyond. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2595-596.
26. Trichopoulou A, Costacou T, Baemia C, Trichopoulou D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2599-608.
27. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:1019-26.
28. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilainne-Parikka P. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343-50.
29. Papakonstantinou E, Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohou C, Zampelas A, Skoumas Y. Food group consumption and glycemic control in people with and without type 2 Diabetes. The Attica study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2539-40.
30. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, Lindstrom J, Juosilahti P. Coffee consumption and risk of type 2 Diabetes Mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA*. 2004; 291:1213-1219.
31. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 Diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
32. Van Dam R, Willett W, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 398-403.
33. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991; 34:891-98.
34. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; 20:537-44.

35. Helmrich S, Ragland D, Leung R, Paffenbarger R. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991; 325:147-52.
36. Jeon CP, Lokken P, Hu FB, van Dam R. Physical activity of Moderate Intensity and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:744-752.
37. Rimm EB, Ellison RC. Alcohol in the Mediterranean Diet. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61:1378-82.
38. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm E. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2000; 102:494-9.
39. Buchanan T, Xiang A, Peters R, Marroquin A, Goico J, Tan S. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 Diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51:2796-2803.
40. Xiang A, Peters R, Kjos S, Marroquin A, Goico J, Ochoa C. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and Diabetes risk in Hispanic women with prior Gestational Diabetes. *Diabetes.* 2006; 55:517-22.
41. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet.* 2002; 359:2072-7.
42. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjögstrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27:33-40.
43. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2181-90.
44. McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:1317-24.
45. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 1998; 14 Suppl B:14B-17B.
46. Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, Warnet JM, Ducimetiere P, Claude JR. Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects? The Paris Prospective Study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:624-32.
47. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl A: A2-11.
48. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl M:M8-14.
49. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 1998; 97: 1029-36.
50. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996; 3: 213-9.
51. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis.* 2000; 153: 263-72.
52. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17:107-13.
53. Wirfält E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andrén C, Rosander U, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 1150-9.
54. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* 2007; 116: 480-8.
55. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 560-6.
56. Ford ES, Liu S. Glycemic index and serum high-density lipoprotein cholesterol concentration among US adults. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 572-6.

57. Merchant AT, Anand SS, Kelemen LE, Vuksan V, Jacobs R, Davis B, et al; SHARE and SHARE-AP Investigators. Carbohydrate intake and HDL in a multiethnic population. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 225-30.
58. Slyper A, Jurva J, Pleuss J, Hoffmann R, Gutterman D. Influence of glycemic load on HDL cholesterol in youth. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:376-9.
59. Lairon D, Play B, Jourdeuil-Rahmani D. Digestible and indigestible carbohydrates: interactions with postprandial lipid metabolism. *J Nutr Biochem.* 2007; 18:217-27.
60. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, et al. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:11-20.
61. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med.* 2003; 348:2074-81.
62. Sharman MJ, Gómez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr.* 2004;134:880-5.
63. Volek JS, Sharman MJ, Gómez AL, DiPasquale C, Roti M, Pumerantz A, et al. Comparison of a very low-carbohydrate and low-fat diet on fasting lipids, LDL subclasses, insulin resistance, and postprandial lipemic responses in overweight women. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23:177-84.
64. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, 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; 292:1440-6.
65. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Padyab M, Hu FB, et al. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:735-41.
66. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005; 28:2823-31.
67. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1889-95.
68. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *Appl Physiol.* 2006;100:1657-65.
69. Meckling KA, Sherfey R. A randomized trial of a hypocaloric high-protein diet, with and without exercise, on weight loss, fitness, and markers of the Metabolic Syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:743-52.
70. Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Mancini M, et al. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care.* 1996;19:1207-13.
71. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutiérrez-Alcántara C, Muñoz C, Rojo G, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2006; 25:581-7.
72. Knopp RH, Fish B, Dowdy A, Retzlaff B, Walden C, Rusanu I, et al. A moderate-fat diet for combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2006; 8:492-500.
73. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2004; 23: 447-56.
74. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110:227-39.
75. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112:2735-52.

76. 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.
77. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ.* 2002; 325:628.
78. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med.* 1998;20:441-8.
79. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2002. CD000484.
80. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24:215-33.
81. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens.* 2002; 15:691-6.
82. Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, Lang JD, Cook DJ, Hatala R, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996; 275:1016-22.
83. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens.* 1999 ;12(1 Pt 1):84-92.
84. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997; 277:1624-32.
85. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation.* 1993;88:523-33.
86. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002; 20:1493-9.
87. 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; 153:1429-38.
88. 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; 292:2482-90.
89. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21:785-96.
90. 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;
91. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al.; DASH Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344:3-10.
92. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007; 25:1105-87.
93. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006; 47:296-308.
94. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289:2560-72.

95. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002; 106:2747-57.
96. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159:1104-9.
97. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation*. 2007;115:1004-11.
98. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166:285-93.

