



**UNITAT DE NUTRICIÓ HUMANA
DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGÍA**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO
CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA
E INFLAMACIÓN**

DIRECTORES

Prof. Jordi Salas-Salvadó

Dra. Mónica Bulló Bonet

Yolanda Fabiola Márquez Sandoval

Reus 2009

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNITAT DE NUTRICIÓ HUMANA - DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA

Jordi Salas Salvadó, Catedràtic de Nutrició i Bromatologia del Departament de Bioquímica i Biotecnologia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, Universitat Rovira i Virgili,

FA CONSTAR:

Que na Yolanda Fabiola Márquez Sandoval ha realitzat sota la meua direcció la Tesi Doctoral titulada '*Alimentación Mediterránea, Riesgo Cardiovascular, Metabolismo de la Glucosa e Inflamación*', estant en l'actualitat en condicions de ser presentada per a l'obtenció del grau de Doctor.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo la present.

Prof. Jordi Salas Salvadó
Unitat de Nutrició Humana

Reus, 8 de gener de 2009

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNITAT DE NUTRICIÓ HUMANA - DEPARTAMENT DE BIOQUÍMICA I BIOTECNOLOGIA

Mònica Bulló Bonet, Professor Agregat del Departament de Bioquímica i Biotecnologia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, Universitat Rovira i Virgili,

FA CONSTAR:

Que na Yolanda Fabiola Márquez Sandoval ha realitzat sota la meua direcció la Tesi Doctoral titulada '*Alimentación Mediterránea, Riesgo Cardiovascular, Metabolismo de la Glucosa e Inflamación*', estant en l'actualitat en condicions de ser presentada per a l'obtenció del grau de Doctor.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo la present.

Dra. Mónica Bulló Bonet
Unitat de Nutrició Humana

Reus, 8 de gener de 2009

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, por su amor incondicional que me ha permitido ser quien soy y llegar a donde he llegado.

Gracias al Prof. Jordi Salas-Salvadó, mi gran maestro y ejemplo a seguir. Admiro su gran dedicación y pasión por lo que hace, así como su extraordinaria capacidad de hacer lo imposible posible.

Gracias a la Dra. Mónica Bulló Bonet, por ser un modelo de inteligencia, fortaleza y tenacidad, he aprendido muchísimo a su lado.

Gracias a la Dra. Barbara Vizmanos Lamotte, por creer en mi y permitirme formar parte de su vida, eres mi ángel. Gracias también a su familia tanto en Barcelona como en México por todo su cariño y apoyo.

Gracias al Dr. Joan Fernández Ballart, por sus conocimientos, su disponibilidad, su paciencia y su reconocimiento. Siempre estuvo en los momentos oportunos.

Gracias a la Dra. Pilar García Lorda, en mi tierra dicen que todo lo que bien empieza bien acaba, con su excelente tutoría y acogida, mi inicio de vida en Reus fue muy agradable y me motivó a seguir adelante.

Gracias al Sr. Carles Munne y a la Dra. Nancy Babio, por enseñarme y facilitarme herramientas imprescindibles para la realización de este doctorado.

Gracias a todo el grupo PREDIMED, por compartirme la ilusión de pertenecer a un proyecto tan importante para la comunidad científica.

Gracias a los voluntarios PREDIMED por su participación, cariño y gratitud, sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

Gracias al Dr. Josep Basora, Maria Griso, Eudal Navarro, Rosina Martí, y al equipo de enfermería y médicos de los Centros de Atención Primaria del ICS, por compartir su profesionalidad.

Gracias a Rosi González y Rafael Uceda y sus hijas, Amalia y Rosa y al resto de toda su familia, por todo el calor de hogar que me han proporcionado, no hay palabras con las que pueda expresar mis sentimientos de agradecimiento para todo lo que me han aportado, los quiero muchísimo. Les agradezco también la oportunidad de conocer a personas tan maravillosas como Javier, Magdalena y familia.

Gracias a Adriana Gómez, Patricia Casas, Patricia Martínez, Saray Millán, Pilar Amigó, Clara Alegret, Cristina Molina y Mar Sorlí, por dejarme compartir esta parte de mi vida con todas ustedes. Gracias por las extraordinarias experiencias que me han regalado, por su grandiosa amistad y cariño, y por su paciencia y apoyo en los momentos difíciles.

Gracias a Patricia López, por su sabiduría, experiencia y afecto, tienes un lugar muy especial en mi corazón nunca olvidaré todo lo que has hecho por mí.

Gracias a Rosa Cos, Núria Guilén, Isabel Megias y todas las dietistas de Reus, por su apoyo y compañía en todo este camino.

Gracias a todos los compañeros de otras Unidades, especialmente Pediatría y Microbiología, por su amistad, hospitalidad y las excelentes vivencias que me han compartido.

Y Gracias a Catalunya y España, por permitirme conocer otro mundo tan diferente y a veces similar al que yo conocía, y que al final me ha enriquecido más de lo que hubiera imaginado.

ABREVIACIONES

ABCA1: ATP-binding casete transporter A1
Acrp30: Adiponectina
ACV: Accidente cerebro vascular
AG omega-3: Ácidos grasos serie omega 3
AG omega-6: Ácidos grasos serie omega 6
AG Trans: Ácidos grasos Trans
AGI: Acidos grasos insaturados
AGL: Ácidos grasos libres
AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados
AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados
AGS: Ácidos grasos saturados
AOV: Aceite de oliva virgen
AS: Amilóide sérico A
CFC: Cuestionario de frecuencia de consumo
DHA: Ácido docosahexanoico
DM: Dieta Mediterránea
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
ECV: Enfermedad cardiovascular
EPA: Ácido eicosapentaenoico
FS: Frutos secos
GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICAM-1: Molécula de adhesión intracelular-1
IFN- α : Interferón- alfa
IFN- γ : Interferón- gamma
IL-1: Interleucina-1
IL-10: Interleucina-10
IL-11: Interleucina-11
IL-12: Interleucina-12
IL-18: Interleucina-18
IL-1 α : Interleucina-1 α alfa
IL-1 β : Interleucina-1 β beta
IL-2: Interleucina-2
IL-5: Interleucina-5
IL-6: Interleucina-6
IL-7: Interleucina-7
IMC: Índice de masa corporal
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
MCP-1: Proteína quimiotractante de monocitos-1
NF κ B: Factor nuclear Kappa B
NK: Natural killer
PCR: Proteína C-reactiva
PPAR α : Receptores activados por proliferadores de perixisomas subtipo alfa
RNA: Ácido ribonucleíco
RNA m : Ácido ribonucleíco mensajero
SM: Síndrome metabólico
TA: Tensión arterial
TG: Triglicéridos
TNF: Factor de necrosis tumoral
TNF- β : Factor de necrosis tumoral- β beta
TNF- α : Factor de necrosis tumoral-alfa
VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular-1
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Inflamación: Conceptos y mecanismos implicados.....	3
1.1.1. Concepto de inflamación.....	3
1.1.2. La respuesta de fase aguda	4
1.1.2.1. <i>Proteínas de fase aguda</i>	6
1.1.3. Alteraciones producidas tras la respuesta inflamatoria sistémica.....	8
1.1.4. Citocinas	9
1.1.4.1. <i>Participación de las citocinas en la respuesta inflamatoria sistémica</i>	11
1.2. Consecuencias metabólicas de la inflamación crónica de bajo grado	13
1.2.1. Inflamación y metabolismo lipídico	13
1.2.2. Inflamación, resistencia a la insulina y diabetes.....	16
1.2.3. Inflamación e hipertensión arterial.....	19
1.2.4. Inflamación y síndrome metabólico.....	21
1.2.5. Inflamación y arterioesclerosis	24
1.3. Modulación de la inflamación a través de los alimentos y nutrientes	28
1.3.1. Cereales y fibra	29
1.3.2. Frutas y vegetales	32
1.3.3. Legumbres.....	35
1.3.4. Pescado y ácidos grasos omega-3.....	36
1.3.5. Aceite de oliva.....	39
1.3.6. Frutos secos	41
1.3.7. Ácidos grasos saturados y ácidos grasos Trans	44
1.3.8. Vino y alcohol	46
1.3.9. Especias	48
1.4. Patrón dietético e inflamación.....	49
1.5. Dieta, diabetes y síndrome metabólico	52
1.5.1. Alimentos o nutrientes y componentes del síndrome metabólico.....	53
1.5.1.1. <i>Obesidad abdominal</i>	53
1.5.1.2. <i>Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2</i>	55
1.5.1.3. <i>Alteraciones lipídicas</i>	59
1.5.1.4. <i>Hipertensión</i>	60
1.5.2. Patrón dietético y diabetes tipo 2.....	62
1.5.3. Patrón dietético y síndrome metabólico	65
2. JUSTIFICACIÓN	69
3. HIPÓTESIS	73
4. OBJETIVOS	77
5. MATERIAL Y MÉTODOS	81
5.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (ESTUDIO 1)	83
5.1.1. Diseño del estudio	83
5.1.2. Individuos estudiados.....	83
5.1.3. Determinaciones.....	84

5.1.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de muestras biológicas	84
5.1.3.2. Marcadores de inflamación.....	85
5.1.3. Análisis estadístico	85
5.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 2).....	86
5.2.1. Diseño del estudio	86
5.2.2. Individuos estudiados	86
5.2.3. Aleatorización	87
5.2.4. Intervención	88
5.2.4.1. Grupos DM+AOV y DM+FS	89
5.2.4.2. Grupo Control	91
5.2.5. Determinaciones	92
5.2.5.1. Cuestionarios	92
5.2.5.2. Antropometría y tensión arterial	92
5.2.5.3. Determinaciones bioquímicas	93
5.2.5.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas	93
5.2.5.3.2. Bioquímica general.....	93
5.2.5.3.3. Marcadores de inflamación	93
5.2.6. Análisis estadístico	94
5.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 3).....	95
5.3.1. Diseño del estudio	95
5.3.2. Individuos estudiados	96
5.3.3. Aleatorización	96
5.3.4. Intervención	96
5.3.5. Determinaciones	97
5.3.5.1 Cuestionarios	97
5.3.5.2. Antropometría y tensión arterial	97
5.3.5.3. Determinaciones bioquímicas	97
5.3.5.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas	97
5.3.5.3.2. Prueba de tolerancia oral a la glucosa.....	97
5.3.5.3.3. Bioquímica general.....	98
5.3.6. Análisis estadístico	98
5.3.6.1. Definición de diabetes	98
5.3.6.2. Definición de síndrome metabólico	98
5.3.6.3. Análisis estadístico.....	98
6. RESULTADOS	101
6.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (ESTUDIO 1).....	103
6.1.1. Características de los participantes	103
6.1.2. Perfil nutricional de los participantes.....	104
6.1.3. Relación entre los marcadores de inflamación y el consumo de alimentos.....	105

6.1.4. Relación entre los marcadores de inflamación y la adherencia a la dieta mediterránea.....	106
6.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 2)	110
6.2.1. Características de los participantes	110
6.2.2. Cambios en la ingesta de energía y nutrientes durante la intervención	112
6.2.3. Cambios en los parámetros antropométricos, la actividad física y el uso de medicación durante la intervención.....	113
6.2.4. Cambios en la ingesta de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea durante la intervención	113
6.2.5. Cambios en los marcadores de inflamación durante la intervención.....	117
6.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 3).....	119
6.3.1. Características de los participantes	119
6.3.2. Efecto de la dieta mediterránea sobre el metabolismo de la glucosa en sujetos no diabéticos (ESTUDIO 3a)	121
6.3.2.1. <i>Cambios en el metabolismo de la glucosa durante la intervención</i>	121
6.3.2.2. <i>Cambios en la prevalencia de prediabetes y diabetes durante la intervención</i>	122
6.3.2.3. <i>Cambios en el diagnóstico de casos de glucemia alterada (prediabetes y diabetes) durante la intervención</i>	122
6.3.2.4. <i>Cambios en la incidencia y remisión de casos de glucemia alterada (prediabetes y diabetes) durante la intervención</i>	124
6.3.2.5. <i>Análisis de supervivencia respecto al diagnóstico de prediabetes y/o diabetes en función del grupo de intervención</i>	125
6.3.2.5.1. <i>Análisis de supervivencia de la incidencia de diabetes</i>	125
6.3.2.5.2. <i>Análisis de supervivencia de la incidencia de alteración de la glucosa (prediabetes y diabetes)</i>	126
6.3.2.5.3. <i>Análisis de supervivencia de la incidencia de empeoramiento en el metabolismo de la glucosa</i>	127
6.3.3. Efecto de la dieta mediterránea sobre el síndrome metabólico en sujetos no diabéticos (ESTUDIO 3b)	128
6.3.3.1. <i>Cambios en el diagnóstico de casos con síndrome metabólico durante la intervención</i>	128
6.3.3.2. <i>Análisis de supervivencia respecto al diagnóstico de síndrome metabólico en función del grupo de intervención</i>	130
7. DISCUSIÓN	133
7.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (ESTUDIO 1).....	135
7.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 2).....	141
7.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (ESTUDIO 3).....	146
7.3.1. Efecto de la dieta mediterránea sobre el metabolismo de la glucosa en sujetos no diabéticos (ESTUDIO 3a)	146

7.3.2. Efecto de la dieta mediterránea sobre el síndrome metabólico en sujetos no diabéticos (ESTUDIO 3b)	151
8. CONCLUSIONES	159
9. BIBLIOGRAFÍA	163
10. ANEXOS	211
10.1. Publicaciones y comunicaciones científicas.	213
10.2. Cuestionario de inclusión/exclusión.	215
10.3. Cuestionario general.	217
10.4. Cuestionario de seguimiento.	221
10.5. Cuestionario de actividad física.	225
10.6. Cuestionario de 14 puntos.....	229
10.7. Cuestionario de frecuencia de consumo.	230

1. INTRODUCCIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

1. INTRODUCCIÓN

La inflamación sistémica de bajo grado se ha relacionado en los últimos años con el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades coronarias y en definitiva con el síndrome metabólico. Esto implica que aquellas intervenciones dirigidas a disminuir los procesos inflamatorios, podrían probablemente, ejercer un papel protector y/o terapéutico en estas patologías. La influencia de la dieta sobre algunos factores de riesgo metabólico tales como la presión arterial, el perfil lipídico, o el metabolismo de la glucosa han sido ampliamente estudiados. A pesar de que se desconocen buena parte de los mecanismos que explicarían esta relación (dieta-factores de riesgo metabólico), en los últimos años se ha sugerido que los efectos anti-inflamatorios atribuibles a determinados alimentos podrían explicar, al menos en parte, la eficacia de éstos sobre estas patologías (Devaraj and Jialal, 2000; Wang et al, 2002; Mori et al, 2003; López-García et al, 2004b; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004; Ma et al, 2006). En este sentido, se ha propuesto que una dieta rica en frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, pescado y frutos secos, por su elevado contenido en componentes anti-inflamatorios, podría proteger ante el desarrollo y progresión de la diabetes, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular (Estruch et al, 2004; Ros et al, 2004; Schulze et al, 2005; Fung et al, 2005; Jensen et al, 2006). Así pues, la dieta Mediterránea puesto que reúne estos requisitos (Trichopoulou and Lagiou, 1997) y es además rica en grasas monoinsaturadas también con marcadas propiedades anti-inflamatorias (Miles et al, 2005), podría tener efectos beneficiosos sobre estas metabolopatías.

1.1. Inflamación: conceptos y mecanismos implicados.

1.1.1. Concepto de inflamación. El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa para el organismo ante infecciones. Consta de barreras epiteliales y de células y proteínas circulantes que reconocen microorganismos o sustancias producidas en los procesos infecciosos e inician respuestas que eliminan los agentes patógenos (ver tabla

1.1.) (Regueiro et al, 2000). Algunas de estas células, principalmente los macrófagos y los linfocitos NK, estimulan la reacción celular de la inmunidad innata llamada inflamación.

Así la reacción inicial de la inmunidad innata es la respuesta inflamatoria, en la que se atraen leucocitos hacia la zona de infección y se activan para erradicarla. La función de la inflamación es destruir los microorganismos patógenos al reclutar a las células efectoras activadas hacia los tejidos infectados. La inflamación produce diversos cambios sistémicos en el organismo, mediados por proteínas llamadas citocinas, que aumentan la capacidad del sistema inmunitario innato para erradicar la infección y, dependiendo del tiempo que la respuesta inflamatoria persista, puede contribuir a la aparición de lesión tisular sistémica o incluso provocar la muerte (Abbas et al, 1995). Así pues, las funciones de los cambios en el organismo durante la respuesta inflamatoria son altamente variables y diversas pero los objetivos esenciales son: 1) estimular la actividad antimicrobiana, 2) reducir el daño tisular, y 3) proveer energía suficiente para las funciones reparadoras y defensivas (Gabay and Kushner, 1999).

Tabla 1.1. Células y moléculas que intervienen de manera coordinada en la respuesta inmune.

		Inmunidad innata		Inmunidad adaptativa
		Inmediata (sg)	Inducida (h/día)	Semanas
Proteínas	Complemento		Citocinas	Citocinas
	Lisozima		Mediadores de la inflamación	Anticuerpos
			Respuesta de fase aguda	Citolisinas
			Interferones	
Células			Linfocitos NK	
	Macrófagos		Eosinófilos	Linfocitos T
	Mastocitos		Basófilos	Linfocitos B
			Neutrófilos	

1.1.2. La respuesta de fase aguda. El término "*respuesta de fase aguda*" fue inicialmente utilizado para explicar los fenómenos de pirexia, rigor, debilidad y leucocitosis que acontecían tempranamente tras una enfermedad infecciosa. Hoy en día

se conoce que la respuesta de fase aguda (respuesta inflamatoria sistémica) representa una reacción precoz e inespecífica pero también altamente compleja del organismo frente a una variedad de agresiones como son las infecciones víricas, bacterianas o parasitarias, los traumatismos térmicos o mecánicos, radicales libres (estrés oxidativo), la necrosis isquémica o el crecimiento neoplásico (ver figura 1.1.) (Fleck, 1989). A pesar de recibir tradicionalmente el nombre de respuesta de fase aguda, si el estímulo persiste, estos cambios metabólicos pueden cronificarse. Por tanto, la respuesta puede ser relativamente transitoria o bien puede persistir en el tiempo convirtiéndose en una respuesta inflamatoria crónica sistémica.

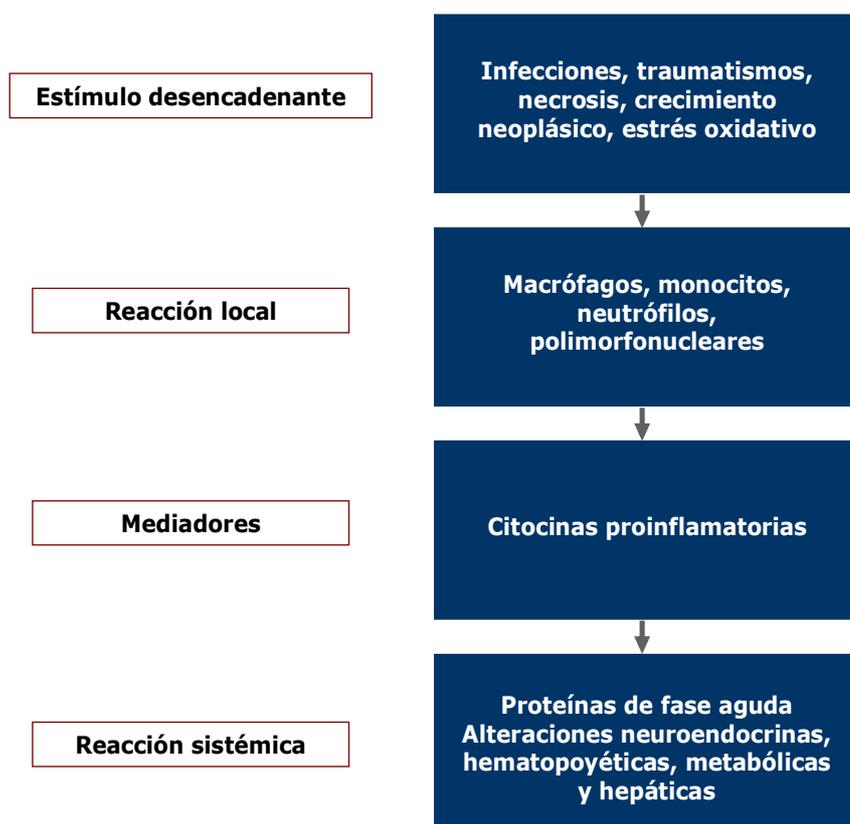


Figura 1.1. Secuencia de sucesos que se producen tras un estímulo desencadenante.

Así pues frente a un factor desencadenante se produce una reacción local con activación de macrófagos, monocitos y otras células productoras de citocinas proinflamatorias. Estas

citocinas pueden actuar como mediadores desencadenando una reacción sistémica. Mientras que la reacción local se manifiesta en forma de inflamación aguda, la respuesta sistémica incluye una serie de alteraciones neurológicas, hematopoyéticas, metabólicas y hepáticas acompañadas de drásticas modificaciones en la síntesis de proteínas plasmáticas conocidas como proteínas de fase aguda (Gabay and Kushner, 1999).

Estos mecanismos tienen como objetivo principal ayudar al huésped a su defensa y capacidad de adaptación ante una agresión para finalmente restaurar la homeostasis del organismo. Sin embargo, una producción excesiva de mediadores de la inflamación puede tener efectos negativos para el huésped, cuya máxima expresión correspondería al shock séptico (Ceciliani et al, 2002). En el año 1996, Bone propuso tres fases para explicar el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica: a) la primera en la cual acontece la producción local de citocinas en respuesta a la agresión o infección, b) la segunda vendría definida por la liberación de una reducida cantidad de citocinas a la circulación sistémica con objetivos protectores, y c) la tercera respresenta la masiva reacción sistémica en la cual los efectos mediados por citocinas pueden comprometer la integridad de los órganos diana (Bone, 1996).

1.1.2.1. Proteínas de fase aguda. Las proteínas de fase aguda se han definido como aquellas sustancias cuya concentración aumenta (proteínas de fase aguda positivas) o disminuye (proteínas de fase aguda negativas) tras un estímulo proinflamatorio a nivel hepático (Ceciliani et al, 2002). En la tabla 1.2. se listan las proteínas de fase aguda más relevantes en el hombre.

Los cambios en las concentraciones de los reactantes de fase aguda positivos son beneficiosos debido a las capacidades funcionales que tienen estas proteínas. Menos claro resulta conocer las ventajas que puede representar la disminución de las proteínas de la fase aguda negativas durante la respuesta inflamatoria. Probablemente la necesidad de aportar aminoácidos disponibles para la producción de reactantes de fase aguda condicione un descenso en la producción de estas proteínas plasmáticas que no son, en principio, necesarias para la defensa del huésped.

Tabla 1.2. Reactantes de fase aguda.

Positivos	Negativos
<p>Principales proteínas de fase aguda <i>Amiloide sérico A (ASA)</i> <i>Proteína C-reactiva (PCR)</i> <i>Glicoproteína ácida α_1</i></p> <p>Sistema complemento <i>C3</i> <i>C4</i> <i>C9</i> <i>Factor B inhibidor C1</i> <i>Proteína de unión C4b</i> <i>Lectina de unión a la manosa</i></p> <p>Sistema coagulación y fibrinólisis <i>Factor VIII</i> <i>Fibrinógeno</i> <i>Fibronectina</i> <i>Plasminógeno</i> <i>Inhibidor 1 del activador de plasminógeno (PAI-1)</i> <i>Protrombina</i> <i>Factor von Willebrand</i> <i>Activador tisular del plasminógeno</i> <i>Uroquinasa Proteína S</i> <i>Vitronectina</i></p> <p>Transporte de proteínas <i>Ceruloplasmina</i> <i>Haptoglobina</i> <i>Hemopexina</i></p> <p>Participantes en la respuesta inflamatoria <i>Proteína de unión al lipopolisacárido (LBP)</i> <i>Factor de estimulación de las colonias de granulocitos</i> <i>Receptor antagonista interleucina 1</i></p> <p>Antiproteasas <i>Inhibidor de proteasa α_1</i> <i>Antiquimiotripsina α_1</i> <i>Inhibidor pancreático de secreción de insulina</i> <i>Inhibidor de inter- α-tripsina</i></p> <p>Otras <i>Ferritina</i> <i>Angiotensinógeno</i></p>	<p><i>Albúmina</i> <i>Transferrina</i> <i>Transtirretina</i> <i>Glicoproteína α_2-HS</i> <i>Alfa-fetoproteína</i> <i>Globulina de unión a la tiroxina</i> <i>Insulin-like growth factor I</i> <i>Proteína de unión al retinol</i> <i>Factor XII</i></p>

Las condiciones que conducen a importantes cambios de concentraciones circulantes de proteínas de fase aguda incluyen la infección, traumatismos, cirugía, quemaduras, infarto de miocardio, diversos mediadores inmunológicos e inflamatorios, estrés oxidativo y

cáncer. Cambios moderados en las concentraciones de estas proteínas ocurren tras el ejercicio intenso, el golpe de calor y el parto. Pequeños cambios se producen también después de un periodo de estrés psicológico y/o una enfermedad psiquiátrica severa (Gabay and Kushner, 1999).

La magnitud de los cambios en las concentraciones circulantes de proteínas de fase aguda así como la velocidad con que éstos se establecen, es muy variable entre las diferentes proteínas y ante las diferentes patologías. Así por ejemplo, la glicoproteína- α 1 y la antitripsina- α 1 normalmente experimentan un aumento de alrededor del 25% en pacientes con angina de pecho, mientras que en casos de infarto de miocardio u otras enfermedades cardiovasculares las concentraciones de estos reactantes de fase aguda incrementan hasta un 50% o más, en comparación a las concentraciones que presentan los sujetos sanos (Każmierczak et al, 1999). Por otro lado, en pacientes con infecciones severas o sepsis, la proteína C-reactiva y el amiloide sérico experimentan incrementos de 10 o más veces sus concentraciones normales (Michie, 1996; Sin and Man, 2007).

1.1.3. Alteraciones producidas tras la respuesta inflamatoria sistémica. La respuesta de fase aguda se asocia a diferentes alteraciones neuroendocrinas, hematopoyéticas y metabólicas (ver tabla 1.3.). Entre estas, las más destacables son la fiebre, la somnolencia, la anorexia, las alteraciones en la síntesis de diversas hormonas (liberadora de corticotropina, corticotropina, cortisol, vasopresina, catecolaminas, insulín-like growth factor I y glucagón), un balance nitrogenado negativo, y algunas alteraciones del perfil lipídico (Michie, 1996; Schlag and Redl, 1996). Ante un proceso inflamatorio agudo también frecuentemente se dan otras alteraciones como la leucocitosis, la trombocitosis y anemia (Gabay and Kushner, 1999).

También se ha observado que en una fase temprana durante la sepsis se produce un secuestro del hierro y zinc plasmáticos en el hígado, asociándose ello con bajos niveles circulantes de estos micronutrientes. Además, las concentraciones circulantes de cobre suelen aumentar como consecuencia de un incremento en la síntesis hepática de ceruloplasmina (Michie, 1996).

Tabla 1.3. Resumen de alteraciones secundarias a la respuesta inflamatoria sistémica.

Cambios	Efectos
Neuroendocrinos	Fiebre, somnolencia y anorexia. ↑ Secreción de vasopresina, corticoesteroides, arginina-vasopresina y catecolaminas.
Hematopoyéticos	Anemia de patologías crónicas. Leucocitosis. Trombocitosis. ↓ Pérdida de masa muscular y balance nitrogenado negativo.
Metabólicos	↓ Gluconeogénesis. ↑ Lipogénesis hepática y la lipólisis en tejido adiposo. ↓ Actividad de la lipoproteinlipasa en tejido muscular y adiposo.
Hepáticos	↑ Metalotioneínas, hemooxigenasa, sintasa de óxido nítrico, superóxido dismutasa dependiente de manganeso, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1. ↓ Concentraciones circulantes de zinc y hierro.
En constituyentes plasmáticos no proteicos	↑ Concentraciones de cobre, retinol y glutatión.

Esta respuesta neuroendocrina interactúa con la respuesta inflamatoria de las siguientes formas: a) por un lado las citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-1, IL-6 y TNF- α , son capaces de estimular el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal favoreciendo la liberación de la hormona adrenocorticotropa y glucocorticoides, b) por otra parte, los glucocorticoides inhiben la liberación de diversas citocinas proinflamatorias ejerciendo un mecanismo de retroalimentación negativo y, c) finalmente las citocinas y los glucocorticoides interactúan a nivel celular en la inducción de cambios metabólicos durante la sepsis o la inflamación (Chrousos, 1995).

1.1.4. Citocinas. Son proteínas sintetizadas en respuesta a estímulos inflamatorios o antigénicos, actuando de forma autocrina, endocrina o paracrina, modulando algunas funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis o modulación de la

secreción de inmunoglobulinas. Fundamentalmente son producidas por los linfocitos y los macrófagos activados. Sin embargo también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, células epiteliales, adipocitos y miocitos entre otras.

Los receptores de citocinas constan de una o más proteínas transmembrana cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión de la citocina con su diana, mientras que las citoplasmáticas son las encargadas de iniciar la transmisión de las señales intracelulares. En términos generales la función de los receptores de las citocinas es convertir una señal extracelular, en una señal intracelular, como la activación de una enzima, que pueda desencadenar una respuesta en la célula diana como la producción de otras citocinas, o un aumento en el número de receptores de superficie para otras moléculas, o la supresión de su propio efecto mediante retroregulación.

Tabla 1.4. Propiedades generales de las citocinas.

Las citocinas sirven para mediar y regular las respuestas inmunitarias e inflamatorias
Las citocinas son producidas por muchos tipos celulares
Las citocinas actúan sobre diferentes tipos celulares (pleiotrofismo)
Las citocinas tienen a menudo múltiples efectos diferentes sobre la misma diana
Las acciones de las diferentes citocinas son a menudo redundantes
Las citocinas a menudo influyen en la síntesis de otras citocinas
Las citocinas a menudo influyen en la acción de otras citocinas
Las citocinas inician su acción uniéndose a receptores específicos en la superficie de la célula diana

Las citocinas se caracterizan principalmente por su redundancia, es decir muchas citocinas distintas comparten funciones similares, si bien existen citoquinas pro-inflamatorias y citocinas con marcado carácter anti-inflamatorio. Además las citocinas pueden actuar sobre muchos tipos celulares diferentes, y una célula puede expresar receptores para más de una citocina (Regueiro et al, 2000). En la tabla 1.4. se describen otras propiedades de las citocinas.

Hacer una generalización de sus efectos es prácticamente imposible. Así que, de acuerdo a sus funciones, Abbas y colaboradores (1995) proponen la siguiente clasificación:

- 1) Citocinas que median la inmunidad natural, *son aquellas que protegen contra la infección viral y aquellas que inician reacciones inflamatorias (IFN- α , IFN- β , TNF- α , IL-1, IL-6 y quimiocinas).*
- 2) Citocinas que regulan la activación, proliferación y diferenciación linfocitaria (*IL-2, IL-4, factor transformador del crecimiento- β).*
- 3) Citocinas que regulan la inflamación de origen inmunitario, *es decir, aquellas derivadas principalmente de linfocitos T (IFN- γ , linfotoxina, IL-10, IL-5, IL-12, factor de inhibición de la migración).*
- 4) Citocinas que estimulan la hematopoyesis. *Algunas citocinas tienen potentes efectos estimuladores en la proliferación y diferenciación de las células de la médula ósea como el ligando de c-kit, IL-3, factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos, IL-7.*

De esta forma, las citocinas tienen muchas funciones que son críticas para la defensa del organismo y que unen la inmunidad innata y específica. Las citocinas proporcionan importantes mecanismos de amplificación para eliminar al antígeno. Una producción o acciones excesivas de las citocinas podrían inducir lesión tisular e incluso la muerte.

1.1.4.1. Participación de las citocinas en la respuesta inflamatoria sistémica. La secuencia de sucesos ocurridos durante la inducción de la síntesis de citocinas en la respuesta de fase aguda es controvertida pero se ha establecido que el TNF- α y la IL-1 se producen antes que la IL-6, y que éstas pueden estimular directamente la síntesis de esta última. En conjunto, la producción de TNF- α , IL-1 e IL-6 orquestan la respuesta inflamatoria tras un estímulo desencadenante a través de sus efectos sobre la inmunorregulación, la permeabilidad vascular, las funciones cardíaca, pulmonar y renal, así como a través de la modulación del metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las proteínas y, como no del metabolismo energético (Chrousos, 1995).

Las proteínas de fase aguda positivas son reguladas por diferentes citocinas, así el AS, la PCR, el factor de complemento 3 y la glicoproteína ácida $\alpha 1$ son inducidas por las citocinas similares a IL-1 que comprenden la IL-1 α , IL-1 β , TNF- α y TNF- β . Por otro lado el fibrinógeno, la haptoglobina, la antitripsina- $\alpha 1$ y la antitripsina- $\alpha 1$ son inducidas por la IL-6, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), la IL-11, la oncostatina M (OM), el factor neutrófico ciliar (FNTC), y la cardiotropina-1 (Moshage, 1997).

En general, las citocinas similares a IL-6 actúan sinérgicamente con las citocinas similares a IL-1 en la inducción de las proteínas de fase aguda, mientras que las citocinas similares a IL-1 carecen de este efecto de inducción sobre las proteínas de fase aguda inducidas por las citocinas similares a IL-6, o incluso actúan inhibitoriamente. La IL-6, pues, es el principal mediador de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda mientras que las otras citocinas implicadas influyen únicamente sobre subgrupos de éstas (Moshage, 1997).

En la producción de esta respuesta las citocinas operan en un doble sentido, tanto en forma de cascada como en forma de red. De este modo muchas citocinas son capaces de regular la producción de otras citocinas y de sus receptores. Así, el TNF induce la secreción de IL-1 con la que actúa sinérgicamente en muchas de sus acciones. A su vez, la IL-1 y el TNF estimulan la producción de otras citocinas, como la IL-6 en cascada que sirve para aumentar la respuesta inflamatoria sistémica (Chrousos, 1995). Asimismo, la IL-6 produce muchos de los cambios inducidos por la IL-1 y el TNF, incluyendo la fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda, producción de cortisol y activación inmune, al mismo tiempo que inhibe la expresión de IL-1 y TNF- α (Cecilian et al, 2002). Por otra parte, las citocinas son componentes de una compleja red de señales, de manera que raramente las células se hallan expuestas a la acción de una única citocina sino que, más probablemente, responden a combinaciones de distintos mediadores (Moshage, 1997).

Además, muchas de las acciones de las citocinas están mediadas por segundos mensajeros, entre los que se incluyen ciertos eicosanoides (prostaglandinas,

prostaciclina, leucotrienos, tromboxanos), el factor activador de plaquetas, el óxido nítrico y el sistema de complemento (Cecilian et al, 2002).

1.2. Consecuencias metabólicas de la inflamación crónica de bajo grado.

La inflamación, respuesta compleja y finamente organizada, es una reacción adaptativa beneficiosa en la mayoría de casos. Sin embargo, la respuesta inflamatoria sistémica no es del todo beneficiosa, ya que el mantenimiento de esta respuesta puede conducir a alteraciones metabólicas que favorezcan la aparición de enfermedades crónico-degenerativas (Gabay and Kushner, 1999).

Un estado inflamatorio sistémico de bajo grado se ha relacionado con diversos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la resistencia a la insulina, la DM2, la dislipemia, la hipertensión arterial y la arterioesclerosis.

1.2.1. Inflamación y metabolismo lipídico. Desde hace tiempo, los resultados de diversos estudios epidemiológicos sugieren que las alteraciones en el metabolismo lipídico son un factor de riesgo independiente de enfermedad y muerte cardiovascular (Bass et al, 1993). Las elevadas concentraciones de triglicéridos (TG), de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se relacionan con un mayor riesgo aterogénico (Jousilahti et al, 1998; Joseph et al, 2000; Ford et al, 2003; Esteve et al, 2005; Glazer et al, 2005).

Recientemente se ha propuesto que la inflamación podría estar relacionada con el desarrollo de las alteraciones del metabolismo lipídico. Al respecto, Everett y colaboradores (2006) en un estudio longitudinal de 10 años de duración realizado sobre 15.632 mujeres sanas observaron que las concentraciones circulantes de colesterol total y colesterol LDL fueron significativamente más elevadas en aquellas mujeres que tenían concentraciones de PCR altas, en comparación a aquellas mujeres con las concentraciones de PCR menores (Everett et al, 2006). De igual forma, en otro estudio prospectivo de 3 años de duración realizado sobre 28.263 mujeres sanas, se observó una asociación

positiva entre las concentraciones de PCR, AS y las de colesterol LDL (Ridker et al, 2000). También, en una subpoblación de 2.282 sujetos sanos procedentes del estudio *ATTICA* tras un año de seguimiento se observó una relación negativa entre las concentraciones circulantes de colesterol HDL y PCR (Chrysohoou et al, 2007).

Por otro lado, también se ha observado que los niveles circulantes de TNF- α se relacionan negativamente con el tamaño de las LDL. Las partículas LDL más pequeñas y densas son más aterogénicas porque tienen una menor afinidad por los receptores de LDL, se oxidan con mayor rapidez y atraviesan más fácilmente la íntima de la pared arterial, lo que facilita su captación por los macrófagos que acumulan lípidos y posteriormente se transformarán en células espumosas (Skoglund-Andersson et al, 1999).

Los estudios de intervención cuyo objetivo principal ha sido disminuir el riesgo cardiovascular tratando la dislipemia, han observado también una mejoría de la inflamación. Así, estudios de hasta 24 semanas de intervención realizados con estatinas han mostrado reducir las LDL hasta un 40% de su valor inicial y las concentraciones de PCR hasta un 14% de su valor inicial (Albert et al, 2001; Ridker et al, 2001).

Así, las citocinas podrían modular las concentraciones de las diferentes lipoproteínas a través de diversos mecanismos. El TNF y la IL-1 inhiben el transporte inverso de colesterol a las células por la disminución del mRNA y las concentraciones de la proteína ABCA1 (*ATP binding cassette A1*, transportador de colesterol ABCA1 parece ser el primer paso del transporte inverso de colesterol y es importante para el control de los concentraciones circulantes de HDL) (Soumian et al, 2005).

También, las citocinas reducen la actividad de las lipasas disminuyendo el aclaramiento de VLDL (ver figura 1.2.). En animales y en cultivos de adipocitos o células endoteliales, el TNF- α , la IL-1, IL-6 y el IFN- α , se ha observado que reducen la actividad de la lipoproteín lipasa (Greenberg et al, 1992; Grunfeld and Feingold, 1996; Hardardóttir et al, 1997). En humanos, la administración oral de IFN- α , IFN- γ e IL-6 reduce también la actividad de la

lipoproteín lipasa y aumenta los niveles de TG (Stouthard et al, 1995; Esteve et al, 2005)
Las citocinas también pueden estimular la lipólisis mediante la síntesis de cortisol y catecolaminas. Así pues, el aumento de la lipólisis produce un incremento en el flujo de AGL al hígado, estimulándose la secreción hepática de VLDL. Por tanto, el aumento de las concentraciones circulantes de TG podrían ser el resultado del menor aclaramiento y aumento de la secreción hepática de las VLDL (Corssmit et al, 1996; Khovidhunkit et al, 2000). De igual forma, estas alteraciones en la aclaramiento de lipoproteínas podrían explicar la formación de LDL más pequeñas y densas.

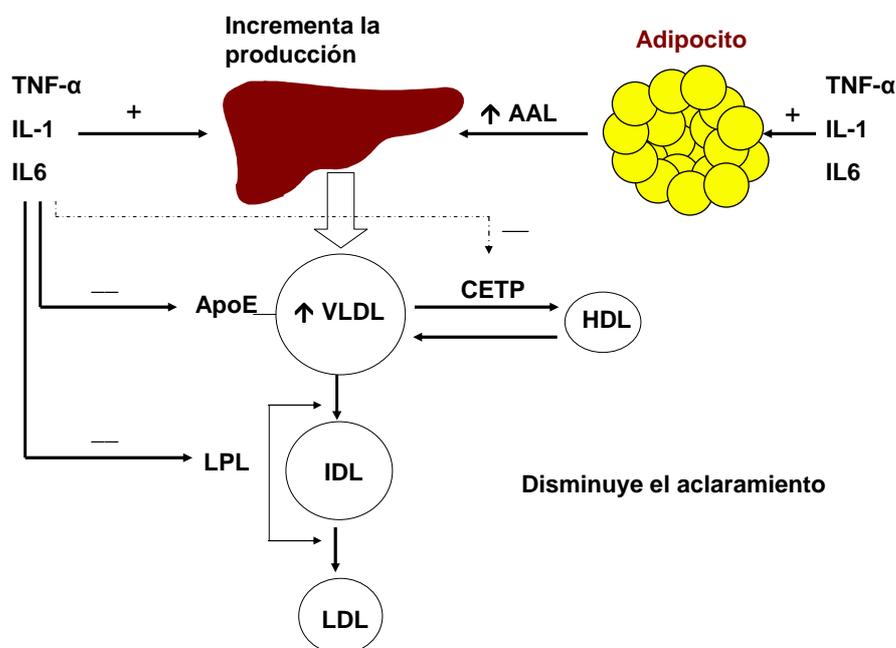


Figura 1.2. Alteraciones en el aclaramiento de lipoproteínas. La inflamación participa en estas alteraciones disminuyendo la actividad de las lipasas y aumentando la secreción de VLDL (Esteve et al, 2005).

Por último, el TNF- α y la IL-1 inhiben las acciones del receptor de colesterol LDL (Ruan et al, 2001). El receptor LDL (rLDL) es el principal aceptor de colesterol LDL y por tanto participa en la regulación de las concentraciones plasmáticas de LDL. Cuando la concentración de colesterol LDL intracelular aumenta, disminuye la síntesis y migración

del rLDL a las membranas celulares, evitando la acumulación de colesterol LDL en las células (Goldstein and Brown, 1987; Kovanen, 1987). Las citocinas inhiben este sistema de retroalimentación.

1.2.2. Inflamación, resistencia a la insulina y diabetes. La diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya morbilidad y mortalidad a largo plazo deriva en el desarrollo de enfermedad vascular aterosclerótica. La diabetes tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes y su prevalencia está aumentando de manera paralela al incremento de la media de edad poblacional y a la incidencia de la obesidad e inactividad física en los países desarrollados (Pickup, 2004).

Actualmente se sugiere que el exceso de adiposidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la DM2, aunque existen otros factores que pueden estar implicados como la edad, la genética, la programación metabólica fetal o el estilo de vida. Se postula que estos factores, capaces de activar la respuesta inflamatoria, conducen a una elevada producción de citocinas y reactantes de fase aguda, promoviendo la resistencia a la insulina en el hígado, músculo, endotelio y otros tejidos periféricos (ver figura 1.3.) (Pickup, 2004; Wisse, 2004).

En particular, la alteración de las concentraciones circulantes de sustancias como el TNF- α , la IL-6, la PCR y la Acrp30, entre otras, se ha relacionado con la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. Estudios observacionales muestran una relación positiva entre las concentraciones de PCR y la hiperglicemia o resistencia a la insulina (Frohlich et al, 2000; Pradhan et al, 2001). Esta proteína de fase aguda también se relaciona con la presencia de niveles elevados de insulina en plasma y la disfunción endotelial (Yudkin et al, 1999; Wu et al, 2002). Además, estudios transversales realizados sobre sujetos no diabéticos, con intolerancia a la glucosa o con DM2 han confirmado que las concentraciones de marcadores inflamatorios como TNF- α , la IL-6, la PCR son más elevadas en los sujetos con alguna alteración en la glucosa en comparación a los sujetos sanos, por el contrario, las concentraciones de Acrp30 son menores en aquellos sujetos

con alteraciones en la glucosa en comparación a los sujetos sanos (Temelkova-Kurktschiev et al, 2002; Muller et al, 2002; Guerrero-Romero and Rodríguez-Moran, 2003; Bulló et al, 2003; Henareh et al, 2005; Yuan et al, 2006).

A través de la acción de las citocinas sobre diversos factores de transcripción genética podría explicarse el desarrollo de la resistencia a la insulina. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que el TNF- α y la IL-6 reducen la actividad de transcripción del gen del transportador de glucosa GLUT4 y reducen la transcripción de un número importante de genes relacionados con la función de los receptores de la insulina (Stephens et al, 1997; Rotter et al, 2003; González-Chávez et al, 2006).

También, estudios en humanos han mostrado el efecto de las citocinas (IL-6 y TNF) sobre el metabolismo de la glucosa. Ensayos con sujetos sanos o con cáncer, tras la infusión o inyección de las citocinas IL-6 y TNF respectivamente, han reportado incrementos significativos en plasma de la glucemia y AGL, así como un aumento de la resistencia a la insulina (Van der Poll, T. et al, 1991; Stouthard et al, 1995).

Más recientemente, se ha identificado otro mecanismo a través del cual el TNF- α influye en la resistencia a la insulina, alterando las concentraciones Acrp30. La Acrp30 es una citocina mediadora de la sensibilidad a la insulina, lo que su disminución en la circulación podría desencadenar la resistencia a la insulina (Oh et al, 2007). Al respecto, Yamauchi y colaboradores en sus diferentes trabajos *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la disminución de la adiponectina altera la activación de la vía de la proteína Kinasa (5-AMP-activated protein kinase, mediador de la regulación de la glucosa y la sensibilidad de la insulina) y los PPAR (receptores nucleares relacionados con el metabolismo de la glucosa y lípidos) en el hígado y en el músculo esquelético, disminuyendo la oxidación de ácidos grasos y aumentando las concentraciones de triglicéridos, promoviendo así la resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo lipídico (Yamauchi et al, 2002; Yamauchi et al, 2003a; Yamauchi et al, 2003b). Así mismo, múltiples estudios experimentales en animales y humanos han mostrado una relación negativa entre las concentraciones de

Acrp30 y la sensibilidad a la insulina (Hotta et al, 2001; Steffes et al, 2004). En general, altas concentraciones de Acrp30 se asocian a una baja incidencia de DM2 (Ouchi et al, 2000; Duncan et al, 2004).

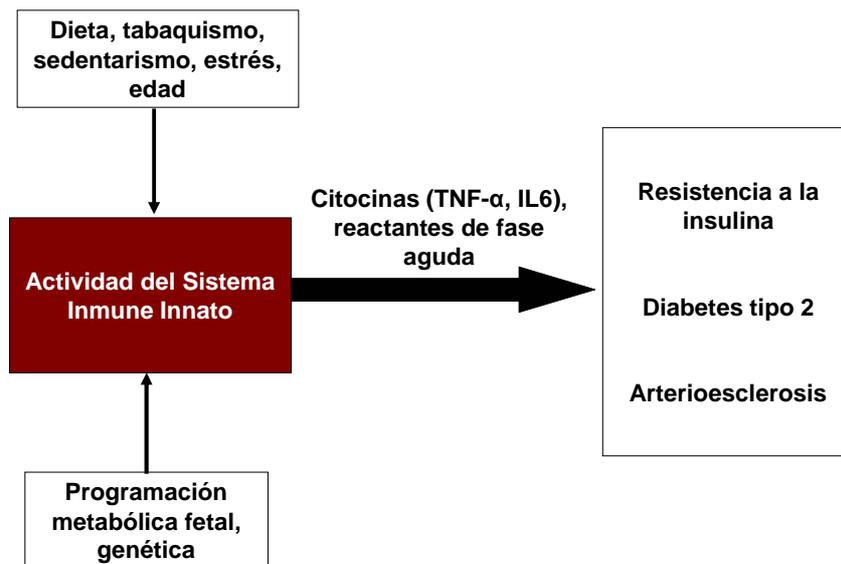


Figura 1.3. Algunos factores como la dieta, la inactividad, la edad, la programación metabólica fetal y la predisposición genética son conocidos activadores del sistema inmune innato. La producción de citocinas lleva a la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras alteraciones metabólicas (Pickup, 2004).

Estas evidencias sugieren que la inflamación podría desempeñar un papel relevante en el desarrollo de la DM2. De hecho diversos autores han observado que algunos marcadores periféricos de inflamación como la PCR, IL-6, TNF- α y la Acrp30 podrían ser predictores de la aparición de esta enfermedad (Schmidt et al, 1999; Spranger et al, 2003; Duncan et al, 2003; Hu et al, 2004; Choi et al, 2004). Duncan y colaboradores (2003) evaluaron mediante un estudio caso-control realizado en el marco de su estudio prospectivo de 9 años de duración realizado sobre 10.275 participantes (estudio *Atherosclerosis Risk in Communities Study*), la asociación entre la inflamación y la DM2. Concluyeron que todos los marcadores evaluados (IL-6, PCR, leucocitos, fibrinógeno) fueron predictores de la

incidencia de DM2 (Duncan et al, 2003). Resultados similares se han observado en otros estudios realizados sobre cohortes distintas como del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (27.548), *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (12.330), *Women's Health Study* (27.628 mujeres) y del *Nurses' Health Study* (32.826 mujeres) (Schmidt et al, 1999; Pradhan et al, 2001; Spranger et al, 2003; Hu et al, 2004). Posteriormente también se han publicado resultados del estudio prospectivo *Atherosclerosis Risk in Communities Study* mostrando que bajas concentraciones de Acrp30 también predicen el desarrollo de la DM2 (Duncan et al, 2004).

1.2.3. Inflamación e hipertensión arterial. La hipertensión arterial es un problema de salud pública muy común en los países desarrollados. Se caracteriza por el incremento de las cifras de presión arterial como consecuencia de cambios hemodinámicos, macro y microvasculares, siendo los puntos de corte diagnóstico cuando la presión sistólica es superior a 140 mmHg o la presión diastólica supera los 90 mmHg, o bien cuando se dan ambas condiciones a la vez (Rosendorff, 2007). Entre los factores que pueden contribuir a la hipertensión se incluyen el excesivo consumo de sal, el alcohol, el estrés, la edad, los antecedentes familiares, la obesidad, el sedentarismo y el consumo elevado de energía.

Recientemente se ha sugerido que la inflamación vascular podría desempeñar un papel relevante en el inicio y la progresión de la hipertensión (Jian-jun, 2006; Savoia and Schiffrin, 2007). Así pues, la hipertensión se ha asociado con altas concentraciones circulantes de algunos marcadores inflamatorios. Esta asociación se ha observado tanto en estudios *in vitro* realizados con muestras de pacientes hipertensos como en estudios *in vivo*. Estudios *in vitro* que analizan muestras de pacientes normotensos e hipertensos, muestran que existe un incremento en la secreción de IL-1 y TNF- α en los monocitos de pacientes hipertensos en comparación a los normotensos (Dörffel et al, 1999). McCarron y colaboradores (1994) compararon los efectos de tratamientos con IFN γ , IL-1 y TNF- α en un grupo de ratas Wistar-Kyoto hipertensas y otro grupo de ratas normotensas. Observaron que en ambos grupos incrementó la adhesión monocitaria en el endotelio, pero en el grupo de ratas hipertensas la sensibilidad de la adhesión de monocitos en el

endotelio fue aún mayor (McCarron et al, 1994). De igual forma, resultados de diversos estudios transversales muestran que los sujetos hipertensos presentan concentraciones circulantes de marcadores periféricos de inflamación principalmente de IL-6, PCR, y TNF- α , más altas en comparación a aquellos sujetos que no tienen hipertensión, lo mismo se ha observado con algunas moléculas de adhesión de monocitos como VCAM-1 e ICAM-1 (Fernández-Real et al, 2001; Preston et al, 2002; Blake et al, 2003; Bautista et al, 2005; Piche et al, 2005; Naya et al, 2007).

Los mecanismos que explican el incremento de marcadores de la inflamación en la hipertensión son controvertidos. Por un lado, algunos autores sugieren que la HTA es el resultado de la acción del sistema renina-angiotensina. En este sentido se ha observado que la angiotensina II puede inducir la liberación de citocinas a través de la activación del factor de transcripción NF κ B en las células vasculares (Jian-jun, 2006; Savoia and Schiffrin, 2006). Por otro lado, hay autores que sugieren que la presencia de altas concentraciones de citocinas inducen la HTA ya que algunas de estas citocinas, a través de su acción sobre el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal desencadenarían la hipertensión (Fernández-Real et al, 2001; Yudkin et al, 2000).

La inflamación también ha sido asociada con la disminución de la relajación del endotelio vascular, un proceso relacionado con la alteración de la biodisponibilidad del óxido nítrico y se considera un mecanismo que relacionaría la disfunción endotelial con la hipertensión arterial (Brush et al, 1992). Los resultados del estudio realizado por Sinisalo y colaboradores (2000) muestran una asociación positiva entre las concentraciones de PCR o linfocitos CD8 (expresión ICAM-1) y el grado de aterotrombosis y/o disfunción endotelial en sujetos con enfermedad coronaria. Esta asociación también se describe en pacientes con hipertensión arterial (Sinisalo et al, 2000).

Por último, también se ha hipotetizado que los marcadores de la inflamación como la PCR o la IL-6 podrían predecir el desarrollo de la hipertensión. Por ejemplo, en el estudio longitudinal *Women's Health Study* se relacionaron las elevadas concentraciones de PCR e

IL-6 al inicio del estudio con un mayor riesgo de desarrollo de HTA con el tiempo. Además se pudo observar que las concentraciones de PCR presentaban mayor poder predictivo que otros marcadores de la inflamación (Sesso et al, 2007). De igual forma, resultados de estudios trasversales muestran que elevadas concentraciones de marcadores de inflamación como la IL-6, la PCR o el TNF- α son predictores independientes de la hipertensión (ver figura 1.4.) (Yudkin et al, 2000; Fernández-Real et al, 2001; Sesso et al, 2003; Sesso et al, 2007).

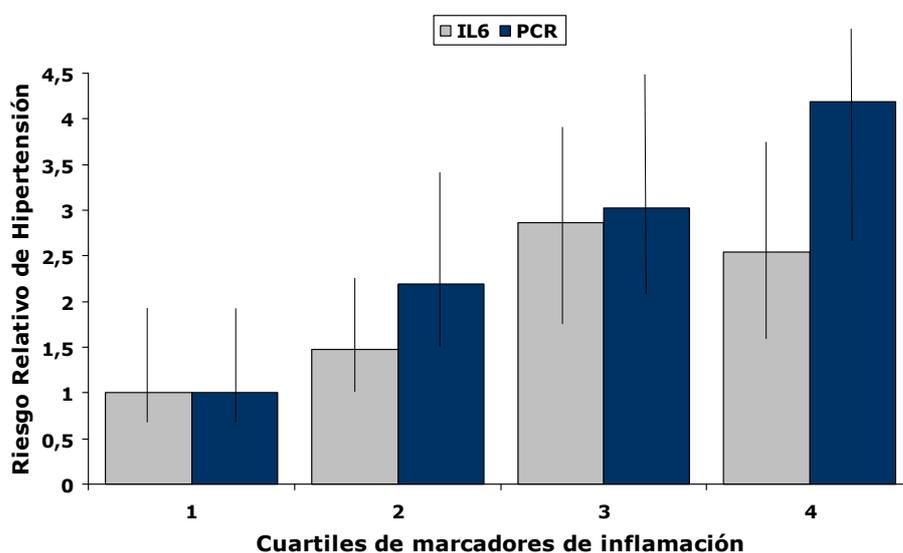


Figura 1.4. Riesgo relativo de presencia de hipertensión en función de los cuartiles de las concentraciones plasmáticas de los marcadores IL-6 y PCR (Fernández-Real et al, 2001).

1.2.4. Inflamación y síndrome metabólico. Reaven, en 1988 definió como síndrome metabólico o síndrome X a una serie de factores de riesgo coronario que incluían intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, HTA y un perfil lipídico alterado (aumento de triglicéridos y un descenso de las HDL). Posteriormente, los criterios de diagnóstico han sido actualizados por expertos (Reaven, 1998; Dandona et al, 2005; Grundy et al, 2005; Alberti et al, 2006). A pesar de muchos esfuerzos, aún no existe criterios definitivos del

SM, sin embargo una de las definiciones mejor aceptadas es la de la ATP III (Adult Treatment Panel III) (ver tabla 1.5.) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001).

Estudios epidemiológicos confirman la alta prevalencia de SM en gran diversidad de poblaciones (Cook et al, 2003; Ford and Giles, 2003; Li et al, 2007; Cook et al, 2008). La gran trascendencia radica en que el diagnóstico de SM confiere un riesgo elevado de desarrollar DM2, enfermedades cardiovasculares y mortalidad (Lakka et al, 2002). De hecho estudios observacionales transversales y prospectivos han descrito al SM como predictor de enfermedad coronaria, accidente-cerebrovascular y DM2 (Wannamethee et al, 2005; Bataille et al, 2006; Maggi et al, 2006; Pischon et al, 2007).

Reaven y colaboradores (1988) proponían que el eje central del desarrollo del síndrome metabólico era la resistencia a la insulina, pero en los últimos años se ha reconocido que la obesidad abdominal tiene un papel muy importante en el desarrollo de este síndrome (ver figura 1.5.). De hecho, se ha observado que la circunferencia de la cintura es predictor del desarrollo del SM (Han et al, 2002a; Pi-Sunyer, 2006; Laclaustra et al, 2007). La obesidad abdominal se caracteriza por la presencia de adipocitos activados e infiltración de macrófagos, es por eso que en los últimos años el tejido adiposo es considerado un órgano endocrino activo y complejo que secreta numerosas sustancias biactivas, incluyendo hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Así pues, la obesidad abdominal es un factor de riesgo cardiometabólico asociado a la inflamación y a un estado protrombótico (Pi-Sunyer, 2006).

De tal forma, aunque en los criterios de diagnóstico del SM de la ATP III (Adult Treatment Panel III) no considera el perfil inflamatorio, la evidencia sugiere que los sujetos con SM se encuentran en un estado inflamatorio y protrombótico crónico (Pi-Sunyer, 2006; Bahia et al, 2006; Choi et al, 2007; Nishida et al, 2007). Estudios observacionales han descrito que los sujetos con SM presentan elevadas concentraciones de PCR, TNF- α , IL-6, fibrinógeno y del factor inhibidor-1 de la activación del plasminógeno (PAI-1), así como

bajas concentraciones de Acrp30 (Bahia et al, 2006; Choi et al, 2007; Nishida et al, 2007). Ridker y colaboradores (2003) mediante un estudio prospectivo de 8 años realizado sobre 14.719 mujeres americanas sanas, observaron un incremento en las concentraciones del PCR en relación a la presencia del número de factores presentes de SM (Ridker et al, 2003).

Tabla 1.5. Criterios de la ATPIII para el diagnóstico del síndrome metabólico.

Tener al menos 3 de los criterios	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura Hombres > 102 cm ; Mujeres > 88 cm
Alteración de la glucosa	Glucosa en ayunas \geq 100mg/dl o toma de medicación
Tensión arterial alta	\geq 130/85 mmHg o toma de medicación
Concentraciones altas de triglicéridos	\geq 150 mg/dl o toma de medicación
Concentraciones bajas de HDL-C	Hombres < 40 mg/dl; Mujeres < 50 mg/dl, o toma de medicación

También, mediante un estudio prospectivo de 11 años de duración realizado sobre 680 hombres finlandeses, se observó una asociación entre las concentraciones plasmáticas de PCR y el riesgo de desarrollar SM, aunque esta relación no fue significativa al ajustar por algunos factores del estilo de vida o factores relacionados con la resistencia a la insulina (Laaksonen et al, 2004).

Asimismo, como se describe detalladamente en apartados anteriores, los componentes del SM se asocian con un estado proinflamatorio lo que contribuye a la hipótesis de que la inflamación es parte del SM. Por mencionar ejemplos, las altas concentraciones de angiotensinógeno, las cuales dependen de la cantidad de tejido adiposo, participan de forma activa en el aumento de la tensión arterial (Massiéra et al, 2001). Un descenso en las concentraciones plasmáticas de Acrp30, estrechamente vinculadas con el grado de adiposidad, se ha asociado a la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la intolerancia a la glucosa. Además la disminución plasmática de esta adipocina promueve la adherencia de monocitos al endotelio dando lugar a uno de los eventos clave en el

desarrollo de la arterioesclerosis (Han et al, 2002a; Pi-Sunyer, 2006; Gable et al, 2006; Salas-Salvadó et al, 2007b). Por último, altas concentraciones circulantes de TNF- α , IL-6 y PCR se han asociado al desarrollo de HTA, alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa, así como a la disfunción endotelial y la inflamación vascular (Nawrocki and Scherer, 2004; Pi-Sunyer, 2006; Greenberg and Obin, 2006).

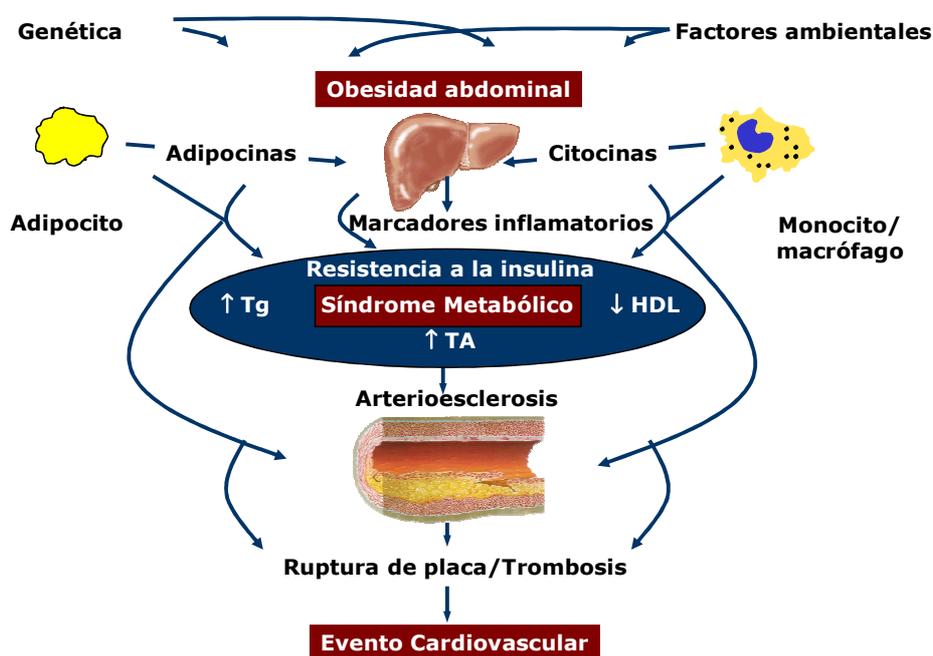


Figura 1.5. Fisiopatología del SM y su relación con la enfermedad cardiovascular. La obesidad abdominal desencadena la aparición de diversos factores de riesgo cardiovascular que dan lugar al SM, aumentando de esta manera el riesgo de algún evento cardiovascular (Reilly and Rader, 2003; Eckel et al, 2005).

1.2.5. Inflamación y arterioesclerosis. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared de las grandes arterias. Los factores desencadenantes pueden ser radicales libres, LDL oxidadas, AGL o patologías que se asocian a mayor riesgo aterosclerótico como la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2 (Ross, 1999).

Las lesiones arterioescleróticas son engrosamientos focales asimétricos de la capa más interna de la arteria, la íntima, y se denominan placas de ateroma. Las células

inflamatorias procedentes del torrente sanguíneo constituyen una parte importante de la placa de ateroma, siendo el resto, células endoteliales y células musculares lisas. La placa de ateroma es precedida por una estría grasa, una acumulación de células con alto contenido lipídico bajo el endotelio (constituyente de la íntima). La mayoría de las células presentes en la estría grasa son macrófagos, junto con algunos linfocitos T. Las estrías grasas se presentan sobre todo en gente joven, nunca producen síntomas, y pueden evolucionar hacia una placa de ateroma o, en ocasiones, desaparecer (Hansson, 2005).

La placa de ateroma es frágil y puede romperse, sangrar y formar un trombo o desprenderse de la pared de la arteria y provocar infarto de miocardio o cerebral (Ross, 1999). Por tanto la relevancia de la formación de la placa de ateroma es que impida la circulación en las arterias o se desprenda a la circulación causando eventos cardiovasculares con consecuencias importantes para la salud humana (Ross, 1999; Hansson, 2005; Janeway and Medzhitov, 2002).

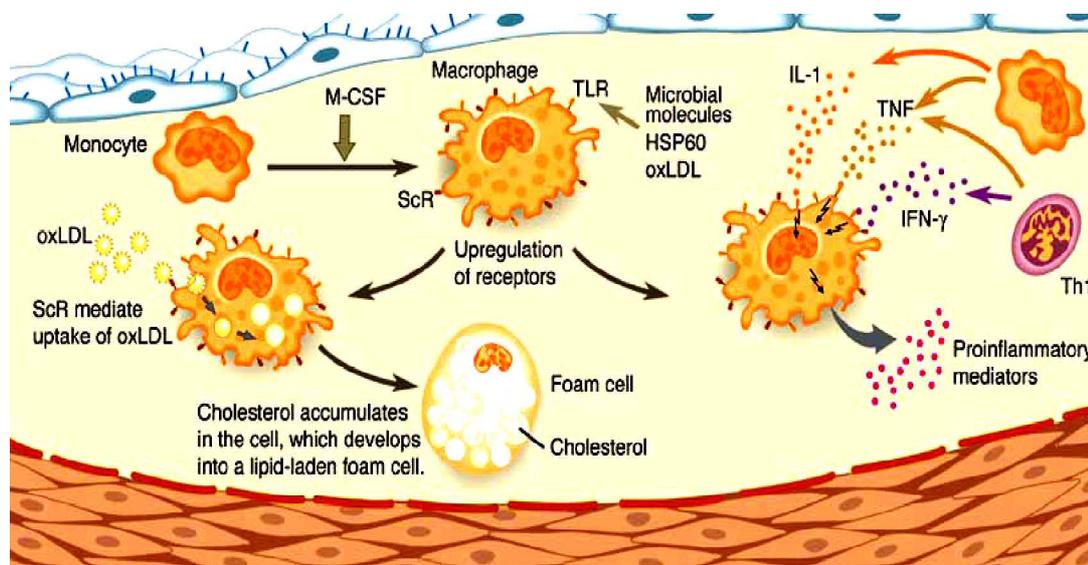


Figura 1.6. Papel de los macrófagos en la inflamación de la placa. Los monocitos reclutados a través de la activación del endotelio se diferencian en macrófagos en la placa. Diversas moléculas inducen su activación y los macrófagos activados liberan citocinas, radicales libres y otras moléculas inflamatorias, resultando en inflamación y daño tisular (Hansson et al, 2006).

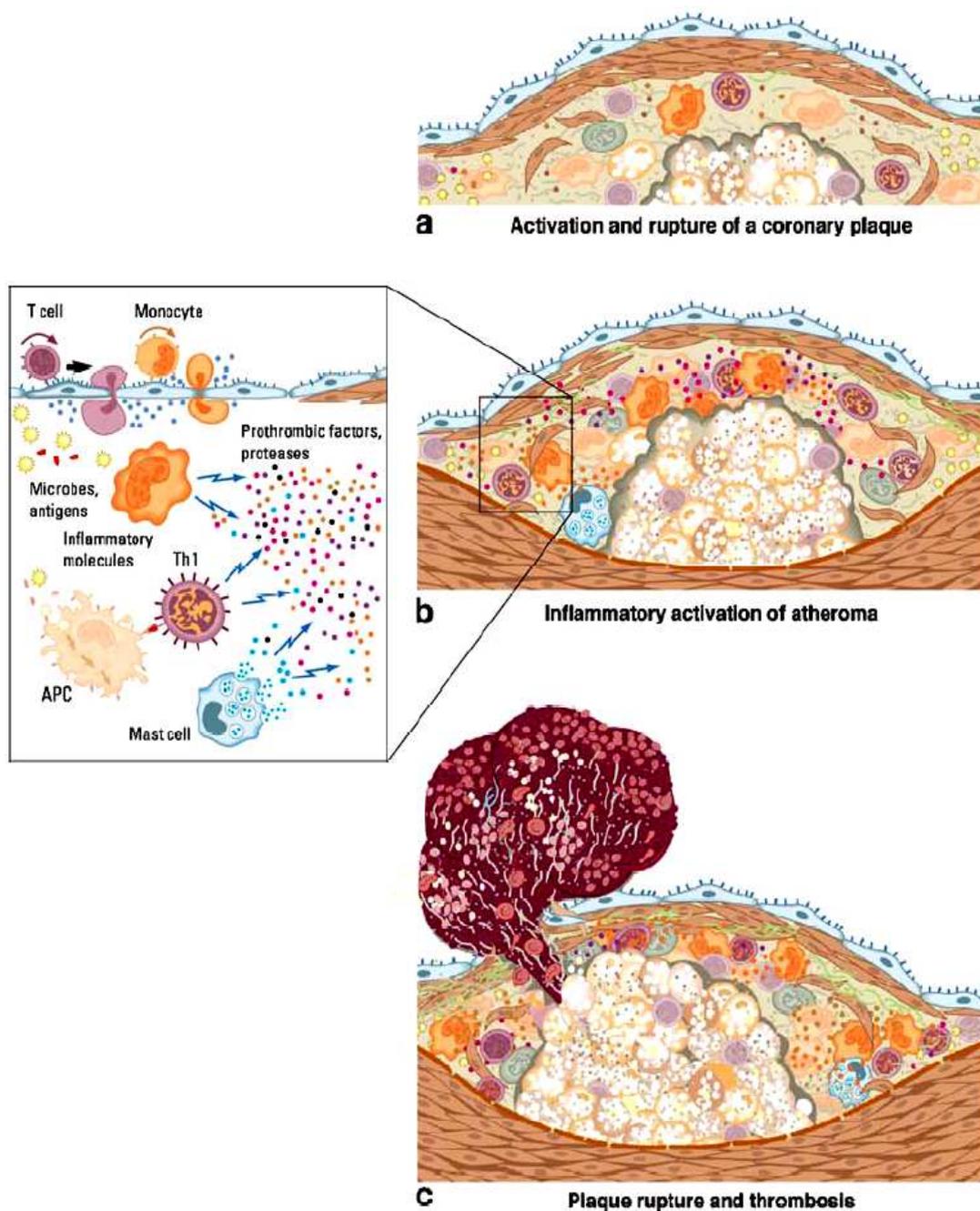


Figura 1.7. Activación y ruptura de la placa. a) Ateroma avanzado con una cubierta de músculo y el centro rico en lípidos. b) Activación inflamatoria de la placa. Macrófagos y células T responden a estímulos proinflamatorios produciendo proteasas, citocinas y factores protrombóticos. c) Ruptura de la placa, precipitación de diversos factores de coagulación y producción de un trombo que producirá un evento cardiovascular (Hansson et al, 2006).

Así pues, el sistema inmunológico y por tanto la respuesta inflamatoria tiene gran transcendencia en el desarrollo de la arterioesclerosis. De hecho, estudios observacionales, transversales y prospectivos realizados en hombres y mujeres sanas con uno o varios factores de riesgo cardiovascular han mostrado asociación positiva entre las altas e incrementos de concentraciones de marcadores de la inflamación como IL-6, PCR y MCP-1 con la progresión del desarrollo de la arterioesclerosis (Wang et al, 2002; Orem et al, 2003; Tartiere et al, 2003; Makita et al, 2005; Thakore et al, 2007).

La infiltración y retención de LDL en la íntima de las arterias inicia la respuesta inflamatoria en la pared arterial. La acumulación de LDL y por tanto la modificación de la pared arterial por las LDL, a través de la oxidación o ataques enzimáticos en la íntima, conducen a la liberación de fosfolípidos que activarán las células endoteliales, preferentemente en sitios de tensión hemodinámica. Allí, las células endoteliales activadas incrementarán la expresión de moléculas de adhesión y genes inflamatorios. De tal forma que, la tensión hemodinámica y la acumulación de lípidos podrían iniciar el proceso inflamatorio en la arteria, específicamente en el endotelio (ver figura 1.6.) (Leitinger, 2003).

Activadas las células endoteliales, expresan diversos tipos de moléculas de adhesión de leucocitos como VCAM-1 e ICAM-1, los cuales facilitan la llegada de células sanguíneas a la superficie vascular para adherirse al sitio de activación (Eriksson et al, 2001a). Una vez los leucocitos se adhieren al endotelio se producen diversas citocinas las cuales participarán en la respuesta inflamatoria de la arteria (Eriksson et al, 2001b).

Las citocinas producidas en la íntima inflamada (TNF- α , IL-1), generan quimiocinas que actúan en los leucocitos adheridos para estimular la migración celular (principalmente monocitos y linfocitos T) a través de las uniones interendoteliales hacia el sitio de la inflamación. La MCP-1 es una de las quimiocinas principales del proceso, y se mantiene expresada durante prácticamente todas las fases de la arterioesclerosis (Smith et al, 1995; Hansson, 2005).

Los monocitos al migrar al interior de las células endoteliales se diferencian en macrófagos. Este paso es esencial para el desarrollo de la arterioesclerosis, ya que en combinación con la acumulación de partículas de colesterol LDL oxidadas, podrían dar lugar a la formación de células espumosas (Janeway and Medzhitov, 2002; Peiser et al, 2002). La migración de linfocitos T a las células endoteliales también contribuye al establecimiento de la respuesta inflamatoria. Los antígenos presentados por macrófagos y células dendríticas (células presentadoras de antígeno) provocan la activación de linfocitos T en la arteria. Muchos de esos linfocitos T activados producen citocinas (IFN- γ , IL-1, TNF- α , IL-6) que activan macrófagos y células vasculares, aumentando así la respuesta inflamatoria (figura 1.7.).

Por otro lado, algunos reguladores sintetizados por la respuesta inmunitaria actúan como factores protectores en la arterioesclerosis, tales como la IL-10 y TNF- β . Los linfocitos B productores de anticuerpos, aunque no son muy numerosos en las lesiones arterioescleróticas, también podrían ser protectores, quizá como resultado de anticuerpos específicos contra antígenos de la placa. Estos anticuerpos podrían contribuir a la eliminación de las LDL oxidadas y células muertas, así como en la defensa contra infecciones (Arner, 2003; Bochkov and Leitinger, 2003). Así, el equilibrio entre la actividad inflamatoria y anti-inflamatoria podría modular la progresión de la placa de arterioesclerosis.

1.3. Modulación de la inflamación a través de los alimentos y nutrientes.

Uno de los determinantes más importantes que influyen en el equilibrio del proceso inflamatorio son los hábitos dietéticos. Así en los últimos años, estudios clínicos y epidemiológicos muestran que la inflamación podría ser modulada por factores dietéticos (Estruch et al, 2004; Ros et al, 2004; Schulze et al, 2005; Fung et al, 2005; Miles et al, 2005; Jensen et al, 2006). Los AGMI y AGPI, los AG omega-3, la fibra, antioxidantes y otras sustancias fitoquímicas y la L-arginina han sido identificados como factores capaces de modular la respuesta inflamatoria (Devaraj and Jialal, 2000; Wang et al, 2002; Mori et al, 2003; López-García et al, 2004b; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al,

2004; Ma et al, 2006). Así esencialmente, los cereales integrales, frutas, vegetales, legumbres, pescado azul, aceite de oliva virgen, frutos secos y el vino podrían ser una buena fuente de esos nutrientes moduladores de la inflamación.

1.3.1. Cereales y fibra. Los cereales son alimentos que proveen aproximadamente el 55% del aporte energético total y el 50% de las proteínas consumidas por los humanos en el mundo (National Health and Medical Research Council, 2003).

Son una excelente fuente de hidratos de carbono, fibra dietética y proteína, y son ricos en vitaminas del grupo B, vitamina E y un gran número de minerales principalmente hierro, zinc, magnesio y fósforo. En el caso de los cereales integrales se han identificado un gran número de sustancias fitoquímicas como fitoestrógenos y diferentes antioxidantes. En los cereales refinados el contenido de todos estos micronutrientes disminuye como resultado del proceso de desprendimiento del germen y salvado. Para mayor detalle ver la tabla 1.6. (Slavin et al, 2000; Flight and Clifton, 2006).

Diversos artículos de revisión publicados desde 1999 han concluido que entre las recomendaciones nutricionales para la prevención de eventos cardiovasculares se debería incluir el consumo de cereales integrales y derivados (Anderson et al, 2000; Liu et al, 2002a; Hu, 2003; Jensen et al, 2004). Estos estudios definen como cereal integral el grano entero o molido con el germen, salvado y endospermo.

Así, resultados de algunos estudios sugieren que la ingesta de alimentos integrales protege de enfermedades cardiovasculares y DM2 (Venn and Mann, 2004; Flight and Clifton, 2006). Anderson y colaboradores (2000) realizaron un metaanálisis con los resultados de tres estudios prospectivos con una media de seguimiento de 10 años, los cuales examinaban la relación entre el riesgo de desarrollar ECV y el consumo de cereales integrales (Fraser et al, 1992; Jacobs et al, 1998; Liu et al, 1999). En este metaanálisis se concluyó que los individuos que consumían más cereales integrales (comparados con aquellos que menos consumían) presentaban un 28% menor riesgo de desarrollar ECV

(Anderson et al, 2000). También, en otros estudios prospectivos realizados sobre diferentes poblaciones se ha observado una asociación inversa entre la ingesta de cereales integrales y el riesgo de desarrollar DM2 (Colditz et al, 1992; Fung et al, 2002; Kochar et al, 2007; De Munter et al, 2007).

Tabla 1.6. Diferencias en la composición nutricional entre el trigo entero y el refinado.

Componente	Trigo entero	Trigo refinado
Salvado (%)	14	<0.1
Germen (%)	2.5	<0.1
Fibra dietética total (%)	13	3
Fibra dietética insoluble (%)	11.5	1.9
Fibra dietética soluble (%)	1.1	1.0
Proteína (%)	14	14
Grasa total (%)	2.7	1.4
Almidones y azúcares (%)	70	83
Minerales totales (g)	1.8	0.6
Zinc (µg/g)	29	8
Hierro (µg/g)	35	13
Selenio (µg/g)	0.06	0.02
Vitamina B6 (mg/g)	7.5	1.4
Ácido fólico (mg/g)	0.57	0.11
Componentes fenólicos (µg/g)	37.8	6.1

La acción de sus diversos componentes podría explicar los mecanismos a través de los cuales los cereales integrales otorgan esa cardioprotección. Prácticamente podríamos agruparlos en tres: 1) su alta cantidad de fibra soluble induciendo efectos favorables en el intestino (tránsito intestinal, fermentación de la fibra por la microflora para la producción de ácidos grasos de cadena corta relacionados con la disminución de las concentraciones de colesterol en sangre) y en el metabolismo de la glucosa (baja elevación de la glucemia y disminución de la secreción de insulina después de su consumo) (Venn and Green, 2007), 2) su gran cantidad de antioxidantes protegiendo del estrés oxidativo (ácido fenólico, ácido fítico, vitamina E, complejo B, selenio) (Hu et al, 2006), y 3) acciones de otros componentes bioactivos presentes (fitoesteroles, AGI, compuestos fenólicos, taninos, entre otros) (Slavin, 2003).

Sin embargo, algunos autores refieren que los beneficios de la ingesta de cereales integrales no solo se deben a sus efectos favorables en el control de la glucemia y el perfil lipídico sino que también podría explicarse por sus efectos sobre la inflamación, aunque los resultados son controvertidos.

La hiperglucemia se asocia a concentraciones elevadas de marcadores de la inflamación (King et al, 2003; De Rekeneire et al, 2006; Fukuhara et al, 2007). En un estudio con sujetos diabéticos se observó que una dieta de alto índice y carga glucémica se asociaba inversamente con las concentraciones de Acrp30 y positivamente con las de PCR (Liu et al, 2002b; Qi et al, 2005; Qi and Hu, 2007). Los cereales refinados y azúcares (alimentos de alto índice glucémico) causan un rápido incremento de las concentraciones en sangre de glucosa e insulina. El estado de hiperglucemia pueden reducir la disponibilidad de óxido nítrico (vasodilatador), empeorar la vasodilatación dependiente del endotelio e incrementar la producción de radicales libres (estrés oxidativo), por lo que se activaría la inflamación, modulada por la proteína kinasa y la función de NFkB (Giugliano et al, 1997). A través de este mecanismo, la ingesta de alimentos con bajo índice glucémico podría contribuir a disminuir la respuesta inflamatoria postprandial.

Algunos estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de que la carga glucémica de una dieta podría regular la respuesta inflamatoria. En un estudio transversal sobre 902 mujeres diabéticas tipo 2 (cohorte *Nurses Health Study*) se evaluó la ingesta de cereales integrales, fibra dietética y la concentración de marcadores de inflamación a nivel de la periferia. Después de ajustar por la edad, IMC, estilo de vida y otras variables dietéticas, se observó una asociación negativa entre la ingesta de cereales integrales y fibra dietética, y las concentraciones de marcadores de la inflamación como la PCR y el TNF- α (Qi et al, 2006). Sin embargo, otros estudios no han conseguido encontrar asociación alguna entre la ingesta de cereales enteros y las concentraciones de PCR, IL-6 o fibrinógeno (Jensen et al, 2006).

El contenido en fibra de los cereales integrales podría explicar al menos en parte estas propiedades antiinflamatorias. En un estudio longitudinal de un año de seguimiento sobre

3.920 participantes del *National Health and Nutrition Examination Survey*, se observó una asociación inversa entre el consumo de fibra y los niveles periféricos de PCR (ver figura 1.8.) (Ajani et al, 2004).

Más tarde, en otro estudio longitudinal realizado sobre 524 participantes y con un seguimiento de aproximadamente 5 años se observó también una asociación inversa entre el el consumo total de fibra y las concentraciones periféricas de PCR (Ma et al, 2006). Recientemente, mediante un estudio de intervención cruzado y aleatorizado realizado sobre 35 hombres y mujeres de 18 a 49 años de edad, se compararon los cambios en las concentraciones de PCR secundarios a la ingesta de 2 dietas ricas en fibra, una incluyendo alimentos ricos en fibra (cereales, legumbres, frutas, verduras) y otra suplementada con un preparado aportando 30g/día. Los resultados demostraron que ambas dietas ricas en fibra (con suplemento y sin suplemento) fueron capaces de disminuir significativamente las concentraciones basales de PCR en los participantes (King et al, 2007).

No obstante, otros autores no han podido obtener los mismos resultados. En un ensayo clínico aleatorizado en paralelo y controlado con placebo, realizado sobre 200 sujetos con sobrepeso u obesidad, se compararon los efectos de diferentes dosis de un suplemento de una mezcla de fibras (plantago ovata y glucomanano) sobre la saciedad y otros parámetros, entre ellos la PCR. Los resultados mostraron que la ingesta del suplemento de fibra no se asoció a modificaciones de la PCR (Salas-Salvadó et al, 2008c).

1.3.2. Frutas y vegetales. El consumo regular de frutas y vegetales puede considerarse como una recomendación más de una dieta saludable. Se ha sugerido que el consumo alto de frutas y vegetales podría reducir el riesgo de desarrollo de diferentes enfermedades crónicas, y más específicamente de enfermedades cardiovasculares.

A partir de la revisión realizada por Ness y colaboradores (1999), donde se analizaron los resultados de múltiples estudios ecológicos, transversales y de casos-control, los autores concluyeron que existía una clara relación negativa entre la ingesta de frutas y vegetales

y el desarrollo de ECV o cerebrovascular (Ness and Powles, 1999). Desde entonces múltiples grupos de investigación han realizado esfuerzos para evidenciar esta asociación.

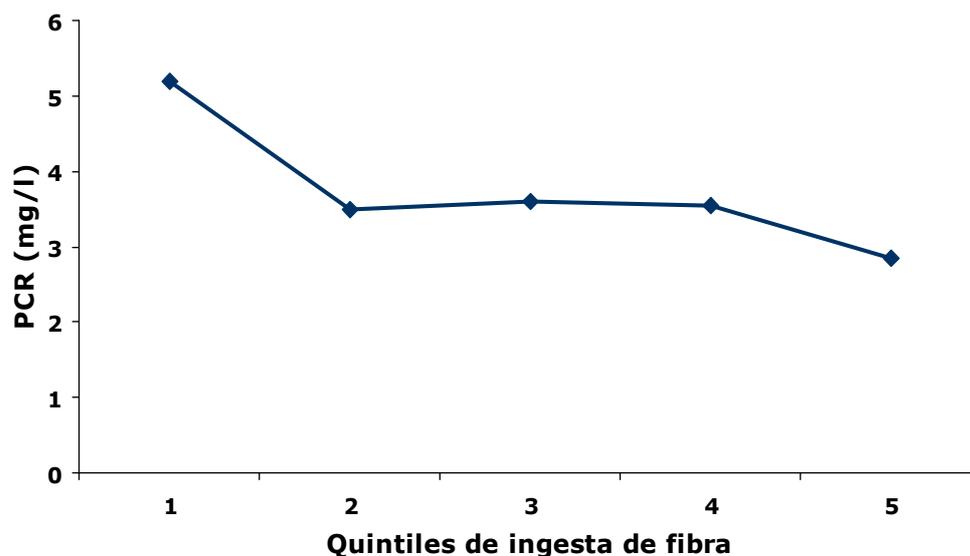


Figura 1.8. Concentraciones plasmáticas medias de PCR en función de los quintiles de ingesta de fibra. Resultados extraídos del estudio longitudinal de Ajani y colaboradores en 2004.

En un metaanálisis publicado en el 2006 que incluyó 9 estudios transversales (con un total de 91.379 hombres y 129.701 mujeres) donde se examinó la relación entre el consumo de frutas y verduras y la presencia de ECV, se concluyó que el alto consumo de de estos alimentos se asociaba inversamente con la presencia de ECV (Dauchet et al, 2006).

No solo el consumo de frutas y verduras se ha asociado con un menor riesgo de desarrollo de ECV, sino también con una menor mortalidad por ACV (Khaw and Barrett-Connor, 1987). Esta protección podría deberse a la acción de diversos componentes contenidos en las frutas como el potasio, los folatos, ciertas vitaminas antioxidantes, la fibra y algunos componentes fenólicos (ver tabla 1.7.). Estos compuestos actuarían a

través de diferentes mecanismos (reduciendo el estrés oxidativo, mejorando el perfil lipídico, disminuyendo la tensión arterial, y la sensibilidad a la insulina) (Bazzano et al, 2003). Todos estos mecanismos están relacionados con la inflamación, por lo que probablemente la ingesta de frutas y vegetales a través de la modulación de la respuesta inflamatoria podría proteger de las enfermedades cardiovasculares (Bulló et al 2007).

El contenido de fibra y antioxidantes como la vitamina C y la E, los betacarotenos y otros carotenoides (luteína, licopeno), y ciertos flavonoides se ha visto son capaces de reducir el estrés oxidativo en las arterias (Bazzano et al, 2003). Minerales antioxidantes como el selenio y el zinc, y otros componentes antioxidantes como ciertos compuestos azufrados neutralizan de forma sinérgica a los radicales libres, disminuyendo así la activación de la respuesta inflamatoria (Title et al, 2000).

Tabla 1.7. Funciones de algunas sustancias fitoquímicas presentes en las frutas y vegetales.

Componente	Función
Terpenos	Producen enzimas que desactivan diversas sustancias cancerígenas.
Fibra dietética	Contribuye a un mejor tracto gastrointestinal, ayuda a mejorar el metabolismo de la glucosa y colesterol.
Vitamina C	Antioxidante que reduce la formación de nitrosaminas disminuyendo así la producción de nitritos.
Vitamina E	Antioxidante que protege de la oxidación a los AGPI de las membranas celulares. Actúa interaccionando con el selenio.
Ácido fólico	Su inadecuada ingesta podría causar daño de los cromosomas y disminuir la expresión genética normal.
Potasio	Ayuda a prevenir o controlar la hipertensión y reducir el subsecuente riesgo a enfermedad cardiovascular.
Selenio	Es un cofactor para la glutatión peroxidasa, enzima que protege del daño tisular del estrés oxidativo.

De hecho, los resultados de diferentes estudios transversales han sugerido la presencia de una asociación inversa entre la ingesta de fruta y marcadores periféricos de la inflamación. En un estudio transversal realizado sobre 445 ancianos hispanos y 154 no

hispanos, se observó que la alta frecuencia de consumo de frutas y vegetales se asociaba con menores concentraciones de PCR y homocisteína. También se observó que por cada ración adicional de fruta y vegetales ingerida, el riesgo de aumento de las concentraciones de PCR y homocisteína disminuía en un 21% y 17% respectivamente (Gao et al, 2004). En otro estudio transversal realizado sobre 379 sujetos sanos se observó una relación inversa entre la ingesta de carotenoides y vitamina C, y las concentraciones de ICAM-1, PCR o el número de leucocitos (Van Herpen-Broekmans et al, 2004). De igual forma, otro estudio transversal con 243 participantes no diabéticos ha reportado una asociación inversa entre la capacidad antioxidante de la dieta (explicada por la ingesta de carotenoides y vitaminas) y las concentraciones periféricas de PCR y otros marcadores de la inflamación (Brighenti et al, 2005).

A pesar de estos resultados, pocos estudios de intervención han valorado el papel que tiene la ingesta de frutas y vegetales en la modulación de la inflamación. Un ensayo clínico realizado sobre 6 hombres y 6 mujeres sanos los cuales bebieron por 14 días 500 ml de zumo de naranja ultra-pasteurizado, mostraron una disminución de las concentraciones basales de la PCR del 40% en hombres y 56% en mujeres (Sánchez-Moreno et al, 2003). En la misma línea, mediante un estudio aleatorizado y controlado de 4 semanas de duración realizado sobre sujetos no fumadores, éstos fueron aleatorizados a seguir tres dietas difiriendo en el patrón de consumo de frutas y verduras: a) 2 raciones al día, b) 5 raciones al día o, c) 8 raciones al día. Se observó que los sujetos que seguían la recomendación de ingerir una alta cantidad de frutas y verduras (8 raciones al día) disminuían significativamente las concentraciones de PCR en comparación a aquellos que consumieron 2 raciones de fruta y verduras al día (Watzl et al, 2005).

1.3.3. Legumbres. Las legumbres que incluyen lentejas, garbanzos, judías, guisantes y habas (en los países mediterráneos), son ricas en proteína. Su contenido en proteínas es mayor que en los cereales. Esta fuente importante de hidratos de carbono y proteínas de origen vegetal también aporta cantidades considerables de fibra, niacina, ácido fólico, fitoesteroles y polifenoles (Flight and Clifton, 2006).

En estudios observacionales, el consumo frecuente de legumbres se ha relacionado con un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (Bazzano et al, 2001). Se ha visto que dado su alto contenido en fitoesteroles e isoflavonas podría contribuir a reducir los niveles de colesterol y por tanto reducir el riesgo de ciertas enfermedades crónicas (Flight and Clifton, 2006).

Su relación con la respuesta inflamatoria no ha sido bien estudiada, aunque su contenido en polifenoles y fibra podrían ejercer una acción antiinflamatoria. Además, el consumo de legumbres contribuye a disminuir la carga glucémica de la dieta, pudiendo a través de este mecanismo mejorar los procesos inflamatorios. Resultados de estudios *in vitro* han demostrado que los polifenoles derivados de las legumbres pueden tener efectos beneficiosos sobre la inflamación, al atenuar el estrés oxidativo (reduciendo la apoptosis de macrófagos inducida por el peroxinitrito) (Sandoval et al, 1997).

1.3.4. Pescado y ácidos grasos omega-3. Desde hace años, el consumo de AG omega-3 se ha visto es capaz de reducir diferentes factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de muerte súbita. Esto ha sido evidenciado mediante múltiples estudios realizados sobre animales, estudios epidemiológicos, metabólicos y ensayos clínicos (Kang and Leaf, 2000). Actualmente existen algunas evidencias que sugieren que los beneficios cardioprotectores del consumo de AG-omega 3 podrían explicarse por sus efectos sobre la inflamación.

Se ha sugerido que la sustitución de AG omega-6 por AG omega-3 podría tener propiedades anti-inflamatorias. Los efectos anti-inflamatorios que se han demostrado han sido principalmente observados en el caso de los AG omega-3 derivados de fuentes marinas (eicosapentaenoico, EPA y docosahexanoico, DHA). Sin embargo, existen ciertas evidencias que sugieren que los AG omega-3 de origen vegetal también tendrían efectos anti-inflamatorios similares a los de fuente marina.

La composición y función de la membrana celular pueden ser moduladas por los ácidos grasos ingeridos con la dieta, contribuyendo de esta manera a modular la inflamación. Los

AG omega-3 a través de modificar el contenido en fosfolípidos de la membrana modificarían la fluidez de la membrana, la señalización celular (factores de transcripción genética y receptores nucleares) y la síntesis de eicosanoides. Ello conduciría a una menor producción de citocinas proinflamatorias, y así se produciría una atenuación de la respuesta inflamatoria (figura 1.9.). Por tanto, se sugiere que la sustitución de AG omega-6 por AG omega-3 inhibiría la síntesis de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 e IL-2, y al mismo tiempo disminuiría la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular (López-García et al, 2004b).

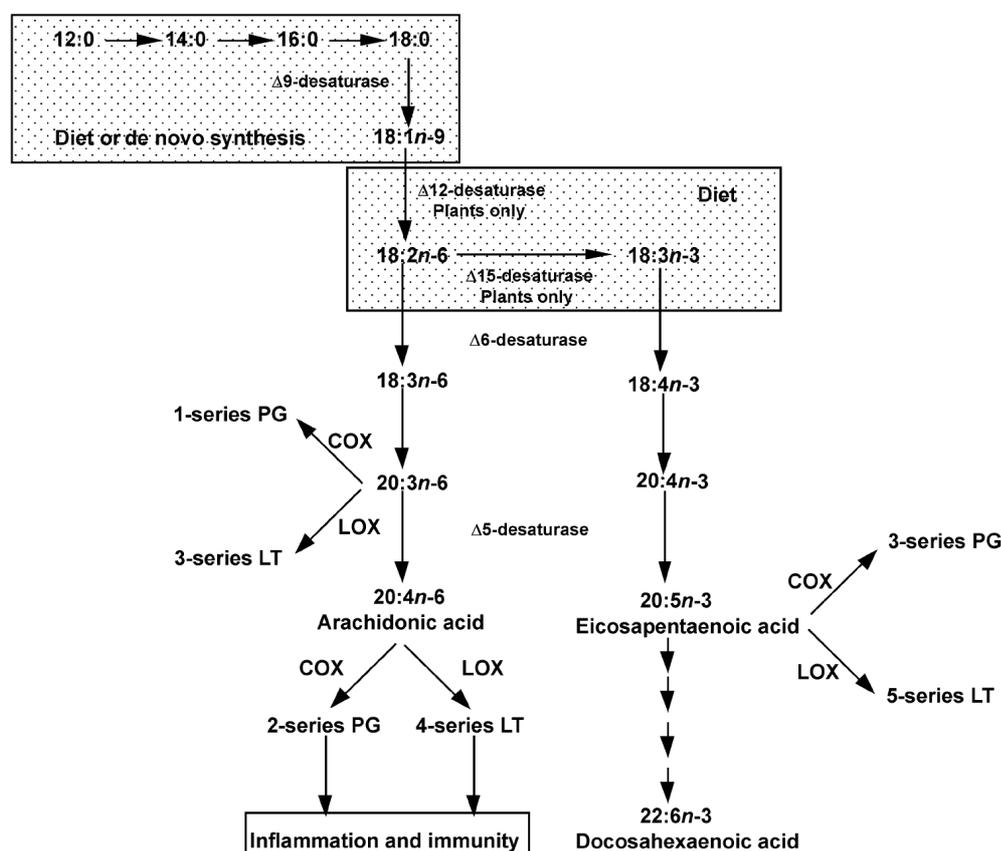


Figura 1.9. Biosíntesis y metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados (Calder and Grimble, 2002).

Diferentes estudios epidemiológicos apoyan esta hipótesis. Mediante un estudio transversal realizado sobre 405 hombres y 454 mujeres sanos, se observó una asociación inversa entre el consumo de AG-omega-3 y ciertos marcadores de la inflamación. Los

participantes que se encontraban en el cuartil más alto de consumo de AG omega-3 (eicosapentaenoico (EPA) y docosaexaenoico (DHA)) presentaron una menor concentración plasmática de receptores 1 y 2 del TNF en comparación a los participantes situados en el cuartil más bajo de consumo (Pischon et al, 2003). En otro análisis transversal sobre una muestra de 727 mujeres del *Nurses Health Study*, se observó que aquellas mujeres que se encontraban en el quintil más alto de consumo de AG omega-3 presentaban menores concentraciones periféricas de PCR e IL-6, en comparación a aquellas que estaban en el quintil de consumo menor (López-García et al, 2004b). Por último, en 1.514 mujeres y 1.528 hombres de la cohorte *ATTICA*, la ingesta de 150-300g a la semana de pescado se ha asociado a menores concentraciones de PCR (hasta un 33%), en comparación a aquellos individuos que nunca consumían pescado (Zampelas et al, 2005).

En la literatura también encontramos algunos estudios de intervención que apoyan los efectos anti-inflamatorios de los AG omega-3. En un estudio aleatorizado realizado sobre 30 mujeres postmenopáusicas, éstas fueron aleatorizadas a consumir durante 5 semanas a) un suplemento de 14 g/día de aceite de cáñola, b) 7 g/día de aceite de cáñola y 7 g/día de aceite de pescado, o, C) 14 g/día de aceite de pescado. El grupo suplementado con aceite de pescado mostró una disminución significativa en las concentraciones de PCR e IL-6 en comparación a los otros dos grupos de intervención (Ciubotaru et al, 2003). Asimismo, en 50 sujetos dislipémicos tras la suplementación con ácido α -linolénico (15ml por día) por 3 meses se observó una disminución significativa de las concentraciones basales de PCR, AS y IL-6 (Rallidis et al, 2003). Por último, en otro estudio aleatorizado y controlado con placebo de 2 años de duración realizado sobre 103 hombres y mujeres hipercolesterolémicos, se compararon los efectos de la ingesta de 2 margarinas enriquecidas con ácido α -linolénico o con ácido-linoléico sobre diversos parámetros de oxidación, inflamación y la función endotelial. Los resultados mostraron que tras el periodo de intervención los sujetos que consumieron la margarina enriquecida con ácido α -linolénico disminuyeron significativamente las concentraciones de PCR en comparación al Control (Bemelmans et al, 2004).

1.3.5. Aceite de oliva. La ingesta de aceite de oliva, por su alto contenido en ácido oléico y compuestos fenólicos, se ha relacionado con ciertos beneficios para la salud cardiovascular aunque los resultados de estudios observacionales son contradictorios (tabla 1.8.).

Por ejemplo, estudios longitudinales prospectivos como el *Nurses Health Study* (Hu et al, 1997) el *Alpha Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Preventive Study* (Pietinen et al, 1997) se observó un cierto efecto protector del consumo de AGMI sobre complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, en otros estudios prospectivos como en el *Zuphten Study* (Kromhout and de Lezenne Coulander, 1984) y en el de los *Siete Países* (Menotti et al, 1996) no se observó ninguna asociación significativa entre el consumo de AGMI y el riesgo de desarrollar ECV, probablemente por falta de ajuste con otras posibles variables confusoras (otros componentes de la dieta, actividad física, etc.).

Los resultados de los estudios realizados en países mediterráneos han sido diferentes. Mediante un estudio de casos y controles se observó que el consumo elevado de aceite de oliva (media de 54 g/día) se asoció a una reducción relativa del 74% del riesgo de primer infarto de miocardio. Esta reducción llegó a ser del 82% tras ajustar por la energía y por otros posibles factores de confusión dietéticos o no dietéticos (Fernández-Jarne et al, 2002).

También se ha sugerido que las dietas con relativamente alto contenido en grasa total a base de AGMI son tan o más beneficiosas para la salud cardiovascular que las dietas alta en hidratos de carbono y bajas en grasa total pero ricas en grasa saturada. En esta línea, la *American Heart Association* emitió hace algunos años un documento de recomendaciones sobre los AGMI (Kris-Etherton, 1999). En el mismo sentido, numerosas evidencias de estudios clínicos han sugerido que las dietas ricas en AGMI, en comparación con dietas altas en hidratos de carbono, tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico y el control metabólico de la diabetes (Garg, 1998; Ros, 2003). De hecho, la *American Diabetes Association* considera actualmente que la dieta idónea para la prevención y el

tratamiento de la DM2 debe contener entre un 60 y un 70% de la energía repartida entre hidratos de carbono y AGMI (Franz et al, 2002).

Los beneficios de la ingesta del aceite de oliva no solo se pueden explicar por las propiedades de los AGMI, sino también por su actividad anti-inflamatoria. El aceite de oliva virgen, retiene todos los componentes lipofílicos de la oliva, cantidades pequeñas de α -tocoferol, fitoesteroles, carotenoides, y una considerable cantidad de componentes fenólicos con fuertes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Pérez-Jiménez et al, 2005; Fitó et al, 2005).

Tabla 1.8. Beneficios de una dieta rica en aceite de oliva sobre diversos factores de riesgo cardiovascular.

Nivel de evidencia	Tipo de efecto
Demostrado	Disminuye las concentraciones de triglicéridos y aumenta la fracción de HDL. Disminuye las concentraciones de LDL. Incrementa la protección a la oxidación de las LDL. Mejora la sensibilidad a la insulina. Mejora el metabolismo de la glucosa en la DM2.
Posible	Mejora la vasodilatación dependiente del endotelio. Mejora la inflamación inducida por la ingesta de AGS. Disminuye la activación de células mononucleares. Disminuye la tensión arterial. Disminuye el riesgo protrombótico.

Así, la administración de aceite de oliva con un alto contenido fenólico en diferentes modelos animales ha demostrado tener un efecto protector contra la inflamación (Martínez-Domínguez et al, 2001). Asimismo, los componentes fenólicos derivados del aceite de oliva extra virgen, se ha visto son capaces de provocar una disminución en la producción de mediadores inflamatorios en cultivos con monocitos humanos (Miles et al, 2005) así como la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endotelial en cultivos con células endoteliales de venas umbilicales (Carluccio et al, 2003).

En humanos, recientemente un estudio cruzado aleatorizado realizado sobre 28 pacientes con enfermedad coronaria estable ha valorado el efecto antiinflamatorio de la ingesta durante 3 semanas de dos suplementos (50ml de aceite de oliva refinado o 50 ml de aceite de oliva virgen). Los autores observaron que durante la intervención con AOV las concentraciones de IL-6 y PCR disminuyeron más en comparación a las reportadas durante el periodo de intervención con el aceite de oliva refinado (ver figura 1.10.) (Fitó et al, 2008).

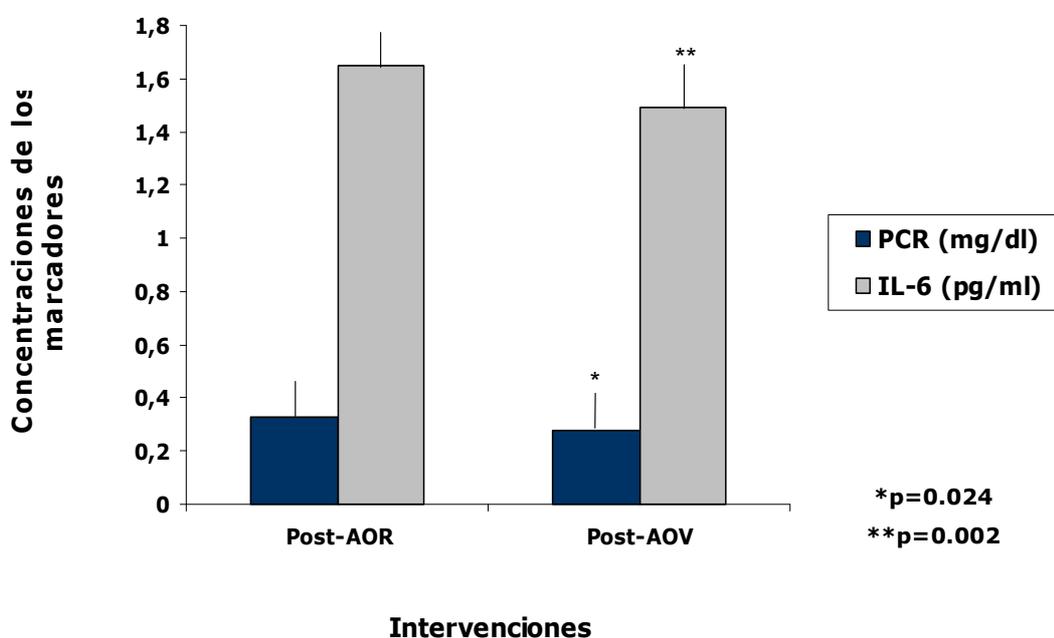


Figura 1.10. Efecto antiinflamatorio de la ingesta durante 3 semanas de dos suplementos [50ml de aceite de oliva refinado (AOR) y 50 ml de aceite de oliva virgen (AOV)] (Fitó et al, 2008).

1.3.6. Frutos secos. Un considerable número de ensayos clínicos han demostrado efectos beneficiosos del consumo de frutos secos sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas, principalmente una disminución de las LDL, un clásico factor de riesgo cardiovascular. Esos efectos han sido demostrados en diversos grupos de población y utilizando diferentes tipos de FS como nueces, almendras, avellanas, pistachos, nueces de macadamia o la combinación de estos.

Algunos autores concluyen que el efecto sobre los lípidos en sangre de los FS, contribuyen a explicar solo en parte la reducción de la mortalidad cardiovascular observada en los estudios epidemiológicos. Así pues, los FS actuarían favorablemente sobre la ECV a través de otros mecanismos como la inhibición de los procesos inflamatorios (Kris-Etherton et al, 1999).

Al respecto, Jiang y colaboradores examinaron la asociación existente entre el consumo de FS y semillas (población multiétnica) y la inflamación. Después de ajustar por diferentes factores confusores (edad, género, educación, tabaquismo, actividad física, uso de suplementos de aceite de pescado y otros factores dietéticos), la frecuencia de consumo de FS y semillas estuvo inversamente relacionada con las concentraciones periféricas de PCR, IL-6 y fibrinógeno (Jiang et al, 2006).

Algunos estudios de intervención también han demostrado el efecto protector de los frutos secos sobre la inflamación. En un estudio cruzado se analizó el efecto agudo de la ingesta de dos comidas enriquecidas con nueces o aceite de oliva, en sujetos sanos e hipercolesterolémicos. Los resultados mostraron que las concentraciones de citocinas proinflamatorias plasmáticas y las concentraciones de moléculas de adhesión al endotelio valorados disminuyeron significativamente tras ambas comidas test, excepto la E-selectina que experimentó una disminución superior tras la comida enriquecida con nueces (Cortés et al, 2006). En la misma dirección, un ensayo clínico aleatorizado y controlado realizado sobre 772 sujetos participantes del estudio PREDIMED (sujetos con alto riesgo cardiovascular) después de 3 meses de intervención, mostró que aquellos sujetos que se adscribieron durante ese periodo a una DM suplementada con AOV o una DM suplementada con una mezcla de FS experimentaron una disminución superior en las concentraciones de las moléculas inflamatorias VCAM-1, ICAM-1 e IL-6 en comparación con aquellos participantes que siguieron una dieta baja en grasa. En el caso de las concentraciones de la PCR se observó una disminución significativa solo en el grupo suplementado con AOV en comparación al grupo Control (Estruch et al, 2006).

Los frutos secos son un alimento complejo que contiene diversos macro y micronutrientes, así como otros constituyentes químicos que podrían influir favorablemente sobre la inflamación. Entre ellos están, los AG omega-3 (ácido α -linolénico en el caso de las nueces), la fibra, el magnesio, la L-arginina y algunos antioxidantes.

La ingesta de magnesio es crítica en el mantenimiento de la homeostásis intracelular. Estudios transversales sugieren una inversa asociación entre la ingesta de magnesio y las concentraciones periféricas de PCR (Song et al, 2005a; Song et al, 2005b). En el estudio de las enfermeras la ingesta de magnesio se relacionó de forma inversa con algunos marcadores de inflamación como la PCR, la E-selectina o la VCAM-1 (Song et al, 2007). En este mismo estudio también se observó una relación negativa entre la ingesta de FS y algunos marcadores periféricos de la inflamación como la PCR.

El ácido α -linolénico puede mejorar la síntesis de eicosanoides proinflamatorios. En un estudio experimental con monocitos humanos, se observó que los AGPI, el ácido α -linolénico y el DHA inhibieron de forma significativa la respuesta inflamatoria desencadenada por el lipopolisacárido en comparación a lo observado con el ácido linoléico (Zhao et al, 2005). Además, en estudios observacionales se ha observado una asociación inversa entre la ingesta de ácido α -linolénico con ciertos parámetros inflamatorios (PCR, IL-6, E-selectina) (López-García et al, 2004b). Estudios de intervención también soportan el efecto antiinflamatorio del ácido α -linolénico en humanos. En sujetos dislipémicos, una disminución de los marcadores periféricos inflamatorios (PCR, VCAM-1, E-selectina) han sido observados después de la suplementación con ácido α -linolénico (Zhao et al, 2004). También, después de comparar el efecto de tres dietas (clásica Americana, rica en ácido linoléico o rica en ácido α -linolénico) se observó que la dieta rica en ácido α -linolénico inhibió la inflamación vascular y la activación endotelial, en comparación a las otras dos dietas (Zhao et al, 2007).

La L-arginina es un sustrato para la síntesis del óxido nítrico y es esencial para la normal actividad vasomotora del endotelio. Wells y colaboradores estudiaron la asociación entre

la ingesta de arginina y las concentraciones de PCR. Después de ajustar por la edad, sexo, raza, ejercicio, ingesta calórica, IMC, tabaquismo, DM2, HTA e ingesta de fibra, se observó que los sujetos con una alta ingesta de arginina tuvieron un 30% menos de probabilidad de tener concentraciones de PCR por encima de 3,0 mg/l en comparación con aquellos sujetos que presentaban una ingesta menor. Los autores concluyeron que el consumo frecuente de alimentos ricos en arginina como las nueces o el pescado podrían reducir el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Wells et al, 2005).

1.3.7. Ácidos grasos saturados y ácidos grasos Trans. La mayor fuente de ácidos grasos insaturados Trans son las grasas parcialmente hidrogenadas presentes en margarinas, mayonesas y diversos productos elaborados procedentes de la industria alimentaria. Habitualmente este tipo de grasas son etiquetadas como grasas parcialmente hidrogenadas o grasas vegetales. Cabe mencionar que de forma natural, tenemos una pequeña ingesta de AG Trans al consumir principalmente leche, carne y sus derivados. Sin embargo, el consumo de AG Trans procedentes de la industria alimentaria (por ejemplo los productos envasados o suplementos como el ácido linoléico conjugado) ha aumentado de forma considerable durante los últimos años, adquiriendo importancia en la salud humana (Salas-Salvadó et al, 2006).

Los AG Trans resultan comúnmente de técnicas de hidrogenación, en donde al ácido graso insaturado se le añade hidrógeno para formar isómeros o bien grasas parcialmente hidrogenadas las cuales tendrán los hidrógenos añadidos en posición *cis* o *trans* entre los átomos de carbono 4 y 6. Este proceso se realiza con el objetivo de obtener una grasa estable y sólida. Tal parece, de acuerdo a estudios realizados en humanos que el impacto de los efectos adversos de estas grasas puede depender de las concentraciones de la ingesta ácido linoléico y la configuración del isómero *cis* o *trans* (Kritchevsky, 1997).

Los efectos adversos más estudiados de las grasas Trans han sido el aumento de las concentraciones de LDL y de lipoproteína a (a la que se le atribuyen propiedades trombogénicas y ateroscleróticas). Esto explicaría en parte el aumento del riesgo

cardiovascular asociado al consumo de grasas Trans. Sin embargo, también se ha observado que las grasas Trans intervienen en la respuesta inflamatoria modificando las concentraciones de diversas citocinas, contribuyendo de esta manera a aumentar el riesgo cardiovascular (Giugliano et al, 2006).

En este sentido, en la cohorte de 730 mujeres del estudio de las enfermeras (*Nurses Health Study*) se observó que aquellas mujeres que se encontraban en el quintil más alto de consumo de AG Trans presentaban concentraciones de PCR un 73% más altas que aquellas que se encontraban en el quintil más bajo (López-García et al, 2005). También, en la misma cohorte se observó que la ingesta de AG Trans se asoció positivamente con las concentraciones de IL-6 y PCR (Mozaffarian et al, 2004). Además, la ingesta de una dieta vegetariana pobre en AGS y grasas Trans, se asocia a un mejor estado antioxidante y a unos menores niveles de las concentraciones circulantes de PCR, comparado con aquellos que siguen una dieta aparentemente saludable y omnívora (Szeto et al, 2004).

Baer y colaboradores han evidenciado mediante estudio cruzado, que los ácidos grasos de la dieta son capaces de modular la inflamación en humanos sanos. Así, el objetivo de estos autores fue el de evaluar el efecto del consumo de grasas de la dieta (especialmente grasas Trans) sobre las concentraciones de ciertos marcadores de la inflamación. Para ello aleatorizaron a 50 sujetos a seguir 6 dietas controladas en grasas de 5 semanas cada una. Los resultados obtenidos mostraron que después del consumo de una dieta rica en AG Trans las concentraciones de PCR fueron más altas que después de comer una dieta rica en hidratos de carbono.

También, tras el consumo de una dieta rica en grasas Trans y saturadas las concentraciones de IL-6 fueron más altas que después de ingerir una dieta rica en ácido oléico (Baer et al, 2004). Anteriormente a estos resultados otros autores mediante un estudio cruzado randomizado realizado sobre 19 sujetos con ligera dislipemia (concentraciones de LDL >130mg/dl), mostraron que la ingesta de AG Trans incrementaba en las células del sistema inmune (monocitos y linfocitos) la producción de

ciertas citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, en comparación la ingesta de aceite de soja (Han et al, 2002b).

Los AGS (encontrados especialmente en alimentos de origen animal) también se han relacionado con efectos negativos sobre el colesterol y por tanto con un aumento del riesgo cardiovascular y efectos positivos sobre los marcadores de la inflamación (Fung et al, 2001). Algunos estudios de intervención apoyan esta hipótesis. En 35 pacientes con hipercolesterolemia, después de 8 semanas de someterse a una dieta baja en colesterol y AGS, se observó una asociación entre el bajo consumo de este tipo de grasas y la reducción en las concentraciones plasmáticas de PCR (Pirro et al, 2004). Por último, el estudio cruzado de Baer y colaboradores reseñado con detalle en párrafo anterior, también demostró un aumento en las concentraciones de fibrinógeno tras la ingesta de una dieta rica en AGS en comparación a lo observado tras la ingesta de una dieta rica en hidratos de carbono (Baer et al, 2004).

1.3.8. Vino y alcohol. La ingesta moderada de alcohol y especialmente en forma de vino, se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular (Corrao et al, 2000). Tanto en estudios observacionales como en estudios experimentales se ha observado que el consumo moderado de vino tinto puede prevenir algunas enfermedades probablemente debido al efecto que tienen el alcohol alguno de sus componentes minoritarios sobre la modulación de la inflamación.

Así pues diversos estudios han observado menores concentraciones de algunos marcadores de inflamación, incluyendo la PCR, en sujetos con o sin ECV que consumen cantidades moderadas de bebidas alcohólicas, entre ellas vino tinto en comparación a los no consumidores (Stewart et al, 2002; Albert et al, 2003). Esta asociación ha sido confirmada por los resultados observados en dos estudios transversales: el estudio MONICA realizado sobre 3.417 hombres y 3.376 mujeres y el *Women's Health Study* realizado sobre 11.815 mujeres (Imhof et al, 2004; Levitan et al, 2005).

Estudios de intervención también han mostrado los efectos antiinflamatorios de la ingesta de una moderada cantidad de alcohol. Por ejemplo, Sierksma y colaboradores en su estudio cruzado, aleatorizado y controlado de 3 semanas de duración, valoraron los efectos del consumo de alcohol sobre la inflamación en 10 mujeres postmenopáusicas y 10 hombres sanos, los cuales fueron aleatorizados a dos intervenciones: a) beber moderadamente alcohol, acompañar la cena con cerveza (3 o 4 vasos de cerveza) b) abstinencia total de alcohol. Después del periodo de intervención se mostró que el consumo moderado de cerveza condujo a una reducción significativa de las concentraciones de PCR y fibrinógeno en comparación a la disminución observada durante el periodo de abstinencia (Sierksma et al, 2002). Asimismo, en otro estudio de intervención sobre 40 hombres sanos, tras el consumo durante 4 semanas de 30 g/día de vino tinto se observó una disminución significativa de las concentraciones séricas de PCR, VCAM-1 e ICAM-1 en sujetos sanos, en comparación con el grupo Control (Estruch et al, 2004). Recientemente, los beneficios anti-inflamatorios de la ingesta moderada de vino tinto también se ha demostrado en mujeres (Sacanella et al, 2007). La ingesta de cava y ginebra han mostrado también propiedades antiinflamatorias. Así, en un estudio cruzado aleatorizado y controlado realizado sobre 20 hombres sanos, se comparó el efecto de consumir 30g de etanol en forma de cava o ginebra durante 28 días sobre diversos marcadores de inflamación. Después del periodo de intervención se observó que durante el consumo de cava los participantes mostraron una mayor disminución en las concentraciones de PCR, IL-6, MCP-1 e ICAM-1 en comparación al periodo de consumo de ginebra (Vázquez-Agell et al, 2007).

Las propiedades del resveratrol, uno de los principales polifenoles presentes en el vino tinto, podrían explicar los posibles efectos beneficiosos en términos de salud cardiovascular del vino debido a su papel modulador de la respuesta inflamatoria sistémica en el hombre. En este sentido se ha demostrado que el resveratrol es capaz de inhibir la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, modificar la síntesis de eicosanoides, inhibir la actividad de algunas células inmunitarias o inhibir la acción de los factores de transcripción NFkB o del activador de proteína-1 (Rahman et al, 2006). El

efecto supresor sobre la actividad del NF κ B podría explicar la inhibición de la síntesis de citocinas pro-inflamatorias tales como el TNF, la IL-1 o la IL-6 que se ha observado en células mononucleares después de ser incubadas con trans-resveratrol (Marier et al, 2005).

Los flavonoides son otro componente bioactivo presentes en el vino tinto y otras bebidas alcohólicas, los cuales también tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Estudios *in vitro* demuestran la capacidad de los flavonoides para inhibir la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio a través de la inhibición del TNF- α (Chen et al, 2004; Lotito and Frei, 2006).

1.3.9. Especias. El término especias es definido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, US Food and Drug Administration) como sustancias vegetales aromáticas en prácticamente cualquier presentación (entera, en trozos o triturada) cuya función es condimentar los alimentos. Considerando la amplia gama de especias existente, a éstas se le atribuyen una gran variedad de posibles funciones para el ser humano (Lampe, 2003).

Las plantas son capaces de sintetizar diversos tipos de sustancias químicas cuya función básica es la de protegerlas contra agentes patógenos y otras agresiones del medio ambiente. Entre estas sustancias químicas se incluyen las isoflavonas, las antocianinas y los flavonoides, todas ellas con elevada capacidad antioxidante y anti-inflamatoria contribuyendo posiblemente a disminuir el riesgo cardiovascular (Craig, 1999; Kris-Etherton et al, 2002; Tapsell et al, 2006). Los mecanismos a través de los cuales actúan estas sustancias para proteger al organismo son: 1) la inhibición de la oxidación incluyendo la oxidación de las LDL, 2) la modulación de la biotransformación de enzimas necesarias para la defensa del organismo, 3) la inhibición del crecimiento de bacterias y virus, 4) la modulación de la actividad de las hormonas esteroideas, 5) el incremento de la comunicación intracelular, 6) la inducción de apoptosis y, 7) la modulación de la inflamación (Lampe, 2003).

Algunos estudios realizados sobre animales diseñados para valorar los efectos anti-inflamatorios de algunos productos naturales, incluyendo las especias, han demostrado la capacidad de algunas sustancias químicas contenidas en las especias de inhibir la enzima ciclooxigenasa (la cual es responsable de la síntesis de prostaglandinas) así como también de disminuir el estrés oxidativo, contribuyendo de esta forma a disminuir la respuesta inflamatoria (Ozaki et al, 1991; Plummer et al, 1999; Banerjee et al, 2006). Sin embargo, lamentablemente no existen prácticamente estudios realizados en humanos que evalúen el posible efecto beneficiosos de las especias sobre la salud humana (Tapsell et al, 2006).

1.4. Patrón dietético e inflamación.

Los resultados derivados de los estudios que evalúan el papel de la dieta sobre la inflamación apoyan la hipótesis de que un patrón dietético rico en AG omega-3, AGMI, fibra, antioxidantes y L-arginina y pobre en AG Trans y AGS podría disminuir el riesgo de desarrollar ECV (figura 1.11.).

La dieta prudente caracterizada por una alta ingesta de frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, pollo y pescado, se ha asociado con un menor riesgo de ECV, contrariamente a lo que se observa tras el seguimiento de un patrón dietético occidental (alta ingesta de carne roja y derivados, azúcares, patatas fritas, cereales refinados y alimentos procesados) (Hu, 2002). La adhesión al patrón dietético occidental conduce a constantes elevaciones posprandiales de las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre, lo cual estimula la respuesta inmune innata en varias ocasiones en el día.

En un estudio transversal realizado sobre 732 mujeres, la adscripción a una dieta prudente se asoció negativamente con las concentraciones plasmáticas de PCR, mientras que la adscripción a un patrón dietético occidental se relacionó positivamente con las concentraciones plasmáticas de PCR, ICAM-1 y VCAM-1 (López-García et al, 2004a). Esta misma relación positiva entre la adscripción a una dieta occidental y las concentraciones de PCR ha sido observada en hombres (Fung et al, 2005). Además, en 1.350 mujeres participantes del estudio de las enfermeras se asoció positivamente la adherencia a un

patrón alimentario occidental con altas concentraciones de biomarcadores inflamatorios y alto riesgo de desarrollar DM2 (Schulze et al, 2005).

En un estudio de intervención con pacientes hiperlipidémicos se evaluó el efecto de una dieta similar a la prudente (baja en grasa saturada y rica en fibra) y del tratamiento con estatinas sobre las concentraciones de colesterol LDL y ciertos marcadores de la inflamación. Se observó una disminución de un 28% en las concentraciones iniciales de PCR, comparable con el grupo que siguió terapia con estatinas cuya reducción fue de un 33%. También, el efecto de la dieta sobre el colesterol LDL fue igual de eficaz que el efecto de las estatinas (Jenkins et al, 2003).

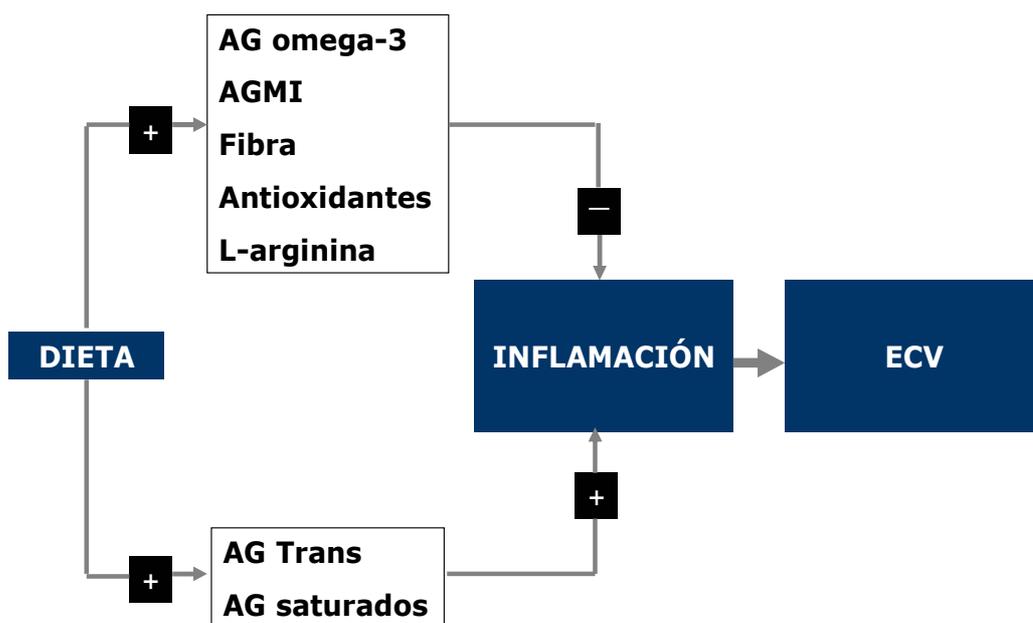


Figura 1.11. Relación entre dieta, inflamación y enfermedad cardiovascular.

La dieta tipo Mediterránea tradicional, por sus características, también podría ser una buena fuente de nutrientes moduladores de la inflamación (Trichopoulou and Lagiou, 1997; Amigó-Correig et al, 2008). La alimentación de la población Mediterránea conserva todavía algunos elementos característicos del patrón dietético tradicional (Márquez-Sandoval et al, 2008). Este patrón dietético, se caracteriza por la ingesta de una cantidad baja de AGS

(menos del 10 % de la energía total) y un contenido elevado de AGMI (Keys et al, 1986; Trichopoulou et al, 2005). Este patrón dietético se ha asociado a un bajo riesgo de ECV y de mortalidad por todas las causas (Trichopoulou et al, 2003; Knuops et al, 2004). Además, en un estudio aleatorizado realizado con pacientes con ECV previa los cuales siguieron recomendaciones de una dieta tipo Mediterránea durante 27 meses mostraron una reducción significativa de nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad por ECV en comparación con aquellos que seguían una dieta occidentalizada (De Lorgeril et al, 1999).

No existe ninguna definición de DM totalmente aceptada, aunque frecuentemente se ha reconocido como el patrón de alimentación tradicional de los países del área del Mediterráneo en la mitad del siglo XX (aproximadamente en los años 50-60). Las características se resumen en la tabla 1.9.

El patrón dietético mediterráneo actual forma parte de un estilo de vida basado en el consumo de una combinación de ingredientes tradicionales o actualizados mediante las modernas tecnologías, recetas y modos de cocinar característicos (Serra-Majem et al, 2004a; Serra Majem et al, 2004b).

Así, la combinación de sus componentes da como resultado una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, ácidos grasos omega 3, fibra, antioxidantes, otras sustancias fitoquímicas y L-arginina, que han sido identificados como factores tal como hemos dicho capaces de modular la respuesta inflamatoria (Devaraj and Jialal, 2000; Mori et al, 2003; López-García et al, 2004b; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004; Ma et al, 2006; Wells et al, 2005). De esta forma la DM podría tener un importante efecto en la modulación de la inflamación pudiendo en un futuro convertirse en una herramienta interesante en la lucha contra la enfermedad cardiovascular (ver figura 1.11.).

En el estudio de las enfermeras (*Nurses Health Study*), una alta adherencia a la DM se asoció con bajas concentraciones de biomarcadores de la inflamación y de la función endotelial (Fung et al, 2005). Resultados de otros estudios han confirmado estos resultados. En un estudio transversal realizado en Grecia, la adherencia a la DM se asoció

con bajas concentraciones de PCR, IL-6, fibrinógeno y leucocitos (Chrysohoou et al, 2004). Únicamente tres estudios de intervención han evaluado la relación entre la adherencia a la DM y la inflamación con resultados contradictorios. Así, en un ensayo clínico de 2 años de seguimiento en pacientes con síndrome metabólico que recibieron recomendaciones de dieta tipo Mediterránea se observó una disminución mayor de los marcadores inflamatorios valorados (PCR, IL-6, IL-7, IL-18) en aquellos sujetos que estuvieron en el tercil más alto de adherencia a la DM (Esposito et al, 2004). Recientemente, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con una extensa cohorte de sujetos con alto riesgo cardiovascular, mostraron una disminución de los niveles de PCR, IL-6, ICAM-1 y VCAM-1 en aquellos sujetos que siguieron recomendaciones mediterráneas durante un periodo de 3 meses (Estruch et al, 2006). Por lo contrario, en el estudio de Michalsen y colaboradores (2006) con pacientes con enfermedad coronaria establecida no se observó ningún efecto sobre las concentraciones de PCR y fibrinógeno tras el seguimiento durante un año de un patrón dietético tipo mediterráneo (Michalsen et al, 2006).

Tabla 1.9. Características del patrón de alimentación tradicional del área del Mediterráneo.

-
- Alto consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos y cereales integrales
 - Alta ingesta de aceite de oliva, utilizado tanto para cocinar como para aliñar
 - Baja ingesta de AGS
 - Moderado consumo de pescado
 - Baja-moderada ingesta de productos lácteos (principalmente en forma de queso y yogurt)
 - Baja ingesta de carne y productos cárnicos procesados
 - Regular pero moderada ingesta de vino
 - Bajo consumo de cremas, mantequilla y margarina
 - Alto consumo de ajo, cebolla y especias
-

1.5. Dieta, diabetes y síndrome metabólico.

Los diferentes componentes del SM pueden ser modulados por factores dietéticos, lo cual lleva a pensar que el SM en si, estaría bajo este mismo influjo. Así, algunos estudios epidemiológicos han documentado que factores dietéticos como la ingesta alta de AGS o AG Trans, colesterol e hidratos de carbono simples, aumentan el riesgo de desarrollar SM (Esposito et al, 2007). Por contra, una ingesta alta en fibra, magnesio, antioxidantes, componentes fenólicos, AG omega-3 y AGMI se ha asociado inversamente al desarrollo de diabetes y síndrome metabólico (Schroder, 2007).

1.5.1. Alimentos o nutrientes y componentes del síndrome metabólico.

1.5.1.1. Obesidad abdominal. La obesidad abdominal puede considerarse uno de los factores principales implicados en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y del resto de componentes del SM. De hecho, la Federación Internacional de Diabetes considera a la obesidad abdominal como el eje central para el diagnóstico del SM (Alberti et al, 2006).

Algunos componentes de la dieta han sido inversamente asociados con la circunferencia de la cintura. Los cereales integrales y la fibra son un ejemplo. En un estudio transversal con participantes del estudio *Multi-Ethnic Insulin Resistance Atherosclerosis*, el elevado consumo de pan integral se asoció con una ingesta alta de fibra y una menor circunferencia de la cintura (Liese et al, 2004). En el estudio transversal de Wirfalt y colaboradores (2001) se observó que la elevada ingesta de fibra se relacionó con una menor prevalencia de obesidad abdominal (Wirfalt et al, 2001). También, en el estudio prospectivo CARDIA de 10 años de duración realizado sobre hombres y mujeres de raza blanca y negra se observó que el consumo total de fibra se asociaba negativamente con la ganancia de peso y el incremento del perímetro de la cintura (Ludwig et al, 1999).

Esto es consistente con los resultados de algunos estudios de intervención en donde se ha valorado el efecto de la ingesta de fibra sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular. Este es el caso de un estudio de intervención de 12 semanas de duración realizado sobre 50 sujetos obesos (hombres y mujeres), los cuales fueron aleatorizados a seguir una de las siguientes intervenciones: 1) dieta hipocalórica que incluía cereales integrales y, 2) dieta hipocalórica con cereales refinados. Los resultados mostraron que aquellos sujetos que consumieron más cereales integrales disminuyeron el porcentaje de grasa en la región abdominal en comparación a aquellos que consumieron la dieta rica en cereales refinados (Katcher et al, 2008).

También la obesidad abdominal se ha relacionado de forma inversa con el consumo de AGI (Garaulet et al, 2001). En un estudio prospectivo de 9 años de seguimiento con

16.587 participantes del *Health Professional Cohort Study*, se observó una asociación inversa entre que la sustitución de ácidos grasos insaturados por AGS o AG Trans y la circunferencia de la cintura (Koh-Banerjee et al, 2003). Igualmente, estudios de intervención han encontrado una relación inversa entre la ingesta de AGI y la obesidad abdominal. Este es el caso de un estudio cruzado aleatorizado realizado con 11 sujetos obesos, los cuales siguieron por un periodo de 28 días cada una de las 3 siguientes intervenciones: a) dieta rica en grasa saturada, b) dieta rica en AGMI, y c) dieta rica en hidratos de carbono. Los autores observaron una disminución de la grasa abdominal durante el periodo con la dieta rica en AGMI en comparación a lo observado durante las otras dos intervenciones (Paniagua et al, 2007). Estos mismos resultados han sido reportados en otros estudios de intervención de características similares (Summers et al, 2002; Piers et al, 2003; Fernández de la Puebla et al, 2003).

Los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que la ingesta regular FS, otro alimento rico en ácidos grasos poliinsaturados, podría tener efectos beneficiosos sobre la obesidad abdominal. En un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento sobre 459 sujetos sanos hombres y mujeres se observó que el consumo de FS y semillas junto con otros alimentos contribuyeron a la disminución observada de la circunferencia de cintura (Newby et al, 2004). También, un estudio de intervención de 24 semanas de duración realizado sobre 77 mujeres sanas se valoró el efecto de la modificación de algunos hábitos alimentarios sobre diversas variables antropométricas. En los resultados se mostró que aquellas mujeres que incrementaron el consumo de FS durante el periodo de intervención disminuyeron la circunferencia de la cintura en comparación a aquellas mujeres que no lo modificaron (Goulet et al, 2007).

Finalmente, el consumo de frutas y vegetales también ha mostrado ejercer un papel protector sobre la obesidad abdominal. En un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento realizado sobre 22.570 mujeres y 20.126 hombres participantes, se observó una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras, y la circunferencia de cintura (Halkjaer et al, 2006). También, en un estudio de intervención de 6 meses de

duración sobre 406 sujetos con antecedentes de infarto agudo de miocardio, se observó que los sujetos que siguieron la recomendación de realizar una dieta hipocalórica e incrementar su ingesta de frutas y vegetales, disminuyeron significativamente la circunferencia de la cintura en comparación a aquellos sujetos que realizaron solamente una dieta hipocalórica (Singh et al, 1994).

1.5.1.2. Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. El tipo de grasas y el índice glucémico de la dieta son factores dietéticos importantes en la modulación de la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes.

Diversos estudios han observado una relación negativa y significativa entre el mayor consumo de cereales integrales y fibra con menores concentraciones plasmáticas de insulina (Ludwig et al, 1999; McKeown et al, 2004), una menor resistencia a la insulina (McKeown et al, 2004; Lau et al, 2005) y una mejoría de la sensibilidad a la insulina (Liese et al, 2004). Por otro lado, en el *Nurses Health Study* se reportó un incremento en la incidencia de DM2 en aquellas participantes que consumieron una dieta con alto índice glucémico, caracterizada por una baja ingesta de cereales integrales (Salmeron et al, 1997b). Una relación inversa entre el consumo de cereales integrales y la incidencia de DM2 también se observó en la cohorte *Health Professional's Follow-up* (Salmeron et al, 1997a), aunque no así con los participantes del *Iowa Women's Health Study*, no obstante los autores encontraron una relación inversa entre la ingesta de fibra y la incidencia de diabetes (Meyer et al, 2000). A pesar de estos resultados, en una reciente revisión Cochrane se concluyó que la evidencia de los estudios prospectivos era insuficiente para concluir acerca de los efectos preventivos de los alimentos a base de cereales integrales sobre el desarrollo de DM2 (Priebe et al, 2008).

Igualmente, resultados de estudios epidemiológicos han sugerido que el alto consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo de desarrollar DM2 (Williams et al, 1999; Sargeant et al, 2001; Ford and Mokdad, 2001; Villegas et al, 2004; Montonen et al, 2005). Diversos autores han sugerido que la ingesta de antioxidantes provenientes de frutas y verduras se

asocian a una mejoría en el metabolismo de la glucosa. Así, algunos estudios transversales y prospectivos han observado una asociación inversa entre la ingesta de carotenoides y vitamina E con las concentraciones de glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina (Facchini et al, 2000; Ford and Mokdad, 2001; Ylonen et al, 2003; Coyne et al, 2005).

También existen evidencias científicas que evidencian la importancia del tipo de ácidos grasos ingeridos en la dieta sobre el desarrollo de diabetes. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que la ingesta de AGS y AG Trans se relacionan con un alto riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y DM2, mientras que la ingesta de AGMI y AGPI protegen de esta condición. Así por ejemplo, en los participantes del estudio KANWU se observó una relación inversa entre la ingesta de AGS y la sensibilidad a la insulina, así como una relación positiva entre la ingesta de AGMI o AGPI y la sensibilidad a la insulina (Vessby et al, 2001).

De igual forma, en el estudio prospectivo de Laaksonen y colaboradores (2002) se evaluó la relación entre la composición de ácidos grasos del suero humano y el desarrollo de diabetes. A los sujetos participantes se les determinó el perfil de ácidos grasos séricos anualmente durante 4 años. Después del periodo de seguimiento se observó que aquellos sujetos que presentaron al inicio del estudio mayores concentraciones en suero de AGS y menores concentraciones de AGPI, desarrollaron con mayor frecuencia resistencia a la insulina y DM2 en comparación a aquellos participantes con menores concentraciones en suero de AGS y mayores de AGPI (Laaksonen et al, 2002).

En la misma línea, estudios de intervención han demostrado que la sustitución de AGS por AGMI o por AGPI, mejoran la sensibilidad a la insulina (Pérez-Jiménez et al, 2001). Una dieta rica en AGMI parece ejercer efectos beneficiosos sobre el riesgo cardiovascular y el desarrollo de la diabetes (Kris-Etherton et al, 1999). Garg y colaboradores en 1999 publicaron un metaanálisis incluyendo 10 estudios cruzados aleatorizados que comparaban los efectos de una dieta rica en AGMI con los de una dieta rica en hidratos de

carbono en pacientes con diabetes tipo 2. Los autores concluyeron que las dietas ricas en AGMI mejoraban las concentraciones de glucosa en ayunas y situación posprandial, así como las de insulina (Garg, 1998). Desde la publicación de este metaanálisis, los resultados posteriores de otros estudios aleatorizados y cruzados han aportado también importante evidencia en esta dirección. Estos estudios compararon los efectos de intervenciones dietéticas, una de ellas rica en AGMI, sobre el control glucémico en sujetos diabéticos (Luscombe et al, 1999; Rodríguez-Villar et al, 2000) y sobre la sensibilidad a la insulina en sujetos con alto riesgo de desarrollar diabetes (Thomsen et al, 1999; Berglund et al, 2007) o individuos sanos (Due et al, 2008). Los resultados mostraron que siempre que la ingesta de AGS sea baja, una dieta rica en AGMI y una dieta alta en hidratos de carbono (limitada a 25-30% de grasa) tienen efectos beneficiosos sobre el control de la glucemia y la insulina (ver figura 1.12.).

La ingesta regular de FS también se ha asociado inversamente a las concentraciones de insulina en sangre (García-Lorda et al, 2003). En el estudio prospectivo de 16 años de seguimiento realizado sobre 83.818 mujeres participantes del *Nurses Health Study* se observó que aquellas que más frecuentemente consumían frutos secos (alimentos ricos en AGPI y AGMI) presentaban menor riesgo de desarrollar DM2 aún después de ajustar por diversos factores confusores (Jiang et al, 2002). De igual forma, en 35.988 mujeres participantes del *Iowa Women's Health Study* tras 12 años de seguimiento se observó que aquellas que consumían 5 o más veces a la semana FS, el riesgo de desarrollar DM2 fue menor en comparación al riesgo calculado para las mujeres que consumían menos de una vez al mes FS (Parker et al, 2003). A pesar de estos resultados, en estudios de intervención que han comparado el efecto de dietas enriquecidas con almendras o sin enriquecer, se observó una tendencia a mejorar el metabolismo de la glucosa pero los cambios no fueron significativos (Lovejoy et al, 2002; Jenkins et al, 2008).

También diversos estudios epidemiológicos han valorado la relación entre el consumo de AG omega-3 o pescado y el riesgo de desarrollar DM2, aunque los resultados son controvertidos. En algunos estudios prospectivos se observó que una elevada ingesta de

AG omega-3 o pescado se asociaba a un menor riesgo de desarrollar DM2 o intolerancia a la glucosa (Steyn et al, 2004), sin embargo en otros estudios se observó una relación negativa entre el consumo de pescado y el riesgo de desarrollar DM2, pero la asociación no fue significativa después de ajustar por diversos factores como el tabaquismo, antecedentes familiares de DM2 o actividad física (Harding et al, 2004). Estudios de intervención realizados en sujetos diabéticos o sin diabetes tampoco mostraron efectos favorables sobre la sensibilidad a la insulina o el control de la glucemia tras el consumo de AG omega-3 (Rivellese et al, 1996).

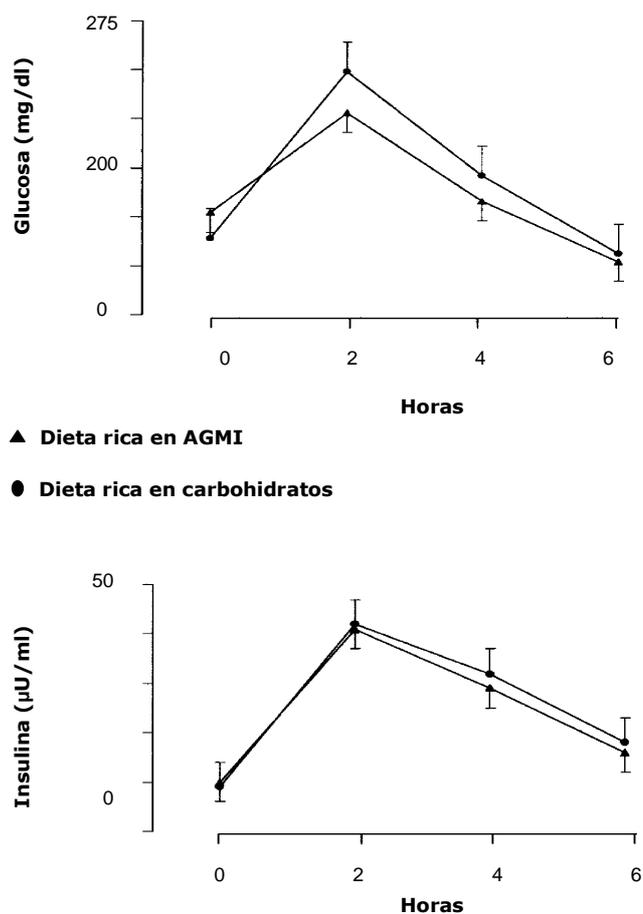


Figura 1.12. Concentraciones de glucosa e insulina en plasma tras la ingesta de dos dietas diferentes, una rica en hidratos de carbono y otra rica en ácidos grasos monoinsaturados (Rodríguez-Villar et al, 2000).

1.5.1.3. Alteraciones lipídicas. Las alteraciones lipídicas más aterogénicas se caracterizan por la disminución de las concentraciones de HDL y el incremento en las concentraciones de colesterol LDL y triglicéridos, combinación frecuentemente asociada al SM.

Algunos estudios de intervención realizados sobre diferentes grupos poblacionales han mostrado que las dietas bajas en grasa y ricas en hidratos de carbono disminuyen las concentraciones de HDL (Jones et al, 1987; Mensink and Katan, 1992; Meksawan et al, 2004), independientemente del contenido en la dieta de AGPI (Kuusi et al, 1985). Por otro lado, el seguimiento durante varios meses de dietas modificadas en el contenido total de grasa ha mostrado cambios favorables sobre las concentraciones de colesterol HDL y triglicéridos (Brussaard et al, 1982).

Diversos autores destacan que los cambios sobre el perfil lipídico podrían variar en función del tipo de hidrato de carbono y tipo de grasa incluidos en la dieta. Katan y colaboradores (1998) observaron que la ingesta de hidratos de carbono de alto índice glucémico se asociaba negativamente con las concentraciones de HDL y positivamente con las concentraciones de triglicéridos (Katan, 1998). Frost y colaboradores (1999) un año más tarde obtuvieron los mismos resultados, observando una relación positiva entre la ingesta alta de hidratos de carbono de bajo índice glucémico y las concentraciones altas de HDL (Frost et al, 1999). Así, un estudio cruzado aleatorizado realizado en 38 varones sanos, los cuales sustituyeron la ingesta de AGS por hidratos de carbono en forma de cereales, vegetales, legumbres y frutas, mostró una reducción del colesterol total y del colesterol LDL, así como un ligero aumento de las concentraciones de HDL, mientras que las concentraciones de triglicéridos disminuyeron (Turley et al, 1998). Sin embargo, resultados de otros estudios de intervención no han podido demostrar efecto de la carga glucémica sobre la dislipemia (Aston, 2006).

Desde hace algunos años se ha reportado que la ingesta de AGMI tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Los resultados del metaanálisis de Garg y

colaboradores (1999) que incluían 10 estudios de intervención aleatorizados, mostraron una mejoría en las concentraciones de TG y VLDL (4 estudios) y un aumento del colesterol HDL, mientras que no observaron cambios en el colesterol LDL (6 estudios) tras el consumo de una dieta rica en AGMI (Garg, 1998). Además, diversos estudios de intervención mostraron que la ingesta de una dieta rica en AGMI fue capaz de disminuir las concentraciones posprandiales de TG (Campbell et al, 1994; Georgopoulos et al, 1998).

También se ha propuesto que la ingesta de AG omega-3 podría tener efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Así, estudios transversales han observado que la ingesta de AG omega-3 se asocia con bajas concentraciones de TG, una menor activación endotelial y otros factores asociados al SM (Kris-Etherton et al, 2002). También, estudios observacionales realizados con población nativa de Alaska, han reportado una asociación positiva entre el patrón de consumo de alimentos caracterizado por una elevada ingesta de AG omega-3 y concentraciones altas de HDL (Gerasimova et al, 1991).

Finalmente, el consumo moderado de alcohol podría contribuir al incremento de las concentraciones de HDL (Ellison et al, 2004). Resultados de un metaanálisis que incluyó 42 estudios experimentales realizados sobre hombres y mujeres sanos, encontraron que el consumo de 30g al día de alcohol incrementó en media 4mg/dl las concentraciones de HDL (Rimm et al, 1999).

1.5.1.4. Hipertensión. Algunos factores dietéticos como la ingesta de sodio y otros minerales, el alcohol, las frutas, los vegetales y los productos lácteos desnatados han sido relacionados con cambios sobre la tensión arterial.

El sodio, magnesio, potasio y calcio, han sido asociados con la modulación de la tensión arterial. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados encontró que la reducción de la ingesta sodio y el incremento de la ingesta de potasio disminuyó la tensión arterial tanto en sujetos hipertensos como en normotensos (He and MacGregor, 2002; Geleijnse et al, 2003). También, la ingesta de magnesio podría tener efectos beneficiosos sobre la tensión

arterial (Mizushima et al, 1998), ejerciendo un efecto vasodilatador sobre el endotelio (Karppanen et al, 2005). Sin embargo, resultados de un metaanálisis con 20 ensayos clínicos aleatorizados con suplementos de magnesio que incluyó a 1.220 participantes, mostraron solamente un ligero efecto de reducción dosis-dependiente sobre las cifras de tensión arterial (Jee et al, 2002). De igual forma, resultados de una revisión sistemática que incluyó 12 estudios aleatorizados, no encontraron efectos tras la suplementación con magnesio sobre la tensión arterial (Dickinson et al, 2006).

La ingesta de calcio también se ha descrito como un posible modulador de la tensión arterial. Resultados de un metaanálisis incluyendo 22 ensayos clínicos aleatorizados realizados en sujetos hipertensos y normotensos, mostraron una reducción significativa de la tensión arterial sistólica tras la suplementación con calcio (Allender et al, 1996). No obstante, debido a que dicha reducción no fue de gran magnitud, los autores consideran que no existe suficiente evidencia para recomendar la suplementación con calcio para la prevención de la hipertensión.

Resultados más consistentes han sido observados entre la ingesta de productos lácteos bajos en grasa y la tensión arterial. En un estudio prospectivo con una media de seguimiento de 27 meses realizado sobre 5.880 participantes de la cohorte SUN, se observó un 50% menos de nuevos casos de HTA en la población que se encontró en el quintil más elevado de consumo de productos lácteos desnatados (Alonso et al, 2005). Otros estudios prospectivos realizados sobre individuos obesos (Pereira et al, 2002) y con sujetos de alto riesgo cardiovascular (Toledo et al, 2008) apoyan esta relación inversa entre el consumo de productos lácteos desnatados y la hipertensión.

La evidencia más importante en relación a los efectos beneficiosos de la dieta sobre la tensión arterial se obtiene del estudio DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). La dieta DASH se caracteriza por ser rica en frutas, vegetales, productos lácteos desnatados, y pobre en la cantidad total de grasa especialmente de grasa saturada. Los cambios sobre la tensión arterial observados en los sujetos que cumplen la dieta DASH

han sido atribuidos al efecto integral de todos sus componentes (Appel et al, 1997). Recientemente en sujetos con SM que cumplen las recomendaciones de la dieta DASH se ha observado igualmente una reducción significativa de la tensión arterial sistólica (Lien et al, 2007).

También se ha descrito una asociación negativa respecto al grado de adherencia a la DM y las cifras de tensión arterial (Psaltopoulou et al, 2004; Álvarez León et al, 2006; Panagiotakos et al, 2007b). De igual forma, componentes característicos de la DM como el aceite de oliva han mostrado efectos beneficiosos sobre la tensión arterial. Resultados de un estudio transversal realizado sobre 20.343 sujetos sin diagnóstico de HTA, mostraron una asociación inversa entre el consumo de aceite de oliva, vegetales y frutas con la tensión arterial sistólica y diastólica. Asimismo, en un análisis transversal con 4.393 participantes del estudio SUN se observó que los sujetos que se encontraban en el quintil más elevado de consumo de frutas y vegetales, así como de aceite de oliva, presentaban un menor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (Alonso et al, 2004). También, resultados de estudios de intervención han demostrado que el seguimiento de una dieta rica en AGMI produce una mejoría de las cifras de tensión arterial en comparación a una dieta rica en AGS (Rasmussen et al, 2006) o una dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono (Mensink et al, 1988).

1.5.2. Patrón dietético y diabetes tipo 2.

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre diversos componentes de la dieta y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La relación entre la adscripción a algunos patrones dietéticos y el desarrollo de DM2 también ha sido estudiada. Dos estudios transversales que han valorado esta relación (dieta-DM2) observaron que los participantes adscritos a una dieta saludable y equilibrada (ingesta frecuente de vegetales, frutas, pescado, pasta, arroz e ingesta baja en alimentos fritos, productos cárnicos y patatas) presentaban una menor prevalencia de DM2 tras ajustar por diferentes factores confusores como el estado socioeconómico, tabaquismo, ingesta de alcohol y actividad física (Gittelsohn et al, 1998; Williams et al, 2000).

Diferentes estudios prospectivos apoyan también esta asociación. En análisis realizados sobre participantes del *Health Professionals Follow-up Study* (Van Dam et al, 2002a), del *Nurses Health Study* (Schulze et al, 2005), del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* (Heidemann et al, 2005), del estudio *Whitehall II* (Brunner et al, 2008) y del *Multi-Ethnic Study Atherosclerosis* (Nettleton et al, 2008) mostraron que aquellos sujetos adscritos a un patrón dietético prudente caracterizado por una alta ingesta de vegetales, frutas, pescado, pollo y cereales integrales presentaron una menor incidencia de DM2 en comparación a los sujetos que realizaban una dieta rica en carne o productos cárnicos, patatas fritas, productos lácteos enteros, cereales refinados, azúcares y bollería industrial, durante el tiempo de seguimiento.

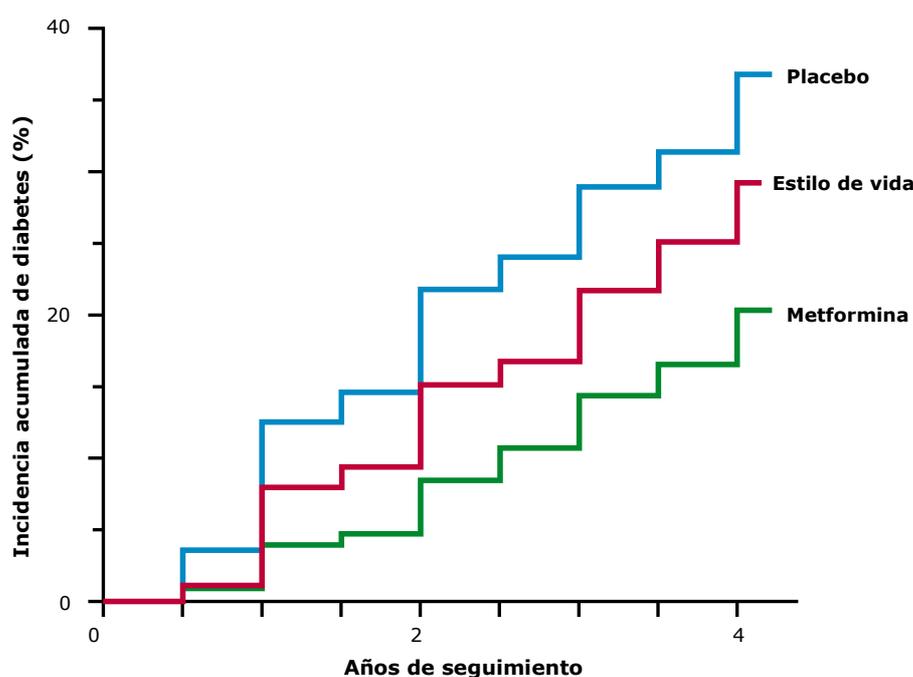


Figura 1.13. Incidencia acumulada de diabetes en función al grupo de intervención en el estudio Diabetes Prevention Program (Knowler et al, 2002).

También, existen publicados estudios de intervención que han valorado la efectividad de la dieta en la prevención de la diabetes. Pan y colaboradores (1997), en su estudio con una muestra de 577 sujetos con intolerancia a la glucosa y de 6 años de seguimiento, mostraron que en el grupo de participantes que realizó una dieta saludable asociado a ejercicio en su tiempo libre, disminuyó en un 42% la incidencia de DM2 en comparación al

grupo que no realizó ni dieta ni ejercicio (Pan et al, 1997). Igualmente, en este mismo estudio el grupo adscrito a una dieta saludable sin ejercicio disminuyó en un 38% la incidencia de nuevos casos de DM2 en comparación al grupo Control. Otro estudio de intervención de 4 años de duración con 522 participantes de media edad con sobrepeso y prueba de tolerancia a la glucosa alterada, reportó que el grupo que siguió una dieta hipocalórica baja en grasa y ejercicio por 30 minutos diarios de intensidad moderada, presentó una incidencia de DM2 un 58% menor en comparación al grupo Control (Nield et al, 2008). En otro amplio estudio de intervención posterior, de 4 años de duración realizado sobre 3.234 participantes con sobrepeso e intolerancia a la glucosa, los sujetos adscritos a una dieta hipocalórica baja en grasa y 150 minutos o más de ejercicio a la semana de intensidad moderada, presentaron reducción de un 58% en la incidencia de DM2 en comparación al grupo que recibió placebo (ver figura 1.13.) (Knowler et al, 2002).

Por otro lado, diversos autores han planteado la hipótesis de que la alta adherencia a la DM podría tener efectos favorables sobre la DM2, aunque hasta la fecha los estudios son escasos. Un reciente estudio prospectivo de un año de seguimiento realizado con 3.042 sujetos del área metropolitana de Atenas, mostró que la adherencia a la DM se asociaba a un menor riesgo de desarrollar DM2. En este estudio, la DM fue definida como un patrón dietético rico en cereales no refinados, frutas, vegetales, legumbres, aceite de oliva, pescado y patatas (Panagiotakos et al, 2007b). Otro estudio prospectivo de un año de seguimiento con 150 adultos mayores de 60 años, obtuvo resultados similares. Los participantes más adscritos a la DM (caracterizada por una alta ingesta de cereales integrales, frutas, vegetales, legumbres, aceite de oliva y pescado) presentaron un menor riesgo de desarrollo de DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular (Panagiotakos et al, 2007c).

Existen pocos estudios de intervención que hayan valorado la relación entre la DM y la diabetes. Dos estudios de intervención aleatorizados uno con sujetos con síndrome metabólico y otro con diabetes establecida, mostraron que los participantes que siguieron

por un periodo de tiempo de hasta 2 años una dieta tipo Mediterránea mejoraron el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Toobert et al, 2003; Esposito et al, 2004). Pérez-Jiménez y colaboradores (2001) realizaron otro estudio de intervención cruzado aleatorizado de 3 meses de duración con 29 sujetos sanos, en el cual encontraron una mejoría en el metabolismo de la glucosa después de la administración de una dieta tipo Mediterránea (Pérez-Jiménez et al, 2001). A pesar de estos resultados, ninguno de ellos ha establecido la relación entre la adherencia a la dieta Mediterránea y el desarrollo de la diabetes tipo 2.

1.5.3. Patrón dietético y síndrome metabólico.

Diversos patrones dietéticos se han asociado con el desarrollo del SM. En un estudio transversal realizado sobre 1.514 hombres y 1.528 mujeres de 18 a 89 años de edad sin ECV se observó que los sujetos cuya dieta se caracterizaba por la ingesta alta de cereales, pescado, legumbres, vegetales y frutas, presentaban una menor prevalencia de SM, mientras que aquellos cuya dieta era rica en alcohol y productos cárnicos presentaban mayor prevalencia del SM (Panagiotakos et al, 2007a). También, en un estudio prospectivo de 9 años de seguimiento con 9.514 sujetos participantes del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) se observó que los sujetos que seguían un patrón dietético occidentalizado caracterizado por la alta ingesta de carne y productos cárnicos así como alimentos fritos, presentaban una mayor tasa de incidencia de DM2 durante el tiempo de seguimiento (Lutsey et al, 2008).

El seguimiento de un patrón de alimentación mediterráneo caracterizado por elevada ingesta de pescado, legumbres, vegetales y frutas, además de aceite de oliva y frutos secos podría tener efectos beneficiosos en el desarrollo del SM, aunque existen pocos estudios que hayan analizado esta relación. Panagiotakos y colaboradores (2004) en un estudio transversal con 1.514 hombres y 1.528 mujeres de la cohorte del *Attica Study*, observaron que los individuos con mayor adherencia a la DM presentaban un 20% menor riesgo de desarrollar SM, aún ajustando por edad, género, actividad física, perfil lipídico y tensión arterial (Panagiotakos et al, 2004). Estos resultados han sido confirmados

posteriormente sobre un grupo de 870 adultos de la cohorte PREDIMED, en donde se observó que aquellos sujetos que se encontraban en el quintil más alto de adherencia a la DM mostraban un 60% menos de riesgo de presentar SM en comparación a aquellos con la menor adscripción a la DM (Babio et al, 2008).

En contraste, los resultados de otro estudio transversal con 578 adultos de las Islas Canarias no mostraron relación entre la adherencia a la DM y la prevalencia del SM. Sin embargo, los sujetos que se encontraron en el tercil más alto de adherencia a la DM presentaron menor prevalencia de hipertensión (70%) y de alteración de la glucemia respecto aquellos sujetos situados en el primer tercil de adherencia a la DM (Álvarez León et al, 2006). En el mismo estudio, componentes de la dieta Mediterránea tradicional (vino, fruta, vegetales y cereales) mostraron un efecto protector sobre el desarrollo del SM y sus componentes.

Esta relación entre la DM y el desarrollo del síndrome metabólico también ha sido evaluada en estudios prospectivos. En una cohorte del estudio SUN de 3.497 participantes españoles seguidos durante 6 años, se observó que los sujetos con una mayor adherencia al patrón alimentario mediterráneo presentaban una menor incidencia de SM (Tortosa et al, 2007).

Solo dos ensayos clínicos aleatorizados han estudiado el efecto de la DM sobre el SM. Esposito y colaboradores (2004) mostraron que los participantes que siguieron recomendaciones de una dieta tipo mediterránea durante 2 años, presentaron menor prevalencia del SM en comparación al grupo Control. En este estudio, el grupo de individuos aleatorizado a la intervención con DM presentó después del periodo de intervención una prevalencia de SM del 44%, mientras que en el grupo Control fue de un 87% (Esposito et al, 2004).

En otro estudio de intervención realizado sobre participantes de alto riesgo cardiovascular procedentes de la cohorte PREDIMED, se valoró el efecto de una dieta Mediterránea sobre

el desarrollo de SM. En este estudio se comparó el efecto de dos dietas mediterráneas (una suplementada con AOV y la otra con una mezcla de frutos secos) con otra dieta baja en grasa sobre la prevalencia e incidencia del SM a un año. Al inicio, el 61,4% de los participantes cumplían los criterios de diagnóstico de SM. Después de un año de intervención, la prevalencia disminuyó un 6,7%, 13,7% y 2,0% en los grupos dieta Mediterránea más suplemento de AOV, dieta Mediterránea más suplemento de FS y grupo dieta baja en grasa, respectivamente. Sin embargo, la incidencia no difirió de manera significativa entre los grupos de intervención (22,9% grupo de dieta Mediterránea más AOV, 17,9% grupo dieta Mediterránea más FS y 23,4%, grupo dieta baja en grasa). Después de ajustar por género, edad, obesidad y cambios de peso, las odd ratio de reversión del SM fue 1,3 (intervalo de confianza del 95%, 0,8-2,1) para grupo de dieta Mediterránea más AOV y 1,7 (intervalo de confianza del 95% 1,1-2,6) para el grupo dieta Mediterránea más FS, comparado con el grupo dieta baja en grasa (Salas-Salvadó et al, 2008b).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

2. JUSTIFICACIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

2. JUSTIFICACIÓN

La diabetes incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Diversos factores ambientales se han relacionado con el aumento de la incidencia de diabetes. La obesidad y la ganancia de peso dramática, así como la inactividad física se han asociado al aumento del riesgo de desarrollar una DM2 en diferentes poblaciones (Helmrich et al, 1991; Sowers, 1995; Hu et al, 1999). El consumo de tabaco también se ha asociado a un cierto incremento del riesgo mientras que el consumo moderado de alcohol a un menor riesgo de padecer DM2 con el tiempo (Manson et al, 2000; Wei et al, 2000).

Además del alcohol, diferentes factores de la dieta se han relacionado con un mayor riesgo de presentar diabetes. Entre estos factores cabe destacar el consumo de una dieta pobre en fibra y de alto índice glucémico, así como la cantidad y tipo de ácidos grasos consumidos (Salmeron et al, 1997a; Liu et al, 2000; Hu et al, 2001).

La hipótesis de que la DM2 puede prevenirse se soporta por estudios observacionales y ensayos clínicos de intervención con dieta, ejercicio físico o con dieta y ejercicio realizados en individuos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Pan et al, 1997; Hu et al, 2001; Tuomilehto et al, 2001; Hamman et al, 2006).

Diversos autores han propuesto que la inflamación podría tener un papel importante en la patogénesis de las alteraciones del metabolismo de la glucosa. Las concentraciones de interleucina-6 (IL-6) y de proteína C-reactiva (PCR) se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de DM2 (Pradhan et al, 2001; Barzilay et al, 2001; Duncan et al, 2003). También se ha sugerido que algunos marcadores de inflamación podrían predecir la aparición de DM2 y enfermedad cardiovascular (Schmidt et al, 1999; Koenig et al, 1999; Ridker et al, 2000).

Asimismo, el síndrome metabólico que entre sus componentes incluye las alteraciones sobre el metabolismo de la glucosa, también se ha asociado positivamente con altas

concentraciones de diversos marcadores de inflamación. En esta línea, estudios transversales han observado que los sujetos con SM presentan elevadas concentraciones de la PCR, TNF- α , IL-6, fibrinógeno y del factor inhibidor-1 de la activación del plasminógeno (PAI-1), así como bajas concentraciones de Acrp30 (Bahia et al, 2006; Choi et al, 2007; Nishida et al, 2007). También, en un estudio prospectivo realizado sobre 14.719 mujeres americanas tras un periodo de seguimiento de 8 años, se observó una relación positiva entre el incremento en las concentraciones del PCR y la presencia del número de componentes del SM (Ridker et al, 2003).

Estudios clínicos y epidemiológicos muestran que la inflamación puede ser modulada por factores dietéticos (Estruch et al, 2004; Ros et al, 2004; Schulze et al, 2005; Fung et al, 2005; Miles et al, 2005; Jensen et al, 2006). Los AGMI y AGPI, los AG omega 3, la fibra, antioxidantes y otras sustancias fitoquímicas y la L-arginina han sido identificados como factores capaces de modular la respuesta inflamatoria (Devaraj and Jialal, 2000; Mori et al, 2003; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004; Ma et al, 2006; Wells et al, 2005; López-García et al, 2005). La dieta Mediterránea tradicional es rica en aceite de oliva, frutos secos, vegetales, legumbres, frutas y pescado, pobre en carnes procesadas lácteos enteros, cremas y bebidas azucaradas, por lo que podría ser una buena fuente de esos nutrientes moduladores de la inflamación y por tanto relacionarse con la fisiopatología de la diabetes (Trichopoulou and Lagiou, 1997) y el síndrome metabólico. Sin embargo, estudios que valoren la relación entre la dieta Mediterránea y la inflamación, DM2 o SM son escasos, por lo que es necesario realizar investigaciones al respecto.

Por todo ello, el objetivo principal del presente trabajo ha sido el de evaluar en un grupo de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, el efecto de la adscripción a la dieta Mediterránea sobre la incidencia de diabetes y el síndrome metabólico, así como la evolución de diferentes parámetros inflamatorios.

3. HIPÓTESIS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

3. HIPÓTESIS

En un grupo de individuos de ambos sexos, mayores de 55 años de edad y de alto riesgo cardiovascular:

Aquellos que consuman mayor cantidad de alimentos característicos de la dieta Mediterránea presentarán menores concentraciones periféricas de marcadores de inflamación.

En comparación a aquellos que reciban consejos para adscribirse a una dieta baja en grasa, los participantes que se adscriban a una dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos presentarán:

- a) Una mejoría (o menor empeoramiento) de los marcadores periféricos de inflamación.
- b) Una menor incidencia de diabetes y prediabetes con el tiempo.
- c) Una menor incidencia o mayor remisión del síndrome metabólico con el tiempo.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

4. OBJETIVOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

4. OBJETIVOS

Objetivo 1.

Evaluar en un grupo de pacientes asintomáticos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la asociación entre los diferentes componentes de la dieta Mediterránea y marcadores periféricos de inflamación y de la función endotelial tales como PCR, IL-6, ICAM-1 y VCAM-1.

Objetivo 2.

En un grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular no diabéticos, comparar el efecto de dos dietas mediterráneas ricas en grasa (una suplementada con aceite de oliva virgen y la otra suplementada con una mezcla de frutos secos) respecto al efecto de una dieta baja en grasa según las recomendaciones de la American Heart Association, sobre:

- a) La evolución al año de ciertos parámetros periféricos de inflamación (IL-6, PCR, MCP-1, AS, Acrp30, fibrinógeno, fibronectina, número de leucocitos y concentraciones de albúmina sérica).
- b) La evolución de la prevalencia, incidencia y remisión de prediabetes y diabetes diagnosticada con la ayuda de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- c) La evolución de la prevalencia, incidencia y remisión del síndrome metabólico.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

5. MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (Estudio 1).

5.1.1. Diseño del estudio. Se trata de un análisis transversal efectuado en los primeros 772 participantes reclutados en el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea); un amplio estudio de intervención en paralelo, multicéntrico, controlado y aleatorizado de 5 años de duración con la finalidad de determinar el efecto de la dieta Mediterránea sobre la prevención primaria cardiovascular. Los detalles de la muestra seleccionada han sido presentados con anterioridad (Estruch et al, 2006). Los Comités de Ética de las diferentes instituciones implicadas aprobaron el presente proyecto de estudio.

Desde octubre de 2003 hasta marzo de 2004, 930 participantes fueron seleccionados en centros de asistencia primaria afiliados a 10 hospitales españoles. Los individuos elegibles para el presente estudio fueron hombres de 55 a 80 años o mujeres de 60 a 80 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 y/o presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial (TA >140/90 mmHg, o en tratamiento con antihipertensivos), colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl), colesterol LDL alto (≥ 160 mg/dl o tratamiento con hipolipemiantes), índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² o historia familiar de muerte por enfermedad cardiovascular prematura. Los principales criterios de exclusión fueron: IMC > 35kg/m², historia de enfermedad cardiovascular previa, enfermedad crónica grave, adicción al alcohol, historia de alergia o intolerancia a los frutos secos o al aceite de oliva, dificultad en atender a las visitas y dificultad esperada en realizar cambios dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg et al, 1999).

5.1.2. Individuos estudiados. Los médicos de asistencia primaria seleccionaron a los participantes elegibles mediante el historial clínico y una visita de screening. La visita de screening consistió en una entrevista personal y la cumplimentación de un cuestionario de 26

ítems acerca de las condiciones médicas y factores de riesgo condicionantes para el estudio (anexo 10.2.). El 95% de los candidatos elegibles cumplieron los criterios para participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

5.1.3. Determinaciones. La evaluación inicial incluyó la valoración de los factores de riesgo cardiovascular, medicación y factores sociodemográficos. A todos ellos se les determinaron la talla, el peso y el perímetro de la cintura. El índice de masa corporal fue calculado con el peso (Kg) dividido por la talla (m) al cuadrado. Personal entrenado determinó la tensión arterial por duplicado mediante un oscilómetro semiautomático (Omron HEM-705CP, Holanda), siguiendo el procedimiento recomendado por la Sociedad Española de Hipertensión (Redon and Coca, 2003).

El consumo de alimentos fue determinado mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de 137 ítems validado para población española (Martín-Moreno et al, 1993). La ingesta de energía y de nutrientes fueron calculados mediante tablas de composición de alimentos españolas (Mataix et al, 2003). En la visita inicial se cumplimentó un cuestionario de 14 puntos para evaluar el grado de adscripción a la dieta Mediterránea tradicional. Este cuestionario se trata de la extensión de un cuestionario previamente validado (Martínez-González et al, 2004). A cada uno de los 14 componentes dietéticos le fueron asignados valores de 0 o 1. Los sujetos que consumieron alimentos "beneficiosos" (aceite de oliva, vegetales, legumbres, frutas, frutos secos, pescado y mariscos, carnes blancas en lugar de carnes rojas, salsas caseras, vino tinto) por debajo de los valores especificados, fueron asignados con el valor 0, y aquellos por encima del valor especificado, fueron asignados con el valor 1. En cambio, los sujetos que consumieron alimentos "perjudiciales" (carnes rojas, productos lácteos enteros, bollería comercial y snacks, bebidas endulzadas artificialmente) por encima del valor especificado fueron asignados con el valor 1 y con el valor 0 aquellos por debajo del punto de corte especificado.

5.1.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de muestras biológicas. Se recogieron muestras de sangre tras ayunas de 12 horas por venopunción.

Éstas fueron centrifugadas, alicuotadas y transportadas mediante refrigeración hasta los laboratorios centrales, donde fueron almacenadas a -80°C hasta la realización de las determinaciones.

5.1.3.2. Marcadores de inflamación. De forma centralizada se determinaron las concentraciones periféricas de ICAM-1, VCAM-1 e IL-6 mediante ELISA (kits BLK, Barcelona, España), y de PCR mediante inmunonefelometría. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado. Los coeficientes de variación intra e interensayo para la PCR, ICAM-1, VCAM-1 e IL-6 fueron de 1.8% hasta 5.4% y de 0.9 hasta 9.9% respectivamente.

5.1.4. Análisis estadístico. Debido a que las concentraciones de PCR y los otros marcadores de inflamación no se distribuían de forma normal según el test estadístico de *Kolmogorov-Smirnov*, se procedió a la transformación logarítmica de estas variables antes de su análisis estadístico.

Para determinar la asociación entre el consumo de alimentos y la concentración en suero de los marcadores inflamatorios, se clasificaron a los participantes por terciles de consumo de alimentos. Las medias e intervalos de confianza al 95% (IC) de cada marcador de inflamación se calcularon para cada tercil de grupo de alimentos o ítem de alimento seleccionado. El mismo procedimiento se efectuó en cuanto a la puntuación del participante al cuestionario de evaluación de la adherencia a la dieta tipo Mediterránea.

Para el análisis estadístico se ajustaron los valores de las variables en función de ciertas variables confusoras utilizando el modelo ordinario de regresión de mínimos cuadrados. Para el análisis, se utilizaron como variables dependientes los valores logarítmicos de los marcadores inflamatorios y como independientes los correspondientes al consumo de alimentos (utilizando variables dicotómicas para el segundo y tercer tercil de consumo de cada grupo de alimentos). Los datos en los modelos se controlaron por edad (continua), género (hombre/mujer), IMC (continua), tabaquismo (si/no/exfumador) y diabetes (si/no). Se realizó un análisis adicional controlando por el uso de estatinas, fármacos antiinflamatorios no

esteroides y aspirina, antes y después de excluir a los participantes con las concentraciones de proteínas inflamatorias por encima del percentil 95. Todo el análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS, versión 12,0 (SPSS, Chicago, IL). Las pruebas fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

5.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 2).

5.2.1. Diseño del estudio. Tal y como se ha expuesto anteriormente, el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado y a simple ciego que tiene como objetivo determinar los efectos de una dieta tipo mediterráneo en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Mediante un diseño en paralelo, los pacientes son aleatorizados a seguir tres intervenciones dietéticas (dos de ellas tipo mediterráneo y la otra baja en grasa según las recomendaciones de la *American Heart Association*).

El presente estudio se ha diseñado para evaluar la evolución de diferentes parámetros inflamatorios en función del grupo de intervención asignado, en una muestra de individuos no diabéticos de las cohortes de PREDIMED de los nodos de Reus y Barcelona Norte.

En todos los participantes del presente estudio se evaluaron, al inicio y al año de seguimiento, los cambios en los parámetros correspondientes a la antropometría, adherencia a la dieta y en los parámetros periféricos inflamatorios (MCP-1, PCR, AS, Acrp30, IL-6, fibrinógeno, fibronectina, leucocitos y albúmina).

El Comité de Ética del Hospital de Sant Joan de Reus i el de la Fundació Gol i Gurina, aprobaron los procedimientos en relación al subproyecto realizado por el grupo NURETA respecto a la inflamación, objeto del presente estudio.

5.2.2. Individuos estudiados. Los criterios de inclusión utilizados para el presente estudio fueron los mismos que se utilizan en el ensayo PREDIMED, aunque se excluyeron aquellos

que presentaban diabetes tipo 2 al inicio del estudio. Así pues, los individuos elegibles fueron hombres de 55 a 80 años o mujeres de 60 a 80 años de edad con la presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial (TA > 140/90 mmHg, o en tratamiento con antihipertensivos, colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl), colesterol LDL alto (> 160 mg/dl), índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² o historia familiar de muerte por enfermedad cardiovascular prematura.

Los principales criterios de exclusión fueron: IMC > 35 kg/m², diabetes establecida, historia de ECV previa, enfermedad crónica grave, adicción al alcohol, historia de alergia o intolerancia a los frutos secos o al aceite de oliva, dificultad en atender a las visitas y dificultad esperada en realizar cambios dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg et al, 1999).

Los médicos de asistencia primaria seleccionaron a los pacientes elegibles mediante el historial clínico y una visita de screening. La visita de screening consistió en una entrevista personal y la cumplimentación de un cuestionario de 26 ítems acerca de las condiciones médicas y factores de riesgo condicionantes para el estudio y la realización de un electrocardiograma (anexo 10.2.). Los candidatos elegibles firmaron el consentimiento tras estar informados y de acuerdo en iniciar su participación en el estudio.

5.2.3. Aleatorización. Después de la visita de screening, los pacientes fueron aleatorizados mediante un sistema centralizado a uno de los 3 grupos de intervención dietética teniendo en cuenta el grupo de edad (< 70 y ≥ 70 años) y el sexo del participante: grupo dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen (grupo DM+AOV), grupo dieta Mediterránea suplementada con frutos secos (grupo DM+FS) y grupo dieta baja en grasa (grupo Control).

Al grupo de voluntarios DM+AOV se les recomendó la adscripción a una dieta Mediterránea tradicional. Se les solicitó que utilizaran aceite de oliva virgen como única fuente de grasa para cocinar y aliñar los alimentos. Ello implicó recomendar que no consumieran mantequilla,

margarina, aceite de oliva refinado u otros aceites vegetales, así como disminuir la grasa procedente de la carne, alimentos procesados y lácteos. Para facilitar el cumplimiento de nuestra recomendación se les suministro aceite de oliva virgen extra (1 litro por semana) cada tres meses durante la intervención.

Al grupo de voluntarios DM+FS, además de recomendarles consejos para la adscripción a un patrón dietético mediterráneo, se les proporcionó una mezcla de frutos secos durante la intervención. Se les administraron frutos secos en bolsas y se solicitó que ingirieran cada día 30g distribuidos en 15g de nueces, 7,5g de almendras y 7,5g de avellanas. Además se les explicaron diversas estrategias para consumirlas y se suministraron en exceso para el consumo del resto de integrantes de la unidad familiar. Al igual que en el grupo anterior se recomendó que no consumieran mantequilla, margarina, u otros aceites vegetales distintos del de oliva, así como disminuir la grasa procedente de la carne, alimentos procesados y lácteos.

A los participantes aleatorizados al grupo Control, se les indicó que siguieran las recomendaciones dietéticas de una dieta baja en grasa, tanto de origen animal como vegetal, tal y como recomienda la *American Heart Association* para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Krauss et al, 2000). Durante la intervención se informó al participante de las estrategias a seguir para evitar el consumo de alimentos ricos en grasa e incluir en su dieta aquellas fuentes pobres en este macronutriente.

5.2.4. Intervención. A todos los sujetos incluidos en el estudio la dietista y el equipo de enfermería realizaron una visita inicial y al año de seguimiento que consistió en las siguientes exploraciones:

	Visita inicial	Visita 1 año
Cuestionario General	X	
Cuestionario Seguimiento		X
Cuestionario Actividad Física	X	X
Cuestionario de Frecuencia de Consumo	X	X
Cuestionario de 14 puntos	X	X
Recogida de muestras de sangre	X	X
Exploración física (antropometría y TA)	X	X

Al inicio y cada tres meses durante el estudio, los participantes fueron convocados en visitas para realizar la intervención nutricional grupal e individual. Los pacientes dispusieron durante todo el estudio de la posibilidad de contactar vía telefónica con el equipo de dietistas para la resolver dudas en relación al seguimiento e intervención.

5.2.4.1. Grupos DM+AOV y DM+FS. A partir de los resultados de evaluación del grado de adscripción a la dieta Mediterránea mediante un cuestionario de 14 puntos validado (Martínez-González et al, 2004) se delimitaron aquellos aspectos en los que cada uno de los participantes se desviaban respecto a la definición preestablecida de dieta Mediterránea. Con dicha información se priorizaron los cambios a obtener en la alimentación de los participantes en el estudio. Con ello, se pactaron metas con el paciente a fin de aumentar la puntuación total de adscripción a la dieta Mediterránea, estableciéndose unos objetivos mínimos a cumplir en la siguiente visita.

Algunos de los instrumentos que se utilizaron para el cambio conductual fueron: a) la valoración de la disponibilidad para el cambio de hábitos dietéticos, b) la valoración de las motivaciones de cada persona para el cambio, c) el establecimiento de objetivos concretos de acuerdo con el participante y, d) motivación del establecimiento de cambios mediante refuerzos positivos.

Se les explicó el concepto de DM y de las recomendaciones dietéticas a seguir a partir de su inclusión en el estudio. Dichas recomendaciones previamente establecidas fueron basadas en los hábitos alimentarios característicos mediterráneos de los años 60 según se resume en la tabla 5.1.

Las reuniones trimestrales tenían como objetivo intentar la adscripción a estas recomendaciones, y obsequiar con aceite de oliva virgen extra o frutos secos según correspondiera.

En estas reuniones trimestrales grupales se les entregó por escrito diversa información para que el participante pudiera adscribirse mejor a las recomendaciones propuestas (tabla 5.2).

Tabla 5.1. Hábitos alimentarios característicos mediterráneos.

-
- Tomar dos comidas principales al día.
 - Utilizar aceite de oliva como fuente principal de grasa visible tanto para cocinar como para aliñar.
 - Consumir 2 o más raciones de verduras u hortalizas al día, siendo al menos una de éstas de forma cruda. Se considera una ración de verduras 150g.
 - Consumir 3 o más porciones de fruta al día (incluyendo zumos naturales).
 - Ante el consumo habitual de vino, se recomienda continuar bebiendo un vaso de vino tinto al día. Para los hombres se sugiere un vaso de 150cc y para mujeres uno de 100cc. Ante el consumo exagerado de vino o alcohol, se recomienda reducir el consumo a las cantidades preestablecidas. Ante el no consumo de alcohol, no recomienda su ingesta.
 - Consumir legumbres al menos 3 veces a la semana.
 - Consumir al menos 3 veces por semana pescado o mariscos, incluyendo al menos una vez pescado azul.
 - Consumir al menos 3 veces por semana frutos secos y/o semillas.
 - Preferir la carne de aves de corral y/o conejo a las carnes rojas, embutidos u otros productos cárnicos.
 - Utilizar al menos 2 veces por semana sofritos caseros realizados a fuego lento a base de tomate, ajo, cebolla o puerro y aceite de oliva, para condimentar pasta, arroz u otros platos. Condimentar al gusto con especias.
 - Mantener un consumo moderado del grupo de cereales, prefiriendo seleccionar los integrales.
 - Reducir el consumo de carnes rojas y embutidos a menos de 2 veces por semana (excepto jamón tradicional).
 - Evitar o eliminar el consumo de nata, mantequilla, margarina, bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos), repostería, bollería industrial y pre-cocinada, pasteles y dulces.
-

Basándose en estos principios concretamente se recomendó a los participantes:

- Utilizar aceite de oliva generosamente en la cocina y en la mesa como única grasa culinaria.
- Consumir diariamente: frutas, verduras, hortalizas y legumbres.
- En caso de que se beba vino se recomienda ingerir un vaso al día (150cc hombres y 100cc mujeres) acompañando las comidas.
- Consumo ilimitado: frutos secos crudos (en el grupo de frutos secos), huevos, pescado, marisco, carnes blancas, cereales.
- Consumo limitado (<3 veces por semana): jamón tradicional, carnes rojas, chocolate (menos del 50% de cacao), quesos.
- No recomendados: mantequilla, nata, margarina, embutidos, patés, pato, repostería comercial, postres comerciales, patatas fritas de bolsa, bebidas endulzadas y productos precocinados.

Tabla 5.2. Material de apoyo entregado en las reuniones grupales trimestrales para reforzar el cumplimiento de la intervención.

-
- Información sobre los alimentos básicos mediterráneos, según estación del año.
 - Listas de la compra adaptadas a la estación del año.
 - Plan de alimentación (menús orientativos) para una semana según la lista de la compra.
 - Recetas de los menús para 1 semana (almuerzos y cenas).
 - Instrucciones sobre la selección y conservación de los alimentos.
 - Entrega de aceite de oliva virgen extra para los siguientes tres meses de seguimiento de la intervención, o entrega de frutos para los siguientes tres meses de seguimiento de la intervención.
 - Refuerzo individual de objetivos en caso necesario.
-

5.2.4.2. Grupo Control. Los consejos dietéticos que recibieron los participantes del grupo Control estuvieron basados en las recomendaciones dietéticas tradicionales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en Estados Unidos según la *American Heart Association* (Krauss et al, 2000). Uno de los objetivos esenciales de estas recomendaciones es la reducción de la ingesta de grasa total, tanto aquella de origen animal como la de origen vegetal (tabla 5.3.).

Tabla 5.3. Recomendaciones para el grupo Control.

-
- Preferir: pan, pasta, arroz, frutas, verduras, ensalada, legumbres, lácteos desnatados, pescado blanco y marisco, aves o cortes de carne bajos en grasa.
 - Cocinar con la menor cantidad de grasa posible, evitando estofados, guisados, fritos, rehogados, sofritos y rebozados. Utilizar preparaciones como hervir, hornear y a la plancha, evitar condimentar los platos con embutidos u otras fuentes de grasa.
 - Eliminar la grasa visible de los alimentos, por ejemplo no untar pan con aceite u otra fuente de grasa, quitar grasa a las carnes antes de cocinarlas.
 - Evitar el consumo de alimentos como bebidas alcohólicas (cuanto menos alcohol mejor), mantequilla o manteca de cerdo, leche entera o derivados lácteos ricos en grasa, como nata o helados, carnes con mucha grasa y embutidos, salchichas, longaniza, tocino, chistorra o chicharrones, hígado, riñones u otras víceras, pasteles, dulces y alimentos precocinados.
-

Los voluntarios también asistieron trimestralmente a las reuniones grupales, y de igual forma se les entregó material de apoyo para la adscripción a la intervención (ver tabla 5.2.). A estos voluntarios, en lugar de obsequiarles con AOV o FS se les entregó ocasionalmente un regalo como por ejemplo un dosificador de aceite, manoplas, delantales, relojes, entre otros.

5.2.5. Determinaciones. Antes, al inicio y al año de la intervención, se rellenaron diferentes cuestionarios y se realizaron diferentes determinaciones antropométricas y bioquímicas según se detalla a continuación.

5.2.5.1. Cuestionarios. *Cuestionario general y de seguimiento* que incluye antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión y diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol (tipo y frecuencia de cada bebida alcohólica), factores de riesgo vascular, antecedentes patológicos y medicaciones recibidas, especialmente aspirina y otros anti-inflamatorios, beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, otros antihipertensivos, insulina, antidiabéticos orales y fármacos hipolipemiantes. También se incluyeron datos sobre ocupación, grado de escolarización y nivel socio-económico (anexo 10.3. y 10.4.).

Encuesta de actividad física de tiempo libre validado para población española (versión española validada del Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire), que incluye las actividades físicas realizadas en el último mes y en el último año, y el tiempo de práctica de cada una de ellas (anexo 10.5.) (Elosua et al, 1994).

Cuestionario de 14 puntos validado para población española para valorar el grado de adherencia a la DM (anexo 10.6.) (Martínez-González et al, 2004).

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo validado para población española, que incluye la frecuencia (diaria, semanal o mensual durante el último año) de consumo de un listado de 136 alimentos comunes, como productos lácteos, cereales y féculas, verduras, legumbres, embutidos, grasa, huevos, carnes y pescado, fast food, alimentos enlatados, frutas, frutos secos, dulces y bebidas, así como la toma de suplementos dietéticos o vitaminas (anexo 10.7.) (Martín-Moreno et al, 1993).

5.2.5.2. Antropometría y tensión arterial. El equipo de enfermería entrenado determinó diferentes parámetros antropométricos (peso, talla y perímetro de la cintura). El índice de masa corporal se calculó a partir del peso en kg y la talla en metros (Peso/Talla²). Se

determinó la tensión arterial por duplicado mediante un oscilómetro semiautomático (Omron HEM-705CP, Holanda), siguiendo el procedimiento recomendado por la European Society of Hipertension (Redon and Coca, 2003).

5.2.5.3. Determinaciones bioquímicas.

5.2.5.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de las muestras biológicas. Tras un mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvieron muestras de plasma EDTA y suero por venopunción tanto en la visita inicial como en la visita 1 año.

Parte de las muestras de suero y las de plasma fueron transportadas el mismo día de la extracción al laboratorio central de los Centros de Atención Primaria para su inmediato análisis.

Para la determinación de parámetros inflamatorios, se obtuvo suero tras reposo de los tubos unos 5-10 minutos y centrifugación a 2500 rpm durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las muestras fueron alicuotadas en crioviales de 500 µl. Todas las muestras fueron colocadas en criocajas y fueron transportadas con hielo al biobanco situado en el Hospital Sant Joan de Reus para ser almacenadas a -80°C (manteniendo el ciego en cuanto al grupo de intervención) hasta su posterior determinación.

5.2.5.3.2. Bioquímica general. En el laboratorio central de los Centros de Atención Primaria se determinaron las concentraciones de albúmina y se realizó un hemograma mediante técnicas de rutina. Los técnicos que realizaron estas determinaciones mantuvieron el ciego en cuanto al grupo de intervención.

5.2.5.3.3. Marcadores de la inflamación. Las concentraciones de los marcadores de inflamación IL-6, MCP-1, AS, Acrp30, PCR, fibrinógeno y fibronectina fueron determinadas mediante ELISA (Pierce Biotechnology, Boston USA), por duplicado y manteniendo el ciego del grupo de intervención. Las muestras de suero utilizadas estuvieron almacenadas en el biobanco a -80°C hasta el momento de las determinaciones.

Mediante un sistema quimioluminiscente de determinación múltiple tipo Elisa (Searchlight Protein Array Technology, Pierce Biotechnology), se determinaron uno (MCP-1 y IL-6 en placas separadas) o más marcadores de inflamación en una misma placa (multiplex de PCR, AS, Acrp30, fibrinógeno o fibronectina).

Las diluciones utilizadas fueron 1:5 para determinar MCP-1 e IL-6 y 1:3000 en los otros marcadores de inflamación PCR, AS, Acrp30, fibronectina y fibrinógeno. En la figura 5.1. se resúme el procedimiento realizado para estas determinaciones.

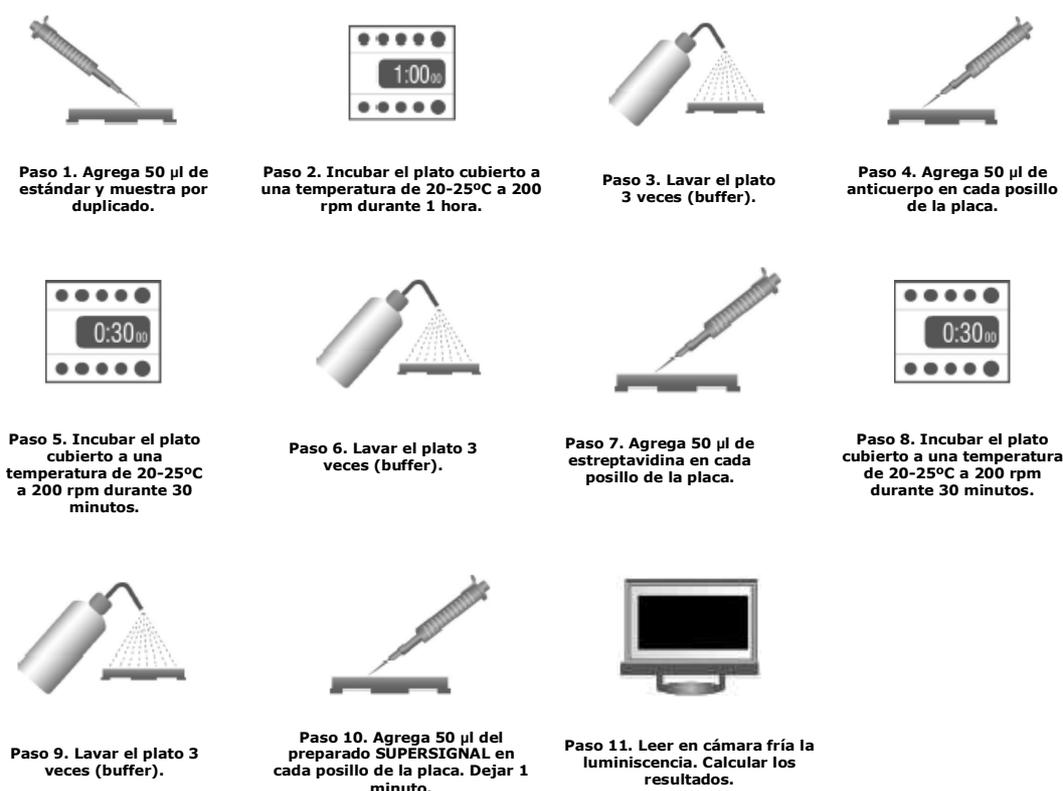


Figura 5.1. Resúmen del procedimiento de las determinaciones de inflamación PCR, IL-6, MCP-1, AS, Acrp30, fibrinógeno y fibronectina.

5.2.6. Análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviación estandar, mientras que las cualitativas como porcentajes. Debido a que las

distribuciones de las concentraciones de algunos marcadores de inflamación (PCR, IL-6, MCP-1, AS, Acrp30 y fibronectina) no seguían el patrón de normalidad según el test de *Kolmogorov-Smirnov*, los valores de estas variables fueron transformados logarítmicamente antes del análisis estadístico.

Se utilizó el análisis de la varianza de un factor (ANOVA) o bien el test Chi-cuadrado de Pearson para analizar si existían diferencias significativas al inicio del estudio en las características generales (edad, factores de riesgo cardiovascular, medicación, nivel de educación, ocupación y las concentraciones de los marcadores de inflamación valorados) entre los diferentes grupos de intervención.

Cuando las variables se distribuyeron de forma normal, se utilizó el test de t-student para comparar variables cuantitativas entre el inicio y el final de la intervención dentro de un mismo grupo de intervención y el test de ANOVA para comparar los cambios ocurridos en las variables cuantitativas entre grupos de intervención. Las comparaciones post-hoc se testaron mediante la prueba de Bonferroni. En el caso de variables distribuidas de forma no normal se emplearon los test no paramétricos de *Mann-Whitney* y de *Kruskal-Wallis* respectivamente.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales, y el nivel de significación estadística se situó para valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico descriptivo y analítico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión 15,0.

5.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 3).

5.3.1. Diseño del estudio. El presente estudio se ha diseñado para evaluar la evolución del metabolismo de hidrocarbonado y del síndrome metabólico en una muestra de pacientes no diabéticos de la cohorte de PREDIMED del nodo de Reus a los que se les realizó al inicio y al año de intervención la determinación de la glucemia plasmática tras sobrecarga de glucosa oral.

Se evaluó al año de intervención la evolución de la prevalencia, incidencia y remisión de prediabetes y diabetes diagnosticadas con la ayuda de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), y se evaluó también la evolución del síndrome metabólico.

El Comité de Ética del Hospital de Sant Joan de Reus i el de la Fundació Gol i Gurina, aprobaron los procedimientos en relación al subproyecto realizado por el grupo NURETA respecto al metabolismo hidrocarbonado objeto del presente estudio.

5.3.2. Individuos estudiados. Los individuos elegibles para el presente estudio fueron al igual que en el estudio anterior hombres de 55 a 80 años o mujeres de 60 a 80 años de edad con la presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión arterial (TA >140/90 mmHg), o en tratamiento con antihipertensivos, colesterol HDL bajo (≤ 40 mg/dl), colesterol LDL alto (> 160 mg/dl), índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² o historia familiar de muerte por enfermedad cardiovascular prematura.

Los principales criterios de exclusión para el presente estudio fueron: IMC > 35 kg/m², diabetes establecida, historia de ECV previa, enfermedad crónica grave, adicción al alcohol, historia de alergia o intolerancia a los frutos secos o al aceite de oliva, dificultad en atender a las visitas y dificultad esperada en realizar cambios dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente (Nigg et al, 1999).

Tal y como fué expuesto en el anterior estudio sobre inflamación, los médicos de asistencia primaria seleccionaron a los pacientes elegibles mediante el historial clínico y una visita de screening (anexo 10.2.). Los candidatos elegibles firmaron el consentimiento tras estar informados y de acuerdo en iniciar su participación en el estudio.

5.3.3. Aleatorización. Después de la visita de screening, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes 3 grupos de intervención dietética: grupo dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen (grupo DM+AOV), grupo dieta Mediterránea suplementada con frutos secos (grupo DM+FS) y grupo dieta baja en grasa o Control. Los

detalles han sido descritos en el apartado de aleatorización del estudio 2, punto 5.2.3.

5.3.4. Intervención. Los detalles de las tres intervenciones dietéticas fueron expuestos extensamente en el apartado 5.2.4 del estudio 2.

5.3.5. Determinaciones.

5.3.5.1. Cuestionarios. Anualmente fueron rellenados los siguientes cuestionarios detallados en el apartado 5.2.5.1. del estudio 2: a) Cuestionario general y de seguimiento (anexo 10.3. y 10.4.); b) Cuestionario sobre actividad física en tiempo libre (anexo 10.5.); c) Cuestionario de 14 puntos sobre la adherencia a la dieta Mediterránea (anexo 10.6.); d) Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (anexo 10.7.).

5.3.5.2. Antropometría y tensión arterial. El equipo de enfermería entrenado determinó el peso, la talla y el perímetro de la cintura así como la tensión arterial por duplicado mediante un oscilómetro semiautomático (Omron HEM-705CP, Holanda), siguiendo el procedimiento recomendado por la European Society of Hipertension (Redon and Coca, 2003).

5.3.5.3. Determinaciones bioquímicas.

5.3.5.3.1. Procedimiento de recogida, transporte y almacenamiento de muestras biológicas. Tras un mínimo de 12 horas de ayuno, se obtuvieron por venopunción, muestras de suero tanto en la visita inicial como en la visita 1 año. Una parte de las muestras fueron transportadas el mismo día de la extracción al laboratorio central de los Centros de Atención Primaria para su inmediato análisis. La otra parte de las muestras extraídas tuvieron una distribución diferente según se expone en el apartado 5.2.5.3.1. del estudio 2.

5.3.5.3.2. Prueba de tolerancia oral a la glucosa. A todos los sujetos del nodo de Reus que no presentaron glucemias venosas en ayuno \geq a 126 mg/dl (7 mmol/l) se les practicó una prueba de tolerancia oral a la glucosa según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tras el consumo de una solución conteniendo 75gr de glucosa, se realizó una segunda extracción sanguínea a las dos horas para determinar la glucemia.

5.3.5.3.3. Bioquímica general. En el laboratorio central de los Centros de Atención Primaria se determinaron las concentraciones de glucosa por el método de glucosa-oxidasa, triglicéridos mediante métodos enzimáticos y de colesterol HDL tras precipitación. Los técnicos que realizaron estas determinaciones mantuvieron el ciego en cuanto al grupo de intervención.

5.3.6. Análisis de los resultados.

5.3.6.1. Definición de diabetes. De acuerdo a los criterios de diagnóstico de la OMS, los participantes con glucemia normal se definieron por tener la glucemia en ayunas <100 mg/dl ($<5,56$ mmol/l) y la glucemia a las 2 horas después de la sobrecarga de glucosa <140 mg/dl ($<7,78$ mmol/l). Se definió que un paciente presentaba prediabetes cuando la glucemia en ayunas se encontraba entre 100 y $125,9$ mg/dl ($5,56$ mmol/l y $6,99$ mmol/l) o bien la glucemia las 2 horas se situaba entre 140 y $199,9$ mg/dl ($7,78$ mmol/l y $11,11$ mmol/l). La presencia de DM2 se definió por la presencia de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) o glucemia a las 2 horas ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,11$ mmol/l) (WHO, World Health Organization, 1999).

5.3.6.2. Definición de síndrome metabólico. En base a los criterios de la ATP III, se definió el síndrome metabólico como la presencia de al menos tres de las siguientes alteraciones: glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl o toma de medicación para la diabetes, obesidad abdominal definida por el perímetro de la cintura (hombre ≥ 102 cm, mujeres ≥ 88 cm), concentraciones altas de triglicéridos ≥ 150 mg/dl o toma de medicación para los triglicéridos, concentraciones bajas de HDL (hombres <40 mg/dl, mujeres <50 mg/dl) o toma de medicación para el colesterol, y tensión arterial alta $\geq 130/85$ mmHg o toma de medicación hipotensora (Grundy et al, 2005).

5.3.6.3. Análisis estadístico. Tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa se detectaron 22 casos de diabetes (de acuerdo a los criterios de la OMS) distribuidos entre los grupos de intervención. Estos casos fueron excluidos del presente análisis.

Los resultados se expresaron como media y desviación estándar (variables cuantitativas) o porcentaje y número de participantes (variables cualitativas) para detallar las características basales de los participantes. Se aplicó el test de análisis de la varianza de un factor (ANOVA) o bien el test Chi-cuadrado de Pearson para confirmar que no hubiera diferencias en las características iniciales de los tres grupos de intervención.

Las comparaciones del mismo grupo y entre grupos de las variables cualitativas se realizaron mediante el test Chi-cuadrado y en los casos de obtener casillas con valores inferiores a la frecuencia esperada se utilizó el test de Fisher. Todas las variables cuantitativas tuvieron una distribución normal, por lo que las comparaciones dentro del mismo grupo y entre grupos se realizaron mediante el test t-student y mediante análisis de varianza (ANOVA) respectivamente; las comparaciones post-hoc se testaron mediante la prueba de Bonferroni. También se utilizó un modelo de regresión logística para valorar los posibles efectos confusores del sexo de los participantes y los cambios en el peso corporal sobre los resultados. Las diferencias de las curvas de supervivencia Kaplan-Meier se analizaron mediante el test Long Rank.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y el nivel de significación estadística se situó para valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico descriptivo y analítico se realizó mediante el paquete de programas estadístico SPSS/PC versión 15,0.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

6. RESULTADOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

6. RESULTADOS

6.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (Estudio 1).

6.1.1. Características de los participantes. De los 930 sujetos elegibles, 158 fueron excluidos (86 no cumplieron criterios de inclusión, 33 decidieron no participar, y el resto presentaba uno o más criterios de exclusión). Así, 772 participantes aleatorizados de todo el estudio PREDIMED (pertenecientes a 10 nodos) fueron seleccionados para este estudio (257 individuos para el grupo AOV, 258 individuos para el grupo FS y 257 individuos para el grupo Control). En la figura 6.1.1. puede observarse el diagrama de flujo de pacientes del estudio.

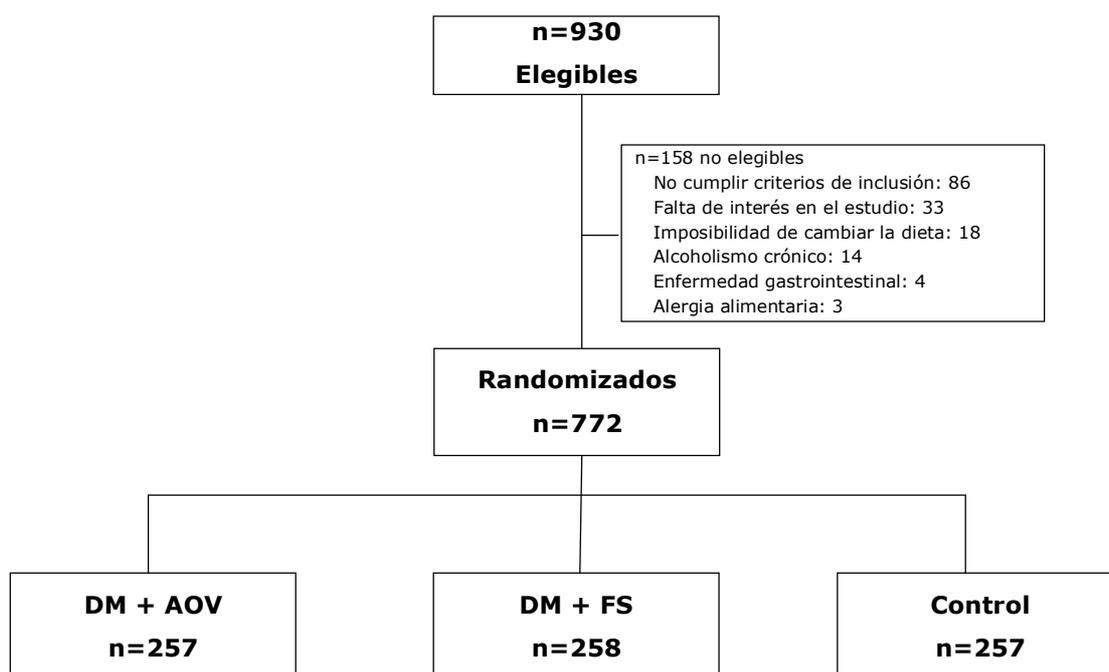


Figura 6.1.1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

En la tabla 6.1.1. se resumen las características de los 772 participantes (339 hombres y 433 mujeres) incluidos en el estudio; 697 fueron descendientes europeos o españoles y 75 sujetos fueron inmigrantes hispanos del Centro y Sur de América. Los sujetos de la muestra presentaron

por definición 3 o más factores de riesgo cardiovascular en el momento de entrar al estudio. Del total de la población, 88,3%, 78,4% y 62,4% presentaban sobrepeso u obesidad, hipertensión o dislipemia, respectivamente. Mencionar que el 60,8% de hombres y el 49,7% de mujeres de la presente cohorte presentaban una diabetes tipo 2 en el momento del estudio. En esta misma tabla también se resumen las concentraciones basales en hombres y mujeres de los marcadores periféricos de inflamación analizados en este estudio (VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y PCR).

Tabla 6.1.1. Características generales de los participantes

^a Características	Hombres (n=339)	Mujeres (n=433)
Edad, años	67,6 ± 6,5	69,8 ± 6,2
Historia familiar de ECV; % (n)	24,8 (84)	33,3 (144)
Fumadores activos; % (n)	29,2 (99)	6,7 (29)
Exfumadores; % (n)	44,5 (151)	7,2 (31)
IMC, kg/m²	29,0 ± 3,7	30,3 ± 4,6
Sobrepeso/Obesidad (IMC>25 kg/m²); % (n)	86,4 (293)	89,8 (389)
Diabetes tipo 2; % (n)	60,8 (206)	49,7 (215)
Hipertensión; % (n)	72,9 (247)	82,9 (359)
Dislipidemia; % (n)	56,0 (190)	66,7 (289)
Medicación; (%)		
Inhibidores ECA	42,5	45,3
Diuréticos	28	40,6
Otros agentes antihipertensivos	15,3	10,4
Estatinas	36,3	44,6
Otros agentes hipolipemiantes	5,9	7,2
Insulina	8,6	7,4
Hipoglicemiantes orales	4,6	32,6
Aspirina	16,8	18,7
Nivel Educativo; % (n)		
Escolarización primaria o menor	64,5 (198)	79,0 (313)
Escolarización secundaria	21,2 (65)	12,6 (50)
Nivel universitario	14,3 (44)	8,1 (32)
Ocupación; % (n)		
Trabajo manual	44,2 (150)	31,9 (138)
Trabajo no manual	27,4 (93)	18,2 (79)
Cargo medio	15,6 (53)	10,9 (47)
Cargo alto	8,0 (27)	1,2 (5)
VCAM-1, ng/ml	1047 ± 388	1092 ± 416
ICAM-1, ng/ml	250 ± 99	263 ± 122
IL-6, pg/ml	5,5 ± 4,7	5,4 ± 4,4
PCR, mg/l	2,9 ± 3,0	3,6 ± 3,4

ECV (enfermedad cardiovascular), IMC (índice de masa corporal), ECA (enzima convertidora de angiotensina), VCAM-1 (molécula de adhesión vascular), ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular), IL-6 (Interleucina-6), PCR (Proteína C-reactiva). ^aDatos expresados en media ± DE.

6.1.2. Perfil nutricional de los participantes. En la tabla 6.1.2. se resume el total de ingesta diaria de energía, la distribución energética de macronutrientes y la ingesta de los diferentes

grupos de alimentos de los participantes. El patrón de alimentos estuvo caracterizado por una alta ingesta de calorías procedentes de la grasa, especialmente en forma de AGMI. El aceite de oliva virgen y los frutos secos fueron los grandes contribuyentes de AGMI del total de ingesta de grasa. El 17% de las calorías fue ingerido en forma de proteínas y el resto en forma de hidratos de carbono. Los participantes presentaron un alto consumo de pescado (109 g/día), verduras (508 g/día) y frutas (372 g/día), así como un moderado consumo de alcohol (10 g/día), tal y como se ha observado en otros países mediterráneos. En esta población, tanto hombres como mujeres, presentaban un grado medio de adherencia a la DM de aproximadamente 8 puntos de acuerdo a la escala máxima de 14 puntos.

Tabla 6.1.2. Perfil nutricional de los participantes

^a Características	Hombres (n=339)	Mujeres (n=433)
Ingesta total de energía; Kcal/día	2652 ± 732	2426 ± 725
Hidratos de carbono; % de energía	40,7 ± 7,7	43,1 ± 7,5
Proteínas; % de energía	16,7 ± 3,7	17,5 ± 3,3
Grasas; % de energía	37,8 ± 7,1	38,4 ± 7,4
Grasa saturada; % de energía	10,1 ± 2,2	10,2 ± 2,6
Grasa poliinsaturada; % de energía	6,2 ± 2,2	6,1 ± 2,1
Grasa monoinsaturada; % de energía	18,5 ± 4,4	19,0 ± 4,7
Ácido α-linolénico; g/día	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,9
Ácidos grasos n-3 de cadena larga; g/día	0,8 ± 0,6	0,8 ± 0,6
Colesterol; g/día	222,0 ± 70,5	224,0 ± 48,2
Fibra; g/día	30,1 ± 10,4	29,9 ± 11,2
Cereales; g/día	273,6 ± 126,8	249,1 ± 120,9
Vegetales; g/día	511,7 ± 275,0	505,7 ± 212,5
Frutas; g/día	345,6 ± 229,4	391,9 ± 348,4
Legumbres; g/día	21,8 ± 16,0	19,4 ± 1,8
Pescado; g/día	113,8 ± 65,4	106,2 ± 57,6
Frutos secos; g/día	11,3 ± 16,0	10,4 ± 15,7
Carne/productos cárnicos; g/día	164,1 ± 68,4	148,0 ± 78,5
Aceite de oliva virgen; g/día	20,5 ± 24,0	17,8 ± 22,6
Aceite de oliva; g/día	18,5 ± 20,7	22,0 ± 20,4
Productos lácteos; g/día	358,0 ± 210,9	440,5 ± 229,6
Alcohol; g/día	18,0 ± 21,3	4,1 ± 8,2
Adherencia a la Dieta Mediterránea (14 puntos)	8,2 ± 1,9	8,0 ± 1,9

^aDatos expresados en medias ± DE.

6.1.3. Relación entre los marcadores de inflamación y el consumo de alimentos. En la tabla 6.1.3. se muestran las concentraciones de marcadores periféricos de inflamación categorizados de acuerdo a los terciles del consumo de grupos de alimentos. Un alto consumo de cereales y frutas se asoció a bajas concentraciones de IL-6 (7,03, 6,01 y 6,21 pg/ml, y 6,00,

5,50 y 5,73 g/ml para terciles de consumo 1, 2 y 3, respectivamente; $p=0,01$) (figura 6.1.2.). También, un alto consumo de frutos secos y aceite de oliva se asoció a bajas concentraciones periféricas de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y PCR; aunque solo para ICAM-1 la tendencia fue estadísticamente significativa en el caso de los frutos secos (287, 268 y 238 ng/ml para terciles de consumo 1, 2 y 3, respectivamente; $p=0,003$) (figura 6.1.3.) y en VCAM-1 en el caso del aceite de oliva virgen (1138, 1163 y 997 ng/ml para terciles de consumo 1, 2 y 3, respectivamente; $p=0,02$) (figura 6.1.3.). Sorprendentemente, un alto consumo de productos lácteos se asoció con bajas concentraciones de PCR e ICAM-1 (3,40, 3,56 y 2,89 mg/l, y 275, 255, 258 ng/ml, para terciles de consumo 1, 2 y 3, respectivamente; $p=0,05$).

6.1.4. Relación entre los marcadores de inflamación y la adherencia a la dieta

Mediterránea. En la tabla 6.1.4. se muestran las concentraciones de los diferentes marcadores inflamatorios en relación al nivel de adherencia a la dieta tipo Mediterránea. En general, una alta adherencia a la dieta Mediterránea se asoció con una ligera disminución de las concentraciones de los marcadores de inflamación; aunque esta asociación negativa fue casi significativa solo para los marcadores relacionados con la función endotelial, ICAM-1 y VCAM-1.

Cuando los participantes con concentraciones de marcadores de inflamación superiores al percentil 95 fueron excluidos del análisis, no hubo cambios significativos en los valores de p del análisis global.

Tabla 6.1.4. Marcadores de inflamación (promedio; intervalo de confianza 95%) categorizados con respecto a la adherencia al patrón de alimentación tipo Mediterráneo

	VCAM-1 (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	PCR (mg/l)
Score 14-puntos				
<7	1166 (1070-1272)	307 (272-343)	6,5 (5,0-7,9)	3,5 (2,5-4,6)
7 – 10	1103 (1053-1153)	256 (243-269)	6,4 (5,8-7,0)	3,1 (2,8-3,5)
>10	966 (847-1085)	239 (210-268)	6,3(4,6-8,0)	3,5(2,3-4,6)
P <7 vs. >10	0,06	0,16	0,45	0,16
p para tendencia ajustada	0,11	0,09	0,50	0,16
Ajuste adicional	0,09	0,09	0,49	0,14

Las variables relativas a los marcadores inflamatorios fueron transformadas logarítmicamente para el análisis estadístico. Valor p para la tendencia ajustada por edad, género, IMC, diabetes y tabaquismo. Ajuste adicional para uso de estatinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y aspirina.

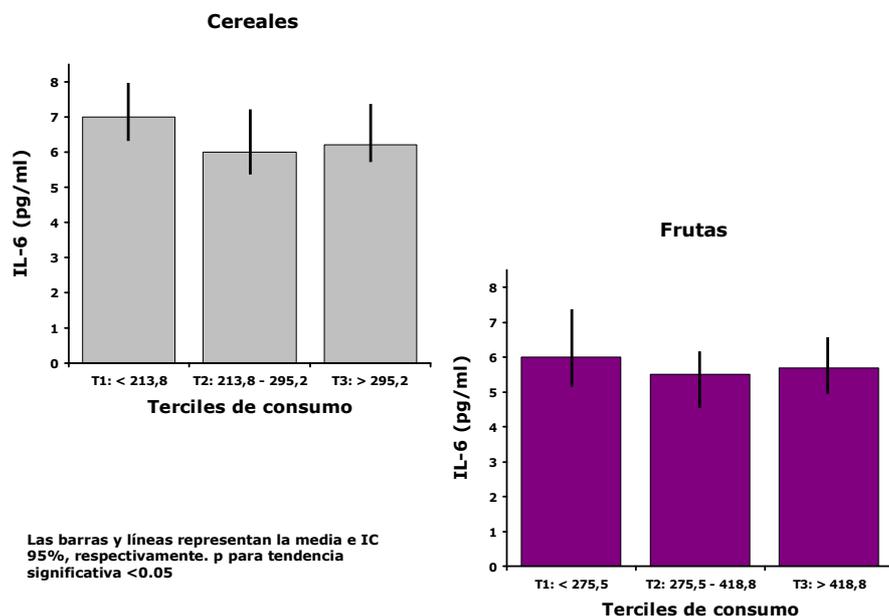


Figura 6.1.2. Concentraciones de IL-6 categorizados con respecto a los terciles de consumo de cereales y frutas.

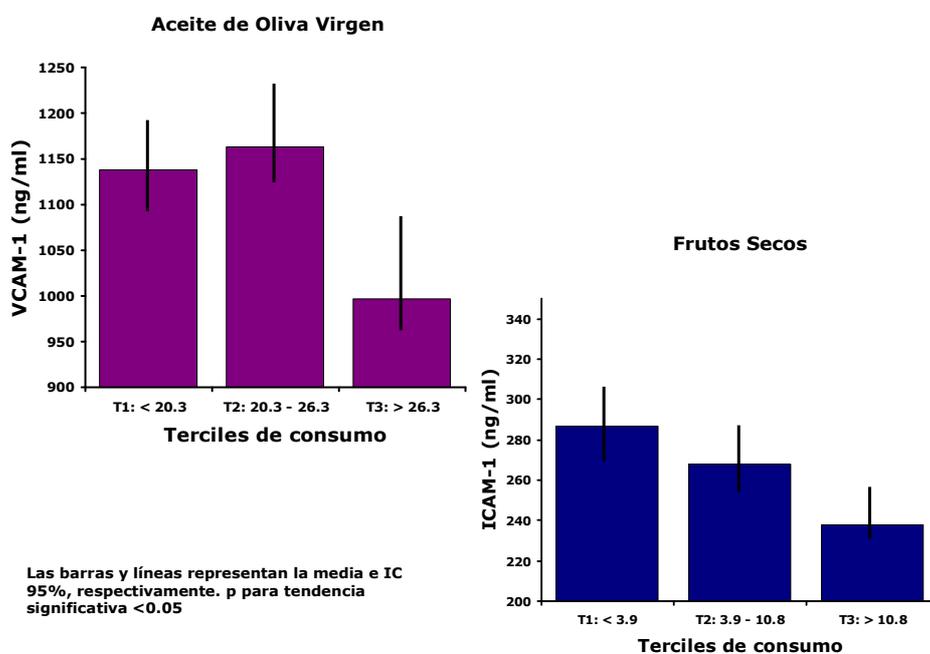


Figura 6.1.3. Concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1 categorizados con respecto a los terciles de consumo de aceite de oliva virgen o frutos secos.

Tabla 6.1.3. Marcadores de inflamación (media; Intervalo de Confianza 95%) categorizados con respecto a los terciles de consumo de alimentos

Consumo de alimento (g/d)	VCAM-1 (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	PCR (mg/l)
Cereales				
T1: < 213,80	1103 (1032-1174)	257 (238-277)	7,0 (6,1-7,8)	3,2 (2,7-3,7)
T2: 213,80 - 295,19		265 (244-285)	6,0 (5,1-6,8)	3,5 (2,9-4,1)
T3: > 295,19	1139 (1066-1212)	268 (246-289)	6,2 (5,2-7,2)	3,1 (2,5-3,7)
p para tendencia	0,39	0,40	0,006	0,97
p para tendencia ajustada*	0,41	0,45	0,004	0,67
Ajuste adicional#	0,39	0,48	0,005	0,62
Vegetales				
T1: < 402,03	1095 (1026-1165)	264 (242-285)	6,36 (5,4-7,2)	3,43 (2,88-3,98)
T2: 402,03-574,13	1086 (1013-1159)	264 (242-286)	6,46 (5,5-7,3)	3,11 (2,56-3,66)
T3: > 574,13	1114 (1039-1189)	261 (243-279)	6,50 (5,5-7,4)	3,35 (3,71-3,98)
p para tendencia	0,95	0,11	0,54	0,43
p para tendencia ajustada*	0,88	0,16	0,40	0,78
Ajuste adicional#	0,93	0,15	0,40	0,86
Frutas				
T1: < 275,50	1041 (985-1097)	246 (227-265)	6,0 (5,1-6,8)	3,4 (2,9-4,0)
T2: 275,50-418,87	1054 (988-1119)	248 (234-263)	5,5 (4,8-6,1)	3,5 (2,9-4,1)
T3: > 418,87	1135 (1076-1194)	277 (258-295)	5,7 (5,0-6,4)	3,2 (2,7-3,7)
p para tendencia	0,33	0,38	0,009	0,87
p para tendencia ajustada*	0,33	0,43	0,007	0,77
Ajuste adicional#	0,32	0,46	0,008	0,74
Legumbres				
T1:<14,88	1038 (965-1110)	255 (236-274)	6,6 (5,6-7,7)	3,9 (3,1-4,7)
T2: 14,88-21,68	1111 (1039-1182)	264 (241-286)	6,6 (5,7-7,5)	3,0 (2,6-3,5)
T3: > 21,68	1142 (1070-1214)	270 (250-289)	6,0 (5,1-6,8)	2,9 (2,4-3,3)
p para tendencia	0,47	0,10	0,96	0,44
p para tendencia ajustada*	0,53	0,09	0,96	0,45
Ajuste adicional#	0,61	0,11	0,94	0,33
Pescado				
T1: < 83,84	1115 (1043-1187)	268 (246-290)	6,0 (5,1-6,9)	3,4 (2,8-4,0)
T2: 83,84-125,62	1132 (1058-1206)	274 (252-295)	6,4 (5,5-7,3)	3,2 (2,6-3,8)
T3: > 125,62	1049 (979-1120)	248 (230-265)	6,8 (5,9-7,7)	3,1 (2,6-3,7)
p para tendencia	0,98	0,25	0,23	0,57
p para tendencia ajustada*	0,82	0,26	0,19	0,46
Ajuste adicional#	0,86	0,24	0,18	0,49
Frutos secos				
T1: < 3,92	1141 (1063-1219)	287 (264-310)	6,5 (5,5-7,5)	3,3 (2,6-3,9)
T2: 3,92-10,84	1103 (1029-1178)	268 (247-289)	6,2 (5,3-7,1)	3,4 (2,8-3,9)
T3: > 10,84	1058 (993-1123)	238 (221-255)	6,4 (5,6-7,3)	3,1 (2,6-3,7)
p para tendencia	0,10	0,005	0,19	0,49
p para tendencia ajustada*	0,08	0,003	0,28	0,83
Ajuste adicional#	0,08	0,003	0,34	0,75

Las variables relativas a los marcadores de inflamación fueron transformadas logaritmicamente antes del análisis estadístico. Los valores p fueron calculados con el modelo de regresión de mínimos cuadrados usando cada tercil como una variable continua para cada grupo de alimento. p ajustada* por la edad, género, IMC, diabetes y presencia de tabaquismo. No se observaron cambios en los cálculos después de ajustar por el nivel de escolarización.

#Ajuste adicional por el uso de estatinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y aspirina.

Continuación tabla 6.1.3.

Consumo de alimento (g/d)	VCAM-1 (ng/ml)	ICAM-1 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)	PCR (mg/l)
Carne				
T1: < 130,65	1137 (1064-1210)	268 (248-288)	6,5 (5,7-7,4)	3,3 (2,7-3,9)
T2: 130,65-174,75	1070 (1002-1138)	261 (240-282)	4,7 (5,0-6,5)	3,1 (2,6-3,6)
T3: > 174,75	1085 (1008-1161)	259 (239-279)	7,0 (5,9-8,1)	3,4 (2,7-4,0)
p para tendencia	0,47	0,29	0,46	0,42
p para tendencia ajustada*	0,59	0,19	0,68	0,43
Ajuste adicional#	0,56	0,20	0,74	0,44
Aceite de oliva virgen				
T1: < 2,03	1138 (1063-1212)	278 (256-300)	6,7 (5,7-7,6)	3,8 (3,1-4,5)
T2: 2,03-26,29	1163 (1090-1236)	257 (238-276)	5,8 (5,0-6,7)	3,0 (2,5-3,5)
T3: > 26,29	997 (931-1063)	254 (234-273)	6,7 (5,8-7,6)	3,0 (2,5-3,5)
p para tendencia	0,01	0,46	0,19	0,80
p para tendencia ajustada*	0,01	0,51	0,17	0,50
Ajuste adicional#	0,02	0,51	0,18	0,47
Aceite de oliva				
T1: < 3,39	1024 (959-1090)	252 (232-272)	7,1 (6,1-8,0)	2,9 (2,4-3,3)
T2: 3,39-26,35	1163 (1089-1238)	271 (252-290)	5,9 (5,1-6,7)	3,4 (2,8-4,0)
T3: > 26,35	1102 (1028-1176)	265 (242-288)	6,3 (5,4-7,2)	3,5 (2,9-4,2)
p para tendencia	0,18	0,59	0,06	0,34
p para tendencia ajustada*	0,24	0,39	0,05	0,37
Ajuste adicional#	0,25	0,39	0,05	0,38
Productos lácteos				
T1: < 282,19	1085 (1027-1154)	275 (254-297)	6,3 (5,4-7,3)	3,4 (2,7-4,0)
T2: 282,19-527,47	1056 (980-1131)	255 (235-274)	6,5 (5,6-7,3)	3,5 (2,9-4,1)
T3: > 527,47	1160 (1088-1232)	258 (238-278)	6,4 (5,5-7,3)	2,8 (2,3-3,4)
p para tendencia	0,37	0,11	0,77	0,09
p para tendencia ajustada*	0,45	0,04	0,72	0,008
Ajuste adicional#	0,42	0,04	0,86	0,005
Alcohol				
T1: < 0,01	1160 (1085-1234)	279 (255-302)	6,2 (5,4-7,1)	2,8 (2,4-3,2)
T2: 0,01-10,23	1084 (1011-1156)	248 (230-266)	6,8 (5,8-7,8)	4,0 (3,3-4,7)
T3: > 10,23	1052 (983-1122)	262 (243-281)	6,2 (5,3-7,0)	3,0 (2,4-3,5)
p para tendencia	0,13	0,40	0,71	0,05
p para tendencia ajustada*	0,24	0,14	0,71	0,42
Ajuste adicional#	0,23	0,14	0,79	0,49

Las variables relativas a los marcadores de inflamación fueron transformadas logaritmicamente antes del análisis estadístico. Los valores p fueron calculados con el modelo de regresión de mínimos cuadrados usando cada tercil como una variable continua para cada grupo de alimento. p ajustada* por la edad, género, IMC, diabetes y presencia de tabaquismo. No se observaron cambios en los cálculos después de ajustar por el nivel de escolarización.

#Ajuste adicional por el uso de estatinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y aspirina.

6.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 2).

6.2.1. Características de los participantes. Los sujetos elegibles para este estudio fueron 536 participantes no diabéticos reclutados de forma consecutiva hasta agosto del 2006 en los nodos 5 y 7 de PREDIMED. De esta población, 424 participantes completaron el seguimiento de 1 año en el estudio y los 112 participantes restantes no realizaron la visita anual por diversos motivos (11 muertes, 4 AVC (accidente vascular cerebral), 1 IAM (infarto agudo de miocardio), 94 no pudieron asistir a la visita por diversas causas, 1 abandono, 1 leucocitos $>20,000/\text{mm}^3$). Así para este estudio, de los 424 sujetos con visita anual, se seleccionó una muestra al azar compuesta de 252 individuos que tenían cuestionario de seguimiento y alimentación, así como suficiente muestra biológica para las determinaciones bioquímicas (figura 6.2.1.).

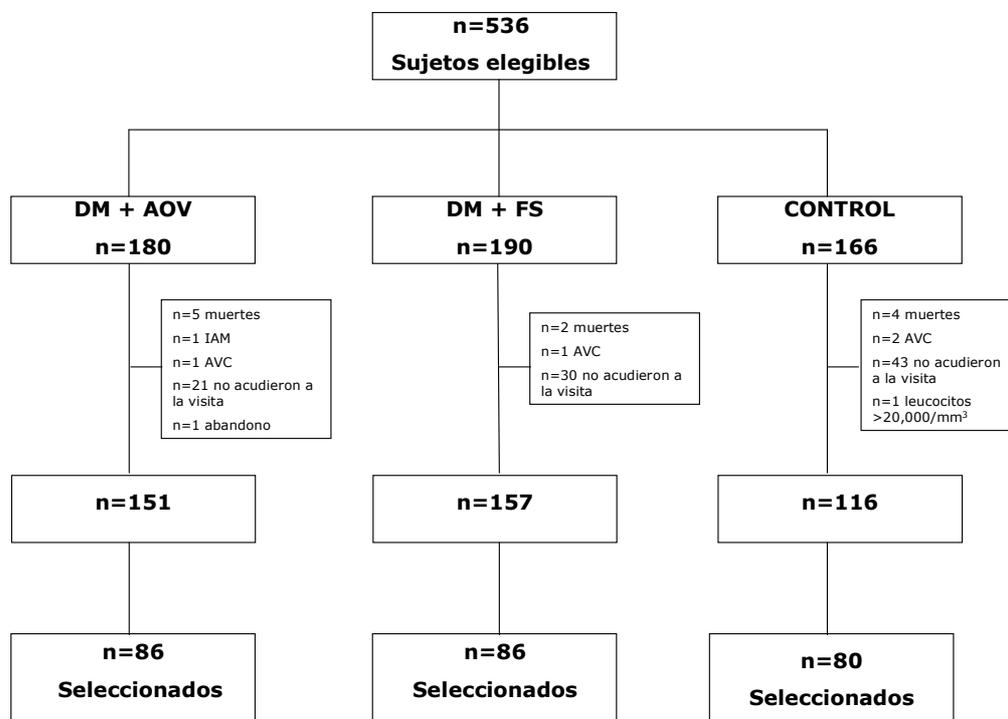


Figura 6.2.1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

En la tabla 6.2.1. se resumen las características de los 252 participantes (104 hombres y 148 mujeres) incluidos en el presente análisis. Todos los sujetos de la muestra presentaron tres o más factores de riesgo cardiovascular en el momento de entrar al estudio. Del total de la población, 90,2%, 91,7% y 81,4% presentaban sobrepeso u obesidad, hipertensión, o dislipemia, respectivamente. La prevalencia de tabaquismo fue del 19,5%, y el 23,3% de la muestra presentaba antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio.

Tabla 6.2.1. Características generales de los sujetos al inicio del estudio.

^a Variable	DM + AOV (n=86)	DM + FS (n=86)	CONTROL (n=80)	p
Edad (años)	67,4 ± 6,2	65,9 ± 6,1	66,6 ± 6,2	0,30
Mujeres, % (n)	20,6 (52)	17,1 (43)	21,0 (53)	0,09
IMC (kg/m²)	29,3 ± 2,9	29,1 ± 3,3	29,5 ± 3,3	0,75
Perímetro de la cintura (cm)	100,3 ± 8,7	99,8 ± 9,1	101,13 ± 9,9	0,67
Peso (kg)	74,1 ± 10,3	75,0 ± 11,3	74,9 ± 11,1	0,86
Sobrepeso u obesidad, % (n)	32,6 (82)	29,0 (73)	28,6 (73)	0,18
Dislipemia, % (n)	28,6 (72)	27,8 (70)	25,0 (63)	0,71
Hipertensión, % (n)	31,3 (79)	30,6 (77)	29,8 (75)	0,61
Tabaquismo, % (n)	5,2 (13)	8,7 (22)	5,6 (14)	0,08
Historia familiar de ECV, % (n)	7,9 (20)	9,1 (23)	6,3 (16)	0,55
AF última semana Kcal/día	260,7 ± 196,5	230,7 ± 166,9	244,3 ± 195,2	0,58
MEDICACIÓN				
Antihipertensivos, % (n)	27,0 (68)	26,6 (67)	25,0 (63)	0,98
Estatinas, % (n)	13,5 (34)	10,7 (27)	11,9 (30)	0,51
Fibratos, % (n)	1,6 (4)	1,6 (4)	0,4 (1)	0,40
Aspirina, % (n)	3,6 (9)	4,8 (12)	4,8 (12)	0,65
AINES, % (n)	1,2 (3)	2,0 (5)	0,4 (1)	0,28

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos), AF (actividad física), AINES (antiinflamatorios no esteroideos); ^aDatos expresados en medias ± DE; valor p del test chi² de Pearson para variables cualitativas o de la ANOVA para variables cuantitativas.

La actividad física en tiempo libre fue similar en los 3 grupos de intervención. Esta actividad física expresada en Kcal/día corresponde a pacientes mayoritariamente sedentarios y actividad física ligera.

Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de intervención en cuanto a la edad, sexo, adiposidad, factores de riesgo cardiovascular o la toma de antihipertensivos, estatinas, fibratos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Tabla 6.2.2. Cambios en la ingesta de energía y nutrientes durante la intervención.

Variable ^a	DM +AOV (n=86)	p ^b	DM + FS (n=86)	p ^b	Control (n=80)	p ^b	p ^c
Energía, Kcal							
Inicial	2427 ± 698,4	0,125	2471 ± 641,0	0,003	2400 ± 681,0	0,556	0,79
1 año	2511 ± 632,2		2660 ± 598,4		2440 ± 622,7		
Diferencia	84 ± 503,5		189 ± 576,2		40 ± 607,3		0,21
Energía total de proteínas, %							
Inicial	15,9 ± 2,4	0,224	16,1 ± 2,5	0,296	16,3 ± 2,4	0,970	0,64
1 año	16,2 ± 2,6		15,7 ± 2,1		16,2 ± 2,9		
Diferencia	0,3 ± 2,5		-0,4 ± 2,3		-0,1 ± 3,12		0,33
Energía total de hidratos de carbono, %							
Inicial	44,1 ± 6,7	0,017	40,8 ± 7,1	<0,001	41,7 ± 7,3	0,413	0,7
1 año	42,0 ± 5,5		37,3 ± 6,3		42,4 ± 6,6		
Diferencia	-2,1 ± 7,9		-3,5 ± 7,3		0,7 ± 7,3		0,002 ^{df}
Fibra, g/d							
Inicial	26,6 ± 8,3	0,001	25,1 ± 8,5	<0,001	24,8 ± 8,1	0,042	0,40
1 año	29,6 ± 8,1		28,8 ± 8,49		26,5 ± 7,2		
Diferencia	3,0 ± 8,3		3,7 ± 9,5		1,7 ± 7,1		0,26
Energía total de grasas, %							
Inicial	37,3 ± 5,8	0,034	39,1 ± 6,6	<0,001	39,0 ± 6,4	0,715	0,10
1 año	39,1 ± 5,6		43,4 ± 5,9		38,7 ± 6,7		
Diferencia	1,8 ± 7,9		4,3 ± 8,1		-0,3 ± 6,8		0,001 ^f
AG Saturados, %							
Inicial	9,8 ± 2,2	0,338	10,2 ± 2,0	0,300	10,3 ± 2,6	0,053	0,35
1 año	9,5 ± 1,8		9,9 ± 1,8		9,7 ± 2,2		
Diferencia	-0,3 ± 2,2		-0,3 ± 2,4		-0,6 ± 2,6		0,58
AG Monoinsaturados, %							
Inicial	18,5 ± 3,7	0,024	19,5 ± 4,6	0,006	19,3 ± 4,2	0,981	0,25
1 año	19,9 ± 3,9		21,0 ± 3,6		19,3 ± 4,1		
Diferencia	1,4 ± 5,6		1,5 ± 4,9		0 ± 4,4		0,10
AG Poliinsaturados, %							
Inicial	5,9 ± 1,9	*0,086	6,3 ± 1,8	<0,001	6,2 ± 1,4	0,470	0,30
1 año	6,2 ± 1,4		9,2 ± 2,2		6,1 ± 1,8		
Diferencia	0,3 ± 1,9		2,9 ± 2,7		-0,1 ± 2,1		*<0,001 ^{ef}
AG α-linolénico, g/día							
Inicial	1,4 ± 0,6	0,077	1,5 ± 0,7	<0,001	1,4 ± 0,6	0,585	0,21
1 año	1,5 ± 0,7		2,7 ± 0,7		1,4 ± 0,6		
Diferencia	0,1 ± 0,7		1,2 ± 0,9		0 ± 0,8		<0,001 ^{ef}
AG Omega 3-marino, g/día							
Inicial	0,8 ± 0,5	0,008	0,8 ± 0,4	0,001	0,8 ± 0,4	0,125	0,59
1 año	1,0 ± 0,5		1,0 ± 0,4		0,8 ± 0,4		
Diferencia	0,2 ± 0,5		0,2 ± 0,5		0 ± 0,3		0,16

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); ^aDatos expresados en medias ± DE; ^bp, diferencia entre valor inicial y al año en el mismo grupo de intervención mediante test t-student o *test de Mann-Whitney; ^cp, diferencias entre valores iniciales o de los cambios entre los grupos de intervención por ANOVA o *test de Kruskal-Wallis; p<0,05 para diferencias significativas de los cambios entre ^aAOV vs CONTROL, ^eAOV vs FS o ^fFS vs CONTROL.

6.2.2. Cambios en la ingesta de energía y nutrientes durante la intervención. En la tabla 6.2.2. se resume el total de ingesta de energía diaria y la distribución energética de macronutrientes en los diferentes grupos de intervención al inicio y después de un año de seguimiento. Al inicio no se observaron diferencias significativas en la ingesta de energía y de nutrientes entre los diferentes grupos de intervención. En los tres grupos, el patrón

alimentario estuvo caracterizado por la ingesta de un alto porcentaje de energía en forma de grasa (grupo DM+AOV 37,30%, grupo DM+FS 39,13% y grupo Control 39,04%), especialmente en forma de monoinsaturados, lo cual puede ser atribuido a la costumbre de consumir aceite de oliva y frutos secos en esta población. Aproximadamente el 16% de calorías fue ingerido en forma de proteínas y el resto en forma de hidratos de carbono.

Tras un año de intervención, el grupo DM+AOV mostró un incremento significativo del consumo total de energía en forma de grasa ($p=0,03$), explicado probablemente por el incremento de la ingesta de AGMI ($p=0,02$). También incrementó el consumo de fibra ($p=0,001$) y AG Omega-3 de origen marino ($p=0,008$). En este mismo grupo se observó disminución en la ingesta de hidratos de carbono ($p=0,017$). En el grupo de DM+FS se observaron incrementos significativos en la ingesta total de grasa ($p<0,001$), de AGMI ($p=0,006$) y principalmente de AGPI ($p<0,001$) y de ácido α -linolénico ($p<0,001$). Los incrementos de AGMI y AGPI observados en el grupo DM+FS fueron significativos respecto al grupo de DM+AOV y al grupo Control ($p<0,001$). Los participantes del grupo DM+FS también incrementaron el consumo de fibra vegetal y los AG omega-3 de origen marino ($p<0,001$ y $p=0,001$ respectivamente). Estos cambios también estuvieron acompañados por un descenso en la ingesta de hidratos de carbono ($p<0,001$). En el grupo Control solamente se observó aumento significativo de la ingesta de fibra ($p=0,04$).

6.2.3. Cambios en los parámetros antropométricos, la actividad física y el uso de medicación durante la intervención. Después de 1 año de intervención no se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los cambios ocurridos en los parámetros de adiposidad como el peso, IMC o perímetro de la cintura (tabla 6.2.3.). Tampoco observamos diferencias significativas en la toma de antihipertensivos, estatinas, fibratos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o actividad física diaria realizada por los voluntarios.

6.2.4. Cambios en la ingesta de alimentos y adherencia a la dieta mediterránea durante la intervención. En la tabla 6.2.4. se muestra el consumo de alimentos y la

adherencia a la DM valorados al inicio y después de 1 año de intervención. Al inicio del estudio, no se observaron diferencias significativas en el consumo de alimentos entre los diferentes grupos de intervención. La dieta de los participantes del presente estudio mostró características típicas propias del patrón dietético mediterráneo como por ejemplo una elevada ingesta de aceite de oliva (37 ± 15 g/d), verduras (2,15 raciones al día), frutas (2,7 raciones al día), pescado (0,87 raciones al día) y legumbres (1,19 raciones al día), y moderada en bebidas alcohólicas (10 ± 11 g/día). El consumo basal de frutos secos en esta población fue relativamente reducido ($12,3 \pm 12$ g/día). Los 3 grupos al inicio del estudio, presentaron un grado de adherencia a la DM similar de acuerdo a la escala de 14 puntos (grupo DM+AOV $8,4 \pm 1,8$, grupo DM+FS $8,34 \pm 2,03$, grupo Control $8,06 \pm 1,74$).

Al año de intervención los dos grupos de intervención con dieta Mediterránea mostraron incrementos significativos en el consumo de los alimentos suministrados, AOV ($p < 0,001$) y FS ($p < 0,001$). Respecto al resto de los alimentos en el grupo de DM+AOV se observó una disminución significativa del aceite de oliva refinado ($p < 0,001$) y un aumento significativo en el consumo de verduras ($p < 0,001$), legumbres ($p = 0,001$), frutas ($p = 0,006$), pescado y/o marisco ($p = 0,013$), así como en el grado de adherencia a la DM ($p < 0,001$).

Tabla 6.2.3. Cambios en los parámetros antropométricos, la actividad física y el uso de medicación durante la intervención.

^a Variable	DM + AOV (n=86)	DM + FS (n=86)	CONTROL (n=80)	p
IMC (kg/m²)				
Inicial	29,3 ± 2,9	29,1 ± 3,3	29,5 ± 3,3	0,75
1 año	29,3 ± 3,0	29,3 ± 3,4	29,4 ± 3,5	
Diferencia	0,04 ± 1,4	0,1 ± 1,1	-0,05 ± 1,7	0,76
Perímetro de la cintura (cm)				
Inicial	100,3 ± 8,6	99,8 ± 9,1	101,1 ± 9,9	0,67
1 año	98,8 ± 8,9	97,8 ± 10,1	99,2 ± 11,2	
Diferencia	-1,5 ± 5,1	-2,1 ± 5,8	-1,8 ± 6,1	0,82
Peso (kg)				
Inicial	74,1 ± 10,3	75,0 ± 11,3	74,9 ± 11,1	0,86
1 año	74,1 ± 10,5	75,2 ± 11,8	74,7 ± 11,8	
Diferencia	-0,09 ± 3,3	0,2 ± 2,6	-0,20 ± 4,3	0,67
Actividad física última semana (Kcal/día)				
Inicial	260,7 ± 196,5	230,7 ± 166,9	244,3 ± 195,2	0,58
1 año	279,8 ± 202,8	220,1 ± 189,2	220,9 ± 191,6	
Diferencia	19,1 ± 200,2	-9,9 ± 196,9	-13,0 ± 217,5	0,55

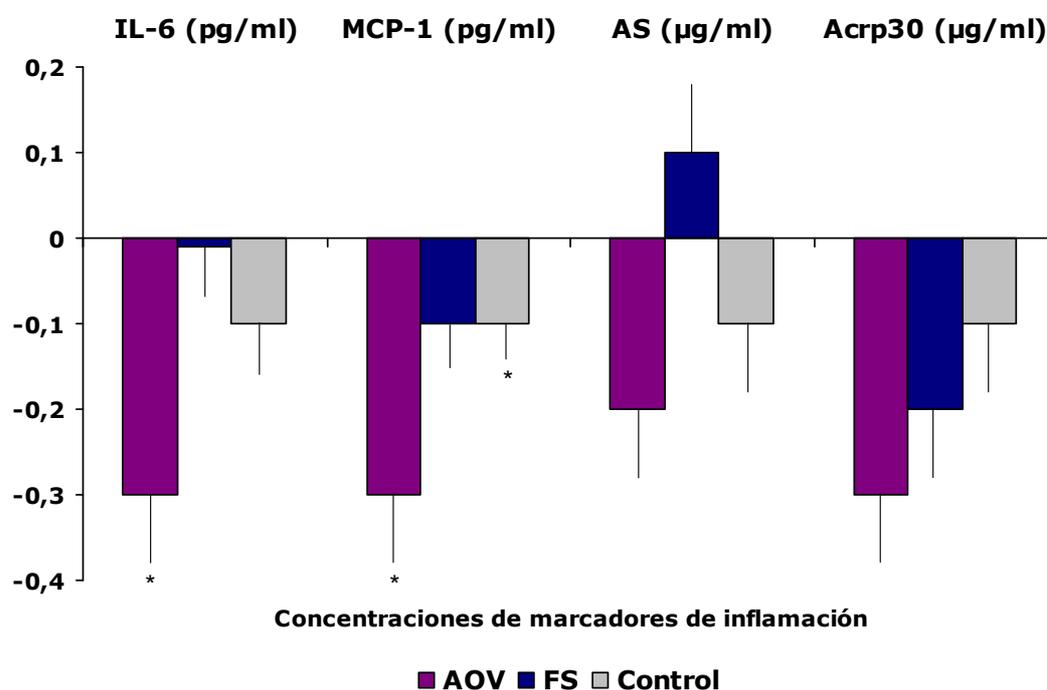
DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); ^aDatos expresados en medias ± DE; valor p, diferencias entre valores iniciales o de los cambios entre los grupos de intervención por ANOVA.

Tabla 6.2.4. Consumo de alimentos y adherencia a la dieta Mediterránea al inicio y al año de intervención

Variable ^a	DM +AOV (n=86)	p ^b	DM + FS (n=86)	p ^b	Control (n=80)	p ^b	p ^c
AOV (g/d)							
Inicial	28,1 ± 23,0	<0,001	27,2 ± 21,2	0,37	28,0 ± 22,6	0,15	0,96
1 año	48,3 ± 16,6		29,3 ± 24,1		32,2 ± 24,5		
Diferencia	20,2 ± 29,4		2,1 ± 20,8		4,2 ± 25,9		<0,001 ^{de}
AOR (g/d)							
Inicial	10,4 ± 15,2	*<0,001	11,3 ± 16,2	*0,06	10,7 ± 14,3	*0,89	0,92
1 año	0 ± 0,4		14,7 ± 20,2		10,5 ± 16,4		
Diferencia	-10,4 ± 15,2		3,4 ± 17,2		-0,2 ± 13,8		*<0,001 ^{de}
Frutos secos (g/d)							
Inicial	12,5 ± 13,4	*0,11	13,8 ± 14,5	*<0,001	10,8 ± 11,5	*0,38	0,33
1 año	15,6 ± 15,0		50,6 ± 16,8		12,4 ± 13,3		
Diferencia	3,1 ± 16,1		36,8 ± 20,6		1,6 ± 16,7		*<0,001 ^{ef}
Verduras (ración de 125g/d)							
Inicial	2,2 ± 0,9	<0,001	2,2 ± 0,8	0,08	1,9 ± 0,7	0,005	0,07
1 año	2,7 ± 0,9		2,4 ± 0,7		2,2 ± 0,9		
Diferencia	0,5 ± 0,8		0,2 ± 0,9		0,3 ± 0,7		0,02 ^e
Legumbres (ración de 40g/d)							
Inicial	1,1 ± 0,5	0,001	1,2 ± 0,5	0,11	1,1 ± 0,5	0,30	0,81
1 año	1,4 ± 0,6		1,3 ± 0,4		1,2 ± 0,5		
Diferencia	0,3 ± 0,6		0,1 ± 0,6		0,1 ± 0,7		0,211
Frutas (ración de 125g/d)							
Inicial	2,8 ± 1,8	0,006	2,7 ± 1,5	0,05	2,6 ± 1,7	0,002	0,58
1 año	3,4 ± 1,6		3,0 ± 1,5		3,2 ± 1,5		
Diferencia	0,6 ± 1,8		0,3 ± 1,3		0,6 ± 1,6		0,15
Cereales (ración 50g/d)							
Inicial	3,5 ± 2,2	0,11	2,9 ± 1,3	0,37	3,1 ± 1,7	0,48	0,08
1 año	3,1 ± 1,8		3,0 ± 1,7		3,3 ± 2,1		
Diferencia	-0,4 ± 2,0		0,1 ± 1,9		0,2 ± 2,2		0,15
Pescados o mariscos (ración de 125g/d)							
Inicial	0,8 ± 0,4	*0,01	0,9 ± 0,4	*0,15	0,8 ± 0,3	*0,33	0,45
1 año	0,9 ± 0,3		0,9 ± 0,3		0,8 ± 0,3		
Diferencia	0,1 ± 0,4		0 ± 0,4		0 ± 0,2		*0,24
Carnes o productos cárnicos (ración de 150g/d)							
Inicial	0,3 ± 0,2	0,30	0,4 ± 0,2	0,001	0,4 ± 0,2	0,17	0,10
1 año	0,3 ± 0,2		0,3 ± 0,2		0,4 ± 0,2		
Diferencia	0 ± 0,2		-0,1 ± 0,2		0 ± 0,2		0,11
Productos lácteos (ración de 200g/d)							
Inicial	1,7 ± 1,0	0,97	1,5 ± 0,8	0,79	1,7 ± 1,1	0,83	0,42
1 año	1,7 ± 0,9		1,5 ± 0,8		1,6 ± 1,1		
Diferencia	0 ± 0,7		0 ± 0,8		-0,1 ± 0,9		0,97
Alcohol (g/d)							
Inicial	8,5 ± 11,2	0,92	12,2 ± 12,9	0,26	8,9 ± 12,0	0,83	0,09
1 año	9,2 ± 11,7		13,2 ± 14,2		9,3 ± 11,7		
Diferencia	0,7 ± 9,0		1,1 ± 9,5		-0,4 ± 7,3		0,58
Adherencia a la DM							
Inicial	8,4 ± 1,8	<0,001	8,3 ± 2,0	<0,001	8,0 ± 1,7	0,02	0,34
1 año	10,2 ± 1,6		10,1 ± 1,7		8,6 ± 1,6		
Diferencia	1,8 ± 2,1		1,8 ± 2,0		0,6 ± 2,1		<0,001 ^{df}

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); ^aDatos expresados en medias ± DE; ^bp^b, diferencia entre valor inicial y al año en el mismo grupo de intervención mediante test t-student o *test de Mann-Whitney; ^cp^c, diferencias entre valores iniciales o de los cambios entre los grupos de intervención por ANOVA o *test de Kruskal-Wallis; p<0,05 para diferencias significativas de los cambios entre ^dAOV vs CONTROL, ^eAOV vs FS o ^fFS vs CONTROL.

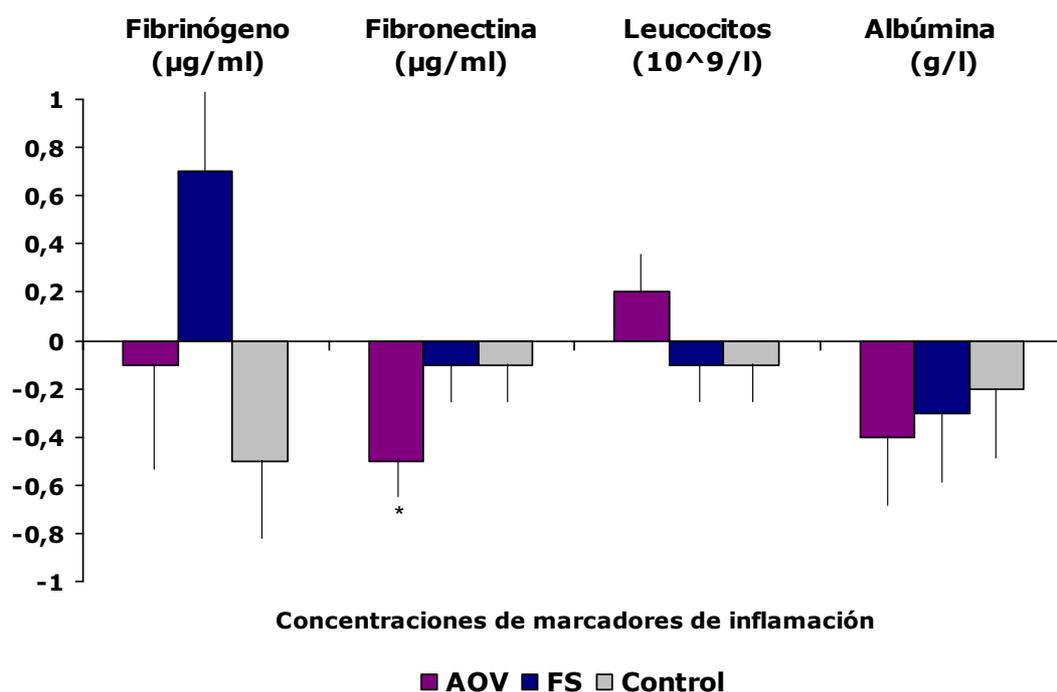
En el grupo de DM+FS disminuyó el consumo de carnes o productos cárnicos ($p=0,001$) y aumentó el grado de adherencia a la DM ($p<0,001$, ver figura 6.2.2.). En este mismo grupo se observó un aumento al límite de la significación en el consumo de verduras y frutas ($p=0,08$, $p=0,05$ respectivamente). Los participantes del grupo Control aumentaron el consumo de verduras ($p=0,005$), frutas ($p=0,002$) y el grado de la adherencia a la DM ($p=0,02$). Con respecto al consumo de cereales, productos lácteos y alcohol no se observaron cambios significativos en ninguno de los grupos de participantes estudiados. Al comparar los cambios en el consumo de alimentos entre los grupos, encontramos aumentos significativos en el consumo de AOV ($p<0,001$) y disminución significativa en el consumo de AOR ($p<0,001$) en el grupo DM+AOV respecto a los otros dos grupos, en el consumo de FS en el grupo DM+FS ($p<0,001$) en comparación con los otros grupos y en la adhesión a la DM en los grupos DM+AOV y DM+FS ($p<0,001$ en ambos grupos) respecto al grupo Control.



Las barras y líneas representan media y error típico respectivamente.

Figura 6.2.2. Cambios en las concentraciones de la IL-6, MCP-1, AS, Acrp30 y la PCR durante la intervención. * $p<0,05$ diferencias significativas entre las concentraciones iniciales y al año de seguimiento de los marcadores de inflamación en el mismo grupo de intervención.

6.2.5. Cambios en los marcadores de inflamación durante la intervención. En la tabla 6.2.5. se muestran las concentraciones de los marcadores periféricos de inflamación analizados en este estudio (IL-6, MCP-1, AS, Acrp30, PCR, fibrinógeno, fibronectina, leucocitos y albúmina) al inicio y al año de intervención. No se observaron diferencias significativas entre grupos al inicio del estudio. Después de un año de intervención, el grupo DM+AOV mostró una disminución significativa de las concentraciones periféricas de IL-6 ($p=0,03$), MCP-1 ($p=0,007$) y fibronectina ($p=0,003$). También se observó una disminución en el AS, fibrinógeno y la albúmina sérica, aunque estos cambios no fueron significativos. Los participantes del grupo DM+FS experimentaron una disminución de las concentraciones de IL-6, MCP-1, fibronectina, número de leucocitos y albúmina sérica, aunque estos cambios no fueron significativos. Los participantes del grupo Control experimentaron una disminución de los niveles periféricos de MCP-1 ($p=0,03$).



Las barras y líneas representan media y error típico respectivamente.

Figura 6.2.3. Cambios en las concentraciones de fibrinógeno, fibronectina, leucocitos y albúmina durante la intervención. * $p<0,05$ diferencias significativas entre las concentraciones iniciales y al año de seguimiento de los marcadores de inflamación en el mismo grupo de intervención.

También disminuyeron las concentraciones de IL-6, AS, fibrinógeno, fibronectina, leucocitos y albúmina, aunque estos cambios no fueron significativos. En los 3 grupos de intervención se observó disminución de las concentraciones periféricas de Acrp30 y un aumento de la PCR. No se observaron diferencias significativas en los cambios de las concentraciones de los diferentes marcadores de la inflamación entre los grupos de intervención. Estos resultados están representados en las figuras 6.2.2. y 6.2.3.

Tabla 6.2.5. Cambios en los marcadores de inflamación durante la intervención.

Variable ^a	DM + AOV (n=86)	p ^b	DM + FS (n=86)	p ^b	Control (n=80)	p ^b	p ^c
IL-6 (pg/ml)							
Inicial	1,3 ± 0,7	0,03	1,2 ± 0,6	0,78	1,2 ± 0,8	0,41	0,57
1 año	1,0 ± 0,8		1,2 ± 0,7		1,1 ± 0,7		
Diferencia	-0,3 ± 0,8		0 ± 0,7		-0,1 ± 0,6		
MCP-1 (pg/ml)							
Inicial	7,1 ± 0,8	0,007	7,0 ± 0,7	0,12	7,0 ± 0,8	0,03	0,85
1 año	6,8 ± 0,7		6,9 ± 0,7		6,9 ± 0,7		
Diferencia	-0,3 ± 0,8		-0,1 ± 0,5		-0,1 ± 0,5		
AS (µg/ml)							
Inicial	2,6 ± 1,2	0,09	2,4 ± 1,1	0,36	2,6 ± 1,2	0,18	0,64
1 año	2,4 ± 1,3		2,5 ± 1,2		2,5 ± 1,1		
Diferencia	-0,2 ± 1,1		0,1 ± 1,1		-0,1 ± 1,1		
Acrp30 (µg/ml)							
Inicial	2,3 ± 1,0	0,05	2,2 ± 1,0	0,06	2,1 ± 1,0	0,44	0,42
1 año	2,0 ± 0,8		2,0 ± 0,9		2,0 ± 0,9		
Diferencia	-0,3 ± 1,1		-0,2 ± 0,9		-0,1 ± 0,9		
PCR (µg/ml)							
Inicial	1,0 ± 1,0	<0,001	1,0 ± 1,0	0,03	1,0 ± 1,2	0,10	0,44
1 año	1,5 ± 1,1		1,3 ± 1,0		1,2 ± 1,1		
Diferencia	0,5 ± 1,0		0,3 ± 0,9		0,2 ± 0,9		
Fibrinógeno (µg/ml)							
Inicial	3,6 ± 3,0	0,92	2,9 ± 2,5	0,35	3,1 ± 2,5	0,34	0,64
1 año	3,5 ± 1,6		3,6 ± 3,0		2,6 ± 1,4		
Diferencia	-0,1 ± 2,3		0,7 ± 3,8		-0,5 ± 2,7		
Fibronectina (µg/ml)							
Inicial	6,2 ± 1,5	0,003	6,0 ± 1,3	0,14	6,0 ± 1,2	0,44	0,60
1 año	5,7 ± 1,2		5,9 ± 1,2		5,9 ± 1,4		
Diferencia	-0,5 ± 1,2		-0,1 ± 0,6		-0,1 ± 0,8		
Leucocitos (10⁹/l)							
Inicial	6,5 ± 1,5	0,42	6,5 ± 1,6	0,50	6,6 ± 1,5	0,35	0,96
1 año	6,7 ± 1,5		6,4 ± 1,6		6,5 ± 1,8		
Diferencia	0,2 ± 1,0		-0,1 ± 0,9		-0,1 ± 1,0		
Albúmina (g/l)							
Inicial	44,7 ± 2,4	0,07	44,7 ± 2,3	0,35	44,4 ± 3,6	0,12	0,86
1 año	44,3 ± 2,1		44,4 ± 2,0		44,2 ± 2,7		
Diferencia	-0,4 ± 2,1		-0,3 ± 2,3		-0,2 ± 3,6		

Las variables correspondientes a las concentraciones de los marcadores de inflamación IL-6, MCP-1, AS, Acrp30, PCR y fibronectina fueron transformadas a su logaritmo natural antes del análisis estadístico. DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); ^aDatos expresados en medias ± DE; p^b, diferencia entre valor inicial y al año en el mismo grupo de intervención mediante test t-student; p^c, diferencias entre valores iniciales o de los cambios entre los grupos de intervención por ANOVA. p<0,05 para diferencias significativas de los cambios.

6.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 3).

6.3.1. Características de los participantes. Los sujetos elegibles para este estudio fueron 279 participantes no diabéticos reclutados en el nodo de Reus desde el mes de abril del 2004 hasta agosto del 2006. De esta población, 195 participantes los cuales tuvieron la visita de seguimiento anual completa (cuestionario de seguimiento, cuestionarios de evaluación de la alimentación y PTOG completa) fueron elegidos para este análisis. Los 84 sujetos restantes (21 del grupo DM+AOV, 26 del grupo DM+FS y 37 del grupo Control) fueron excluidos de este estudio por diversas razones (5 muertes, 2 AVC, 15 no acudieron a la visita de seguimiento, 40 no completaron la PTOG en la visita anual, en la mayoría de casos por haber presentado nauseas, vómitos, mareo o malestar tras la toma de glucosa en el test basal de tolerancia y 22 fueron diagnosticados como diabéticos tras la prueba de tolerancia oral a la glucosa) (figura 6.3.1.).

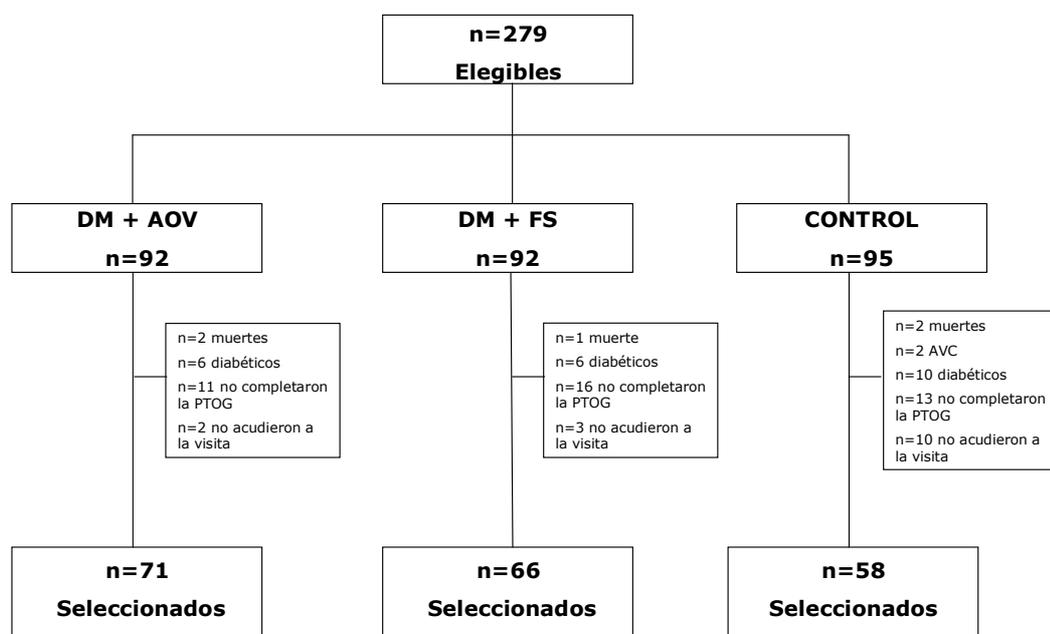


Figura 6.3.1. Diagrama de flujo de selección de pacientes

En la tabla 6.3.1. se resumen las características de los 195 participantes (81 hombres y 114 mujeres). Todos los sujetos de la muestra presentaron 3 o más factores de riesgo cardiovascular en el momento de entrar al estudio. Los factores de riesgo más prevalentes fueron sobrepeso u obesidad, hipertensión y dislipemia (93,7%, 91,8% y 77,4% respectivamente). El 16,4% de los individuos eran fumadores activos y el 19,5% presentaba antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. La actividad física en tiempo libre fue similar en los 3 grupos de intervención correspondiendo a voluntarios mayoritariamente sedentarios y de actividad física ligera.

Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de intervención en cuanto a la edad, sexo, adiposidad, factores de riesgo cardiovascular o la toma de antihipertensivos, estatinas, fibratos, aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Tabla 6.3.1. Características generales de la población.

Variable ^a	DM + AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	CONTROL (n=58)	p
Edad (años)	67,2 ± 6,5	66,1 ± 5,9	67,2 ± 5,8	0,45
Mujeres, % (n)	21,5 (42)	17,9 (35)	19,0 (37)	0,47
IMC (kg/m²)	29,0 ± 2,9	29,4 ± 3,4	30,0 ± 3,2	0,20
Perímetro de la cintura (cm)	99,4 ± 9,0	99,4 ± 9,0	102,8 ± 9,2	0,06
Peso (kg)	73,7 ± 10,6	75,0 ± 10,7	76,5 ± 10,4	0,33
Sobrepeso u obesidad, % (n)	33,8 (66)	31,7 (62)	28,2 (55)	0,61
Dislipemia, % (n)	29,7 (58)	27,2 (53)	20,5 (40)	0,18
Hipertensión, % (n)	33,8 (66)	30,3 (59)	27,7 (54)	0,68
Tabaquismo, % (n)	4,6 (9)	7,2 (14)	4,6 (9)	0,09
Historia familiar de ECV, % (n)	8,2 (16)	6,2 (12)	5,1 (10)	0,64
AF última semana (Kcal/día)	249,6 ± 211,6	258,0 ± 202,1	216,1 ± 174,5	0,47
MEDICACIÓN				
Antihipertensivos, % (n)	28,7 (5,6)	26,2 (51)	23,6 (46)	0,95
Estatinas, % (n)	10,7 (17)	11,3 (18)	10,7 (17)	0,97
Fibratos, % (n)	0 (0)	1,5 (3)	0 (0)	0,06
Aspirina, % (n)	6,2 (12)	7,2 (14)	5,6 (11)	0,81
AINES, % (n)	1,3 (2)	1,9 (3)	0,6 (1)	0,66

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos), AF (actividad física), AINES (antiinflamatorios no esteroideos); ^aDatos expresados en medias ± DE; valor p del test chi² de Pearson para variables cualitativas o de la ANOVA para variables cuantitativas.

6.3.2. Efecto de la dieta Mediterránea sobre el metabolismo de la glucosa en sujetos no diabéticos (Estudio 3a).

6.3.2.1. Cambios en el metabolismo de la glucosa durante la intervención. En la tabla 6.3.2 se muestran las concentraciones de glucosa basal y a las 2 horas de la toma de 75 g de glucosa administrada via oral (sobrecarga de glucosa). No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de la glucosa basal y glucosa a las 2 horas en los participantes de los diferentes grupos de intervención al inicio del estudio. Después de un año de intervención, los sujetos del grupo de DM+AOV mostraron una disminución tanto de la glucemia en ayunas como de glucemia postsobrecarga de glucosa aunque solo en el caso de la glucemia en ayunas la diferencia fue significativa ($p=0,009$). En los participantes de los grupos DM+FS no se observaron cambios significativos en estos parámetros. En el caso de los participantes del grupo Control se observó aumento significativo en la glucemia postcarga ($p<0,001$). También observamos cambios significativos en las diferencias calculadas en las concentraciones de glucosa en ayunas entre los participantes del grupo DM+AOV, respecto a los otros grupos de intervención ($p=0,008$). Además, los cambios observados en las concentraciones de la glucosa a las 2 horas también fueron significativos entre los participantes de los grupos de intervención con dieta Mediterránea (DM+AOV, DM+FS) respecto al grupo Control ($p=0,003$).

Tabla 6.3.2. Cambios del metabolismo de la glucosa durante la intervención.

Variable ^a	DM +AOV (n=71)	p ^b	DM + FS (n=66)	p ^b	Control (n=58)	p ^b	p ^c
Glucemia en ayunas (mg/dl)							
Inicial	92,9 ± 10,8	0,009	91,5 ± 11,1	0,13	91,9 ± 11,0	0,17	0,76
1 año	90,5 ± 10,3		93,2 ± 12,9		93,7 ± 12,9		
Diferencia	-2,3 ± 7,5		1,6 ± 9,0		1,7 ± 9,7		0,008 ^{de}
Glucemia 2hrs tras una sobrecarga de glucosa (mg/dl)							
Inicial	116,7 ± 36,7	0,79	117,9 ± 38,3	0,60	121,8 ± 39,7	<0,001	0,78
1 año	115,1 ± 45,7		120,9 ± 45,6		149,0 ± 53,8		
Diferencia	-1,5 ± 50,0		3,0 ± 47,4		27,2 ± 49,5		0,003 ^{de}

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); ^aDatos expresados en medias ± DE; ^bp^b, diferencia entre valor inicial y al año en el mismo grupo de intervención mediante test t-student; ^cp^c, diferencias entre valores iniciales o de los cambios entre los grupos de intervención por ANOVA; $p<0,05$ para diferencias significativas de los cambios entre ^dAOV vs CONTROL, ^eAOV vs FS o ^fFS vs CONTROL. Sobrecarga de glucosa oral de 75g.

6.3.2.2. Cambios en la prevalencia de prediabetes y diabetes durante la intervención. En la tabla 6.3.3. se resume la prevalencia de diagnóstico de prediabetes y diabetes de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud al inicio del estudio y tras un año de intervención. Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en la distribución de participantes entre los grupos de intervención con diagnóstico de normalidad (sin alteración de la glucosa), prediabetes y diabetes. Después de un año de intervención se observó que las diferencias en la distribución de sujetos considerados normales, prediabéticos y diabéticos entre los grupos de intervención fue significativa ($p=0,004$), principalmente la distribución observada entre el grupo DM+AOV y el grupo Control (ver figura 6.3.2.).

Tabla 6.3.3. Cambios en la prevalencia de prediabetes y diabetes durante la intervención.

Diagnóstico al inicio	DM +AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	Control (n=58)	p
Normal, % (n)	22,6 (44)	21,5 (42)	16,4 (32)	0,59
Prediabetes, % (n)	13,8 (27)	12,3 (24)	13,3 (26)	
Diabetes, % (n)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	

Diagnóstico al año de intervención	DM +AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	Control (n=58)	p
Normal, % (n)	27,2 (53)	20,5 (40)	12,8 (25)	0,004 ^a
Prediabetes, % (n)	6,7 (13)	10,3 (20)	10,3 (20)	
Diabetes, % (n)	2,6 (5)	3,1 (6)	6,7 (13)	

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); valor p del test χ^2 de Pearson; $p<0,05$ para diferencias significativas en la distribución de sujetos entre ^aAOV vs CONTROL, ^bAOV vs FS, ^cFS vs CONTROL.

Tras un año de intervención la prevalencia de alteración del metabolismo de hidratos de carbono (prediabetes y diabetes) fue inferior en el grupo DM+AOV respecto al grupo Control. Este grupo mostró un 27,2% de sujetos normoglicémicos, 6,7% prediabéticos y 2,6% diabéticos, mientras que el grupo Control mostró 12,5% de sujetos normoglicémicos, 10,3% prediabéticos y 6,7% diabéticos siendo estas diferencias significativas ($p=0,004$). Al contrastar el grupo DM+FS con los otros grupos de intervención no se observaron diferencias significativas.

6.3.2.3. Cambios en el diagnóstico de casos glucemia alterada (prediabetes o diabetes) durante la intervención. En la tabla 6.3.4. se resume la evolución al año de

intervención del diagnóstico inicial de casos con y sin glucemia alterada (agrupados como prediabetes o diabetes). La distribución de los casos entre los grupos de intervención de las diversas posibilidades de cambio fue estadísticamente significativa ($p=0,02$). El 46,6% de los sujetos diagnosticados como normales se mantuvieron con el mismo diagnóstico después de un año de intervención, de igual forma un 25,7% de sujetos diagnosticados con glucosa alterada mantuvieron esta condición después del mismo periodo de intervención. Un 13,9% de los sujetos diagnosticados como normales al inicio del estudio cambió al diagnóstico a glucosa alterada al año de intervención. En contraste, un 13,9% de sujetos con diagnóstico inicial de glucosa alterada cambió su diagnóstico a normal después de un año de intervención.

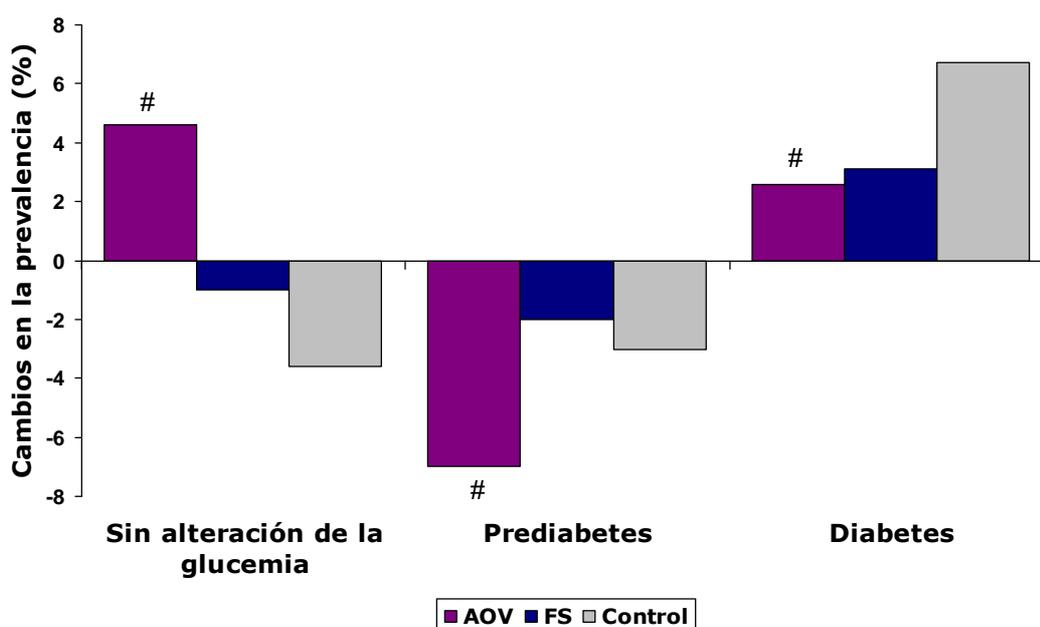


Figura 6.3.2. Cambios en la prevalencia de prediabetes y diabetes durante la intervención. # $p < 0,05$ diferencias significativas de los cambios respecto al grupo Control.

Al contrastar entre grupos de intervención, observamos que las diferencias en la distribución de casos entre las diversas posibilidades de cambio en el grupo de DM+AOV en comparación con el grupo Control fue estadísticamente significativa ($p=0,002$). La proporción de casos observados en el grupo de DM+FS no fue significativo al compararlo con los otros grupos de intervención.

Tabla 6.3.4. Cambios en el diagnóstico de casos de glucemia alterada (prediabetes o diabetes) durante la intervención.

Diagnóstico Inicial	Diagnóstico Final	DM +AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	Control (n=58)	P
Normal	Normal	20,5 (40)	16,4 (32)	9,7 (19)	0,02 ^a
Normal	Alterada	2,1 (4)	5,1 (10)	6,7 (13)	
Alterada	Normal	6,7 (13)	4,1 (8)	3,1 (6)	
Alterada	Alterada	7,2 (14)	8,2 (16)	10,3 (20)	

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); Datos expresados en % (n); valor p del test chi² de Pearson; p<0,05 para diferencias significativas en la distribución de sujetos entre ^aAOV vs CONTROL, ^bAOV vs FS o ^cFS vs CONTROL.

6.3.2.4. Cambios en la incidencia y remisión de casos de glucemia alterada

(prediabetes o diabetes) durante la intervención. Los cambios al año de intervención descritos en el apartado anterior se explican por los cambios en la incidencia y remisión de casos de glucemia alterada (prediabetes o diabetes). En la tabla 6.3.5. se resumen los porcentajes de remisión e incidencia de casos de glucemia alterada en función del grupo de intervención después de un año de intervención. Las diferencias en la distribución de casos de remisión de glucemia alterada entre los tres grupos de intervención no fue significativa. Sin embargo, se observó diferencia casi significativa (p=0,05) al comparar el porcentaje de remisión de casos de glucemia alterada de los participantes del grupo de DM+AOV (16,9%) y el porcentaje de remisión de los participantes del grupo Control (7,8%).

Tabla 6.3.5. Incidencia y remisión de casos de glucemia alterada (prediabetes o diabetes) al año de intervención.

	DM +AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	Control (n=58)	p
Remisión, % (n)	16,9 (13)	10,4 (8)	7,8 (6)	0,15
Incidencia, % (n)	3,4 (4)	8,5 (10)	11,0 (13)	0,005 ^a
Tasa				
Remisión/incidencia	4,9	1,2	1,4	

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); Datos expresados en % (n); p del test chi² de Pearson; p<0,05 para diferencias significativas de la distribución de casos entre ^aAOV vs CONTROL, ^bAOV vs FS, ^cFS vs CONTROL (ajustada por sexo y cambios en el peso). % remisión = % de participantes que tenían prediabetes al inicio del estudio pero no al año de intervención; % de incidencia = % de participantes que no tenían prediabetes o diabetes al inicio del estudio y desarrollaron alguna de estas alteraciones de la glucosa durante la intervención. Tasa remisión/incidencia= % de casos remisión/ % de casos de incidencia.

La distribución de casos de incidencia de glucemia alterada fue significativamente diferente entre los grupos de intervención (p=0,005). El menor porcentaje de incidencia se observó en

los sujetos del grupo DM+AOV (3,4%). Esta prevalencia fue significativamente menor ($p=0,001$) en comparación con la incidencia observada en los sujetos del grupo Control (11%). No se observaron diferencias significativas al comparar la incidencia de alteración en el metabolismo de la glucosa entre los participantes del grupo DM+FS y los participantes de otros grupos de intervención.

6.3.2.5. Análisis de supervivencia respecto al diagnóstico de prediabetes y/o diabetes en función del grupo de intervención. Hasta el momento nuestros resultados muestran que los participantes aleatorizados a ambos grupos de intervención con dieta Mediterránea, especialmente el grupo suplementado con AOV, presentan una evolución más favorable del metabolismo de la glucosa en comparación al grupo Control. Así, al analizar nuestros datos de seguimiento (hasta un máximo de 4 años; evolución media de 3,3 años) encontramos que este efecto favorable se mantiene. En este apartado se describen tres análisis de supervivencia realizados con los 195 sujetos seleccionados para este estudio. El primero se refiere a la incidencia de casos de diabetes (figura 6.3.3.), en el segundo se describe la incidencia de casos de alteración de la glucemia (prediabetes o diabetes) (figura 6.3.4.) y el tercero muestra la incidencia de empeoramiento del metabolismo de la glucosa (6.3.5.).

6.3.2.5.1. Análisis de supervivencia de la incidencia de diabetes. En el análisis de supervivencia de la incidencia de nuevos casos de diabetes (figura 6.3.3.) la media de seguimiento global de la población fue de 3.4 años. Durante este periodo de seguimiento se observaron 39 (20%) nuevos casos de diabetes [9 (4,6%) en el grupo DM+AOV, 14 (7,2%) en el grupo DM+FS y 16 (8,2%) en el grupo Control]. Así, las curvas de Kaplan-Meier muestran que existen diferencias significativas en la estimación de la probabilidad de presentar diabetes entre los participantes de los diferentes grupos de intervención ($p=0,005$). Los participantes del grupo DM+AOV presentaron un menor riesgo de desarrollar diabetes con el tiempo respecto a los participantes del grupo Control ($p=0,009$). No se observaron diferencias significativas al comparar la curva generada con los datos de los participantes del grupo DM+FS con los otros dos grupos de intervención.

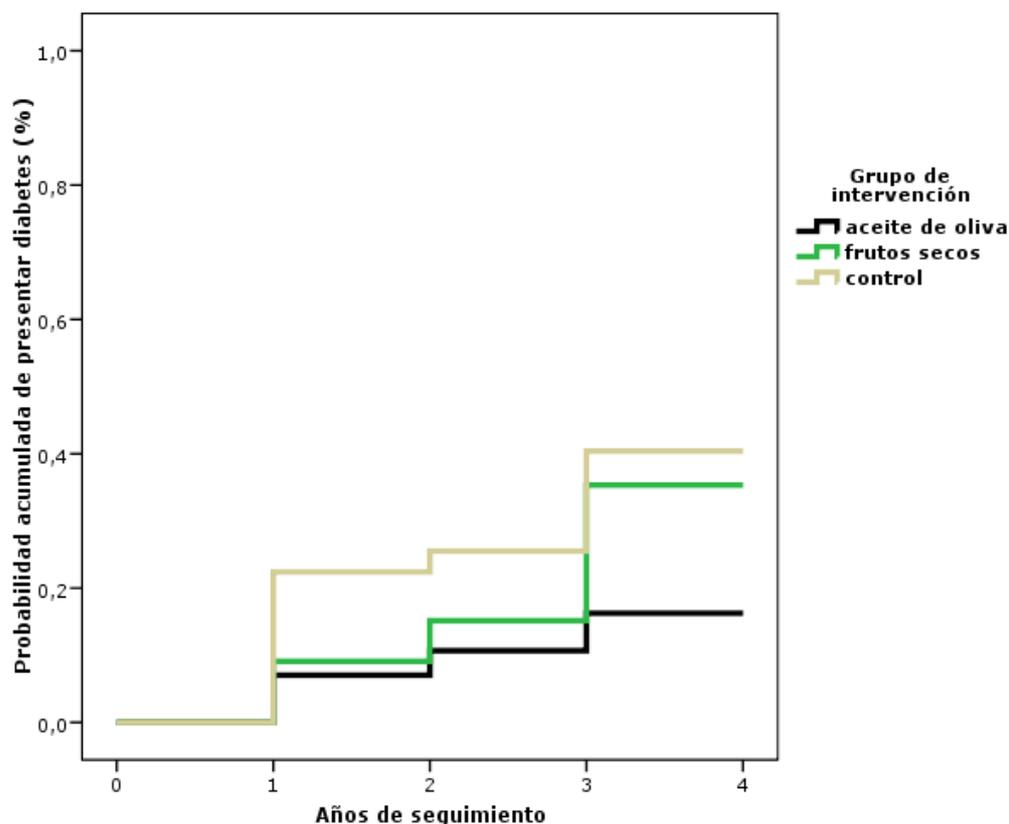


Figura 6.3.3. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) de nuevos casos de diabetes $p=0,005$.

6.3.2.5.2. Análisis de supervivencia de la incidencia de alteración de la glucosa

(prediabetes o diabetes). Al realizar el mismo análisis pero considerando como evento final la aparición en los participantes de prediabetes o diabetes obtuvimos que, durante el seguimiento medio de 3 años se observaron 50 (25,6%) nuevos casos de glucemia alterada (diabetes o prediabetes) [13 (6,7%) en el grupo DM+AOV, 19 (9,7%) en el grupo DM+FS y 18 (9,2%) en el grupo Control]. Las diferencias en las curvas de Kaplan-Meier respecto a la incidencia de alteración de la glucosa (figura 6.3.4.) observadas entre los grupos de intervención fueron significativas ($p=0,017$). La mayor probabilidad de presentar alguna alteración de la glucosa con el tiempo se observó en los participantes del grupo Control, mientras que la menor probabilidad se observó en los participantes del grupo DM+AOV ($p<0,001$). No se observaron diferencias significativas al comparar la curva generada con los datos de los participantes del grupo DM+FS con los otros dos grupos de intervención.

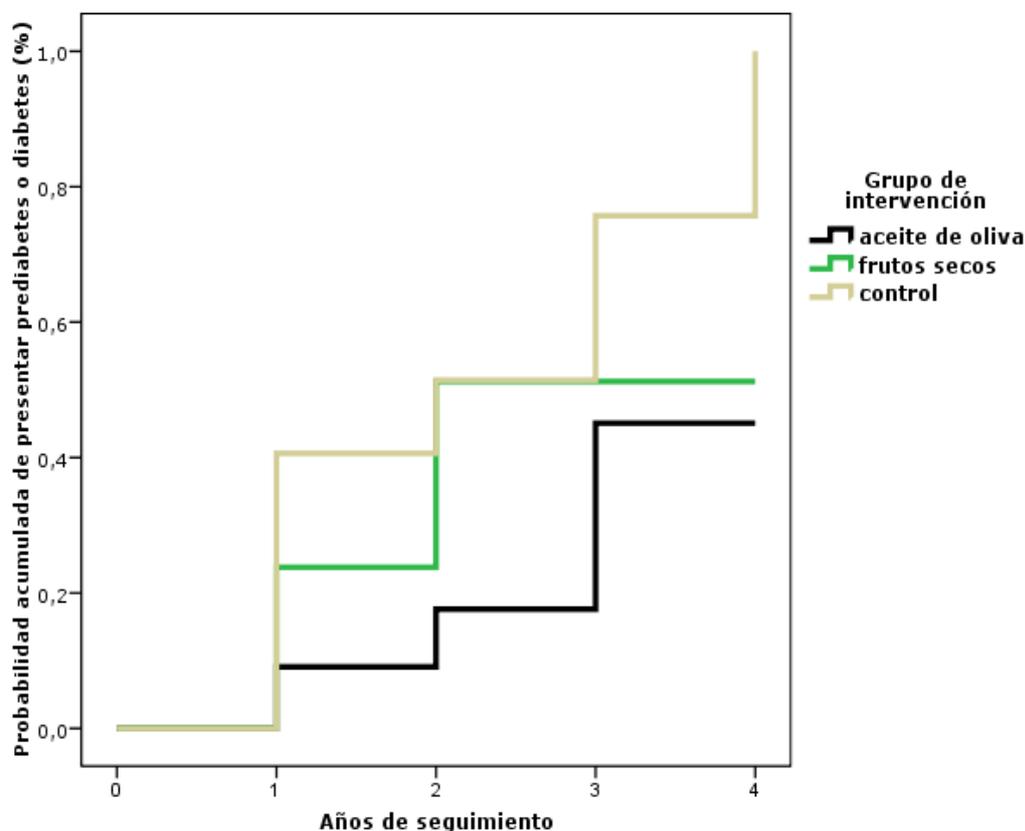


Figura 6.3.4. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) de la incidencia de alteraciones de la glucosa (prediabetes o diabetes) $p=0,017$.

6.3.2.5.3. Análisis de supervivencia de la incidencia de empeoramiento en el metabolismo de la glucosa.

Por último analizamos el empeoramiento en el metabolismo de la glucosa de los casos detectados al inicio del estudio como prediabéticos o aquellos sin alteración de la glucosa, por tanto el evento final fue la presencia de diabetes en el caso de los participantes prediabéticos al inicio del estudio y de prediabetes o diabetes en el caso de aquellos sin ninguna alteración de la glucosa al inicio del estudio. En este análisis de supervivencia (figura 6.3.5.) la media global de seguimiento fue 3,2 años. Durante este periodo de seguimiento se observó que 72 (36,9%) de los sujetos empeoraron su estado inicial del metabolismo de la glucosa [18 (9,2%) del grupo DM+AOV, 27 (13,8%) del grupo DM+FS y 27 (13,8%) del grupo Control]. Las curvas Kaplan Meier nos muestran la distribución de estos cambios en función de los grupos de intervención, las diferencias observadas fueron significativas ($p=0,049$), especialmente las observadas entre el grupo

DM+AOV y el grupo Control. La mayor probabilidad de empeoramiento de casos prediabéticos o sin alteración de la glucosa fué claramente mayor en los participantes del grupo Control en comparación los otros grupos de intervención de dieta Mediterránea.

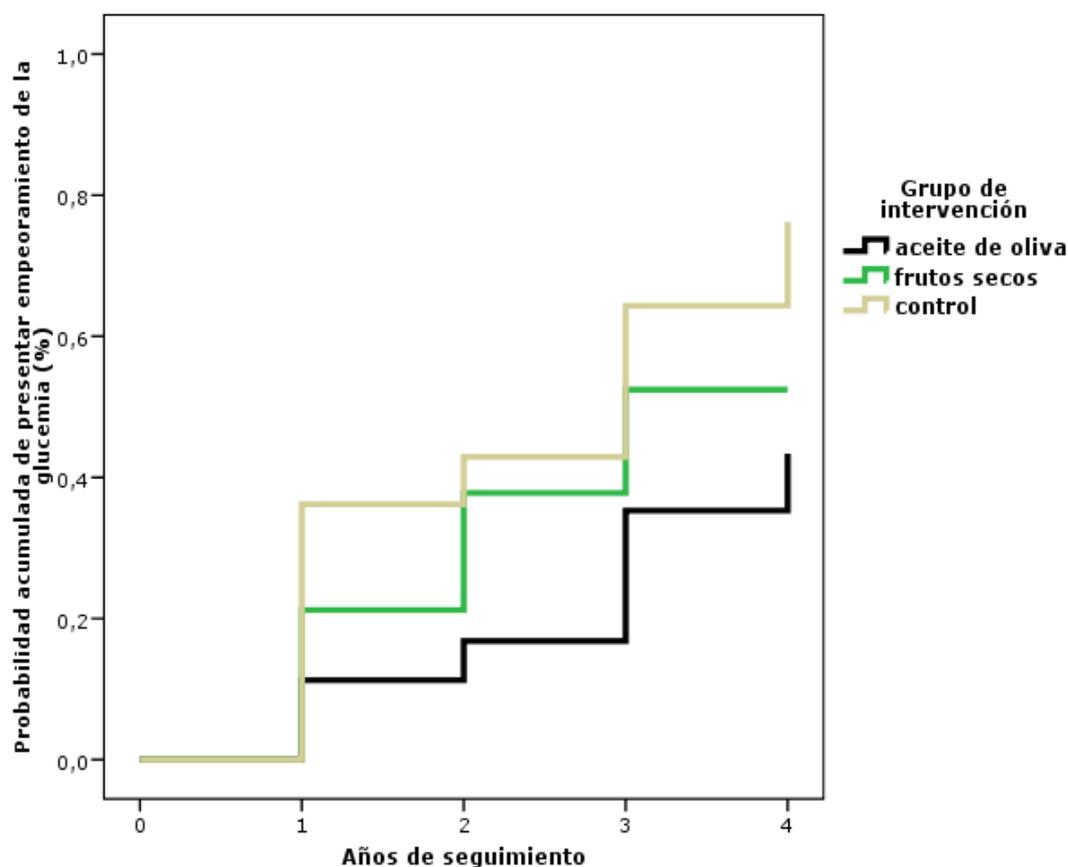


Figura 6.3.5. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) del empeoramiento en el metabolismo de la glucosa de los participantes identificados al inicio como prediabéticos o normales (sin glucemia alterada) $p=0,049$.

6.3.3. Efecto de la dieta Mediterránea sobre el síndrome metabólico en sujetos no diabéticos (Estudio 3b).

6.3.3.1. Cambios en el diagnóstico de casos con síndrome metabólico durante la intervención. En la tabla 6.3.6. se describe la prevalencia de casos con SM y sus componentes al inicio y después de un año de intervención, así como también los porcentajes

de remisión e incidencia del SM y sus componentes. Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en la prevalencia del SM y sus componentes en los diferentes grupos de intervención. Al año de intervención, la prevalencia del SM observada en los participantes del grupo DM+AOV y del grupo DM+FS fue menor en comparación a la prevalencia observada en los participantes del grupo Control, estas diferencias entre grupos fueron significativas solo en el caso del grupo de DM+AOV ($p=0,01$). Los cambios en la prevalencia del componente del SM, HDL bajas, en los participantes del grupo DM+AOV y DM+FS en comparación al grupo Control fueron estadísticamente significativas ($p=0,02$).

Los cambios en la prevalencia del SM fueron el resultado de los cambios en la remisión de los componentes del SM en los sujetos que tenían el diagnóstico al inicio del estudio y también de los cambios en la incidencia de los componentes del SM en los sujetos que no tenían el diagnóstico al inicio del estudio. Los porcentajes de reversión del SM no fueron significativos entre los grupos de intervención (12% DM+AOV, 8,4% DM+FS y 7,2% Control), sin embargo los porcentajes observados de incidencia de SM en los grupos DM+AOV y DM+FS ($p=0,02$ para ambos) fueron significativamente menores en comparación al porcentaje de incidencia del grupo Control.

No se observaron cambios significativos en la remisión de los componentes del SM entre grupos. No obstante, destacar que la mayoría de los cambios observados fueron favorables a los participantes de los grupos DM+FS y DM+AOV. En cuanto a la incidencia de los componentes del SM se observaron diferencias significativas en el componente HDL bajas y glucemia alterada. La incidencia de HDL bajas fue significativamente menor en los grupos DM+AOV y DM+FS en comparación con lo observado el grupo Control ($p=0,01$ y $p=0,008$ respectivamente). También, la incidencia de nuevos casos de glucemia alterada fue significativamente menor en los participantes del grupo DM+AOV respecto al grupo Control ($p=0,02$). En el resto de componentes del SM las diferencias entre grupos no fueron significativas, sin embargo la mayoría de los cambios fueron favorables a los participantes de los grupos DM+FS y DM+AOV.

Tabla 6.3.6. Prevalencia, remisión e incidencia de los componentes del Síndrome Metabólico durante la intervención.

Componente SM	DM +AOV (n=71)	DM + FS (n=66)	Control (n=58)	P
Circunferencia de la cintura (>102 cm en hombres, >88 cm en mujeres)				
Inicial, % (n)	27,7 (54)	25,1 (49)	26,2 (51)	0,13
1 año, % (n)	24,7 (45)	25,8 (47)	25,3 (46)	0,15
Remisión, % (n)	1,4 (2)	4,2 (6)	2,1 (3)	0,30
Incidencia, % (n)	0 (0)	10,5 (4)	2,6 (1)	0,10
HDL (<40 mg/dl en hombres, <50 mg/dl en mujeres)				
Inicial, % (n)	3,1 (6)	4,1 (8)	5,1 (10)	0,31
1 año, % (n)	7,1 (13)	5,5 (10)	10,9 (20)	0,02
Remisión, % (n)	9,1 (2)	9,1 (2)	4,5 (1)	0,42
Incidencia, % (n)	5,0 (8)	2,5 (4)	7,5 (12)	0,02 ^{ac}
Triglicéridos (≥150 mg/dl o tratamiento hipolipemiante)				
Inicial, % (n)	9,2 (18)	10,8 (21)	9,2 (18)	0,66
1 año, % (n)	9,8 (18)	12,0 (22)	10,9 (20)	0,53
Remisión, % (n)	9,1 (5)	7,3 (4)	12,7 (7)	0,38
Incidencia, % (n)	5,4 (7)	3,9 (5)	7,0 (9)	0,23
Glucosa (≥ 100 mg/dl o medicación antidiabética)				
Inicial, % (n)	9,2 (18)	8,2 (16)	6,7 (13)	0,92
1 año, % (n)	6,0 (11)	8,7 (16)	8,7 (16)	0,29
Remisión, % (n)	19,1 (9)	8,5 (4)	12,8 (6)	0,29
Incidencia, % (n)	1,5 (2)	2,9 (4)	6,6 (9)	0,02 ^a
Presión Arterial (sistólica ≥130 mmHg, diastólica ≥ 85 mmHg o medicación antihipertensiva)				
Inicial, % (n)	34,9 (68)	32,8 (64)	29,7 (58)	0,30
1 año, % (n)	33,5 (61)	34,1 (62)	29,7 (54)	0,29
Remisión, % (n)	0 (0)	1,1 (2)	0 (0)	0,16
Incidencia, % (n)	20,0 (1)	20,0 (1)	0 (0)	0,70
Síndrome Metabólico				
Inicial, % (n)	13,3 (26)	15,4 (30)	13,8 (27)	0,44
1 año, % (n)	12,3 (24)	14,9 (29)	17,4 (34)	0,01 ^a
Remisión, % (n)	12,0 (10)	8,4 (7)	7,2 (6)	0,33
Incidencia, % (n)	7,1 (8)	5,4 (6)	11,6 (13)	0,02 ^{ac}
Tasa Remisión/Incidencia	1,7	1,5	0,6	

DM (Dieta Mediterránea), AOV (aceite de oliva virgen), FS (frutos secos); p del test χ^2 de Pearson; p<0,05 para diferencias significativas en la distribución de sujetos entre ^aAOV vs CONTROL, ^bAOV vs FS, ^cFS vs CONTROL (ajustada por el sexo y cambios en el peso). % remisión = % de participantes que tenían el SM o alguno de sus componentes al inicio del estudio y no se diagnosticó tras un año de intervención; % de incidencia = % de participantes que no tenían el SM o alguno de sus componentes al inicio del estudio pero lo desarrollaron al año de intervención. Tasa remisión/incidencia= % de casos remisión/ % de casos de incidencia.

6.3.3.2. Análisis de supervivencia respecto al diagnóstico de síndrome metabólico

en función del grupo de intervención. Tras un año de intervención, los grupos de intervención con dieta Mediterránea presentaron un menor desarrollo de nuevos casos de síndrome metabólico. Así, al analizar esta misma cohorte de participantes a un tiempo mayor de seguimiento encontramos que este efecto favorable se mantiene.

En el análisis de supervivencia de la incidencia de nuevos casos de síndrome metabólico (figura 6.3.6.) la media de seguimiento global de la población fue de 2,5 años. Durante este

periodo de seguimiento se observaron 34 (17,4%) nuevos casos de síndrome metabólico [9 (4,6%) en el grupo DM+AOV, 9 (4,6%) en el grupo DM+FS y 16 (8,2%) en el grupo Control]. Así, las curvas de Kaplan-Meier muestran que existen diferencias significativas en la estimación de la probabilidad de presentar síndrome metabólico entre los participantes de los grupos con dieta Mediterránea con aceite de oliva virgen o frutos secos y el grupo Control ($p=0,02$).

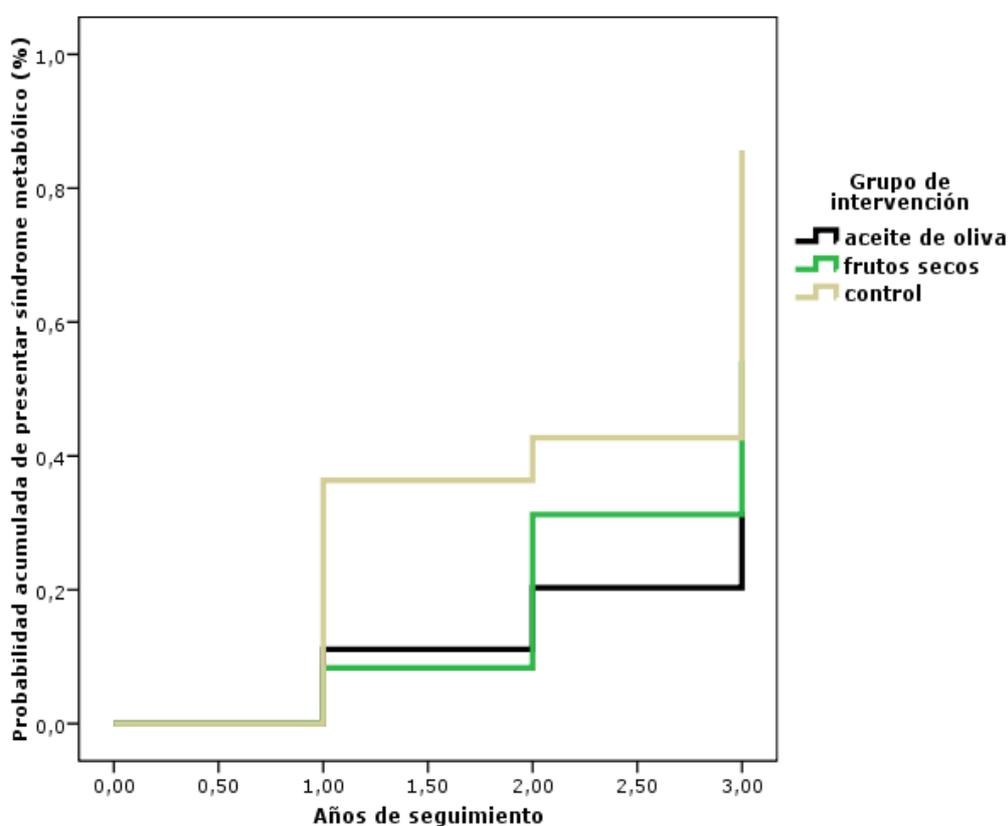


Figura 6.3.6. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) sobre la incidencia de nuevos casos de síndrome metabólico $p=0,02$.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

7. DISCUSIÓN

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

7. DISCUSIÓN

7.1. COMPONENTES DEL PATRÓN ALIMENTARIO TIPO MEDITERRÁNEO Y MARCADORES PERIFÉRICOS DE INFLAMACIÓN EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR (Estudio 1).

Tras el análisis global de los resultados de este estudio transversal encontramos una relación significativa entre la alta ingesta de algunos alimentos característicos mediterráneos y bajas concentraciones de marcadores periféricos de inflamación. Así, los participantes que se encontraron en el tercil más alto de ingesta de cereales, fruta, frutos secos y aceite de oliva tendieron a tener menores concentraciones de los marcadores de inflamación, especialmente los relacionados con la función endotelial, después de ajustar por diferentes posibles factores confusores.

Los frutos secos y el aceite de oliva son constituyentes esenciales de la dieta Mediterránea tradicional. El aceite de oliva virgen, una fuente rica de ácidos grasos monoinsaturados resistentes a la oxidación, constituye la fuente principal de grasa visible de la DM. El aceite de oliva virgen, retiene todos los componentes lipofílicos del fruto oliva, cantidades pequeñas de α -tocoferol, fitoesteroles, carotenoides y una considerable cantidad de componentes fenólicos con fuertes propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Pérez-Jiménez et al, 2005; Fitó et al, 2005). El proceso de refinación del aceite reduce la concentración de esos componentes antiinflamatorios.

La administración de aceite de oliva con un alto contenido fenólico en diferentes modelos ha demostrado un efecto protector contra la inflamación (Martínez-Domínguez et al, 2001). Los componentes fenólicos derivados del aceite de oliva extra virgen se ha visto son capaces de reducir la producción de ciertos mediadores inflamatorios en cultivos de monocitos humanos (Miles et al, 2005) e inhibir la expresión de moléculas de adhesión endotelial *in vitro* (Carluccio et al, 2003). También recientemente, en un estudio de intervención realizado sobre sujetos con ECV establecida, se ha observado que la suplementación durante un periodo de 3

semanas con 50 g/día de aceite de oliva de alto contenido fenólico, disminuyó significativamente las concentraciones de algunos marcadores de la inflamación como es el caso de la PCR y la IL-6, en comparación a lo observado durante el periodo de suplementación con aceite de oliva refinado (Fitó et al, 2008). Estos procesos podrían explicar, al menos en parte, la protección contra la aterosclerosis que se otorga al patrón alimentario tipo Mediterráneo.

Por otra parte, en países Mediterráneos, los frutos secos han estado presentes en cantidades moderadas en la dieta estándar desde la antigüedad. Los frutos secos son ricos en ácidos grasos poliinsaturados (Kris-Etherton et al, 1999), tienen un perfil favorable de ácidos grasos y son buena fuente de componentes bioactivos con posibles beneficios contra las enfermedades cardiovasculares. Los frutos secos son ricos en fibra (Dreher et al, 1996), componentes fenólicos y otras moléculas antioxidantes y antiinflamatorias (Halvorsen et al, 2002). También, contienen cantidades considerables de L-arginina, un precursor endógeno del óxido nítrico con capacidades vasodilatadores (Cooke et al, 1993; Fitzpatrick et al, 1995). Al respecto, Wells y colaboradores (2005) en un estudio transversal evaluaron la asociación entre la ingesta dietética de arginina y las concentraciones de PCR. Después de ajustar por edad, sexo, raza, ejercicio, ingesta total de energía, tabaquismo, diabetes, hipertensión, diabetes e ingesta de fibra, observaron que los sujetos que tenían ingestas altas de arginina presentaban un 30% menor riesgo de tener altas concentraciones de PCR en comparación a aquellos sujetos con ingestas menores de arginina (Wells et al, 2005).

Las nueces difieren de otros frutos secos por tener un alto contenido en ácido α -linolénico (Zwarts et al, 1999) el cual también tiene propiedades antiinflamatorias (Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004). De hecho, estudios de intervención con humanos han observado que la ingesta alta de ácido α -linolénico, sea en forma de suplemento o mediante la toma de una dieta rica en alimentos que contienen este ácido graso, comporta la disminución significativa de las concentraciones de algunos marcadores de la inflamación como la PCR y la IL-6, así como la activación endotelial en comparación a un grupo Control o una dieta rica en ácido linolénico (Zhao et al, 2004). Los mismos autores encontraron que el incremento en la ingesta

de nueces con la dieta es capaz de inhibir la producción de citocinas (IL-6, IL-1 y TNF- α) en monocitos, atenuando así la respuesta inflamatoria (Zhao et al, 2007).

Al igual que el presente estudio, y también a través de un estudio transversal observacional, un alto consumo de FS y semillas ha sido recientemente asociado con bajas concentraciones de marcadores inflamatorios en el estudio MESA (Jiang et al, 2006). En ensayos clínicos de consumo de FS se ha asociado no tan solo a una reducción de los niveles periféricos de ciertos marcadores inflamatorios (Zhao et al, 2004), sino también a una mejoría de la función endotelial (Ros et al, 2004). Un ejemplo de ello, es el ensayo clínico cruzado realizado por Cortés y colaboradores (2006) sobre sujetos sanos y con hipercolesterolemia. En éste estudio se comparó el efecto agudo de la ingesta de dos comidas enriquecidas con nueces o bien con aceite de oliva sobre la función endotelial. En ambos grupos se observó disminución de las moléculas de adhesión endotelial, aunque ésta fué mayor tras la comida enriquecida con nueces (Cortés et al, 2006). El efecto que tienen los FS sobre la inflamación podría explicar en parte los conocidos efectos cardioprotectores de la ingesta frecuente de frutos secos (Nash and Westpfal, 2005).

En el presente estudio también observamos una asociación inversa y significativa entre el consumo de cereales y/o frutas y las concentraciones de IL-6 en suero. Existen evidencias en la literatura respecto a los posibles efectos antiinflamatorios de los cereales y la fibra. Resultados de 2 estudios epidemiológicos transversales indican que la ingesta de fibra dietética se asocia inversamente con las concentraciones de PCR en suero (Ajani et al, 2004; Ma et al, 2006). En la misma línea más recientemente, un estudio de intervención cruzado y aleatorizado con 35 hombres y mujeres, comparó los cambios de las concentraciones de PCR tras la ingesta de 2 dietas ricas en fibra, una incluyó alimentos ricos en fibra (cereales y legumbres) y otra incluyó un suplemento de fibra de 30 g/día. Los resultados demostraron que ambas dietas ricas en fibra fueron capaces de disminuir significativamente las concentraciones basales de PCR de los participantes (King et al, 2007).

Los cereales, al igual que los frutos secos también son alimentos ricos en magnesio, componente que también podría contribuir a explicar las propiedades antiinflamatorias de este

alimento. Los resultados de estudios transversales han observado una relación inversa entre la ingesta de magnesio y las concentraciones periféricas de PCR (Song et al, 2005a). Igualmente, en un estudio prospectivo realizado sobre una amplia cohorte de mujeres participantes del estudio de las enfermeras se observó una asociación inversa entre la ingesta de magnesio y algunos marcadores de la inflamación como PCR, o de la función endotelial (E-selectina o VCAM-1) (Song et al, 2007). En la misma línea, la evidencia aportada por estudios algunos experimentales sugiere que la ingesta de magnesio podría tener efectos beneficiosos sobre la función endotelial (Shechter et al, 2000).

También, en los últimos años ha incrementado la evidencia respecto a las propiedades antiinflamatorias de la ingesta de fruta. En un estudio transversal de Massachussets con 445 participantes ancianos hispanos y 154 participantes ancianos no hispanos, se observó que la alta frecuencia de consumo de frutas y vegetales se asociaba a menores concentraciones periféricas de PCR. En este mismo estudio también se observó que por cada ración adicional de fruta que se ingería, el riesgo de tener concentraciones de PCR altas disminuía en un 21% (Gao et al, 2004). En otro estudio transversal, la ingesta de fruta y vitamina C también han sido inversamente asociadas con bajas concentraciones de marcadores de inflamación en sangre (Wannamethee et al, 2006). Estudios de intervención también sugieren una relación inversa entre el consumo de frutas y marcadores de la inflamación. En un estudio aleatorizado y controlado de 4 semanas de duración, sujetos no fumadores fueron asignados a uno de los tres diferentes patrones de consumo de frutas y vegetales: a) 2 raciones al día, b) 5 raciones al día, o c) 8 raciones al día. Los sujetos que se adscribieron a las recomendaciones de una ingesta alta de frutas y vegetales (8 raciones al día) disminuyeron significativamente las concentraciones de PCR en comparación a aquellos que se adscribieron a la ingesta de 2 raciones al día (Watzl et al, 2005).

Finalmente, en nuestro estudio ha sido observada una inesperada relación inversa entre el consumo de productos lácteos y las concentraciones periféricas de ICAM-1 y PCR. En los últimos años, el consumo de productos lácteos se ha relacionado inversamente con el IMC, la resistencia a la insulina, la diabetes y la hipertensión arterial (Alonso et al, 2005; Pereira et al, 2002). Los

mecanismos que explicarían esas asociaciones no son bien conocidos, aunque un mecanismo de explicación propuesto es que el calcio proveniente de los productos lácteos podría suprimir las concentraciones de 1,25 dihidroxivitamina D y de este modo normalizar la concentración intracelular de calcio (Zemel, 1998). En el presente estudio, la relación inversa entre marcadores de inflamación y el consumo de productos lácteos continuó siendo significativa a pesar del ajuste por el IMC, la presencia de DM2 y la ingesta de calcio. Puesto que evidencias anteriores derivadas de estudios *in vitro* o modelos animales han sugerido que estas asociaciones son poco claras, creemos justificado la realización de futuros estudios epidemiológicos, clínicos, y/o fisiológicos que aclaren este tema.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. Una limitación podría ser el error de medida (Michels, 2001) inherente al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFC). Es ampliamente reconocido que algunas asociaciones pueden no observarse cuando se utiliza este método (Kristal et al, 2005). Por ejemplo, se ha observado una asociación entre dieta y cáncer cuando la evaluación dietética se realiza mediante registros dietéticos (Bingham et al, 2003) o biomarcadores (Fowke et al, 2003), pero no cuando se utiliza un CFC. Aunque los índices de validez de nuestro CFC estuvieron dentro del rango estándar para estudios de validación (Martín-Moreno et al, 1993), reconocemos que pueden existir sesgos de clasificación (*misclassification bias*) de la evaluación dietética pudiendo ser una explicación alternativa a nuestra incapacidad para detectar más asociaciones entre los alimentos valorados (o el score Mediterráneo) y los marcadores periféricos de inflamación. Estos sesgos de clasificación son aún más probables cuando las concentraciones de marcadores inflamatorios son determinados en sangre periférica como en el presente estudio, en comparación a su determinación en tejidos específicos donde son producidos. Efectivamente, en un estudio observacional en el cual se determinaron marcadores de inflamación en sangre del seno coronario se encontró una clara asociación (Serrano-Martínez et al, 2005).

También, existe la posibilidad de que el cuestionario de 14 puntos que utilizamos no detectara con suficiente fiabilidad el grado de adherencia al patrón dietético Mediterráneo que siguen nuestros participantes. Sin embargo, un instrumento similar pudo predecir en población

Mediterránea la mortalidad total y cardiovascular (Trichopoulou et al, 2003) y el riesgo de infarto de miocardio (Martínez-González et al, 2004).

Por último decir, que en nuestro estudio no hemos podido observar una clara relación entre el grado de adherencia a la DM y los marcadores de la inflamación valorados, aunque existe una cierta tendencia a la asociación, especialmente con ciertos marcadores de la función endotelial.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que una alta ingesta de los principales componentes de la dieta Mediterránea, como aceite de oliva, frutos secos, frutas y cereales, se asocia con bajas concentraciones de marcadores de inflamación relacionados con la presencia y progresión de la arterioesclerosis. Estos efectos beneficiosos sobre biomarcadores de riesgo cardiovascular nos proveen de futuras evidencias sobre los mecanismos por los cuales algunos de los elementos de la dieta tipo Mediterránea pueden prevenir la enfermedad cardiovascular.

7.2. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE LA INFLAMACIÓN EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 2).

En el presente estudio, no se han observado diferencias en los cambios de concentraciones de los marcadores de la inflamación (IL-6, MCP-1, AS, Acrp30, PCR, fibrinógeno, fibronectina, albúmina y leucocitos) entre las tres intervenciones nutricionales realizadas. No obstante, aquellos adscritos a las recomendaciones de dieta Mediterránea que fueron suplementados con aceite de oliva virgen, disminuyeron significativamente las concentraciones iniciales de algunos de los parámetros de inflamación valorados, tales como la IL-6, la MCP-1 o la fibronectina.

En la literatura encontramos solo tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan valorado el efecto de la adherencia a la dieta Mediterránea sobre la inflamación, obteniendo resultados controvertidos. Uno de ellos, realizado sobre 180 sujetos con síndrome metabólico tras 2 años de intervención, mostró que los participantes que siguieron una dieta Mediterránea disminuyeron significativamente las concentraciones circulantes de PCR, IL-6, IL-7, IL-18 en comparación al grupo que realizó una dieta Control (Esposito et al, 2004). Estruch y colaboradores (2006) en una cohorte de 772 sujetos con alto riesgo cardiovascular tras 3 meses de seguimiento, mostraron que los sujetos que se adscribieron a una dieta Mediterránea disminuyeron significativamente las concentraciones de IL-6, VCAM-1 e ICAM-1 en comparación a los sujetos que fueron aleatorizados a una dieta Control (Estruch et al, 2006).

Sin embargo, en otro estudio realizado sobre 101 individuos con enfermedad cardiovascular establecida, tras un año de intervención con una dieta tipo Mediterránea no se observó ningún cambio significativo sobre los marcadores de inflamación valorados (PCR y fibrinógeno) en comparación al grupo Control (Michalsen et al, 2006). De forma parecida, en nuestro estudio, tampoco hemos encontrado diferencias significativas en los cambios de las concentraciones de los marcadores periféricos de inflamación entre los grupos de intervención con dieta Mediterránea y el grupo Control.

Algunas diferencias entre el diseño de nuestro estudio y el de Esposito y colaboradores (2004), así como de Estruch y colaboradores (2006) podrían explicar al menos parte de las diferencias en los resultados obtenidos.

Así, en primer lugar nuestra población estudiada se compone de una cohorte de voluntarios mayores de 60 años de alto riesgo cardiovascular inmersos en un entorno y cultura mediterránea. Por esta razón, los participantes de nuestro ensayo clínico iniciaron el estudio con una puntuación media alta al cuestionario de adherencia a la dieta Mediterránea, lo que probablemente dificultó la observación de cambios mayores en el patrón de alimentación durante el periodo de intervención. Contrariamente, Espósito y colaboradores (2004) seleccionaron una población con una edad media 45 años y con un perfil nutricional inicial con pocas características mediterráneas lo cual podría magnificar el efecto de la intervención sobre los cambios en los parámetros inflamatorios.

También, en nuestro estudio debido a que los participantes del grupo Control pertenecían al área mediterránea, éstos tendieron a mostrar una resistencia a cumplir con la recomendación de disminuir la cantidad de grasa total de la dieta. Además éstos tendieron a modificar los hábitos alimentarios en dirección saludable, atenuando las diferencias con los grupos de intervención mediterránea. Ello podría contribuir a explicar la falta de efecto observado de las intervenciones sobre inflamación.

El tipo de pacientes estudiados también podría explicar el efecto (o falta de efecto) de una intervención dietética sobre el patrón inflamatorio periférico. Mientras que el presente estudio ha sido realizado sobre individuos no diabéticos, un porcentaje alto de pacientes del estudio de Esposito y colaboradores presentaban diabetes o intolerancia a la glucosa al inicio del estudio. De hecho es ampliamente aceptado que los pacientes que presentan diabetes (y especialmente aquellos que se encuentran con mal control glucémico), presentan concentraciones basales de inflamación superiores a aquellos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Es posible que aquellos pacientes que presentan una mayor inflamación basal (diabéticos) respondan más a estímulos (dieta) proinflamatorios o

antiinflamatorios. De hecho, en el seno del estudio piloto PREDIMED, Estruch y colaboradores (2006) observaron que la adscripción a una dieta tipo mediterránea (suplementada con frutos secos o aceite de oliva) se asociaba a los tres meses de intervención, a una disminución de ciertos parámetros de la inflamación o función endotelial. En este estudio aproximadamente el 50% de los pacientes aleatorizados presentaban diabetes mellitus reconocida. En este mismo sentido, hace falta recalcar, que recientemente Mena y colaboradores (2008), han observado una mejoría en diferentes parámetros inflamatorios estudiados en la cohorte PREDIMED de Barcelona compuesta por un 66% de pacientes con diabetes tipo 2.

El hecho de encontrarse un efecto significativo de la dieta mediterránea sobre la inflamación en el estudio de Esposito y colaboradores podría deberse a la pérdida de peso. Actualmente, está totalmente aceptado que la ganancia o pérdida de peso y la actividad física son dos factores mayores moduladores de la respuesta inflamatoria (Bruunsgaard, 2005; Schroder, 2007). De hecho en el estudio de Espósito y colaboradores (2004), los voluntarios con sobrepeso u obesidad aleatorizados al grupo de intervención fueron sometidos a una restricción calórica, mientras que en el caso del grupo Control no ocurrió. Así, el grupo de intervención con DM tendió a reducir en mayor magnitud el peso corporal. Parte del efecto antiinflamatorio de la dieta observado podría pues explicarse por ésta mayor pérdida de peso producida. También decir que a diferencia de nuestro estudio, en el estudio de Esposito y colaboradores se recomendaba la práctica de ejercicio físico a los voluntarios randomizados.

Aunque no pudimos observar diferencias significativas en los cambios ocurridos al año en los parámetros inflamatorios entre los diferentes grupos de intervención, en nuestro estudio a los participantes aleatorizados a una DM suplementada con aceite de oliva virgen, les disminuyeron significativamente las concentraciones de algunos de los marcadores periféricos de inflamación valorados, tales como la IL-6, la MCP-1 y la fibronectina.

Tras un año de intervención, el grupo DM suplementado con aceite de oliva virgen presentó un incremento superior respecto a los valores iniciales, en el consumo de frutas, verduras,

legumbres y pescado. Algunos de estos cambios también se observaron en el grupo de intervención con dieta Mediterránea suplementado con frutos secos y el grupo Control. Sin embargo, los participantes del grupo suplementado con aceite de oliva incrementaron además la ingesta de aceite de oliva virgen (disminuyendo al mismo tiempo el consumo de aceite de oliva refinado) en comparación a los otros grupos de intervención. Esto podría explicar (al menos en parte) la disminución observada de algunos de los marcadores de inflamación valorados en el presente estudio en los participantes del grupo DM+AOV.

El aceite de oliva virgen es uno de los alimentos más representativos de la dieta Mediterránea, y es una buena fuente de componentes fenólicos, así como la fuente más importante de ácidos grasos monoinsaturados. Estudios *in vitro* con células endoteliales humanas demostraron que la incubación con ácido oléico disminuyó la activación del factor de transcripción NFκB y como consecuencia las moléculas de adhesión al endotelio y algunas interleucinas como IL-6 (Toborek et al, 2002). Otros estudios posteriores *in vitro* han confirmado la capacidad antiinflamatoria de los componentes del aceite de oliva virgen (Carluccio et al, 2003; Pérez-Jiménez et al, 2005). Diversos estudios epidemiológicos también han sugerido que la ingesta de aceite de oliva podría tener efectos beneficiosos sobre la inflamación. En estudios transversales y de intervención con diversas poblaciones, se ha observado una relación inversa significativa entre el consumo diario de aceite de oliva virgen y marcadores de inflamación como la IL-6, VCAM-1, ICAM-1 (Bellido et al, 2004; Estruch et al, 2006; Fitó et al, 2008).

En conclusión, en los participantes no diabéticos de PREDIMED de nuestro nodo no se han podido observar cambios significativos en las concentraciones de los marcadores de inflamación valorados entre los diferentes grupos de intervención. Ello no significa que la dieta mediterránea no sea capaz de modificar la respuesta inflamatoria en otras poblaciones. Sin embargo, en el presente estudio el grupo de pacientes aleatorizado a seguir las recomendaciones de DM suplementado con aceite de oliva virgen, el cual presentó cambios significativos en el patrón de alimentación en dirección a una dieta Mediterránea tradicional en comparación a los otros grupos de intervención, presentó una disminución significativa en

las concentraciones de algunos marcadores periféricos de inflamación. Ello sugiere que posiblemente la adherencia a la dieta Mediterránea tradicional rica en aceite de oliva virgen, a través de disminuir la inflamación, podría proteger del desarrollo de enfermedades como la obesidad, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y en definitiva la enfermedad cardiovascular. No obstante, más ensayos clínicos con mayor cantidad de sujetos participantes y mayor tiempo de seguimiento son necesarios para esclarecer esta hipótesis.

7.3. EFECTO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN SUJETOS NO DIABÉTICOS (Estudio 3).

7.3.1. Efecto de la dieta Mediterránea sobre el metabolismo de la glucosa en sujetos no diabéticos (Estudio 3a). Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el seguimiento de un patrón dietético mediterráneo suplementado con AOV o una mezcla de FS reduce la incidencia de prediabetes y diabetes (esta reducción fue solamente significativa para el grupo suplementado con aceite de oliva), en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, en comparación a una dieta Control.

Diversos estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que un estilo de vida saludable, en especial la dieta, se asocia a un menor riesgo de desarrollar diabetes (Van Dam et al, 2002a; Schulze et al, 2005; Heidemann et al, 2005; Brunner et al, 2008; Nettleton et al, 2008). Por ejemplo, Van Damm y colaboradores (2002) en un estudio de 12 años de seguimiento realizado sobre 42.504 hombres sanos, observaron que los participantes que presentaban una ingesta alta de frutas, verduras, pescado, pollo y cereales integrales tuvieron un menor riesgo de desarrollar DM2, en comparación a los participantes que realizaron una dieta rica en carne y productos derivados, lácteos enteros y alimentos refinados (Van Dam et al, 2002b).

Asimismo, los resultados de diversos estudios de intervención aleatorizados y controlados fortalecen la hipótesis de que una dieta saludable es capaz de disminuir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Los estudios de intervención sobre prevención de la DM2 mediante dieta más importantes hasta la fecha realizados son el *Da Qing IGT and Diabetes Study* (China) (Pan et al, 1997), el *Diabetes Prevention Study* (Finlandia) (Tuomilehto et al, 2001) y el *Diabetes Prevention Program* (Estados Unidos) (Knowler et al, 2002). En estos estudios se compararon los efectos de diversas intervenciones (dieta saludable, dieta más ejercicio, solo ejercicio o tratamiento con metformina) sobre el desarrollo de DM2, en un periodo de seguimiento de hasta 6 años, sobre amplias cohortes de sujetos con sobrepeso e intolerantes a la glucosa. Los autores de los tres estudios, encontraron que los participantes

que siguieron una dieta saludable presentaron una menor incidencia de DM2, en comparación con los del grupo Control.

Sin embargo, son pocos los estudios que han valorado la relación que existe entre la adscripción a una dieta saludable tipo Mediterráneo y el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2. Mediante un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento realizado sobre una cohorte de 3.042 sujetos griegos, Panagiotakos y colaboradores observaron que aquellos individuos que presentaban una alta adherencia a la DM, tuvieron un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (Panagiotakos et al, 2007b). Recientemente, mediante un estudio prospectivo de 4 años de seguimiento realizado sobre la cohorte SUN de 13.380 universitarios españoles, también se ha podido observar la presencia de una asociación inversa entre el grado de adherencia a la DM y el desarrollo de DM2 con el tiempo (Martínez-González et al, 2008).

No obstante, hasta la actualidad ningún estudio de intervención ha sido diseñado para analizar el efecto que tiene la dieta Mediterránea sobre la incidencia de desarrollo de diabetes. El presente ensayo clínico, representa el primer estudio de intervención, aleatorizado y controlado realizado sobre una amplia muestra de sujetos de alto riesgo cardiovascular sin diagnóstico inicial de DM2, que ha valorado el efecto de una dieta Mediterránea sobre el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (prediabetes y diabetes). Nuestros resultados muestran, que los pacientes que siguieron las recomendaciones de una dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva presentaron una menor incidencia de prediabetes y diabetes en comparación al grupo Control.

En nuestro estudio, los efectos favorables observados de la dieta Mediterránea sobre el metabolismo de la glucosa, se consiguieron en ausencia de pérdida de peso o disminución del perímetro de la cintura, e independientemente de la actividad física realizada. Por lo que, probablemente el conjunto de efectos de los constituyentes de los alimentos característicos del patrón alimentario Mediterráneo sobre el metabolismo de la glucosa, a través de diversos mecanismos, podrían explicar al menos en parte nuestros resultados.

Así, se ha sugerido que los antioxidantes contenidos en frutas, verduras y otros vegetales, son capaces de prevenir el desarrollo de alguna alteración del metabolismo de la glucosa (prediabetes o diabetes), probablemente explicado por la protección que estos ejercen ante el estrés oxidativo (el cual es determinante en la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta del páncreas) (Evans et al, 2002; Evans et al, 2003). En esta línea, estudios *in vitro* han observado que la exposición de los adipocitos al estrés oxidativo, mostró empeoramiento de la acción de la insulina y el transporte de la glucosa (Tirosh et al, 1999; Rudich et al, 1999). En contraste, estudios experimentales con animales han observado que la alta ingesta de antioxidantes, mejoró la acción de la insulina y la tolerancia a la glucosa (Zhang et al, 1996; Minamiyama et al, 2008).

También, resultados de diversos estudios epidemiológicos prospectivos han mostrado que los polifenoles y flavonoides, principales componentes fenólicos presentes en verduras, cereales integrales, legumbres y vino, tienen efectos favorables sobre el metabolismo de la glucosa (Sargeant et al, 2001; Ford and Mokdad, 2001; Aronson et al, 2008). Se ha sugerido que la inhibición de transportadores de la glucosa en el intestino, es un mecanismo a través del cual los componentes fenólicos mejoran el metabolismo de la glucosa. Así pues, en estudios *in vitro* se ha observado una inhibición de los transportadores de glucosa tras la exposición de células epiteliales a ciertos flavonoides (específicamente la quercetina que es la más abundante en los alimentos). Esto provocaría una disminución de la absorción de glucosa a nivel intestinal y por tanto menores concentraciones de glucosa plasmática circulantes (Kobayashi et al, 2000; Johnston et al, 2005).

La posible relación existente entre el consumo de magnesio (presente en cantidades considerables en frutas, verduras, cereales, frutos secos y legumbres) y el desarrollo de DM2 aún no es del todo conocida. Sin embargo se ha sugerido que el equilibrio en las concentraciones de magnesio intracelular es vital para la adecuada respuesta de la célula a la acción de la insulina. La disminución de las concentraciones de magnesio intracelular podría favorecer la presencia de resistencia a la insulina, acontecimiento que ocurre previo al desarrollo de diabetes tipo 2 (Barbagallo et al, 2003). Al respecto, algunos estudios

experimentales con ratas deficientes en magnesio han observado que con el tiempo, la actividad de los receptores de la insulina disminuyen tras lo que aparece una disminución en la sensibilidad a la insulina y posteriormente una diabetes (Suarez et al, 1995; Kimura et al, 1996).

Existe igualmente suficiente evidencia científica que soporta el efecto protector de la fibra dietética sobre la sensibilidad a la insulina y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. En particular, la mayoría de estudios que apoyan esta hipótesis han visto que los cereales integrales y la fibra insoluble procedente de ellos tendría este efecto protector más que el componente soluble (Liese et al, 2005; Lau et al, 2005). Se ha propuesto, que los efectos beneficiosos de la fibra sobre el metabolismo de la glucosa podrían explicarse por diferentes mecanismos: a) retraso del vaciamiento gástrico que produce, c) retraso en la absorción de la glucosa, y c) reducción de las concentraciones de insulina en plasma que produce (Chandalia et al, 2000; McIntosh and Miller, 2001).

El consumo de aceite de oliva virgen, fuente de grasa principal en la DM, también se ha asociado inversamente con la presencia de diabetes (Garg, 1998; Rodríguez-Villar et al, 2000). Probablemente estos efectos podrían explicarse no solo por la acción de sus componentes fenólicos, sino también por la modificación del perfil lipídico de membrana celular que ejercen los ácidos grasos monoinsaturados que contiene. En un estudio experimental realizado sobre 11 sujetos diabéticos, tras un periodo de ingesta de ácido oleico, se observó una correlación positiva entre el contenido de ácidos grasos monoinsaturados de la membrana celular de los adipocitos y los receptores de insulina. Esto sugiere que la sustitución de ácidos grasos saturados o poliinsaturados de la dieta por ácidos grasos monoinsaturados, podría disminuir la resistencia a la insulina y mejorar el metabolismo de la glucosa (Ryan et al, 2000). Así, probablemente el mayor efecto protector observado en nuestro grupo de intervención con DM suplementado con AOV, sobre la incidencia de prediabetes y diabetes, podría explicarse en parte por las propiedades nutricionales del aceite de oliva.

Los frutos secos, también alimentos propios mediterráneos, son una importante fuente de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, especialmente de ácido α -linolénico, así como de antioxidantes, fitosteroles, fibra, magnesio y L-arginina. Sin embargo, a pesar de este perfil nutricional, en nuestro estudio el grupo de intervención con DM suplementado con FS ha mostrado ligeras diferencias en los cambios en el metabolismo de la glucosa sin ser significativas, en comparación con los otros grupos de intervención. Esto es consistente con otros estudios de intervención que han valorado la relación entre el consumo de FS y el control de la glucemia, en los cuales no se ha podido demostrar ninguna mejoría en el metabolismo de la glucosa tras la ingesta de frutos secos (Lovejoy et al, 2002; Scott et al, 2003; Tapsell et al, 2004).

Por otra parte, en la literatura encontramos diversos estudios prospectivos en los que se ha observado que la inflamación podría ser un predictor en el desarrollo de la diabetes tipo 2 (Schmidt et al, 1999; Pradhan et al, 2001; Spranger et al, 2003; Hu et al, 2004). Los ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos omega-3, la fibra, antioxidantes y otras sustancias fotoquímicas presentes en la DM, han sido identificados como factores capaces de modular la respuesta inflamatoria. La modulación de la inflamación a través de estos nutrientes podría ser otro mecanismo que explicara el efecto protector de la DM sobre el desarrollo de diabetes tipo 2 (Devaraj and Jialal, 2000; Mori et al, 2003; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004; Wells et al, 2005; López-García et al, 2005; Ma et al, 2006). De hecho en el estudio observacional transversal descrito en la primera parte de esta tesis, pudimos observar que aquellos participantes que al inicio de la intervención consumían una mayor cantidad de aceite de oliva virgen presentaban niveles inferiores de algunos marcadores periféricos de la inflamación.

La principal limitación del presente estudio es que nuestros participantes fueron adultos mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular, por lo que nuestros resultados no pueden ser extrapolados a la población general. Además, la educación nutricional del grupo Control fue menos intensa que las intervenciones Mediterráneas, lo que podría haber limitado a lograr una mayor reducción de la ingesta total de grasas de la dieta en el grupo Control.

Además, otra limitación, fue el error de medida inherente al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos que utilizamos en nuestro estudio. Aunque los índices de validez de nuestro cuestionario de frecuencia de consumo, estuvieron dentro del rango estándar para estudios de validación (Martín-Moreno et al, 1993), reconocemos que pueden existir sesgos en la evaluación dietética.

El patrón de alimentación saludable recomendado tradicionalmente para la prevención del desarrollo de DM2, se caracteriza por ser pobre en grasas y rico en hidratos de carbono. Sin embargo, los resultados del presente estudio muestran que la dieta Mediterránea tradicional enriquecida con AOV, cuyas características principales son el alto aporte de grasa insaturada y la gran palatabilidad (por la diversidad de sus componentes), podría ser una herramienta útil para la prevención de las alteraciones del metabolismo de la glucosa (prediabetes y diabetes tipo 2), y posiblemente de eventos cardiovasculares futuros. Sin embargo, para establecer mejor el papel protector de la DM sobre el desarrollo de diabetes creemos prudente repetir el presente análisis en el futuro tras un periodo mayor de seguimiento y una muestra poblacional superior.

7.3.2. Efecto de la dieta Mediterránea sobre el síndrome metabólico en sujetos no diabéticos (Estudio 3b). Nuestros resultados demuestran que la adscripción a un patrón dietético mediterráneo suplementado con aceite de oliva virgen o una mezcla de frutos secos, disminuye la incidencia de síndrome metabólico, en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, en comparación a una dieta Control.

Resultados de estudios epidemiológicos prospectivos sugieren que una dieta occidental caracterizada por la ingesta de productos cárnicos y alimentos fritos, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de nuevos casos de síndrome metabólico (Lutsey et al, 2008). Por el contrario, otros estudios han propuesto que las dietas ricas en fruta, vegetales, cereales integrales, pescado y productos lácteos bajos en grasa, podrían ejercer un papel protector ante la incidencia del síndrome metabólico (Esmailzadeh et al, 2006; Panagiotakos et al, 2007a; Lutsey et al, 2008). En esta línea, existen dos estudios de intervención aleatorizados

y controlados que han valorado el efecto de la adscripción a una dieta saludable sobre la prevalencia del síndrome metabólico (Azadbakht et al, 2005; Ilanne-Parikka et al, 2008). En estos estudios se evaluó el efecto o bien de una dieta saludable (*Diabetes Prevention Program*, 3 años de seguimiento) o bien de una dieta tipo DASH (6 meses de seguimiento), sobre el síndrome metabólico. En ambos ensayos clínicos, se mostró una reducción significativa de la prevalencia del síndrome en el grupo de intervención, en comparación al grupo Control.

Recientemente, diversos autores han sugerido que el seguimiento de una dieta Mediterránea podría proteger del desarrollo del síndrome metabólico, aunque los resultados son controvertidos. Así, en un estudio transversal realizado sobre una amplia cohorte de hombres y mujeres de Grecia, se observó que los participantes con alta adherencia a la DM presentaban un 20% menos de riesgo de desarrollar síndrome metabólico respecto a los de menor adherencia (Panagiotakos et al, 2007a). Sin embargo, en otro estudio transversal realizado sobre población de las Islas Canarias, no se observó relación significativa alguna entre el grado de cumplimiento de una DM y la prevalencia de síndrome metabólico (Álvarez León et al, 2006).

Hasta la actualidad, existen solo dos estudios de intervención que han analizado el efecto de la Dieta Mediterránea sobre el desarrollo del síndrome metabólico. Mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 2 años de duración realizado sobre 180 sujetos con síndrome metabólico, Esposito y colaboradores (2004) observaron un 40% de reducción en la prevalencia de síndrome metabólico en aquellos participantes que siguieron el patrón dietético mediterráneo en comparación al grupo Control (Esposito et al, 2004). Más recientemente, en otro estudio de intervención de un año de duración realizado sobre sujetos con diversos factores de riesgo cardiovascular (el 60 % presentaban síndrome metabólico al inicio, y aproximadamente el 45% DM2) de diferentes partes de España (Estudio PREDIMED), los autores observaron que los participantes que siguieron una DM suplementada con una mezcla de FS, disminuyeron significativamente la prevalencia del síndrome metabólico, en comparación al grupo Control (Salas-Salvadó et al, 2008b).

El presente estudio, a diferencia del realizado sobre toda la cohorte PREDIMED está realizado sobre pacientes no diabéticos. En este grupo poblacional de alto riesgo también hemos podido demostrar que la adherencia a un patrón dietético Mediterráneo suplementado o bien con aceite de oliva virgen o bien con una mezcla de FS se asocia a una disminución en la incidencia nuevos casos de síndrome metabólico con el tiempo en comparación con una dieta baja en grasa. Por tanto, estos resultados constituyen una prueba más de los posibles beneficios de una alimentación saludable sobre el desarrollo del síndrome metabólico.

El efecto protector de la dieta Mediterránea sobre la prevalencia del síndrome metabólico podría deberse a la suma de pequeños cambios sobre cada uno de los diferentes componentes del síndrome metabólico, más que al gran cambio producido sobre un solo componente. Así, en nuestro estudio hemos observado una menor incidencia de cifras bajas de colesterol HDL y de glucemias alteradas en ambos grupos de intervención con DM en comparación con el grupo Control. Igualmente, hemos observado en ambos grupos de intervención con DM una menor incidencia de concentraciones de triglicéridos elevadas en comparación al grupo Control, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas. Nuestros resultados a diferencia de otros estudios (Esposito et al, 2004; Panagiotakos et al, 2007a), fueron conseguidos en ausencia de cambios en el perímetro de la cintura y peso corporal, por lo que los cambios conseguidos sobre al evolución del síndrome metabólico son independientes de estos factores y deberían explicarse por los efectos que puedan tener los diferentes constituyentes de la dieta Mediterránea sobre cada uno de los componentes del síndrome.

Así, Frost y colaboradores (1999) han sugerido que la ingesta de alimentos propios de la dieta Mediterránea con bajo índice glucémico como frutas, verduras, cereales integrales y legumbres podría tener un efecto favorable sobre la dislipemia en comparación a la ingesta de alimentos con alto índice glucémico (Frost et al, 1999). De hecho, en diversos estudios epidemiológicos transversales y prospectivos, se ha observado que la alta ingesta de hidratos de carbono de alto índice glucémico se asocia inversamente con las concentraciones de HDL y positivamente con las de triglicéridos (Ford and Mokdad, 2001; Radhika et al, 2007). Sin

embargo, los resultados de los estudios de intervención al respecto no esclarecer la posible relación entre el índice glucémico de la dieta y la presencia de dislipemia (Aston, 2006).

También, desde hace varios años son conocidos los beneficios de la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (presentes especialmente en el aceite de oliva y algunos frutos secos) sobre los triglicéridos y el colesterol HDL (Covas et al, 2006). Resultados de diversos ensayos clínicos que han valorado el efecto del consumo del AOV sobre las lipoproteínas, han demostrado que la sustitución de grasas de origen animal por aceite de oliva, disminuye las concentraciones de triglicéridos y mantiene o incrementa las concentraciones de HDL (Covas et al, 2006; Kris-Etherton et al, 1993; Jansen et al, 2000; Fuentes et al, 2001). Asimismo, estudios experimentales con frutos secos, han demostrado que la ingesta de este grupo de alimentos en combinación con la reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol mejora el patrón lipídico plasmático (Iwamoto et al, 2002; Morgan et al, 2002). Consistente con los resultados anteriormente mencionados, en el presente estudio hemos observado una menor incidencia de nuevos casos de participantes con cifras bajas de colesterol HDL en ambos grupos de intervención con DM (suplementados con aceite de oliva virgen o frutos secos), en comparación con el grupo Control.

Igualmente, se ha sugerido que algunos componentes de la dieta Mediterránea son capaces de modular la resistencia a la insulina. Mediante estudios epidemiológicos transversales y prospectivos, se ha observado que una dieta rica en fibra (cereales integrales, frutas, verduras y legumbres) se asocia con bajas concentraciones de insulina (Ludwig et al, 1999; McKeown et al, 2004) e inversamente con la resistencia a la insulina (Lau et al, 2005; McKeown et al, 2004). Asimismo, en amplios estudios prospectivos como el *Nurses Health Study* y el *Health Professional's Follow-up Study* se ha observado una asociación inversa entre la ingesta de alimentos con alto índice glucémico y pobres en fibra con el desarrollo de diabetes tipo 2 (Salmeron et al, 1997a; Salmeron et al, 1997b).

El tipo de grasa de la dieta podría ser probablemente uno de los factores dietéticos más determinantes del riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y la aparición de DM2.

Resultados de diversos estudios experimentales han demostrado que la sustitución de ácidos grasos saturados por ácidos grasos monoinsaturados comporta el aumento de la cantidad de receptores de insulina en la membrana celular promoviendo así una mejoría de la sensibilidad a la insulina (Ryan et al, 2000). De igual forma, algunos estudios epidemiológicos han sugerido una posible relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados y la resistencia a la insulina o el metabolismo de la glucosa, aunque los resultados son controvertidos (Lovejoy et al, 2002; Scott et al, 2003; Tapsell et al, 2004). Estas propiedades de los ácidos grasos monoinsaturados presentes en el aceite de oliva y en los frutos secos, probablemente podrían explicar la menor incidencia de alteraciones de la glucosa, observada en nuestro estudio en los participantes que siguieron recomendaciones mediterráneas asociadas a la toma de un suplemento de AOV o FS, en comparación con el grupo Control. Los resultados del presente estudio son consistentes con los resultados expuestos en el apartado 3a de los resultados de la presente tesis.

Por otro lado, las legumbres, los cereales integrales y otros alimentos ricos en fibra, presentes en la dieta Mediterránea, han sido asociados con menor riesgo de desarrollar obesidad. Los efectos de la fibra sobre las señales de saciedad se ha sugerido como posible explicación de la menor ganancia de peso observada en los sujetos que consumen alimentos ricos en fibra (Calam et al, 1987; Goke et al, 1988; Bourdon et al, 2001). Así por ejemplo, en un reciente estudio prospectivo de 10 años de seguimiento realizado sobre una cohorte de 206 individuos españoles se observó que aquellos participantes con ingestas altas de fruta, verdura y otros alimentos ricos en fibra presentaban una menor ganancia ponderal con el tiempo (Vioque et al, 2008).

Por otro lado, el perfil lipídico de la dieta Mediterránea podría proteger del desarrollo de la obesidad. Algunos estudios prospectivos han propuesto que en la regulación del peso corporal y la adiposidad, el tipo de grasa es tan importante como la cantidad de grasa incluida en la dieta. En el estudio de las enfermeras se observó que la ingesta de ácidos grasos saturados y Trans se asociaban positivamente con la ganancia ponderal y el aumento del perímetro de la cintura. Sin embargo, la ingesta de ácidos grasos mono y poliinsaturados

se asociaba inversamente en el mismo estudio con la ganancia de peso y el aumento del perímetro de la cintura (Field et al, 2007). Igualmente, en la cohorte *Health Professional Study* se observó que la sustitución de ácidos grasos poliinsaturados por ácidos grasos saturados o Trans se asociaba inversamente al aumento del perímetro de la cintura (Koh-Banerjee et al, 2003).

La hipertensión es otro componente del síndrome metabólico que se ha observado se da con menor frecuencia en aquellos individuos adscritos a una DM. En un estudio de cohortes de 10 años de seguimiento realizado sobre 3.042 sujetos, se observó que los participantes con alta adherencia a una dieta tipo Mediterránea mejoraban más las cifras de tensión arterial en comparación a aquellos con baja adherencia. En este mismo estudio la ingesta de fruta, verdura y frutos secos explicaron mejor las reducciones observadas en la presión arterial (Panagiotakos et al, 2006). Algunos estudios de intervención, sugieren que el aumento en la ingesta de algunos minerales como el magnesio, potasio y calcio, así como de L-arginina (presentes en diversos componentes de la DM) podrían estar implicados en la modulación de la presión arterial. Así por ejemplo, un metaanálisis realizado con resultados de 67 ensayos clínicos aleatorizados, mostró que la reducción de la ingesta de sodio y el incremento de potasio se asociaba a una disminución de la tensión arterial tanto en sujetos normotensos como en hipertensos (He and MacGregor, 2002; Geleijnse et al, 2003).

Asimismo, el consumo de aceite de oliva podría tener efectos beneficiosos sobre la tensión arterial a través de los ácidos grasos monoinsaturados que contiene. En este sentido, dos estudios de intervención han demostrado que la ingesta de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados disminuye significativamente la tensión arterial en comparación con una dieta rica en ácidos grasos saturados o una dieta baja en grasa y rica en hidratos de carbono (Mensink et al, 1988; Rasmussen et al, 2006). Además también se ha observado una reducción del uso de medicamentos hipotensores tras 6 meses de realización de una dieta rica en aceite de oliva, en comparación con una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados (Ferrara et al, 2000).

Algunos componentes del síndrome metabólico han sido relacionados con altas concentraciones de diversos marcadores periféricos de inflamación, sugiriendo que un estado proinflamatorio podría ser un componente más del síndrome metabólico. Sin embargo, ninguna de las definiciones actuales que definen el síndrome metabólico considera la inflamación como un criterio definitorio de este síndrome. Tal y como Esposito y colaboradores han sugerido, la dieta Mediterránea a través de disminuir la inflamación podría proteger del desarrollo del síndrome metabólico. Esto es coherente con los resultados de algunos estudios prospectivos que han observado una relación inversa entre diferentes parámetros inflamatorios y la adscripción a una DM (Chrysohoou et al, 2004; Salas-Salvadó et al, 2007a) o de intervención donde se observa que la DM se acompaña de una reducción de las concentraciones de diferentes parámetros inflamatorios (Esposito et al, 2004; Estruch et al, 2006). La alta ingesta de diversos constituyentes de la DM como los ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos omega-3, fibra, antioxidantes y otras sustancias fotoquímicas, también se ha asociado con bajas concentraciones de algunos parámetros de inflamación (Devaraj and Jialal, 2000; Mori et al, 2003; Ajani et al, 2004; Zhao et al, 2004; Paschos et al, 2004; Wells et al, 2005; López-García et al, 2005; Ma et al, 2006).

En conclusión, los resultados del presente estudio constituyen una prueba más de que la dieta Mediterránea enriquecida con AOV o con una mezcla de FS, puede prevenir el desarrollo del síndrome metabólico, y por tanto ser útil en la prevención de enfermedad cardiovascular. El seguimiento del total de la cohorte PREDIMED con el tiempo podrá esclarecer precisamente los posibles beneficios de la dieta Mediterránea sobre la enfermedad cardiovascular.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

8. CONCLUSIONES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

8. CONCLUSIONES

1. En una población de alto riesgo cardiovascular, la alta ingesta de algunos componentes tradicionales de la dieta Mediterránea como el aceite de oliva, los frutos secos, las frutas y cereales, se asoció con bajas concentraciones de marcadores inflamatorios, especialmente aquellos relacionados con la función endotelial, relacionados con la presencia y progresión de la arterioesclerosis.
2. Mediante un estudio de intervención en paralelo, aleatorizado de un año de duración realizado sobre sujetos de alto riesgo cardiovascular no diabéticos, comparando el efecto de dos dietas mediterráneas (una suplementada con aceite de oliva virgen y la otra con frutos secos) con una dieta control baja en grasa, no se observaron diferencias significativas en los cambios de las concentraciones de diferentes marcadores de inflamación entre las diferentes intervenciones.
3. En sujetos no diabéticos de alto riesgo cardiovascular, la adscripción a una dieta Mediterránea tradicional suplementada con aceite de oliva virgen o con una mezcla de frutos secos disminuyó la incidencia de prediabetes y diabetes en comparación con una dieta baja en grasa. Esto sugiere que la dieta Mediterránea tradicional, especialmente aquella rica en aceite de oliva virgen, podría ser una herramienta útil en la prevención de alteraciones del metabolismo de la glucosa en este tipo de pacientes. Queda por determinar tras un mayor tiempo de seguimiento de los participantes PREDIMED, si ello se traduce o no en una menor incidencia de eventos cardiovasculares.
4. La adherencia a un patrón dietético mediterráneo suplementado con aceite de oliva virgen o con una mezcla de frutos secos disminuyó la incidencia de nuevos casos de síndrome metabólico, en comparación a una dieta baja en grasa. Este acontecimiento constituye una evidencia más de que la dieta Mediterránea puede prevenir el desarrollo del síndrome metabólico, y por tanto contribuir a reducir el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares, en sujetos no diabéticos de alto riesgo cardiovascular.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

9. BIBLIOGRAFÍA

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

9. BIBLIOGRAFÍA

Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. 2ª ed. Madrid (España): Interamericana-McGraw Hill;1995.

Ajani U, Ford E, Mokdad A. Dietary fiber and C-reactive protein: finding from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr* 2004;134(5):1181-1185.

Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.

Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003;107(3):443-447.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-480.

Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996;124(9):825-831.

Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez JA, Martínez-González MA. Low-fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):972-979.

Alonso A, de la Fuente C, Martín-Arnau AM, de Irala J, Martínez JA, Martínez-González MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr* 2004;92(2):311-319.

Álvarez León EE, Henriquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr* 2006;9(8A):1089-1098.

Amigó-Correig P, Bulló M, Márquez-Sandoval F, Vizmanos-Lamotte B, Alegret C, Salas-Salvadó J. Importancia de la dieta en la inflamación. *Antropo* 2008;16:23-28.

Anderson J, Hanna T, Peng X, Kryscio R. Whole grain food and heart disease risk. *J Am Coll Nutr* 2000;19(3):291S-299S.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-1124.

Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *TRENDS Endocrin Metab* 2003;14(3):137-145.

Aronson D, Avizohar O, Levy Y, Bartha P, Jacob G, Markiewicz W. Factor analysis of risk variables associated with low-grade inflammation. *Atherosclerosis*. In press 2008.

Aston LM. Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc* 2006;65(1):125-134.

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(12):2823-2831.

Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. In press 2008.

Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2004;79(6):969-973.

Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M, Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006;61(5):433-440.

Banerjee S, Panda CK, Das S. Clove (*Syzygium aromaticum* L.), a potential chemopreventive agent for lung cancer. *Carcinogenesis* 2006;27(8):1645-1654.

Barbagallo M, Domínguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo' A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003;24(1-3):39-52.

Barzilay J, Abraham L, Heckbert S, Cushman M, Kuller L, Resnick H, Tracy R. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50(10):2384-2389.

Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153(19):2209-2216.

Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetiere P, Ferrieres J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab* 2006;32(5 Pt 1):475-479.

Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19(2):149-154.

Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001;161(21):2573-2578.

Bazzano LA, Serdula MK, Liu S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(6):492-499.

Bellido C, López-Miranda J, Blanco-Colio LM, Pérez-Martínez P, Muriana FJ, Martín-Ventura JL, Marin C, Gómez P, Fuentes F, Egido J, Pérez-Jiménez F. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1487-1491.

Bemelmans WJ, Lefrandt JD, Feskens EJ, Van Haelst PL, Broer J, Meyboom-de Jong B, May JF, Tervaert JW, Smit AJ. Increased alpha-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(7):1083-1089.

Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, Elmer PJ, Stewart PW, Ershow A, Pearson TA, Dennis BH, Roheim PS, Ramakrishnan R, Reed R, Stewart K, Phillips KM, DELTA Investigators. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in

subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1611-1620.

Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet* 2003;362(9379):212-214.

Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108(24):2993-2999.

Bochkov V and Leitinger N. Anti-inflammatory properties of lipid oxidation products. *J Mol Med* 2003;81(10):613-626.

Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24(1):163-172.

Bourdon I, Olson B, Backus R, Richter BD, Davis PA, Schneeman BO. Beans, as a source of dietary fiber, increase cholecystokinin and apolipoprotein b48 response to test meals in men. *J Nutr* 2001;131(5):1485-1490.

Bulló M, Casas-Agustench, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr* 2007;10(10A):1164-1172.

Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11(4):525-531.

Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Salvatore S, Piatti P, Serafini M, Zavaroni I. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr* 2005;93(5):619-625.

Brunner EJ, Mosdol A, Witte DR, Martikainen P, Stafford M, Shipley MJ, Marmot MG. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1414-1421.

Brush J, Faxon D, Salmon S, Jacobs A, Ryan T. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(4):809-815.

Brussaard JH, Katan MB, Groot PH, Havekes LM, Hautvast JG. Serum lipoproteins of healthy persons fed a low-fat diet or a polyunsaturated fat diet for three months. A comparison of two cholesterol-lowering diets. *Atherosclerosis* 1982;42(2-3):205-219.

Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;78(4):819-835.

Calam J, Bojarski JC, Springer CJ. Raw soya-bean flour increases cholecystokinin release in man. *Br J Nutr* 1987;58(2):175-179.

Calder PC and Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S14-9.

Campbell L, Marmot P, Dyer J, Borkman M, Storlien L. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17(3):177-182.

Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distanti A, De Caterina R. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(4):622-629.

Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein and peptide letters* 2002;9(3):211-223.

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342(19):1392-1398.

Chen CC, Chow MP, Huang WC, Lin YC, Chang YJ. Flavonoids inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: structure-activity relationships. *Mol Pharmacol* 2004;66(3):683-693.

Choi KM, Lee J, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(1):75-80.

Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):235-240.

Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351-1362.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):152-158.

Chrysohoou C, Pitsavos C, Skoumas J, Masoura C, Katinioti A, Panagiotakos D, Stefanadis C. The emerging anti-inflammatory role of HDL-cholesterol, illustrated in cardiovascular disease free population; the ATTICA study. *Int J Cardiol* 2007;122(1):29-33.

Ciubotaru I, Lee YS, Wander RC. Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem* 2003;14(9):513-521.

Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992;55(5):1018-1023.

Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr* 2008;152(2):165-170.

Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821-827.

Cooke JP, Tsao P, Singer A, Wang BY, Kosek J, Drexler H. Anti-atherogenic effect of nuts: is the answer NO? *Arch Intern Med* 1993;153(7):896, 899, 902.

Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95(10):1505-1523.

Corssmit E, Heijligenberg R, Endert E, Ackermans M, Sauerwein H, Romijn A. Endocrine and metabolic effects of interferon-alfa in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3265-3269.

Cortés B, Nuñez I, Cofan M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1666-1671.

Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Baumler H, Nascetti S, Salonen JT, Fitó M, Virtanen J, Marrugat J, EUROLIVE Study G. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(5):333-341.

Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, Leonard D, Shaw J. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):685-693.

Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3 Suppl):491S-499S.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.

Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136(10):2588-2593.

De Lorgeril M, Salen P, Martín JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-785.

De Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, Van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4(8):e261.

De Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, Kritchevsky SB, Kuller LH, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Vellas B, Harris TB. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006;29(8):1902-1908.

Devaraj S and Jialal I. Antioxidants and vitamins to reduce cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(4):342-351.

Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, Mason J. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3CD004640.

Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester G, Scholze J. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113-117.

Dreher ML, Maher CV, Kearney P. The traditional and emerging role of nuts in healthful diets. *Nutr Rev* 1996;54(8):241-245.

Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S, Martinussen T, Astrup A. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):855-862.

Duncan B, Schmidt M, Pankow J, Ballantyne C, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom A, Heiss G. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:1799-1805.

Duncan B, Schmidt M, Pankow J, Bang H, Couper D, Ballantyne C, Hoogeveen R, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-2478.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-1428.

Ellison RC, Zhang Y, Qureshi MM, Knox S, Arnett DK, Province MA, Investigators of the NHLBI Family Heart Study. Lifestyle determinants of high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am Heart J* 2004;147(3):529-535.

Elosua R, Marrugat J, Molina L, Pons S, Pujol E. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. The MARATHOM Investigators. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1197-1209.

Eriksson E, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med* 2001a;194(2):205-218.

Eriksson E, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *FASEB J* 2001b;151:149-1157.

Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1489-1497.

Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2007;5(4):291-296.

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-1446.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(14):1799-1804.

Esteve E, Rciart W, Fernández-Real J. Dyslipemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005;24(16):31.

Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás J, Fernández-Sola J. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004;175:177-183.

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Saez G, Ros

E, PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1-11.

Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Sola J, Rotilio D, de Gaetano G, Rubin E, Urbano-Márquez A. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004;175(1):117-123.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(5):599-622.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52(1):1-8.

Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2235-2242.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-2497.

Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):776-779.

Fernández de la Puebla RA, Fuentes F, Pérez-Martínez P, Sánchez E, Paniagua JA, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A reduction in dietary saturated fat decreases body fat content in overweight, hypercholesterolemic males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13(5):273-277.

Fernández-Jarne E, Martínez-Losa E, Prado-Santamaria M, Brugarolas-Brufau C, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol* 2002;31(2):474-480.

Fernández-Real J, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-1159.

Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello Russo A, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000;160(6):837-842.

Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity* 2007;15(4):967-976.

Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, Marrugat J, Bruguera J, López-Sabater MC, Vila J, Covas MI, The members of the SOLOS Investigators. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis* 2005;181(1):149-158.

Fitó M, Cladellas M, de la Torre R, Martí J, Muñoz D, Schroder H, Alcantara M, Pujadas-Bastardes M, Marrugat J, López-Sabater MC, Bruguera J, Covas MI, SOLOS Investigators. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(4):570-574.

Fitzpatrick DF, Hirschfield SL, Ricci T, Jantzen P, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxation caused by various plant extracts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(1):90-95.

Fleck A. Clinical and nutritional aspects of changes in acute-phase proteins during inflammation. *Proceedings Nutr Soc* 1989;48:347-354.

Flight I and Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. *Eur J Clin Inves* 2006;60:1145-1159.

Ford ES and Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26(3):575-581.

Ford ES and Mokdad AH. Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among US adults. *Prev Med* 2001;32(1):33-39.

Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Mensah GA. Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000. *Circulation* 2003;107(17):2185-2189.

Fowke JH, Chung FL, Jin F, Qi D, Cai Q, Conaway C, Cheng JR, Shu XO, Gao YT, Zheng W. Urinary isothiocyanate levels, brassica, and human breast cancer. *Cancer Res* 2003;63(14):3980-3986.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25(1):148-198.

Fraser G, Sabaté J, Besson W, Strahan T. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152(7):1416-1424.

Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson W, Mark P, Boeing H, Mücke R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000;23:1835-1839.

Frost G, Leeds AA, Dore CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A. Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 1999;353(9158):1045-1048.

Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Paez J, Paz-Rojas E, Marin C, Gómez P, Jiménez-Perepérez J, Ordovas JM, Pérez-Jiménez F. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134(12):1115-1119.

Fukuhara M, Matsumura K, Wakisaka M, Takata Y, Sonoki K, Fujisawa K, Ansai T, Akifusa S, Fujii K, Iida M, Takehara T. Hyperglycemia promotes microinflammation as evaluated by C-reactive protein in the very elderly. *Intern Med* 2007;46(5):207-212.

Fung T, McCullough M, Newby P, Manson J, Meigs J, Rifai N, Willett W, Hu F. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):163-173.

Fung TT, Hu FB, Pereira MA, Liu S, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):535-540.

Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):163-173.

Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N, Tofler GH, Willett WC, Hu FB. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):61-67.

Gabay C and Kushner I. Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-454.

Gable D, Hurel S, Humphries S. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006;18:8231-8244.

Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr* 2004;134(4):913-918.

Garaulet M, Pérez-Llamas F, Pérez-Ayala M, Martínez P, de Medina FS, Tebar FJ, Zamora S. Site-specific differences in the fatty acid composition of abdominal adipose tissue in an obese population from a Mediterranean area: relation with dietary fatty acids, plasma lipid profile, serum insulin, and central obesity. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):585-591.

García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(Suppl 1):S8-11.

Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):577S-582S.

Gastaldi M, Diziere S, Defoort C, Portugal H, Lairon D, Darmon M, Planells R. Sex-specific association of fatty acid binding protein 2 and microsomal triacylglycerol transfer protein variants with response to dietary lipid changes in the 3-mo Medi-RIVAGE primary intervention study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1633-1641.

Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17(7):471-480.

Georgopoulos A, Bantle J, Noutsou M, Swaim W, Parker S. Differences in the metabolism of postprandial lipoproteins after a high-monounsaturated-fat versus a high-carbohydrate diet in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(5):773-782.

Gerasimova E, Perova N, Ozerova I, Polessky V, Metelskaya V, Sherbakova I, Levachev M, Kulakova S, Nikitin Y, Astakhova T. The effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on HDL cholesterol in Chukot residents vs muscovites. *Lipids* 1991;26(4):261-265.

Gittelsohn J, Wolever TM, Harris SB, Harris-Giraldo R, Hanley AJ, Zinman B. Specific patterns of food consumption and preparation are associated with diabetes and obesity in a Native Canadian community. *J Nutr* 1998;128(3):541-547.

Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):677-685.

Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D'Onofrio F. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997;95(7):1783-1790.

Glazer NL, Smith NL, Heckbert SR, Doggen CJ, Lemaitre RN, Psaty BM. Risk of myocardial infarction attributable to elevated levels of total cholesterol among hypertensives. *Am J Hypertens* 2005;18(6):759-766.

Goke B, Fenchel K, Knobloch S, Arnold R, Adler G. Increased CCK-response to proteinase inhibitor feeding after induction of pancreatic hypertrophy in rats. *Pancreas* 1988;3(5):576-579.

Goldstein J and Brown M. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987;76(3):504-507.

González-Chávez A, Malanco-Hernández L, Sánchez-Zuñiga M, Elizondo-Argueta S, Navarro-Zarza S. Inflamación y resistencia a la insulina: Mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. *Rev Mex Cariol* 2006;17(2):71-82.

Goulet J, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on anthropometric profile in healthy women from the Quebec city metropolitan area. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(11):1293-1300.

Greenberg A, Nordan R, McIntosh J, Calvo J, Scow R, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. *Cancer Res* 1992;52:4113-4116.

Greenberg A and Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):461S-465S.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F, 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(17):2735-2752.

Grunfeld C and Feingold K. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition* 1996;1996(12):S24-S26.

Guerrero-Romero F and Rodríguez-Moran M. Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab* 2003;29(1):65-71.

Halkjaer J, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Sorensen TI. Intake of macronutrients as predictors of 5-y changes in waist circumference. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):789-797.

Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, Wold AB, Haffner K, Baugerod H, Andersen LF, Moskaug O, Jacobs DR, Jr, Blomhoff R. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr* 2002;132(3):461-471.

Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(9):2102-2107.

Han T, Williams K, Sattar N, Hunt K, Lean M, Haffner S. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002a;10(9):923-931.

Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002b;43(3):445-452.

Hansson G. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.

Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1297-329.

Hardardóttir I, Sipe J, Moser A, Fielding C, Feingold K, Grünfeld C. LPS and cytokines regulate extra hepatic mRNA levels of apolipoproteins during the acute phase response in Syrian hamsters. *Biochimica et Biophysica Acta* 1997;1344:210-220.

Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham SA, Luben RN, Welsh A, Wareham NJ. Habitual fish consumption and glycated haemoglobin: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(2):277-284.

He FJ and MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16(11):761-770.

Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Mohlig M, Pfeiffer AF, Boeing H, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Potsdam Study Cohort. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005;48(6):1126-1134.

Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325(3):147-152.

Henareh L, Jogestrand T, Agewall S. Glucose intolerance is associated with C-reactive protein and intima-media anatomy of the common carotid artery in patients with coronary heart disease. *Diabet Med* 2005;22(9):1212-1217.

Hotta K, Funahashi T, Bodkin N, Ortmeier H, Arita Y, Hansen B, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50(5):1126-1133.

Hu F. Plant-based food and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3):544S-551S.

Hu F, Block G, Norkus E, Morrow J, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):70-76.

Hu F, Meigs J, Li T, Rifai N, Manson J. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53:693-700.

Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):3-9.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345(11):790-797.

Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282(15):1433-1439.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337(21):1491-1499.

Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Peltonen M, Aunola S, Hamalainen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31(4):805-807.

Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004;25(23):2092-2100.

Iwamoto M, Imaizumi K, Sato M, Hirooka Y, Sakai K, Takeshita A, Kono M. Serum lipid profiles in Japanese women and men during consumption of walnuts. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(7):629-637.

Jacobs D, Meyer K, Kushi L, Folsom A. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):248-257.

Janeway C and Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.

Jansen S, López-Miranda J, Castro P, López-Segura F, Marin C, Ordovas JM, Paz E, Jiménez-Perepérez J, Fuentes F, Pérez-Jiménez F. Low-fat and high-monounsaturated fatty acid diets decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young, healthy, normolipemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;72(1):36-41.

Jee SH, Miller ER, 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(8):691-696.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290(4):502-510.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, Nguyen TH, Faulkner DA, Lapsley KG, Singer W. Effect of almonds on insulin secretion and insulin resistance in nondiabetic hyperlipidemic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Metabolism* 2008;57(7):882-887.

Jensen M, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Gronbaek M, Rimm E. Whole grain, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):275-283.

Jensen M, Koh-Banerjee P, Hu F, Franz M, Sampson L, Gronbaek M, Rimm E. Intakes of whole grains, bran, and germ and the risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1492-1499.

Jiang R, Jacobs DR Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2006;163(3):222-231.

Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002;288(20):2554-2560.

Jian-jun L. Inflammation in hypertension: primary evidence. *Chinese Med J* 2006;119(14):1215-1221.

Johnston K, Sharp P, Clifford M, Morgan L. Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett* 2005;579(7):1653-1657.

Jones DY, Judd JT, Taylor PR, Campbell WS, Nair PP. Influence of caloric contribution and saturation of dietary fat on plasma lipids in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1987;45(6):1451-1456.

Joseph A, Kutty VR, Soman CR. High risk for coronary heart disease in Thiruvananthapuram city: a study of serum lipids and other risk factors. *Indian Heart J* 2000;52(1):29-35.

Jousilahti P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J, Sundvall J, Puska P. Serum cholesterol distribution and coronary heart disease risk: observations and predictions among middle-aged population in eastern Finland. *Circulation* 1998;97(11):1087-1094.

Kang JX and Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):202S-7S.

Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E. Why and how to implement sodium, potassium, calcium, and magnesium changes in food items and diets? *J Hum Hypertens* 2005;19 (Suppl 3):S10-9.

Katan MB. Effect of low-fat diets on plasma high-density lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 1998;67(3 Suppl):573S-576S.

Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):79-90.

Kaźmierczak E, Sobieska M, Kaźmierczak M, Mrozikiewicz A, Wiktorowicz K. Intense acute phase response in ischemic patients. *Int J Cardiol* 1999;68(1):69-73.

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124(6):903-915.

Khaw KT and Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316(5):235-240.

Khovidhunkit W, Memon R, Feingold K, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(3):S462-S472.

Kimura Y, Murase M, Nagata Y. Change in glucose homeostasis in rats by long-term magnesium-deficient diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1996;42(5):407-422.

King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG,3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med* 2007;167(5):502-506.

King DE, Mainous AG,3rd, Buchanan TA, Pearson WS. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(5):1535-1539.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, Van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292(12):1433-1439.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.

Kobayashi Y, Suzuki M, Satsu H, Arai S, Hara Y, Suzuki K, Miyamoto Y, Shimizu M. Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *J Agric Food Chem* 2000;48(11):5618-5623.

Kochar J, Djousse L, Gaziano JM. Breakfast Cereals and Risk of Type 2 Diabetes in the Physicians' Health Study I. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(12):3039-3044.

Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-242.

Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W, Rimm E. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):719-727.

Kovanen P. Regulation of plasma cholesterol by hepatic low-density lipoprotein receptors. *Am Heart J* 1987;113(2):464-469.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102(18):2284-2299.

Kris-Etherton PM. AHA science advisory: monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *J Nutr* 1999;129(12):2280-2284.

Kris-Etherton PM, Derr J, Mitchell DC, Mustad VA, Russell ME, McDonnell ET, Salabsky D, Pearson TA. The role of fatty acid saturation on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: I. Effects of whole food diets high in cocoa butter, olive oil, soybean oil, dairy butter, and milk chocolate on the plasma lipids of young men. *Metabolism* 1993;42(1):121-129.

Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113 (Suppl 9B):71S-88S.

Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabaté J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3 Suppl):504S-511S.

Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2826-2828.

Kritchevsky D. Trans fatty acids and cardiovascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57(4-5):399-402.

Kromhout D and de Lezenne Coulander C. Diet, prevalence and 10-year mortality from coronary heart disease in 871 middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1984;119(5):733-741.

Kuusi T, Ehnholm C, Huttunen JK, Kostianen E, Pietinen P, Leino U, Uusitalo U, Nikkari T, Iacono JM, Puska P. Concentration and composition of serum lipoproteins during a low-fat diet at two levels of polyunsaturated fat. *J Lipid Res* 1985;26(3):360-367.

Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156(11):1070-1077.

Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, Salonen R, Salonen JT. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47(8):1403-1410.

Laclaustra M, Corella D, Ordovas J. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metabolism Cardiovascular* 2007;17:125-139.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-2716.

Lampe JW. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):579S-583S.

Lau C, Faerch K, Glumer C, Tetens I, Pedersen O, Carstensen B, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Inter99 study. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars, and insulin resistance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2005;28(6):1397-1403.

Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(5):421-430.

Levitan EB, Ridker PM, Manson JE, Stampfer MJ, Buring JE, Cook NR, Liu S. Association between consumption of beer, wine, and liquor and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in women aged 39 to 89 years. *Am J Cardiol* 2005;96(1):83-88.

Li Y, Yang X, Zhai F, Kok FJ, Zhao W, Piao J, Zhang J, Cui Z, Ma G. Prevalence of the metabolic syndrome in Chinese adolescents. *Br J Nutr* 2007;99(3):1-6.

Lien LF, Brown AJ, Ard JD, Loria C, Erlinger TP, Feldstein AC, Lin PH, Champagne CM, King AC, McGuire HL, Stevens VJ, Brantley PJ, Harsha DW, McBurnie MA, Appel LJ, Svetkey LP. Effects of PREMIER lifestyle modifications on participants with and without the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;50(4):609-616.

Liese AD, Schulz M, Fang F, Wolever TM, D'Agostino RB, Jr, Sparks KC, Mayer-Davis EJ. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005;28(12):2832-2838.

Liese AD, Schulz M, Moore CG, Mayer-Davis EJ. Dietary patterns, insulin sensitivity and adiposity in the multi-ethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study population. *Br J Nutr* 2004;92(6):973-984.

Liu S, Buring J, Sesso H, Rimm E, Willet W, Manson J. A prospective study of dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease among women. *J Am Coll Cardiol* 2002a;39(1):49-56.

Liu S, Manson J, Buring J, Stampfer M, Willet W, Ridker P. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002b;75(3):492-498.

Liu S, Manson J, Stampfer M, Rexrode K, Hu F, Rimm E, Willett W. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. *JAMA* 2000;284(12):1534-1540.

Liu S, Stampfer M, Hu F, Giovannucci E, Rimm E, Manson J, Hennekens C, Willet W. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3):412-419.

López-García E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004a;80(4):1029-1035.

López-García E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr* 2004b;134(7):1806-1811.

López-García E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005;135(3):562-566.

Lotito SB and Frei B. Dietary flavonoids attenuate tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. Structure-function relationships and activity after first pass metabolism. *J Biol Chem* 2006;281(48):37102-37110.

Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1000-1006.

Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999;282(16):1539-1546.

Luscombe ND, Noakes M, Clifton PM. Diets high and low in glycemic index versus high monounsaturated fat diets: effects on glucose and lipid metabolism in NIDDM. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(6):473-478.

Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117(6):754-761.

Ma Y, Griffith J, Chasan-Tabe L, Olendzki B, Jackson E, Stanek E3, Li W, Pagoto S, Hafner A, Ockene I. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):760-766.

Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, Crepaldi G, ILSA Working Group. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(5):505-510.

Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke* 2005;36(10):2138-2142.

Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109(7):538-542.

Marier JF, Chen K, Prince P, Scott G, del Castillo JR, Vachon P. Production of ex vivo lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-6 is suppressed by trans-resveratrol in a concentration-dependent manner. *Can J Vet Res* 2005;69(2):151-154.

Márquez-Sandoval F, Bulló M, Vizmanos B, Casas-Agustench P, Salas-Salvadó J. Un patrón de alimentación saludable: la dieta mediterránea tradicional. *Antropo* 2008;16:11-22.

Martínez-Domínguez E, de la Puerta R, Ruiz-Gutiérrez V. Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet. *Inflamm Res* 2001;50(2):102-106.

Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nuñez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7657):1348-1351.

Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1550-1552.

Martín-Moreno J, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez J, Salvini S. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-519.

Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, Willett WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22(3):512-519.

Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc J, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15(14):2727-2729.

Mataix J, Mañás M, Llopis J, Martínez E, Sánchez J, Borregón A. Tablas de composición de alimentos españoles [Spanish food composition tables]. 4ª ed. (Granada, España): Monografía Universidad de Granada; 2003.

McCarron R, Wang L, Sirén A, Spatz M, Hallenbeck J. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994;267(6):H2491-H2497.

McIntosh M and Miller C. A diet containing food rich in soluble and insoluble fiber improves glycemic control and reduces hyperlipidemia among patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2001;59(2):52-55.

McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27(2):538-546.

Meksawan K, Pendergast DR, Leddy JJ, Mason M, Horvath PJ, Awad AB. Effect of low and high fat diets on nutrient intakes and selected cardiovascular risk factors in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr* 2004;23(2):131-140.

Mena M, Scanella E, Vázquez-Agell M, Morales M, Viñas C, Serra M, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J, Martínez-González M, Covas M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Estruch R. Down-regulation of biomarkers related to vascular wall inflammation in high cardiovascular risk patients after a 3-month Mediterranean diet intervention. The PREDIMED study. In press 2008.

Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Fidanza F, Giampaoli S, Seccareccia F, Buzina R, Mohacek I, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A,

Toshima H, Lanti M. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(1):69-75.

Mensink RP, Janssen MC, Katan MB. Effect on blood pressure of two diets differing in total fat but not in saturated and polyunsaturated fatty acids in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1988;47(6):976-980.

Mensink RP and Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12(8):911-919.

Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71(4):921-930.

Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(4):478-485.

Michels KB. A renaissance for measurement error. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):421-422.

Michie H. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World J Surg* 1996;20:460-464.

Miles EA, Zoubouli P, Calder PC. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition* 2005;21(3):389-394.

Minamiyama Y, Takemura S, Bito Y, Shinkawa H, Tsukioka T, Nakahira A, Suehiro S, Okada S. Supplementation of alpha-tocopherol improves cardiovascular risk factors via the insulin signalling pathway and reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *Free Radic Res* 2008;42(3):261-271.

Mizushima S, Cappuccio FP, Nichols R, Elliott P. Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J Hum Hypertens* 1998;12(7):447-453.

Montonen J, Jarvinen R, Heliövaara M, Reunanen A, Aromaa A, Knekt P. Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(3):441-448.

Morgan JM, Horton K, Reese D, Carey C, Walker K, Capuzzi DM. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *Int J Vitam Nutr Res* 2002;72(5):341-347.

Mori T, Woodman R, Burke V, Puddey I, Croft K, Beilin L. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Rad Biol Med* 2003;35(7):772-781.

Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997;181:257-266.

Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):606-612.

Muller S, Martín S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia* 2002;45(6):805-812.

Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1145-1150.

Nash SD and Westpfal M. Cardiovascular benefits of nuts. *Am J Cardiol* 2005;95(8):963-965.

National Health and Medical Research Council. Dietary Guidelines for Australian Adults. Endorsed 10 April 2003;Commonwealth of Australia Canberra.

Nawrocki A and Scherer P. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Current Opin Pharma* 2004;4:281-289.

Naya M, Tsukamoto T, Morita K, Katoh C, Furumoto T, Fujii S, Tamaki N, Tsutsui H. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007;30(6):541-548.

Ness AR and Powles JW. The role of diet, fruit and vegetables and antioxidants in the etiology of stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6(4):229-234.

Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR, Jr. Dietary Patterns and Risk of Incident Type 2 Diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2008;31(9):1777-1782.

Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Andres R, Tucker KL. Food patterns measured by factor analysis and anthropometric changes in adults. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):504-513.

Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H. Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3(3):CD005102.

Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF, Laforge RG, Prochaska JO. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *Gerontologist* 1999;39(4):473-482.

Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007;384(1-2):99-104.

Oh D, Ciaraldi T, Henry R. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metabol* 2007;9:282-289.

Orem C, Durmus I, Kilinc K, Baykan M, Gokce M, Orem A, Topbas M. Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness. *Coron Artery Dis* 2003;14(3):219-224.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFκB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.

Ozaki Y, Kawahara N, Harada M. Anti-inflammatory effect of Zingiber cassumunar Roxb. and its active principles. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991;39(9):2353-2356.

Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. 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(4):537-544.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C. The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. *J Am Diet Assoc* 2007a;107(6):979-877.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007b;44(4):335-340.

Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Makri K, Bountziouka V, Economou M, Vlachou I, Micheli M, Tsakountakis N, Metallinos G, Polychronopoulos E. Long-term, moderate coffee consumption is associated with lower prevalence of diabetes mellitus among elderly non-tea drinkers from the Mediterranean Islands (MEDIS Study). *Rev Diabet Stud* 2007c;4(2):105-111.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Toutouzas P, Stefanadis C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147(1):106-112.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(8):559-568.

Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sánchez E, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007;30(7):1717-1723.

Parker ED, Harnack LJ, Folsom AR. Nut consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2003;290(1):39-40.

Paschos G, Rallidis L, Liakos G, Panagiotakos D, Anastasiadis G, Votteas V, Zampelas A. Background diet influences the anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid in dyslipidaemic subjects. *Br J Nutr* 2004;92(4):649-655.

Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Current Opin Immunol* 2002;14:123-128.

Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002;287(16):2081-2089.

Pérez-Jiménez F, Álvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R, Corella-Piquer D, Covas I, Chamorro-Quiros J, Escrich E, Gaforio JJ, García Luna PP, Hidalgo L, Kafatos A, Kris-Etherton PM, Lairon D, Lamuela-Raventos R, López-Miranda J, López-Segura F, Martínez-González MA, Mata P, Mataix J, Ordovas J, Osada J, Pacheco-Reyes R, Perucho M, Pineda-Priego M, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Ruiz-Gutiérrez V, Sánchez-Rovira P, Solfrizzi V, Soriguer-Escofet F, de la Torre-Fornell R, Trichopoulos A, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest* 2005;35(7):421-424.

Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gomez P, Paz-Rojas E, Montilla P, Marin C, Velasco MJ, Blanco-Molina A, Jiménez Pereperez JA, Ordovas JM. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001;44(11):2038-2043.

Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96(1):92-97.

Pickup J. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(3):813-823.

Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr* 2003;90(3):717-727.

Pietinen P, Ascherio A, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol* 1997;145(10):876-887.

Pirro M, Schillaci G, Savarese G, Gemelli F, Mannarino MR, Siepi D, Bagaglia F, Mannarino E. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of

arterial stiffness in subjects with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(6):497-502.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003;108(2):155-160.

Pischon T, Hu FB, Rexrode KM, Girman CJ, Manson JE, Rimm EB. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis* 2008;197(1):392-399.

Pi-Sunyer F. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornestone* 2006;8(4):S14-S23.

Plummer SM, Holloway KA, Manson MM, Munks RJ, Kaptein A, Farrow S, Howells L. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene* 1999;18(44):6013-6020.

Pradhan A, Manson J, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive Protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.

Preston RA, Ledford M, Materson BJ, Baltodano NM, Memon A, Alonso A. Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor. *J Hypertens* 2002;20(5):871-877.

Priebe MG, Van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006061.

Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80(4):1012-1018.

Qi L and Hu F. Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(1):3-8.

Qi L, Meigs J, Liu S, Manson J, Mantzoros C, Hu F. Dietary fiber and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;7(1501):1505.

Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu F. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005;28(5):1022-1028.

Radhika G, Ganesan A, Sathya RM, Sudha V, Mohan V. Dietary carbohydrates, glycemic load and serum high-density lipoprotein cholesterol concentrations among South Indian adults. *Eur J Clin Nutr* 2007. [Epub ahead of print].

Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol* 2006;72(11):1439-1452.

Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis* 2003;167(2):237-242.

Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell L, Hermansen K, The KANWU Study Group. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):221-226.

Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition* 1998;13(1):65-66.

Redon J and Coca A. Guidelines for the diagnosis, evaluation and treatment of hypertension: the point of view of the Spanish Society of Hypertension. *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):739-740.

Regueiro J, López C, González S, Martínez E. *Células y tejidos del sistema inmune*. 3ra ed. Madrid (España): Panamericana; 2000. p. 9-20.

Reilly MP and Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108(13):1546-1551.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107(3):391-397.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-843.

Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103(9):1191-1193.

Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319(7224):1523-1528.

Rivellese AA, Maffettone A, Iovine C, Di Marino L, Annuzzi G, Mancini M, Riccardi G. Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 1996;19(11):1207-1213.

Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambon D, Gomis R, Ros E. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000;49(12):1511-1517.

Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, Deulofeu R. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004;109(13):1609-1614.

Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;78(3 Suppl):617S-625S.

Rosendorff C. Hypertension and coronary artery disease: a summary of the American Heart Association scientific statement. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(10):790-795.

Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-126.

Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278(46):45777-45784.

Ruan X, Varghese Z, Powis S, Moorhead J. Dysregulation of LDL receptor under the influence of inflammatory cytokines: a new pathway for foam cell formation. *Kidney Int* 2001;60(5):1716-1725.

Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Khamaisi M, Bashan N. Lipoic acid protects against oxidative stress induced impairment in insulin stimulation of protein kinase B and glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 1999;42(8):949-957.

Ryan M, McInerney D, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* 2000;93(2):85-91.

Sacanella E, Vázquez-Agell M, Mena MP, Antúnez E, Fernández-Sola J, Nicolás JM, Lamuela-Raventós RM, Ros E, Estruch R. Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1463-1469.

Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bullo M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008a;17 Suppl 1:333-336.

Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González M, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Covas M, on behalf of the PREDIMED Study Investigators. A Mediterranean diet supplemented with nuts improves metabolic syndrome status. One-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008b;168(22):2449-58.

Salas-Salvadó J, Farrés X, Luque X, Narejos S, Borrell M, Basora J, Anguera A, Torres F, Bulló M, Balanza R, Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr* 2008c;99(6):1380-1387.

Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gomez-Gracia E, Vinales E, Aros F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2007a;62:651-659.

Salas-Salvadó J, Granada M, Bullo M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism* 2007b;56(11):1486-1492.

Salas-Salvadó J, Marquez-Sandoval F, Bullo M. Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46(6):479-488.

Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997a;20(4):545-550.

Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997b;277(6):472-477.

Sánchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granada F, Martín A. High-pressurized orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidative status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr* 2003;133(7):2204-2209.

Sandoval M, Ronzio RA, Muanza DN, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitrite-induced apoptosis in epithelial (T84) and macrophage (RAW 264.7) cell lines: effect of legume-derived polyphenols (phytolens). *Nitric Oxide* 1997;1(6):476-483.

Sargeant LA, Khaw KT, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, Welch A, Wareham NJ. Fruit and vegetable intake and population glycosylated haemoglobin levels: the EPIC-Norfolk Study. *Eur J Clin Nutr* 2001;55(5):342-348.

Savoia C and Schiffrin E. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci* 2007;112(7):375-384.

Savoia C and Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):152-158.

Schlag G and Redl H. Mediators of Injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-410.

Schmidt M, Duncan B, Sharrett A, Lindberg G, Savage P, Offenbacher S, Azambuja M, Tracy R, Heiss G, for the ARIC, Investigators. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis risk in communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-1652.

Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18(3):149-160.

Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Baer PC, Zielen S, Boehles H. Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of healthy adults. *Nutrition* 2007;23(10):724-730.

Schulze M, Hoffmann K, Manson J, Willett W, Meigs J, Weikert C, Heidemann C, Colditz G, Hu F. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):675-684.

Scott LW, Balasubramanyam A, Kimball KT, Aherns AK, Fordis CM, Jr, Ballantyne CM. Long-term, randomized clinical trial of two diets in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8):2481-2482.

Serra-Majem L, Trichopoulou A, Ngo de la Cruz, J., Cervera P, García Álvarez A, La Vecchia C, Lemtouni A, Trichopoulos D, International Task Force on the Mediterranean Diet. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr* 2004a;7(7):927-929.

Serra Majem L, García Álvarez A, Ngo de la Cruz, J. Mediterranean diet. Characteristics and health benefits. *Arch Latinoam Nutr* 2004b;54(Suppl 1):44-51.

Serrano-Martínez M, Palacios M, Martínez-Losa E, Lezaun R, Maravi C, Prado M, Martínez JA, Martínez-González MA. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr* 2005;44(6):348-354.

Sesso H, Buring J, Rifai N, Blake G, Gaziano J, Ridker P. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-2951.

Sesso H, Wang L, Buring J, Ridker P, Gaziano J. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension* 2007;49:304-310.

Sierksma A, van der Gaag MS, Kluit C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(11):1130-1136.

Sin D and Man P. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85:141-147.

Singh RB, Niaz MA, Ghosh S. Effect on central obesity and associated disturbances of low-energy, fruit- and vegetable-enriched prudent diet in north Indians. *Postgrad Med J* 1994;70(830):895-900.

Sinisalo J, Paronen J, Mattila K, Syrjälä G, Alftan G, Palosuo T, Nieminen M, Vaarala O. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:403-411.

Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond G, Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50 year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2422-2430.

Slavin J. Why whole grains are protective: biological mechanisms. *Proceed Nutr Soc* 2003;62:129-134.

Slavin J, Jacobs d, Marquart L. Grain processing and nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40:309-326.

Smith J, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:8264-8268.

Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007;85(4):1068-1074.

Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. *Am J Cardiol* 2005a;96(8):1135-1141.

Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005b;28(6):1438-1444.

Soumian S, Albrecht C, Davies A, Gibbs R. ABCA1 and atherosclerosis. *Vascular Medicine* 2005;10:109-119.

Sowers JR. Modest weight gain and the development of diabetes: another perspective. *Ann Intern Med* 1995;122(7):548-549.

Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann M, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer A. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:812-817.

Steffes W, Gross M, Schreiner P, Yu X, Hilner J, Gingerich R, Jacobs D. Serum adiponectin in young adults-interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004;14(7):492-498.

Stephens J, Lee J, Pilch P. Tumor necrosis factor- α induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997;272(2):971-976.

Stewart SH, Mainous AG, 3rd, Gilbert G. Relation between alcohol consumption and C-reactive protein levels in the adult US population. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(6):437-442.

Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, Lindstrom J, Louheranta A. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2004;7(1A):147-165.

Stouthard J, Romijn J, Van der Poll, T., Endert E, Klein S, Bakker P, Veenhof C, Sauerwein H. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;268(E813):E819.

Suarez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 1995;38(11):1262-1270.

Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45(3):369-377.

Szeto YT, Kwok TC, Benzie IF. Effects of a long-term vegetarian diet on biomarkers of antioxidant status and cardiovascular disease risk. *Nutrition* 2004;20(10):863-866.

Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Bare M, Kennedy M. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(12):2777-2783.

Tapsell LC, Hemphill I, Cobiac L, Patch CS, Sullivan DR, Fenech M, Roodenrys S, Keogh JB, Clifton PM, Williams PG, Fazio VA, Inge KE. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust* 2006;185(4 Suppl):S4-24.

Tartiere JM, Henry OF, Safar H, Bureau JM, Girerd X, Safar ME, Blacher J. Carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaques: comparison of two markers of cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21(4):739-746.

Temelkova-Kurktschiev T, Siegert G, Bergmann S, Henkel E, Koehler C, Jaross W, Hanefeld M. Subclinical inflammation is strongly related to insulin resistance but not to impaired insulin secretion in a high risk population for diabetes. *Metabolism* 2002;51(6):743-749.

Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, D'Agostino RB S, Lipinska I, Keaney JF, Jr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99(11):1598-1602.

Thomsen C, Rasmussen O, Christiansen C, Pedersen E, Vesterlund M, Storm H, Ingerslev J, Hermansen K. Comparison of the effects of a monounsaturated fat diet and a high carbohydrate diet on cardiovascular risk factors in first degree relatives to type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(10):818-823.

Tirosh A, Potashnik R, Bashan N, Rudich A. Oxidative stress disrupts insulin-induced cellular redistribution of insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. A putative cellular mechanism for impaired protein kinase B activation and GLUT4 translocation. *J Biol Chem* 1999;274(15):10595-10602.

Title L, Cummings P, Giddens K, Genest J, Nassar B. Effect of folic acid and antioxidant vitamins on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):758-765.

Toborek M, Lee YW, Garrido R, Kaiser S, Hennig B. Unsaturated fatty acids selectively induce an inflammatory environment in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75(1):119-125.

Toledo E, Delgado-Rodríguez M, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Gomez-Gracia E, Fiol M, Lamuela-Raventós RM, Schroder H, Aros F, Ros E, Ruiz-Gutiérrez V, Lapetra J, Conde-Herrera M, Saez G, Vinyoles E, Martínez-González MA. Low-fat dairy products and blood pressure: follow-up of 2290 older persons at high cardiovascular risk participating in the PREDIMED study. *Br J Nutr* 2008. [Epub ahead of print].

Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M, Jr, Radcliffe JL, Wander RC, Bagdade JD. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;26(8):2288-2293.

Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martínez-González MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007;30(11):2957-2959.

Trichopoulou A and Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55(1):383-389.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-2608.

Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martínez-García C, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Dorronsoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7498):991.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-1350.

Turley ML, Skeaff CM, Mann JJ, Cox B. The effect of a low-fat, high-carbohydrate diet on serum high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(10):728-732.

Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002a;136(3):201-209.

Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002b;25(3):417-424.

Van der Poll, T., Romijn J, Endert E, Borm J, Büller H, Sauerwein H. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol* 1991;261(4):E457-E465.

Van Herpen-Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Bots ML, Kluft C, Princen H, Hendriks HF, Tijburg LB, van Poppel G, Kardinaal AF. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):915-921.

Vázquez-Agell M, Sacanella E, Tobias E, Monagas M, Antúnez E, Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventos RM, Fernández-Sola J, Nicolás JM, Estruch R. Inflammatory markers of atherosclerosis are decreased after moderate consumption of cava (sparkling wine) in men with low cardiovascular risk. *J Nutr* 2007;137(10):2279-2284.

Venn B and Green T. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(1):S122-S131.

Venn B and Mann J. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1443-1461.

Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nansen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH, KANWU Study. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-319.

Villegas R, Salim A, Flynn A, Perry IJ. Prudent diet and the risk of insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(6):334-343.

Vioque J, Weinbrenner T, Castello A, Asensio L, García de la Hera M. Intake of fruits and vegetables in relation to 10-year weight gain among Spanish adults. *Obesity* 2008;16(3):664-670.

Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(10):1662-1667.

Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006;83(3):567-574.

Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(22):2644-2650.

Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):1052-1058.

Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2000;23(1):18-22.

Wells BJ, Mainous AG, 3rd, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition* 2005;21(2):125-130.

WHO, World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99;1999. p. 21-49.

Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83(3):257-266.

Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrne CD, Hales CN, Day NE. Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1999;52(4):329-335.

Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andren C, Rosander U, Janzon L, Berglund G. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154(12):1150-1159.

Wisse B. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-2800.

Wu T, Dorn J, Donahue R, Sempos C, Trevisan M. Associations of serum c-reactive protein with fasting insulin, glucose and glycosylated hemoglobin. *Am J Epidemiol* 2002;155:65-71.

Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T. Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003a;3(4):243-254.

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003b;423(6941):762-769.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8(11):1288-1295.

Ylonen K, Alfthan G, Groop L, Saloranta C, Aro A, Virtanen SM. Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1434-1441.

Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F, Hong J, Gu Y, Li X, Ning G, Chen M. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(3):244-250.

Yudkin J, Kumari M, Humphries S, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148(2):209-214.

Yudkin J, Stehouwer C, Emeis J, Coppack S. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):972-978.

Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000;148(2):209-214.

Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoou C, Skoumas Y, Stefanadis C. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):120-124.

Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998;188(1-2):129-136.

Zhang H, Osada K, Maebashi M, Ito M, Komai M, Furukawa Y. A high biotin diet improves the impaired glucose tolerance of long-term spontaneously hyperglycemic rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1996;42(6):517-526.

Zhao G, Etherton TD, Martín KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):385-391.

Zhao G, Etherton TD, Martín KR, Vanden Heuvel JP, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Anti-inflammatory effects of polyunsaturated fatty acids in THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;336(3):909-917.

Zhao G, Etherton TD, Martín KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134(11):2991-2997.

Zwarts L, Savage GP, McNeil DL. Fatty acid content of New Zealand-grown walnuts (*Juglans regia* L.). *Int J Food Sci Nutr* 1999;50(3):189-194.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

10. ANEXOS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009

10. ANEXOS

Anexo 10.1.

Publicaciones en Revistas

Salas-Salvadó J, Márquez-Sandoval F, Bulló M. Conjugated linoleic acid intake in humans: A systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. **Crit Rev Food Sci Nutr** 2006;46(6):479-488.

Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez MA, Ros E, for the PREDIMED Investigators. Components of the mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. **Eur J Clin Nutr** 2007;62(5):651-659.

Márquez-Sandoval F, Bulló M, Vizmanos B, Casas-Agustench P, Salas-Salvadó J. Un patrón de alimentación saludable: la dieta Mediterránea tradicional. **Antropos** 2008;16:11-22.

Amigó-Correig P, Bulló M, Márquez-Sandoval F, Vizmanos-Lamotte B, Alegret C, Salas-Salvadó J. Importancia de la dieta en la inflamación. **Antropos** 2008;16:23-28.

Comunicaciones en Congresos

VI Congreso Internacional de Barcelona sobre la dieta Mediterránea.

Barcelona; septiembre de 2006

Salas-Salvadó J, García A, Estruch R, Márquez-Sandoval F y grupo del estudio PREDIMED. *Patrón de alimentación mediterránea y marcadores periféricos de inflamación en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.* Comunicación póster.

V Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada.

Bilbao; abril 2007

Salas-Salvadó J, García A, Estruch R, Márquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, por el grupo del estudio PREDIMED. *Hábitos alimentarios mediterráneos y marcadores periféricos de*

inflamación en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Comunicación oral.

VI Jornades de l'IDIAP Jordi Gol i XI Memorial Jordi Gol.

Reus; febrero 2008

Márquez-Sandoval F, García-Roselló J, Mas-Escoda R, González-Pérez R, Martín F i el grup d'estudi NURETA. *Hàbits alimentaris mediterrànics tradicionals i marcadors perifèrics d'inflamació en pacients amb alt risc cardiovascular.* Comunicación póster.

Simposium Nacional de Obesidad IX edición.

Reus; abril 2008

Salas-Salvadó J, García-Arellano A, Estruch-Riba R, Márquez-Sandoval F, Corella-Piquer D, Bulló-Bonet M, por el grupo de estudio PREDIMED. *Alimentos característicos mediterráneos y marcadores periféricos de inflamación en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.* Comunicación póster.

Anexo 10.2.

ESTUDIO PREDIMED

Inclusión / exclusión

Identificador del participante:

Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

NIF

CIP

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Dirección

Población

Calle, Plaza, Paseo, Avenida

Número

Escalera

Piso

Puerta

Código postal

Teléfono

Teléfono

Fecha de nacimiento

____ / ____ / 19____
Día Mes Año

Sexo: Hombre Mujer

Procedencia: Europea Latinoamericana Norteafricana Subsahariana Asiática Otras

¿Evita usted habitualmente comer con mucha grasa de origen animal (mantequilla, manteca, bollería industrial...)? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días datos insuficientes

¿Sigue usted una alimentación rica en fibra, es decir con abundante fruta, verdura y legumbres? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

- Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días datos insuficientes

¿Piensa mudarse a otro municipio en los próximos años o tiene alguna limitación que le impida o dificulte poder acudir a los controles y reuniones programados?

- sí no datos insuficientes



¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que padezca una enfermedad que le impida seguir alguna dieta determinada que incluya aceite de oliva y/o frutos secos ?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez un infarto de miocardio?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una angina de pecho?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una embolia o un accidente vascular cerebral?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez arritmias o alguna enfermedad cardíaca?

sí no datos insuficientes

Diagnóstico _____

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una claudicación intermitente?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido una diabetes?

sí no datos insuficientes

Años aproximados del diagnóstico de diabetes: menos de 1 de 1 a 5 años datos insuficientes más de 5 años

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol alto?

sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento hipolipemiente?

sí no

En caso afirmativo, anotar: Col. total _____ Col. HDL _____ Col. LDL _____ Trigli. _____

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga la presión alta?

sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento antihipertensivo?

sí no

En caso afirmativo, anotar: Presión arterial sistólica: _____ Presión arterial diastólica: _____

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, tíos) ha sufrido o fallecido un infarto de miocardio o angina a una edad inferior a 55 años (varones)/65 años (mujeres) ?

sí no datos insuficientes

¿Fuma usted cigarrillos actualmente?

sí ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador de 1 a 5 años ex-fumador > de 5 años nunca fumador datos insuficientes

En caso afirmativo, ¿cuántos años hace que fuma? _____ 88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Aproximadamente, ¿cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma al día?

_____ cigarrillos/día _____ puros/día _____ pipas/día 88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Es usted capaz de cambiar/seguir la dieta que le aconsejen los médicos del estudio?

sí no datos insuficientes

PESO _____ , _____ Kg

TALLA _____ , _____ m

IMC _____ , _____ kg/m²

INCLUSIÓN sí no _____

MOTIVO de exclusión:

- No cumplir criterios de inclusión Enfermedad Cardiovascular previa
 Imposibilidad para cambiar de hábitos alimenticios Enfermedad médica grave
 Falta de interés de participación en el estudio Dificultad de seguimiento del estudio
 Otros (especificar) Datos insuficientes

10.3. Cuestionario general

ESTUDIO PREDIMED

Cuestionario general

Identificador del participante:

Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

NIF

CIP

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Teléfono

Teléfono

GRUPO asignado:

Aceite de oliva virgen

Frutos secos

Control

Lugar de nacimiento:

Galicia

La Rioja

Murcia

Castilla la Mancha

Asturias

Aragón

Madrid

Andalucía

Cantabria

Cataluña

Castilla-León

Canarias

País Vasco

Comunidad Valenciana

Extremadura

Baleares

Navarra

Ceuta-Melilla

País (solo rellenar en caso de extranjeros): _____

Estado Civil:

Soltero/a

Casado/a

Viudo/a

Divorciado/a

Separado/a

Religioso

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

Titulado Superior o similares

Técnico Escuela Uiversitaria

Escuela secundaria o Bachiller

Escuela primaria

No sabe leer ni escribir

Datos insuficientes

Número de personas con las que comparte el hogar: _____

¿Se considera una persona tensa y/o agresiva? Puntase de 0 (más relajado) a 10 (más competitivo) _____

¿Cuál es su situación laboral actual?

Está trabajando

Incapacidad permanente

Ama de casa

Estudiante

Jubilado

Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses

Paro con subsidio

Paro sin subsidio

Datos insuficientes

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, etc...) ha fallecido por causas cardíacas, o ha tenido algún problema cardíaco?

- sí, antes de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres) sí, después de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres)
 no Datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) ha tenido algún accidente vascular cerebral?

- sí, antes de los 55 años no sí, después de los 55 años datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene el colesterol elevado?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene la tensión arterial alta?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene o ha tenido cáncer?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Se cansa excesivamente o le falta el aire al realizar algún ejercicio (subir escaleras, caminar, etc.)?

- No disnea
 Disnea a grandes esfuerzos (bailar, caminar durante media hora, trabajos de jardinería, etc.)
 Disnea a moderados esfuerzos (ducharse, vestirse, etc.)
 Disnea a mínimos esfuerzos (cualquier actividad, levantarse de la cama)
 Disnea sin especificar grado
 Datos insuficientes

¿Algún médico le ha diagnosticado de una o varias de estas enfermedades?

- | | Edad del diagnóstico | | Edad del diagnóstico |
|--|----------------------|---|----------------------|
| <input type="radio"/> Embolia pulmonar | _____ años | <input type="radio"/> Depresión | _____ años |
| <input type="radio"/> Aneurisma de aorta | _____ años | <input type="radio"/> Cataratas | _____ años |
| <input type="radio"/> Insuficiencia cardíaca izquierda | _____ años | <input type="radio"/> Apneas del sueño | _____ años |
| <input type="radio"/> Trombosis venosa profunda | _____ años | <input type="radio"/> Demencia | _____ años |
| <input type="radio"/> Fracturas óseas | _____ años | <input type="radio"/> Enfermedad de Parkinson | _____ años |
| <input type="radio"/> Retinopatía | _____ años | <input type="radio"/> Cáncer o Tumores | _____ años |
| <input type="radio"/> Cardiopatía - vasculopatía | _____ años | Especificar tipo de cáncer o tumor: | |
| <input type="radio"/> Nefropatía | _____ años | _____ | |
| <input type="radio"/> Bronquitis crónica - Enfisema | _____ años | | |

Solo mujeres: ¿Que edad tenía cuando inició la menopausia? _____ años

¿Le ha molestado a ud. alguna vez la gente criticándole su forma de beber?

sí no datos insuficientes

¿Ha tenido ud. la impresión de que debería beber menos?

sí no datos insuficientes

¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?

sí no datos insuficientes

¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar los nervios o para librarse de una resaca?

sí no datos insuficientes

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

- | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---|
| Aspirina, Adiro o similar | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Vitaminas o minerales | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el corazón | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la presión arterial | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el colesterol | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Insulina | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Solo mujeres: Tratamiento hormonal | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otros | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s y dosis

	mañana	mediodía	noche
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1

LOS TRATAMIENTOS ANOTADOS POR EL PACIENTE DEBEN SER CONFIRMADOS POR LA ENFERMERA A PARTIR DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL CENTRO DE SALUD

Última ingesta de aceite de oliva virgen _____ / _____ / 200 _____ desayuno comida cena 8
Día Mes Año

Última ingesta de bebida alcohólica o vino _____ / _____ / 200 _____ desayuno comida cena 8
Día Mes Año

EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura __, __ m Peso ____, __ kg IMC ____, __ kg/m² Cintura _____ cm

		Presión Arterial Sistólica	Presión Arterial Diastólica	Frecuencia Cardíaca
Extremidad superior izquierda	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
Extremidad superior derecha	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
DOPPLER (paciente decubito supino)				
Extremidad superior derecha	1	_____		
Extremidad inferior izquierda	1	_____		
Extremidad inferior derecha	1	_____		

Anotación de incidencias

Anexo 10.4.

ESTUDIO PREDIMED

Cuestionario de seguimiento

Identificador del participante:

Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 20__
Día Mes Año

NIF

CIP

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido

Segundo apellido

Nombre

Teléfono

Teléfono

Ha cambiado su estado civil desde la última visita: sí no

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Viudo/a Divorciado/a Separado/a Religioso

Ha cambiado el número de personas con las que comparte el hogar desde la última visita: sí no

Número de personas con las que comparte el hogar: _____

Ha cambiado su situación laboral desde la última visita: sí no

¿Cuál es su situación laboral actual?

Está trabajando Incapacidad permanente Ama de casa Estudiante Jubilado
 Trabaja pero tiene una baja laboral de más de tres meses Paro con subsidio Paro sin subsidio Datos insuficientes

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia

En pacientes diabéticos, ¿le han diagnosticado en el último año algunas de las siguientes complicaciones?

Afectación renal sí no datos insuficientes

En caso de afectación renal, el empeoramiento de la función renal ha motivado que entrara en un programa de diálisis

sí no datos insuficientes

Afectación de la retina por la diabetes (Retinopatía diabética) que haya motivado un tratamiento con laser

sí no datos insuficientes

¿Le han diagnosticado en el último año de cataratas?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido sometido a algún tipo de intervención quirúrgica este último año? (En caso afirmativo indique cual)

sí no datos insuficientes

¿Ha desarrollado en este último año algún tipo de enfermedad que no se le hubiera diagnosticado previamente? (En caso afirmativo indique cual)

sí no datos insuficientes

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|---|
| Aspirina, Adiro o similar | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Vitaminas o minerales | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el corazón | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la presión arterial | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para el colesterol | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Insulina | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Solo mujeres: Tratamiento hormonal | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |
| Otros | <input type="radio"/> sí | <input type="radio"/> no | <input type="radio"/> no sabe / no contesta |

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s y dosis

		mañana	mediodía	noche
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1
_____	mg	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1/2 <input type="radio"/> 1

¿Ha cambiado este tipo de medicación en el último año? sí no datos insuficientes

EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura __, __ m Peso _____, __ kg IMC _____, __ kg/m² Cintura _____ cm

		Presión Arterial Sistólica	Presión Arterial Diastólica	Frecuencia Cardíaca
Extremidad superior izquierda	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
Extremidad superior derecha	1	_____	_____	_____
(paciente sentado)	2	_____	_____	_____
DOPPLER (paciente decubito supino)				
Extremidad superior derecha	1	_____		
Extremidad inferior izquierda	1	_____		
Extremidad inferior derecha	1	_____		

Anotación de incidencias

Tipo de recogida de la información:

Presencial Teléfono Historia Clínica Otros

Anexo 10.5.

ESTUDIO PREDIMED

Cuestionario de actividad física

Identificador del participante:

Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Fecha del examen

____ / ____ / ____
Día Mes Año

DNI

CIP

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

A continuación encontrará un cuadro con un listado de actividades físicas y unas columnas con períodos de tiempo de realización de las mismas (semana, mes, trimestre y año). Cada columna está dividida en días y minutos.

La forma de rellenar el cuestionario es la siguiente:

1. Se lee atentamente cada actividad una a una y cuando se encuentre una que se haya realizado durante la última semana, con números claros y sin salirse del recuadro, se rellenan las casillas correspondientes a los días y minutos.
2. Seguidamente se repite la misma acción para el último mes, el último trimestre y el último año.

Ha de tener en cuenta que si ha realizado alguna actividad la última semana supone también que la ha realizado el último mes, trimestre y año.

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideramos que:

- cada piso de escaleras = 1/2 min.
- una vuelta en esquí acuático = 5 mn.
- un set de tenis individual = 20 min.
- un set de tenis dobles = 15 min.
- golf 9 hoyos = 90 min.

Ejemplo:

Una persona que:

- durante la última semana ha ido a caminar media hora cada día menos el fin de semana, tiene que anotar un 5 en la columna de días de práctica a la semana y 30 en minutos/día de práctica. Si durante el último año también ha ido a caminar pero durante 2 meses en el verano no ha hecho esta actividad, tendrá que anotar 200 en la columna de días de práctica al año y 30 en minutos / día de práctica .
- durante la última semana ha subido 2 veces al día 2 pisos por la escalera , tiene que anotar un 7 en la columna de días de práctica a la semana y 2 a minutos/ día de práctica. Si esta actividad la repite todo el año, tendrá que anotar 365 en la columna días de práctica al año y 2 en minutos / día de práctica.

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	5	30	200	30
5.Subir escaleras	7	2	365	2

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	___	_____	_____	_____
2.Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo	___	_____	_____	_____
3.Andar (llevando carrito de la compra)	___	_____	_____	_____
4.Andar (llevando bolsas de la compra)	___	_____	_____	_____
5.Subir escaleras	___	_____	_____	_____
6.Andar campo a través	___	_____	_____	_____
7.Excursiones con mochila	___	_____	_____	_____
8.Escalar montañas	___	_____	_____	_____
9.Ir en bicicleta al trabajo	___	_____	_____	_____
10.Bailar	___	_____	_____	_____
11.Aeróbic o ballet	___	_____	_____	_____
12.Jugar con los niños (corriendo, saltando,..)	___	_____	_____	_____
EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL				
13.Hacer ejercicio en casa	___	_____	_____	_____
14.Hacer ejercicio en un gimnasio	___	_____	_____	_____
15.Caminar deprisa	___	_____	_____	_____
16.Trotar ("Jogging")	___	_____	_____	_____
17.Correr 8-11 km/h	___	_____	_____	_____
18.Correr 12-16 km/h	___	_____	_____	_____
19.Levantar pesas	___	_____	_____	_____
ACTIVIDADES ACUÁTICAS				
20.Esquí acuático	___	_____	_____	_____
21.Surf	___	_____	_____	_____
22.Navegar a vela	___	_____	_____	_____
23.Ir en canoa o remar (por distracción)	___	_____	_____	_____
24.Ir en canoa o remar (en competición)	___	_____	_____	_____
25.Hacer un viaje en canoa	___	_____	_____	_____

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
26.Nadar (más de 150 metros en piscina)	___	_____	___	_____
27.Nadar en el mar	___	_____	___	_____
28.Bucear	___	_____	___	_____
DEPORTES DE INVIERNO				
29.Esquiar	___	_____	___	_____
30.Esquí de fondo	___	_____	___	_____
31.Patinar (ruedas o hielo)	___	_____	___	_____
OTRAS ACTIVIDADES				
32.Montar a caballo	___	_____	___	_____
33.Jugar a los bolos	___	_____	___	_____
34.Balonvolea	___	_____	___	_____
35.Tenis de mesa	___	_____	___	_____
36.Tenis individual	___	_____	___	_____
37.Tenis dobles	___	_____	___	_____
38.Badminton	___	_____	___	_____
39.Baloncesto (sin jugar partido)	___	_____	___	_____
40.Baloncesto (jugando un partido)	___	_____	___	_____
41.Baloncesto (actuando de árbitro)	___	_____	___	_____
42.Squash	___	_____	___	_____
43.Fútbol	___	_____	___	_____
44.Golf (llevando el carrito)	___	_____	___	_____
45.Golf (andando y llevando los palos)	___	_____	___	_____
46.Balonmano	___	_____	___	_____
47.Petanca	___	_____	___	_____
48.Artes marciales	___	_____	___	_____
49.Motociclismo	___	_____	___	_____
50.Ciclismo de carretera o montaña	___	_____	___	_____

Anexo 10.6.

ESTUDIO PREDIMED

Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante:

____ / ____ / ____ / ____ / ____
Nodo C.Salud Médico Paciente Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

____ / ____ / 200____
Día Mes Año

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al día = 1 punto
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) menos de 1 al día = 1 punto
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al día = 1 punto
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al día = 1 punto
8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto
9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto

Anexo 10.7.

IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE

NODO

- 01. Andalucía-Málaga
- 02. Andalucía-Sevilla-San Pablo
- 03. Andalucía-Sevilla-V. Rocio
- 04. Baleares
- 05. Catalunya-Barna Norte
- 06. Catalunya-Barna Sur
- 07. Catalunya-Reus-Tarragona
- 08. Madrid Norte
- 09. Madrid Sur
- 10. Navarra
- 11. País Vasco
- 12. Valencia



NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

PÁGINA

1

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el año pasado. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el uso promedio al año es 1/semana	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
I. LACTEOS	1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15. Helados (1 cucurucho)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		<input type="checkbox"/>	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Un plato o ración de 200 grs, excepto cuando se indique	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
III. VERDURAS Y HORTALIZAS									
39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Col, coliflor, brócoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Tomate crudo (1, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Pimientos (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Ajo (1 diente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Patatas asadas o cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. Setas, níscalos, champiñones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Una pieza o ración	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
IV. FRUTAS									
57. Naranja (una), pomelo (una), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68. Frutas en almibar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Almendras, cacahuets, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

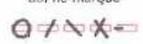
Un plato o ración (150 gr.)	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
V. LEGUMBRES Y CEREALES									
73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PÁGINA
3

marque así!



así no marque



NODO

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

CENTRO

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

MÉDICO

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

PACIENTE

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

VISITA

0	0
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																											
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA			AL DÍA																				
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																			
Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza en total:																												
VI. ACEITES Y GRASAS	84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	89. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>																										
	91. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>																										
	92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>																										
	93. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="checkbox"/>																										
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </table>							0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	<input type="checkbox"/>	No marque aquí									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA			AL DÍA	
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
VII. BOLLERÍA Y PASTERÍA	95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	100. Donuts (uno)	<input type="checkbox"/>							
	101. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="checkbox"/>							
	102. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	104. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>							
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES			A LA SEMANA			AL DÍA	
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
VIII. MISCELÁNEA	108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)	<input type="checkbox"/>							
	109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="checkbox"/>							
	110. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="checkbox"/>							
	111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="checkbox"/>							
	112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>							
	113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="checkbox"/>							
	114. Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>							
	115. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>							
	116. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>							
	117. Miel (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>							
118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
119. Otros alimentos de frecuente consumo:									
119.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
119.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
119.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Pot favor, marque una única opción para cada alimento.

		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																																																																			
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA																																																														
		1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																																																												
IX. BEBIDAS	120. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	122. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	126. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	127. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	128. Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	129. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	130. Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	131. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	132. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	133. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	134. Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	135. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
	136. Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
137. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																													
138. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?	<p>Edad (años)</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table> <p>Decena Unidad</p>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																								
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
139. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?	<p>Años</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table> <p>Decena Unidad</p>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																								
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
119. Otros alimentos de frecuente consumo	<p>119.1 (No marque aquí)</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table> <p>119.2 (No marque aquí)</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table> <p>119.3 (No marque aquí)</p> <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																												

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																												
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA																							
	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																					
140.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
140.1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
140.2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
140 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
140.1 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
140.2 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td> </tr> </table>									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				

Muchas gracias por su colaboración

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ALIMENTACIÓN MEDITERRÁNEA, RIESGO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO DE LA GLUCOSA E INFLAMACIÓN
Yolanda Fabiola Márquez Sandoval
ISBN: 978-84-692-2151-8/DL:T-502-2009