



ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2

Núria Ibarrola Jurado

Dipòsit Legal: T.1303-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Núria Ibarrola Jurado

**ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS
CON LA DIABETES TIPO 2**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por el Prof. Jordi Salas-Salvadó,
y Codirigida por la Dra. Mònica Bulló Bonet



**Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

Reus, 2013

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013



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, Catedrático de Nutrición y Bromatología del Departamento de Bioquímica y Biotecnología de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICO:

Que este trabajo, titulado **“ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2”**, que presenta la Sra. Núria Ibarrola Jurado para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Bioquímica y Biotecnología de esta Universidad.

Reus, 9 de abril de 2013

El Director de la Tesis Doctoral,

Prof. Jordi Salas-Salvadó
Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013



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, profesora Agregada del Departamento de Bioquímica y Biotecnología de la Universitat Rovira i Virgili,

CERTIFICO:

Que este trabajo, titulado **“ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2”**, que presenta la Sra. Núria Ibarrola Jurado para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Bioquímica y Biotecnología de esta Universidad.

Reus, 9 de abril de 2013

La Codirectora de la Tesis Doctoral,

Dra. Mònica Bulló
Unitat de Nutrició Humana
Departament de Bioquímica i Biotecnologia
Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

“A la meva família”

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Agradecimientos

Al Prof. Jordi Salas-Salvadó por ser director de mi tesis doctoral, por ser un claro ejemplo de dedicación y constancia en su trabajo, por ayudarme a conocer la magia que existe en el mundo de la investigación aunque algunas veces cuesta ver y, sobre todo, por darme la oportunidad de formar parte del estudio PREDIMED dónde he aprendido muchas y muchas cosas tanto a nivel profesional como personal.

A la Dra. Mònica Bulló por ser codirectora de mi tesis doctoral, por sus palabras claras y precisas que muchas veces necesité y que me ayudaron a reflexionar, por la confianza depositada en mí y permitir estar de principio a fin en el estudio Glyndiet.

A la Dra. Nancy Babio, por ayudarme en mis primeros análisis estadísticos y conocer el mundo del SPSS, por sus palabras y consejos cuando lo necesitaba y por demostrar que se puede disfrutar trabajando en lo que a uno más le gusta.

Al Prof. F.Xavier Pi-Sunyer, co-director del *New York Obesity Nutrition Research Center*, por aceptar que realizara mi estancia predoctoral en su grupo de investigación en Nueva York; por la oportunidad de conocer a gente maravillosa que me hizo sentir una más y que me ayudaron en todo lo que necesité, y por poder vivir una de mis mejores experiencias personales.

A todos los participantes, tanto del estudio PREDIMED como del estudio Glyndiet, por todos los días que hemos compartido y por su colaboración.

A las diferentes fuentes de financiación:

- Universitat Rovira i Virgili.
- Ciber de Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición – (CIBERobn).
- Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR).
- Fundación Privada Reddis - Programa de ayudas predoctorales para la realización de tesis doctorales.

Pero también a las personas que, en algún momento de este largo camino, me han ayudado a dar un paso y avanzar:

A toda la unidad de nutrición, los que nos vemos a diario como los que nos cruzamos algún día por la facultad; al personal del Hospital Sant Joan de Reus que me ayudó en algún momento con la citación de pacientes, en conseguir un despacho libre o prestarme algún que otro tubo de extracciones.

A mis “hermanos becarios”, tanto a los veteranos como los recién llegados, Martí, Andrés, Marta, Pablo, por estar siempre en los buenos y malos momentos, por todas las meriendas, cenas, aniversarios celebrados juntos y por darme un abrazo siempre que lo he necesitado.

A mis “becarios vecinos”, Olalla, Carlos, Pol y a los que ya son doctores como Silvia, por adoptarme en su grupo de becarios cuando me encontraba sola y por todas esas buenas experiencias disfrutadas juntos.

A mi enfermera preferida, la “Nurieta”, que sin apenas conocernos me ayudó des del primer segundo sin dudarlo, con la que he podido confiar y encontrar en ella un gran apoyo durante todo este tiempo. A Judith, por las largas y largas charlas de confesiones y que, aun no viéndonos mucho sabemos que estamos ahí.

A mi “tropa” de amigos, por estar siempre a mi lado aunque no nos veamos en semanas, por hacerme llorar de alegría en los aniversarios sorpresa o regalarme pequeños grandes regalos en los momentos que más lo necesitaba... gracias!

Pero sobre todo a mi familia: **mi padre** por todos sus sabios y buenos consejos que me ha dado durante toda mi vida; **mi madre** por conocerme tanto y ayudarme a crecer como persona; **mi segunda madre**, por ser como es “àvia t’estimo”; y **mi hermana Begoña**, por ser mi mejor amiga, mi mejor profesora...por ser la mejor hermana del mundo! A **mi abuelo**, que aun dejándonos hace muchos años me acuerdo mucho de él y espero que esté orgulloso de mí. *Gràcies per estar sempre al meu costat, sense vosaltres no hagués pogut arribar on he arribat i ser la persona que sóc. Us estimo!!*

A mi segunda familia, Lali, Gaspar y Danae, por quererme como una hija o una hermana y dejarme disfrutar de grandes momentos juntos.

A **Bernard**, por ser un ejemplo a seguir, por quererme como me quiere, por conseguir sacarme una sonrisa en los peores momentos, por saber lo que pienso simplemente mirándome a los ojos, por aceptar que marchara 4 meses a Nueva York aun sabiendo que lo pasaría muy mal, por aguantar mis malos días al llegar a casa, por darme todo sin nada a cambio, por enseñarme a ver el lado positivo de todo, por un sin fin de cosas... por ser uno de los pilares más importantes de vida ahora y siempre.... T'estimo! Ai, y a mis peques, Blak y Porthos, por vuestra ternura, cariño y ser la alegría de la casa.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	3
1. DEFINICIÓN DE DIABETES	3
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2	4
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2	6
4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2	9
4.1. Prevalencia	9
4.2. Incidencia	12
5. FACTORES DE RIESGO DE DIABETES TIPO 2	13
5.1. Factores no modificables	13
5.1.1. Factores genéticos y antecedentes familiares	13
5.1.2. Etnia, edad y sexo	15
5.1.3. Diabetes gestacional y ovario poliquístico	15
5.2. Factores modificables	15
5.2.1. Sobrepeso y obesidad	15
5.2.2. Estilo de vida	16
5.2.3. Actividad física	17
5.2.4. Hábito tabáquico	17
6. FACTORES DIETÉTICOS Y DIABETES TIPO 2	18
6.1. Micronutrientes	18
6.1.1. Vitaminas (A, E, C, D y K)	18
6.1.2. Minerales (magnesio, selenio, cromo y zinc)	23
6.2. Macronutrientes	25
6.2.1. Hidratos de carbono	25
6.2.2. Proteínas	27
6.2.3. Grasas	28
6.3. Alimentos	31
6.3.1. Bebidas azucaradas	31
6.3.2. Café y te	31
6.3.3. Alcohol	32

II

6.3.4. Legumbres y cereales integrales	32
6.3.5. Productos lácteos	33
6.3.6. Carnes rojas	33
6.3.7. Huevos	34
6.3.8. Frutas y verduras	35
6.3.9. Aceite de oliva	35
6.3.10. Frutos secos	36
6.4. Patrones alimentarios	37
6.4.1. Patrón occidentalizado	38
6.4.2. Patrón prudente o saludable	39
6.4.3. Patrón mediterráneo	39
II. JUSTIFICACIÓN	45
III. HIPÓTESIS	51
IV. OBJETIVOS	55
V. MATERIAL Y MÉTODOS	59
VI. POBLACIÓN DE ESTUDIO	73
VII. PUBLICACIONES	77
Publicación 1.	
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz- Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators Diabetes Care 2011; 34: 14-19	77
Publicación 2.	
Título: Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. American Journal of Clinical Nutrition 2012; 96: 1113-1118	89
Publicación 3.	
Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study. Ibarrola-Jurado N; Bulló M; Guasch-Ferré M; Ros E; Martínez-González MA; Corella D; Fiol M; Wärnberg J; Estruch R; Román P; Arós F; Vinyoles E; Serra-Majem L; Pintó X; Covas MI; Basora J; and Salas-Salvadó J; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. PLoS One. 2013; 8:e57367. Epub 2013 Feb 27	97

VIII. DISCUSIÓN GENERAL	123
IX. CONCLUSIONES	137
X. BIBLIOGRAFÍA	141
XI. ANEXOS	175
Anexo 1. Cuestionario de inclusión. Estudio PREDIMED	177
Anexo 2. Cuestionario general. Estudio PREDIMED	181
Anexo 3. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. Estudio PREDIMED	187
Anexo 4. Cuestionario de actividad física. Estudio PREDIMED	193
Anexo 5. Cuestionario de seguimiento. Estudio PREDIMED	199
Anexo 6. Cuestionario de tolerancia. Estudio PREDIMED	205
Anexo 7. Aportaciones científicas	209

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Introducción

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes Mellitus es una enfermedad de elevada prevalencia a nivel mundial. Se prevé que las cifras de personas afectadas por la diabetes mellitus tipo dos (DM2) en todo el mundo se verán duplicadas en los próximos 20 años, por lo que la DM2 puede considerarse una de las patologías de más importancia para la salud pública (1). Además la DM2 es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y se asocia a diferentes patologías con alto riesgo de morbimortalidad. El aumento tanto de la prevalencia como de la incidencia de la DM2 se explica principalmente por el paralelo incremento del problema de sobrepeso y de obesidad debido a uno estilo de vida sedentario y la pérdida de los hábitos alimentarios saludables entre la población (2,3). El cambio en el estilo de vida se encuentra reconocido como uno de los pilares más importantes para la prevención y el control de la DM2. Tenemos suficientes evidencias que demuestran que la realización de un patrón dietético saludable y el aumento del nivel de actividad física ayudan a reducir el riesgo a desarrollar la enfermedad o a controlar y disminuir de forma significativa las complicaciones asociadas a la misma (4).

1. DEFINICIÓN

La diabetes mellitus no es una entidad patológica aislada, sino que es un conjunto de alteraciones metabólicas asociada a hiperglucemia. El aumento de los niveles de glucosa en sangre se explica por diferentes mecanismos patogénicos, ya sea por defecto en la secreción de insulina (hormona anabolizante con múltiples efectos estimulantes de síntesis y de crecimiento) o en la acción de esta, o por ambos defectos conjuntos (5). La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia con un proceso dañino a largo plazo, disfunciones adyacentes (resistencia a la insulina y función anormal de las células beta) y afectación de diferentes órganos (ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos) y vías metabólicas (carbohidratos, proteínas y lípidos). Así mismo, la reducción de secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas hace que los tejidos diana de esta hormona, que son

principalmente el músculo, el hígado, los riñones, el cerebro y el páncreas, vean alterado su funcionamiento (5).

La DM2 o de inicio en la edad adulta es la alteración metabólica que afecta a un porcentaje más elevado de la población llegando a representar entre el 80-90% del total de los casos a nivel mundial afectados por esta enfermedad.

La DM2 es una enfermedad de etiología desconocida y se caracteriza por la presencia de resistencia periférica a la insulina, una secreción anormal de insulina por parte de las células β pancreáticas y un aumento en la liberación de glucosa. Los tejidos periféricos dónde la insulina actúa de forma menos efectiva son el hígado y el músculo esquelético, aunque se ha visto que el tejido adiposo, el tracto digestivo, el riñón y el cerebro también están directamente afectados por esta alteración. La población afectada por DM2 no requiere de tratamiento con insulina y frecuentemente son diagnosticados como diabéticos varios años después del inicio de la patología ya que se produce una evolución gradual de la hiperglucemia sin aparecer claramente los clásicos síntomas de diabetes (polifagia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, sudoración). La mayoría de personas afectadas por la DM2 presentan sobrepeso, obesidad general u obesidad abdominal. Hasta hace poco, este tipo de diabetes sólo se observaba en adultos después de los 40 años de edad, pero en la actualidad también se manifiesta en niños con obesidad. En este tipo de diabetes es raro observar situaciones de cetoacidosis aislada, generalmente aparece asociada a otra situación de estrés metabólico como una infección.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES

El National Diabetes Data Group (NDDG) de Estados Unidos, fue una de las primeras instituciones que estableció un documento de consenso estandarizando la clasificación, el diagnóstico y la nomenclatura de la diabetes (6). Los test diagnósticos establecidos en este documento eran los niveles de glucosa plasmática y el test de sobrecarga oral a la glucosa medida 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa. Aunque en 1980 la Organización Mundial de la Salud modificó y amplió este documento, aún quedaban aspectos confusos sobretudo en relación a la clasificación de la diabetes (por ejemplo, persona no insulino-dependiente con tratamiento con insulina) (7). Por este motivo y frente la necesidad de

tener una herramienta común a nivel internacional para poder diagnosticar, clasificar y tratar de forma homogénea a la población diabética y que a la vez tuviera en cuenta la medicación, se creó un Comité Internacional de Expertos (An International Expert Committee) (5) con la colaboración conjunta de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este comité realizó una revisión exhaustiva de los datos científicos existente desde el 1979 hasta el 1997 para poder establecer unas recomendaciones generales que incluyeran: definición y descripción de la diabetes, clasificación de la patología, criterios diagnósticos y los test más importantes para el diagnóstico de la diabetes.

Como resultado de todos los análisis establecieron la clasificación de la diabetes en 4 categorías: diabetes tipo 1 (destrucción de la células pancreáticas – deficiencia absoluta de insulina); diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina – deficiencia relativa de insulina); otros tipos más específicos de diabetes (defectos genéticos, alteraciones en el páncreas exocrino, endocrinopatologías, infecciones, etc.) y la diabetes gestacional. Además establecieron los niveles de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) y ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) a las dos horas tras una sobrecarga oral de glucosa, como puntos de corte para el diagnóstico de la diabetes.

No fue hasta el 2010 cuando, después de una revisión exhaustiva de los resultados epidemiológicos existentes realizada por parte de la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la International Diabetes Federation (IDF), la ADA incluyó la utilización de los niveles de la hemoglobina glicosilada (A1c) $\geq 6.5\%$ como test diagnóstico de diabetes en su documento de postura (8-10). Importante destacar que para poder utilizar la A1c como test diagnóstico se debe usar el método certificado por la National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

El último documento de postura aceptado por la ADA y publicado en el 2013 (2,11) indica que los criterios actuales de diagnóstico de diabetes son:

- Hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$ (no es necesario estar en ayunas).
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) (ayunas se define como no haber ingerido nada durante las 8 horas anteriores).

- Glucosa plasmática a las 2 horas \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)*.
- En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) o crisis hiperglucémicas, unos niveles de glucemia al azar \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L).

**La PTOG consiste en la medición de la glucemia dos horas después de dar una carga oral de glucosa. Las mediciones intermedias durante la PTOG no se recomiendan de forma rutinaria. Por este motivo se eliminó el término "curva de tolerancia a la glucosa".*

Para la realización de la PTOG la persona debe ingerir 75 gramos de glucosa diluidos en 300 ml de agua con o sin sabor, a temperatura ambiente, en un período no mayor de cinco minutos. Además debe reunir las siguientes condiciones:

- Ayuno de 8 a 14 horas (se puede tomar agua).
- Evitar restricciones en la dieta durante los tres días precedentes (consumo mínimo de 150 gramos de hidratos de carbono al día). La evidencia reciente sugiere que es conveniente consumir la noche anterior una comida con un contenido razonable de carbohidratos (30-50 gramos).

Es importante verificar los resultados alterados obtenidos mediante una segunda determinación excepto cuando existan síntomas claros de hiperglucemia o crisis hiperglucémica o valores de glucosa al azar \geq 200 mg/dl.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2

El páncreas es un órgano lobulado complejo, con una parte exocrina (80-85%) y otra endocrina. La porción endocrina alberga los islotes de Langerhans, conjunto de diferentes tipos celulares responsables de la secreción de la insulina (células β), el glucacón (células α), y la somatostatina (células δ).

La insulina, hormona anabolizante más potente, es la responsable de asegurar los niveles normales de glucosa en sangre y de su utilización por parte de los tejidos diana. En situación de ayuno, las concentraciones bajas de insulina estimulan la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis; reduce la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa por parte de los tejidos diana y aseguran unos niveles adecuados de glucosa en el cerebro. En cambio, en situación postprandial, la insulina aumenta la síntesis de glucógeno por parte del tejido hepático y muscular; la síntesis de proteínas y ácidos grasos en el hígado y la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo.

A parte de la acción directa de la hormona insulina, la homeostasis de la glucosa está regulada por otros dos procesos no menos importantes: la producción de glucosa en el hígado y la utilización de glucosa por parte de los tejidos periféricos, principalmente el músculo esquelético.

Cuando la capacidad de actuación de la insulina sobre los tejidos insulinosensibles se ve reducida, se observa una menor sensibilidad y aparece lo que conocemos como resistencia a la insulina. La resistencia periférica a la insulina se describe como una condición fisiopatológica que se caracteriza por una captación reducida de glucosa por parte de los tejidos diana para cualquier concentración de insulina en sangre.

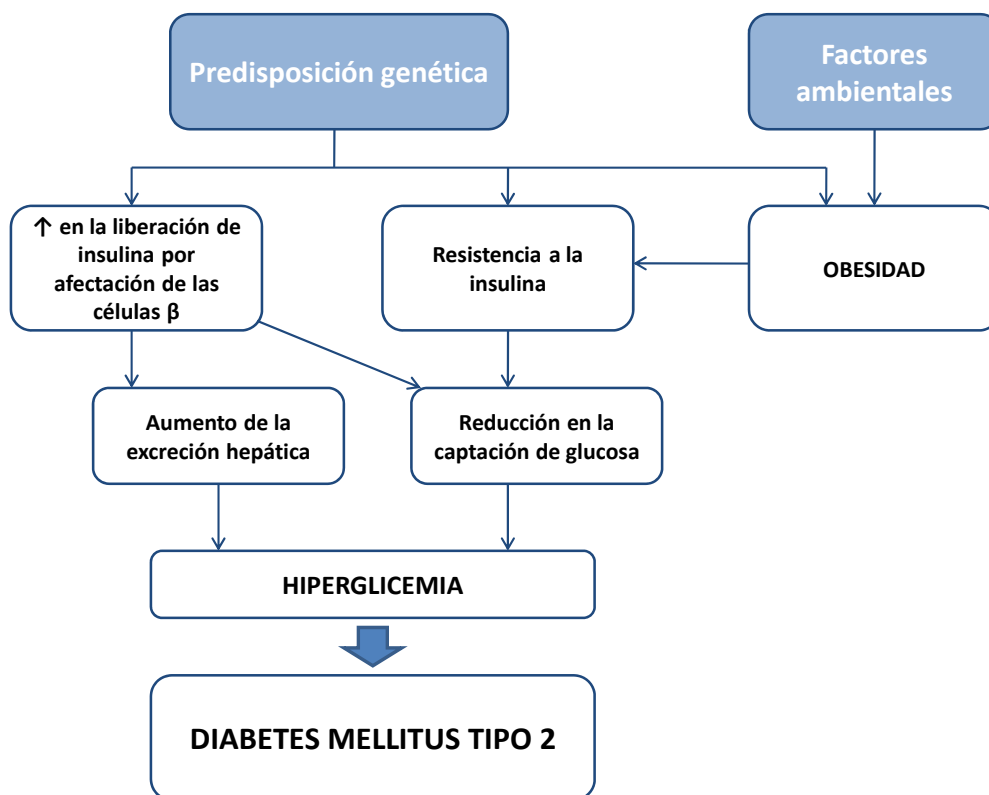
En esta condición los adipocitos aumentan la hidrólisis de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos libres en sangre que migran hasta el músculo esquelético y el hígado; se reduce la captación de glucosa en el tejido muscular y se aumenta la gluconeogénesis hepática, contribuyendo todo ello a un aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglicemia).

Para hacer frente a esta situación de resistencia a la insulina, las células β pancreáticas aumentan su masa celular produciendo así una mayor cantidad de insulina (hiperinsulinemia) al inicio pero con el tiempo acaba produciéndose un déficit relativo de insulina y un estado de hiperglucemia crónica. Estos niveles elevados de glucosa en sangre de forma permanente, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos, con daños especialmente sensibles en los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos y posiblemente la aparición de DM2. Por ello, la diabetes es una de las

principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal en las sociedades desarrolladas.

Adicionalmente, la diabetes conlleva un importante riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), tanto por sí misma como por su asociación a otros factores de riesgo, como hipertensión arterial y dislipemia. A la vez, y no menos importante, se ha observado que los factores genéticos juegan un papel importante en el riesgo a desarrollar resistencia a la insulina e incidencia de DM2.

Figura 1. Fisiopatología de la diabetes tipo 2.



Así pues, se puede observar que la fisiopatología de la diabetes tipo 2 es un proceso muy complejo que implica la combinación de distintos factores ambientales (principalmente estilo de vida sedentario y alimentación desequilibrada) y factores genéticos. Sin embargo, siempre existen las tres alteraciones constantes: resistencia periférica a la insulina, secreción alterada de la insulina y producción aumentada de glucosa por parte del hígado.

4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES TIPO 2

4. 1. Prevalencia

Nivel mundial.

El estudio de la prevalencia e incidencia de la DM2 a nivel mundial lleva ya una larga trayectoria. Desde hace muchos años que grandes epidemiólogos han observado el rápido aumento de la prevalencia y han proyectado las negativas expectativas esperadas a largo plazo (12).

En la 5ª edición del Atlas de Diabetes de la IDF se destaca que nos encontramos frente a una epidemia global a nivel mundial y que se debe tratar la diabetes como una de las patologías más importantes del siglo XXI. En esta última edición del Atlas sobre Diabetes de la IDF, que estima la prevalencia de DM2 en más de 216 países y territorios en la población de entre 20 y 79 años edad para los años 2011 hasta 2030, se ha podido observar que el número estimado de adultos que viven con diabetes se ha disparado a 371 millones, lo que representa el 8,3% de la población adulta mundial. Además, se prevé que este número aumente a 552 millones de personas en 2030, o un 9,9% de los adultos, lo que equivale a aproximadamente a tres personas más con diabetes cada 10 segundos. Estas estimaciones son considerablemente más altas que los reportados en la 4ª edición, en gran parte debido a un mayor número de datos disponibles procedentes de otros países como China, Oriente Medio, África, Arabia Saudita, Japón, Micronesia, Chile, Pakistán, Senegal, Myanmar y otros países (13).

Un porcentaje elevado de las personas diabéticas (4 de cada 5) viven en países de ingresos bajos o medios y se prevé un aumento de estas cifras en países africanos, asiáticos e Iberoamericanos donde difícilmente se podrán afrontar sus costes económicos.

Además, la diabetes impone una gran carga económica sobre las personas, los Sistemas Nacionales de Salud y de los países en sí, observándose así un impacto económico brutal. En el año 2012 se gastaron más de 471 billones (USD) destinados al tratamiento y control de la diabetes, y se prevé que estas cifras superen los 595 billones de dólares el año 2030.

Las estimaciones muestran que $\frac{3}{4}$ partes del gasto sanitario relacionado con la diabetes se produce en los países más ricos del mundo y no en los países con menos ingresos donde encontramos alrededor del 70% de personas diabéticas a nivel mundial. Más del 50% de las personas con diabetes no son conscientes de su condición y las cifras de mortalidad asociadas a la diabetes han aumentado hasta los 4.8 millones de fallecidos en el 2012.

Las nuevas estimaciones siguen la misma trayectoria ascendente observada en las anteriores ediciones del Atlas, y añade urgencia a la necesidad de prevención y tratamiento de esta patología.

España.

A nivel español se han realizado diferentes estudios basados en registros médicos, encuestas, consumo de fármacos, etc. para conocer la prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa tanto a nivel local, provincial como autonómico (14-27). Los resultados obtenidos muestran una tendencia al aumento de las cifras de prevalencia de diabetes en población española oscilando entre el 5,6% y el 14,8%.

Las distintas Encuestas Nacionales de Salud en España (ENSE) realizadas durante varios años, han podido corroborar la línea ascendente en las cifras de prevalencia de diabetes diagnosticada. Según la Encuesta Europea de Salud (EES) realizada en España en el año 2009, se observa que la prevalencia de diabetes declarada (diabetes diagnosticada por parte de algún profesional sanitario) en la población de más de 16 años de edad, aumentó de 4,1 % en 1993 a 6,4 % en 2009, sin observarse prácticamente diferencias entre sexos.

Además, un 5,9 % de los encuestados refieren presentar una diabetes diagnosticada, y haberla padecido durante los 12 meses anteriores a la entrevista (28).

Esta tendencia ascendente se atribuye a factores como el envejecimiento de la población y los cambios en estilos de vida (alimentación hipercalórica y menor actividad física), factores que redundan en una mayor prevalencia de obesidad. La creación de estrategias para la prevención y tratamiento de la patología también ha podido jugar un papel importante en este incremento.

En el 2006, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó de forma unánime la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud (SNS). Esta estrategia tiene como objetivo coordinar en todo el territorio español los planes y programas de prevención y promoción de la salud, de detección temprana de la enfermedad así como de su tratamiento incluyendo la participación conjunta de la Administración Central y de las Comunidades Autónomas (CC.AA.), las Sociedades Científicas y Asociaciones Profesionales y de pacientes implicadas en la Diabetes. Esta estrategia forma parte del Plan de Calidad para el SNS, y su última actualización se publicó en el 2011.

Existe una gran variabilidad en la prevalencia reportada de diabetes en nuestro país. Según los datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud del 2003 (29), se observó que Andalucía (7.3%) y Canarias (8.1%) tenían una prevalencia de diabetes autorreportada superior a la de Madrid (5.7%) (Comunidad de referencia), y que el País Vasco, Castilla y León, Navarra, Asturias y La Rioja (4.3%, 4.1%, 4.0%, 3.4%, 2.8%, respectivamente) presentaban una menor prevalencia aún ajustando por factores confusores.

Años más tarde, la EES del 2009 mostró que las comunidades autónomas con mayor prevalencia de DM2 diagnosticada por un médico eran Ceuta y Melilla (9.4% y 10.5%, respectivamente) seguidas de la región de Murcia (8.6%), Extremadura (8.3%), Andalucía (7.2%) y Comunidad Valenciana (7.3%), y las de menor prevalencia fueron las Islas Baleares (3.3%). Además también se demostró una tendencia creciente de la prevalencia de DM2 en el grupo de población de más de 65 años de edad (19%); la población que presenta un nivel de estudios incompleto o estudios primarios completos (8.7-18.2%) y en el sexo femenino (6.5%) (28).

A día de hoy, el estudio Di@bet.es (25) es el único estudio realizado íntegramente en territorio español para obtener los datos más actualizados referente a la prevalencia de DM2 en España, así como de otros factores de riesgo cardio-metabólicos como la obesidad, la hipertensión arterial, y los hábitos de salud en general. Se trata de un estudio transversal realizado el 2009-10 con un reclutamiento de 5419 participantes. En este estudio se realizó una analítica de sangre para la determinación de los niveles de glucosa, y en aquellos sujetos con valores $\leq 7,8$ mmol/L se les realizó una PTOG a las 2 horas. Los resultados obtenidos mostraron una prevalencia de DM2 en España del 13,8% después de ajustar per edad y sexo, y alrededor de la mitad de estos sujetos no eran conocidos como tal [6%, (5.4-6.7%, IC 95%)].

4. 2. Incidencia

Cada vez más son los estudios que valoran la incidencia de DM2 y sus factores de riesgo asociados utilizando muestras poblacionales específicas (caucásica, afroamericana, etc.) pero son pocos los estudios observacionales que valoran la incidencia de DM2 en la población total. Es por ello, que los resultados obtenidos llegan a ser muy variables dependiendo de la zona geográfica, los criterios diagnósticos establecidos y el estado fisiopatológico de la población estudiada.

Fuera del territorio español se han realizado algunos estudios locales observándose una incidencia de DM2 que va de 2.6 a 10 casos/1000 personas-año (30-33). En una población italiana de 40 a 79 años de edad y de bajo riesgo se ha observado una incidencia de 7.6 casos/1000 personas-años (31) mientras que en una población danesa incluida en el Danish National Diabetes Register se observa una incidencia de 1.8 casos/1000 personas-año en población de 40 años de edad, y de 10 casos/1000 personas-años en población de 70 años de edad (32). Recientemente, el mismo registro nacional de diabetes danés ha publicado una revisión de los datos de incidencia de DM2 en distintas zonas geográficas. Los resultados muestran que la población danesa de menos de 40 años presenta una incidencia de 1 a 2 casos/1000 personas-año para hombres y mujeres, respectivamente; mientras que en Canadá estas cifras se reducen a la mitad. Además se observa un pico de incidencia entre los sujetos mayores de 70 años (16 y 12 casos/1000 personas-año para hombre y mujeres canadienses y entre 12 y 10 casos/1000 personas-año en población danesa) (34).

En España, se han realizado pocos estudios que valoren directamente la incidencia de DM2 (35,36). El primero estudio prospectivo realizado en Lejona (Vizcaya) muestra una incidencia de 8 casos/1000 personas-año (37). Posteriormente, en un estudio longitudinal retrospectivo realizado en población de Barcelona de más de 14 años (38), la incidencia acumulada fue de 3,79 casos/1000 personas-año, mientras que en población asturiana de 30-45 años de edad las cifras fueron superiores (10.8 casos/1000 personas-año) (39). En sujetos del estudio Pizarra (40) de 18-65 años de edad la incidencia fue de 19.1 casos/1000 personas-año. Recientemente, en la Comunidad de Madrid se ha observado que la incidencia de diabetes fue de 8.59 casos/1000 personas-año en población mayores de 24 años (41). En Cataluña, el estudio ITG realizado en población con intolerancia a la glucosa o alteraciones de la glucemia basal y con una media de seguimiento de 3.11 años mostró una cifras de incidencia media de DM2 del 9.26% (42).

5. FACTORES DE RIESGO DE DIABETES TIPO 2

Como se ha comentado anteriormente, la DM2 es una patología de etiología multifactorial, donde diferentes factores modificables y no modificables actúan de forma sinérgica teniendo un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad. Por ello, a continuación se realiza una breve descripción de los distintos factores que intervienen directamente en la etiopatogénesis de la DM2.

5.1. Factores no modificables

5.1.1. Factores genéticos y antecedentes familiares

Se conoce que la aparición de DM2 se asocia cada vez más con una predisposición genética aún no bien definida (multigénica) que interactúa directamente con factores ambientales. En los últimos 10 años se han podido identificar más de 25 locus genéticos asociados con el riesgo a desarrollar DM2 (43-58). Así por ejemplo, en un reciente estudio caso-control con

población de Marruecos y Túnez, se analizaron 44 polimorfismos relacionados con el riesgo de DM2 y validados en población europea. Sus resultados mostraron que 12 locis se relacionaban con un mayor riesgo de DM2, los cuales eran compartidos entre la población europea y la norte-africana (59). Sin embargo, algunos de los últimos estudios se centran en poder identificar ASPs (parejas de hermanos afectados) (52,60) ya que permiten observar de forma más precisa aquellos alelos afectados y mejor indicadores de un mayor riesgo de desarrollar DM2. Por ejemplo, en un estudio realizado en familias koreanas identificaron en el cromosoma 4q34-35 las variables genéticas (GPM6A y NEIL3) que predisponían más al sujeto a ser obeso y presentar DM2 (52). Así bien, se puede observar que muchas de las alteraciones genéticas se encuentran asociadas al grupo étnico y, además a algún factor ambiental como la presencia de obesidad y/o antecedentes familiares de DM2 (61).

Escasos estudios se han centrado en valorar el efecto que representa tener antecedentes familiares de diabetes sobre el riesgo de desarrollar diabetes. Resultados de estudios epidemiológicos muestran que la existencia de progenitores con DM2 se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad por parte del descendiente (62-65).

Además, el número de familiares afectados y el tipo de parentesco existente también juega un papel importante sobre el riesgo a padecer la enfermedad (66-71). Así por ejemplo, en un análisis transversal en población noruega se observó que la presencia de más de dos antecedentes familiares de DM2 multiplica el riesgo por 8, y tener la madre diabética supone un mayor riesgo que el padre sea diabético (OR 5.17, 95% CI 4.42-6.06 y OR 4.29, 95% CI 3.42-5.38, respectivamente) (72). Recientemente, el estudio InterAct observó un mayor riesgo de incidencia de DM2 en aquellos individuos con ambos padres diabéticos (HR 5.14, 95% CI 3.74-7.07) y, este riesgo es superior si el diagnóstico de los progenitores fue antes de los 50 años de edad (HR 4.9, 95% CI 3.35-6.58) (73).

Los antecedentes familiares de diabetes actúan de forma independiente sin verse afectados por otros factores de riesgo asociados a la DM2 (sexo, raza, etc.). Por este motivo, el poder introducir la variable historia familiar de diabetes en los modelos de scores predictivos de DM2 ayuda a identificar los casos potenciales de prediabetes y diabetes (74).

5.1.2. Etnia, edad y sexo

Presentar edad avanzada, ser mujer y de color confiere un mayor riesgo de diabetes (75). Son varios los estudios realizados en distintos grupos étnicos (asiáticos, blancos no hispánicos, africanos, mejicanos, etc.), por grupos de edad y sexo sobre la prevalencia e incidencia de diabetes. Según el United States National Health Interview Survey de 1997-2008, en población mayor de 18 años, se observó que la población asiática americana presenta una mayor prevalencia de DM2 que la población blanca (OR 1.4, 95% IC 1.2-1.7) aún ajustando por variables ambientales confusoras(76). Bracati y col. observaron que las mujeres africanas americanas tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2 (77,78).

5.1.3. Diabetes gestacional y ovario poliquístico

La diabetes gestacional representa un tercio del total de la población afectada por esta patología (79). Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional presentan un mayor riesgo de desarrollar DM2. Los factores de riesgo más importante que se han visto asociados con la aparición de DM2 después del parto son la presencia de obesidad, la necesidad e intensidad del tratamiento de la diabetes gestacional y la edad temprana de diagnóstico (<30 años) (80-82). Por otro lado, las mujeres con ovario poliquístico presentan resistencia a la insulina, defecto en la secreción de insulina y un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2 (83-86).

5.2. Factores modificables

5.2.1. Sobrepeso y obesidad

Las cifras de prevalencia e incidencia de DM2 están aumentando de forma exponencial a la vez que aumentan las cifras de sobrepeso y obesidad a nivel mundial (87). Distintos estudios epidemiológicos demuestran que el exceso de peso es el principal factor de riesgo modificable de la DM2 (88,89). El IMC, el perímetro de la cintura y el ratio cintura/cadera, son medidas antropométricas utilizadas como indicadores de riesgo de DM2 (90,91). Recientemente, distintos estudios indican que el perímetro de la cintura o el ratio

cintura/cadera (indicador de obesidad abdominal o grasa visceral) podrían ser mejores indicadores de riesgo de DM2 que el propio IMC (indicador de obesidad general) (92-95).

Recientemente, en la cohorte española del estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), se ha analizado el riesgo de DM2 según distintas medidas antropométricas, y han observado que tanto la obesidad general como central se asocian independientemente con el riesgo de DM2; y que el mejor indicador del riesgo es el IMC y los índices de cintura en hombres y mujeres, respectivamente (96). Además, en una población de elevado riesgo cardiovascular se ha visto que el ratio cintura-altura y perímetro de la cintura son mejores predictores del riesgo de DM2 que el IMC o el peso (97). Dado el efecto que tiene el exceso de peso sobre la DM2, las estrategias dirigidas a la pérdida peso contribuyen directamente en reducir el riesgo de DM2 y controlar la diabetes una vez establecida (98-103). Los estudios de intervención enfocados en la pérdida de peso han observado una reducción de alrededor del 50% del riesgo de DM2.

5.2.2. Estilo de vida

Existe evidencia suficiente que demuestra que los cambios de estilo de vida pueden retardar o evitar la aparición de la DM2 tanto en población con intolerancia a la glucosa o riesgo cardiovascular como en aquellas personas con riesgo elevado (sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, antecedentes familiares de DM2, etc.) de desarrollar la patología. Son varios los ensayos clínicos aleatorizados realizados en distintos países basándose en una intervención de estilo de vida (dieta y actividad física) sobre el riesgo de desarrollar DM2. El primero de ellos fue el estudio Malmö (104) y posteriormente, fueron surgiendo otros grandes estudios como el estudio chino Da Qing (105), el estudio finlandés Finnish Diabetes Prevention (106), el Diabetes Prevention Program realizado en población americana (107) y el estudio the Indian Diabetes Prevention Program (108).

Todos ellos se basaron en un grupo intervención que recibía recomendaciones nutricionales para reducir de peso y una pauta de actividad física en comparación al grupo control que recibía solamente recomendaciones generales de estilo de vida. Alguno de estos estudios también valoró el efecto de la toma de algún hipoglucemiante.

La menor incidencia de DM2 se observó en los resultados obtenidos en población americana, finlandesa y sueca mostrando una reducción del riesgo del 58% en ambos primeros estudios y del 63% en la población sueca, mientras que los estudios realizados en India y Da Qing la reducción del riesgo fue del 28.5 y 42%, respectivamente. Algunos de sus resultados mostraron que no existe una mayor reducción de riesgo si se unen ambas intervenciones (estilo de vida y fármaco) y que la realización de actividad física por si sola ya confiere una reducción del riesgo considerable. Los resultados obtenidos por otros estudios realizados más tarde observaron la misma tendencia que los citados anteriormente (109,110).

Así pues, la alimentación juega un papel muy importante en la prevención y el control de la DM2, tal como encontramos más desarrollado a lo largo de esta tesis.

5.2.3. Actividad física

El nivel de actividad física se ha reducido en las últimas décadas en muchos grupos poblacionales asociándose éste directamente con el aumento de las cifras de obesidad. Tanto en estudios transversales como en longitudinales, se ha identificado la inactividad física como predictor independiente del a DM2 (111-114). La práctica de actividad física se ha relacionado con un menor riesgo de diabetes posiblemente secundario a la mejora en la captación y utilización de la glucosa por parte del tejido muscular, y la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos diana (115). Existen diferentes estudios que analizan la relación entre el nivel de actividad física y el riesgo de DM2 (116-118) conjuntamente con otros factores como la pérdida de peso, medicación, etc. pero son pocos los que valoran de forma aislada el efecto del ejercicio físico sobre la DM2 (116,119).

5.2.4. Hábito tabáquico

Tener un hábito tabáquico activo se relaciona directamente al riesgo de padecer DM2, de la misma manera que lo hace el hecho de dejar de fumar ya que generalmente, se asocia con un aumento de peso transitorio (120-123).

6. FACTORES DIETÉTICOS Y DIABETES TIPO 2

Si bien el tratamiento farmacológico para el control de la DM2 está bien establecido (124,125), existen resultados muy controvertidos en relación al efecto del tipo y la cantidad de diferentes componentes de la alimentación, y sobre todo se desconoce el efecto sinérgico que todos ellos pueden ejercer sobre la DM2.

A continuación se describe el efecto de diferentes micro y macronutrientes sobre la homeostasis de la glucosa así como los estudios que evalúan el papel de diferentes patrones alimentarios sobre la prevención y/o el control de esta patología.

6.1. Micronutrientes

En la etiopatogenia de la DM2, las hiperglucemias que se generan en el estado previo de la diabetes favorecen la producción de especies oxígeno-reactivas (ROS) que dañan directamente a las células β -pancreáticas y además contribuyen a incrementar (126-128) la inflamación y la disfunción endotelial (129). Potencialmente, la ingesta de antioxidantes (vitaminas, minerales) o alimentos ricos en antioxidantes (frutas, verduras, etc.), reduciría el estrés oxidativo y, en consecuencia, el riesgo de desarrollar DM2, sin embargo, a pesar de que los estudios experimentales apoyan esta hipótesis, los estudios realizados en humanos obtienen resultados contradictorios tal como se describe a continuación.

6.1.1. Vitaminas

Vitamina A (retinol)

La vitamina A es una vitamina esencial cuya forma activa es el ácido retinoico. Las principales fuentes alimentarias de vitamina A son la leche entera, quesos, huevos e hígado pero se encuentra también en vegetales ricos en beta-carotenos (precursor de la vitamina A). Algunos estudios epidemiológicos han observado que aquellos sujetos que presentan intolerancia a la glucosa o DM2, presentan también niveles más elevados de retinol sérico (130,131). Además, niveles séricos bajos de retinol o una menor ingesta de esta vitamina se

ha relacionado también con un mayor riesgo de desarrollar DM2 (132,133). En la cohorte del estudio Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) realizado en Suecia, se observó que por cada unidad de aumento en la desviación estándar, tanto los sujetos que se encontraban en el tercil más alto de concentraciones séricas de β -carotenos como de ingesta de β -carotenos se asoció a un 32% y 29%, respectivamente de reducción del riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 tras 27 años de seguimiento (134). Sin embargo, Basualdo y col. no observaron diferencias significativas entre las concentraciones séricas de retinol entre sujetos diabéticos y no diabéticos (135). El estudio Rotterdam, que analizó la relación entre un polimorfismo en el transportador de retinol (RBP4) y el riesgo de desarrollar DM2 tampoco observó ninguna asociación entre la ingesta de retinol y el riesgo de desarrollar DM2 (HR 1.0; 95% CI 1.0 - 1.0, $p=0.16$) (136) tras 11 años de seguimiento, aunque sí pudo observar una asociación directa y significativa con el polimorfismo 803A.

Otros estudios han comprobado que concentraciones séricas altas de la proteína de unión del retinol (RBP4) se asocian con resistencia a la insulina y alteraciones del metabolismo glucídico (136-140).

En estudios de intervención, generalmente la suplementación se realiza con una dosis compuesta por diferentes tipos de vitaminas (vit. C, E, carotenos) y/o minerales (zinc, selenio). El hecho de asociar diferentes micronutrientes hace que no se pueda valorar el efecto aislado de cada uno de sus componentes. El estudio Suvimax realizado en Francia ha observado que la suplementación con antioxidantes durante 7,5 años de seguimiento no modificaba los niveles de glucosa en ayunas pero sí se observa una asociación inversa entre los niveles de glucosa en ayunas y la ingesta de β -carotenos al inicio (141). Sin embargo, en una población adulta seguida durante 9 años se observó un menor riesgo de disglucemia en aquellos participantes que se encontraban en el cuartil más alto de ingesta de beta-carotenos (142). Liu S y col. realizaron el primer estudio de intervención únicamente con β -carotenos (143) en una población de 22.071 médicos (US Physicians Study) durante 12 años de intervención. Este estudio no reportó ninguna asociación entre el efecto beneficioso de la suplementación con β -carotenos sobre el riesgo de desarrollar DM2 (RR 0.99, 95% CI, 0.86-1.14). Song Y. y col. tampoco observaron ningún efecto beneficioso de la suplementación con beta-carotenos y el riesgo de desarrollar DM2 en la cohorte de Women's Antioxidant Cardiovascular Study (144).

Vitamina E

La vitamina E o tocoferol actúa directamente en la detención de los procesos de oxidación, ya que convierte los radicales fácilmente oxidables en moléculas mucho más estables. Esta vitamina se encuentra en aceites vegetales, vegetales de hoja verde, nueces y semillas.

La mayoría de estudios observacionales han demostrado una asociación inversa entre la ingesta de vitamina E y la reducción de la incidencia de DM2 (134,145,146). Sin embargo, no se observó ningún efecto beneficioso añadido en aquellas personas suplementadas con altas dosis de vitamina E (146). Por ejemplo, el seguimiento durante 4 años de 944 hombres no diabéticos mostró un aumento de 3.9 más de riesgo de DM2 en aquellos sujetos que se encontraban por debajo de la media de niveles plasmáticos de vitamina E (145).

En los estudios de intervención, aún conociendo el efecto beneficioso de la acción antioxidante, no se ha podido confirmar que la vitamina E sea beneficiosa en la prevención o tratamiento de la DM2. En una población aparentemente sana de mujeres del Women's Health Study, se comparó el efecto de la suplementación durante una media de 10 años entre un grupo que recibió vitamina E (600UI) a días alternos y otro que recibió placebo. Tras la suplementación se observó una reducción no significativa del riesgo de DM2 en comparación al grupo control (RR 0.95, 95% CI 0.87-1.05) (147).

Vitamina C

El ácido ascórbico actúa como antioxidante y ayuda a restaurar el estado de oxidación de la vitamina E. Por este motivo, diferentes estudios proponen un efecto sinérgico de ambas vitaminas en la prevención de diferentes patologías (148).

Diversos estudios epidemiológicos han evaluado el efecto de la vitamina C sobre algunos marcadores de inflamación, oxidación y/o el riesgo de desarrollar DM2 (149,150). En el European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Prospective Study, se ha analizado recientemente la asociación entre la ingesta de frutas y verduras y niveles plasmáticos de vitamina C y el riesgo de DM2. Durante los 12 años de seguimiento, se ha observado una asociación inversa y significativa entre los niveles plasmáticos de la vitamina C, ingesta de fruta y verdura y la DM2 (OR 0.38, IC 95%: 0.28-0.52 y OR 0.78, IC 95%: 0.60-1.00), respectivamente (151). Además, y según el Third National Health and Nutrition Examination

Survey, se ha demostrado que los sujetos diabéticos o con síndrome metabólico presentan una concentraciones de vitamina C inferiores a los sujetos normoglicémicos (152).

Los ensayos clínicos basados en la suplementación con vitamina C muestran resultados poco concluyentes. En población diabética, la suplementación con vitamina C no ha mostrado unos efectos beneficiosos claros (153,154). Así, mientras que tras la suplementación con 800 mg/día de vitamina C no se mejoraba la resistencia a la insulina ni la función endotelial en pacientes diabéticos (155), otro estudio realizado en población femenina de elevado riesgo cardiovascular tampoco observó protección alguna de desarrollar DM2 tras 9 años de suplementación diaria con 500mg/día de ácido ascórbico [riesgo relativo: 0.89; 95% CI (0.78 - 1.02); P = 0.09] (144).

Vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se sintetiza principalmente en la piel a partir de la radiación solar. Las fuentes exógenas de vitamina D son principalmente los lácteos, pescados y yema de huevo. Existen diversos estudios epidemiológicos y de intervención que analizan la relación entre la ingesta y/o los niveles de vitamina D y la DM2.

Diversos estudios han observado niveles menores de vitamina D circulante en sujetos diabéticos, relacionándose además de manera positiva y significativa con la glucemia en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada (156-159). Sin embargo, mientras que algunos estudios prospectivos han observado una relación entre el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina, el mayor riesgo de DM2 y el síndrome metabólico (160-164), otros estudios no observan dicha relación (162,164). Además, en el estudio Tromsø realizado en población no diabética de ambos sexos, si bien se observó una relación inversa entre los niveles séricos de 25-hidrovitamina D y el riesgo de DM2 tras 11 años de seguimiento, esta relación se perdió tras ajustar el modelo por el IMC sugiriendo que la fuerte asociación entre el IMC y el riesgo de DM2 podría enmascarar el efecto de la vitamina (165).

Los estudios que muestran una relación entre el consumo de calcio o vitamina D y diabetes son contradictorios. En el Nurses' Health Study, y después de 20 años de seguimiento, se observó que la ingesta de vitamina D de la dieta se asocia a una reducción no significativo del riesgo de DM2. Sin embargo, cuando se valoró el efecto conjunto de la ingesta de

vitamina D y de calcio (>1200mg/día), se observó una reducción del riesgo de DM2 del 33% (RR 0.67, 95% IC, 0.49-0.90) (164).

Existen diferentes estudios de intervención que valoran el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de desarrollar DM2. Avenell A y col. en la cohorte del estudio RECORD no observaron asociación alguna entre la suplementación con vitamina D3 (800UI) y el riesgo de desarrollar DM2 (OD 1.11, 95% IC, 0.77-1.62) (166), de la misma forma que no se observa una reducción del riesgo de DM2 en la población femenina del estudio Women's Health Initiative suplementada con 400UI de vitamina D3 (HR 1.01, 95% IC, 0.94-1.10) (167). Frente a los resultados contradictorios y no concluyentes, recientemente se ha publicado una revisión que evalúa el efecto de la suplementación con Vitamina D y el control glucémico y la resistencia a la insulina. Los resultados obtenidos indican que no existe evidencia científica suficiente para poder dar recomendaciones de suplementación con vitamina D tanto en pacientes diabéticos como en pacientes con glucosas basales normales o alteradas (168).

Vitamina K

La vitamina K es una vitamina liposoluble presente en dos formas bioactivas: K1 o filoquinona y K2 o menaquinona. La fuente alimenticia principal de la filoquinona son los vegetales de hoja verde y algunos aceites vegetales; mientras que la menaquinona es de origen animal (huevos, carne, queso). Esta vitamina se relaciona generalmente con procesos de coagulación pero también se ha visto que tiene un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa (169,170).

Estudios transversales sugieren que la ingesta de vitamina K podría mejorar la sensibilidad a la insulina y beneficiar el metabolismo de la glucosa. En este sentido, el estudio Framingham Offspring Cohort mostró que ingestas elevadas de vitamina K se asociaban con mejores niveles de glucosa plasmática y una mejor sensibilidad a la insulina después de una sobrecarga oral de glucosa, aunque no observó ninguna relación con los niveles de glucosa en ayunas o las concentraciones de insulina plasmática (171).

Sin embargo, los estudios de intervención a largo plazo muestran resultados muy dispares. En un ensayo clínico de 36 meses de duración y con una suplementación de 500 µg/día de filoquinona, se observó una reducción significativa de la resistencia a la insulina en hombres

pero no en las mujeres (172). Resultados similares se observaron en un estudio de 10 meses de intervención con una suplementación de 1 mg/día de filoquinona en mujeres postmenopáusicas (173). Sin embargo, otros estudios de intervención han observado efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa. Así por ejemplo, en un estudio realizado sobre un total de 12 adultos sanos se observó que después de ingerir una tableta conteniendo 90 miligramos de vitamina K (menaquinona-4) durante una semana los sujetos mejoraron la respuesta insulinémica después de una sobrecarga oral a la glucosa (170). Recientemente, en 510 adultos con elevado riesgo cardiovascular de la cohorte del estudio PREDIMED, se ha observado una mejora en los niveles de diferentes marcadores relacionados con el metabolismo de la glucosa y la insulina (grelina, leptina, visfatina, péptido C, etc) en los sujetos situados en los terciles más elevados de ingesta de vitamina K al año de seguimiento (174).

6.1.2. Minerales

Magnesio

El magnesio actúa como cofactor de más de 300 enzimas y participa en diferentes procesos intracelulares (sistemas de transporte, actividad neuromuscular, balance electrolítico, glicólisis, etc.), además actúa como segundo mensajero regulando la actividad de la insulina (175,176). La fuente alimentaria más rica en magnesio son las verduras de hoja verde, las nueces, legumbres y granos enteros.

En más de un estudio, los sujetos con DM2 presentan unas concentraciones menores de magnesio en comparación a los sujetos normoglucémicos (177,178). La asociación entre los niveles bajos de ingesta de magnesio y el riesgo de desarrollar DM2 se ha analizado en estudios de grandes cohortes (179). El Health Professionals Follow-up Study y el Nurses' Health Study (180) mostraron que en la población masculina no diabética con un seguimiento de 12 años, el riesgo relativo de DM2 fue de 0.67 (95% IC 0.56-0.80) comparando el quintil más alto de ingesta total de magnesio con el quintil más bajo y ajustando por diferentes variables confusoras. Resultados similares se obtuvieron durante el seguimiento de 18 años de la población femenina (180). Sin embargo, en una población japonesa no diabética de entre 40-69 años no se observó asociación alguna entre la ingesta de magnesio y el riesgo de DM2 (181), de la misma forma que no se observó esta relación en

población americana tanto blanca como afroamericana del Atherosclerosis Risk Communities Study después de 6 años de seguimiento (182).

En general, existe suficiente evidencia epidemiológica que demuestra que niveles bajos de ingesta de magnesio se asocia con un aumento del riesgo de DM2. Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos son aún controvertidos. El meta-análisis de Song y col. (183) que analiza 9 ensayos clínicos realizados en población diabética, muestra que la suplementación con una media de 360 mg/día de magnesio durante un seguimiento de entre 4 y 16 semanas se asocia a unos niveles de glucosa en ayunas inferiores en el grupo suplementado en comparación al grupo control [0.56 mmol/l (95% IC, -1.10, -0.01)], aunque la suplementación no afectó a los niveles de hemoglobina glicosilada ni a las cifras de tensión arterial. Además se ha visto que la suplementación en población no diabética consigue reducir el índice HOMA-IR (184) y los niveles de glucosa en ayunas (185). Sin embargo, otros estudios no han podido observar este efecto beneficioso sobre el metabolismo glucídico y factores relacionados (186).

Selenio, cromo y zinc

El selenio es un mineral que se le ha otorgado efectos beneficiosos sobre la salud humana, basados principalmente en su capacidad antioxidante. Sin embargo, recientes resultados contradictorios llegan a observar efectos adversos sobre la salud (187). En la población del National Health and Nutrition Examination Survey, se observó que los niveles séricos elevados de selenio se asocian con una mayor prevalencia de DM2, niveles elevados de glucosa en ayunas y de hemoglobina glicosilada (188,189). Además cuando analizaron el efecto durante un periodo largo de seguimiento se observa que los quintiles más altos de ingesta de selenio se asocian con un mayor riesgo de DM2 (190).

En estudios de intervención basados en la suplementación con selenio (generalmente 200 µg/día) se ha observado un aumento del riesgo de DM2 tras 7.7 años de seguimiento viendo aún más acentuado este riesgo en la población que se encontraba en el tercil más alto de niveles plasmáticos basales de selenio (191). Sin embargo, resultados recientes muestran que en población no diabética, una ingesta elevada de selenio se asocia con un menor riesgo de DM2 (192).

El cromo es también un oligoelemento esencial que interviene en el mantenimiento del metabolismo de los carbohidratos regulando la actividad de la insulina. Los resultados de diferentes estudios observan que la suplementación con cromo mejora los niveles en ayunas de la hemoglobina glicosilada y de la glucosa en pacientes diabéticos mientras que en pacientes no diabéticos no se observan ningún efecto (193,194).

El zinc es otro mineral que se ha relacionado con el metabolismo de la glucosa y con la diabetes. Aunque existen varios estudios de suplementación con zinc, son pocos los estudios epidemiológicos que hayan analizado la relación entre la ingesta de este mineral y el riesgo de DM2 o su control. Fue en la cohorte del Nurses Heath Study donde se analizó esta relación durante 24 años de seguimiento y se mostró que la baja ingesta de zinc o niveles plasmáticos bajos se relacionaban con un mayor riesgo de DM2 (195). En un análisis transversal se asoció la baja prevalencia de DM2 y síndrome metabólico con la mayor ingesta de zinc (196).

6.2. Macronutrientes

6.2.1. Hidratos de carbono

Tradicionalmente, se ha dado más importancia a la valoración de la cantidad total de hidratos de carbono (HC) de la dieta para determinar el efecto que tienen sobre la patología de la DM2 que el tipo de hidrato de carbono en sí. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos han obtenido asociaciones tanto positivas como negativas entre la ingesta total de HC y el riesgo de DM2 (197-200). Poco a poco las investigaciones se han centrado en analizar no sólo la cantidad total sino el tipo o calidad de los HC. La clasificación típica de los HC a lo largo del tiempo se ha centrado en HC simples (azúcares) y complejos (cereales, pasta, patata, etc.) según su estructura molecular. Sin embargo, poco a poco, se ha observado que no sólo se debe valorar su estructura química sino que también debe considerarse la respuesta glucémica que generan. En esta respuesta intervienen diferentes factores como son el índice glicémico (IG), la carga glucémica (CG) y el contenido en fibra del alimento.

El IG se define como el incremento de las concentraciones de glucemia plasmática obtenida tras la ingesta de una ración de 50 gr. de HC disponibles en un alimento, en comparación a una cantidad estándar de 50 gr de un alimento de referencia (pan blanco o glucosa) (201-203).

El IG está modulado por diferentes factores como son la ingesta de fibra, la velocidad de tránsito intestinal, la velocidad de absorción de los nutrientes, etc, condicionando el riesgo de desarrollar DM2 y otras patologías. Estudios observacionales sugieren que ingestas elevadas de fibra o cereales enteros se asocian con un menor riesgo de DM2 (204-209). Recientemente se ha publicado un meta-análisis de 45 estudios prospectivos analizando la asociación entre la ingesta de cereales integrales y el riesgo de DM2, enfermedad cardiovascular y aumento de peso. Los resultados aportados por este metanálisis sobre 6 estudios prospectivos mostraron una asociación inversa entre la ingesta de cereales integrales y/o fibra dietética y el riesgo de desarrollar DM2. Los sujetos que presentaban una ingesta de 48-80 gr/día de cereales integrales presentaban una reducción del 26% del riesgo de desarrollar DM2 en comparación a aquellos sujetos que presentaban una nula o baja ingesta de cereales; además, los sujetos que se encontraban en las categorías más altas de ingesta de fibra total o ingesta de fibra proveniente de los cereales también presentaron un menor riesgo de DM2 en comparación a los individuos que se hallaban en las categorías más bajas de ingesta (210).

Escasos estudios de intervención han sido realizados a largo plazo analizando directamente el efecto de la ingesta de cereales integrales sobre los niveles de glucosa o insulina. Aún así, los pocos resultados obtenidos mostraron que el consumo de cereales integrales mejoraron los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas e insulina en comparación a los sujetos del grupo control (210). Además, este efecto beneficioso de la fibra se atribuye principalmente a la fibra soluble y no a la fibra insoluble ya que ayuda a reducir el vaciado gástrico y absorción de nutrientes (204,206). Por otra parte, la frecuencia de ingesta, la cocción y grado de trituración de los alimentos son factores que afectan en la absorción de los HC (211).

Tanto el IG como la CG (producto del IG y el contenido en HC por cada ración) se han asociado con la incidencia de DM2 aunque los resultados obtenidos son bastante controvertidos. En un meta-análisis reciente de 37 estudios epidemiológicos se observó un mayor riesgo de DM2 en los individuos situados en los quintiles más altos de IG y CG en

comparación a los del quintil más bajo [IG: RR = 1.40, 95% IC: 1.23, 1.59; CG: RR = 1.27, 95% IC: 1.12, 1.45) (212). Resultados recientes del estudio holandés EPIC- Netherlands muestran que una alimentación de elevada CG e IG, pobre en fibra y rica en almidón, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2 (213). Sin embargo, un estudio caso-control realizado en 8 países europeos, muestra que después de 12 años de seguimiento no existe asociación alguna entre un mayor IG o CG y la incidencia de DM2 (214). Por otro lado, las intervenciones con dietas de bajo IG se han asociado con una mejora de control glucémico, sensibilidad a la insulina y otros marcadores en población diabética (215). En un estudio realizado en población adulta de elevado riesgo cardiovascular de la cohorte del estudio PREDIMED, se ha observado que el consumo de una dieta mediterránea (de bajo IG y CG) se asocia a un aumento de las concentraciones de leptina y adiponectina, marcadores implicados en el balance energético y el riesgo cardiometabólico (216).

6.2.2. Proteínas

Las proteínas son elementos esenciales para tener un buen crecimiento y desarrollo. A diferencia de los HC y las grasas, macronutrientes muy bien estudiados en cuanto a su asociación con el riesgo de DM2, las proteínas han sido objeto de muy pocos estudios (217). Sin embargo, las proteínas juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, así como en la modulación de la resistencia a la insulina (218).

En un análisis transversal realizado en población sana se observó que después de 6 meses de adscripción a una dieta rica en proteínas, los niveles plasmáticos de glucosa y la resistencia a la insulina eran mayores en comparación al grupo con una ingesta normoproteica (219). Por otro lado, en la cohorte del estudio EPIC-NL se observó durante una media de 10 años de seguimiento, que el riesgo de DM2 era doble en aquellos sujetos situados en el cuartil más alto de ingesta de proteínas en relación a aquellos que se encontraban en el cuartil más bajo, asociándose este mayor riesgo especialmente a la ingesta de proteínas de origen animal (HR 2.18, IC 95%, 1.80-2.63) (220).

Distintos estudios prospectivos centrados en analizar el efecto de la ingesta de proteínas sobre el riesgo de DM2 han observado que la ingesta de carne roja aumenta el riesgo (221-226) mientras que la ingesta de legumbres como la soja ayuda a reducirlo (227) o no tiene efecto alguno (228). Además, también se ha observado una asociación directa entre la

ingesta de carnes rojas y la incidencia de síndrome metabólico en una población de elevado riesgo cardiovascular (229).

6.2.3. Grasas

Si bien la ingesta total de grasas no se ha considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la DM2 (230-233), el tipo de grasa sí que parece ser determinante en la etiopatogenia de esta enfermedad (234). El mecanismo a partir del cual las grasas afectan a la DM2 no está del todo establecido, pero se conoce que el tipo de ácidos grasos presente en las membranas plasmáticas está relacionado con el grado de sensibilidad a la insulina. También se ha visto que las grasas pueden alterar la funcionalidad y/o sensibilidad de los receptores de insulina, la permeabilidad de la membrana, la actividad enzimática, expresión genética, etc. (235-238). Así por ejemplo, se ha visto que cuanto mayor es la concentración de ácidos grasos saturados (AGS) en las membranas, mayor resistencia a la insulina presenta el sujeto (237). Las concentraciones séricas o en tejido de ácidos grasos poli-insaturados (AGPI) o ácidos grasos trans (AGTrans) parecen ser mejores marcadores que la ingesta de estos nutrientes evaluada mediante registros dietéticos (234).

Así pues, estudios transversales y de casos-control han observado que los pacientes pre-diabéticos o recién diagnosticados de DM2 presentan mayores niveles de AGS y de grasas totales que los sujetos del grupo control (239,240). De la misma manera, estudios epidemiológicos observan que la incidencia de DM2 está relacionada con el tipo de ácidos grasos presentes en los esteres de colesterol séricos. Por ejemplo, se ha observado que una mayor proporción de AGS se asocia con un mayor riesgo de DM2 (234), incluso ajustando por diferentes variables confusoras. Estos resultados se ajustan a los resultados obtenidos en estudios prospectivos donde se observa que una mayor ingesta de carne procesada se relaciona con un mayor riesgo de síndrome metabólico (229) y DM2 (241).

En general, los estudios prospectivos presentan poca evidencia científica sobre el efecto de los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y el riesgo de DM2 (230,242-244). No obstante, la revisión reciente de Lukas y col. confirma que la ingesta de AGMI ejerce a largo plazo una reducción de los niveles de hemoglobina glicosilada, así como un efecto hipoglicémico en sujetos diabéticos, aunque ningún efecto sobre el metabolismo glucémico en población sana (244). Además, en una población mediterránea se observó que la ingesta elevada de AGMI

en forma de aceite de oliva se asocia de forma significativa e inversa con las concentraciones de ácido oleico y la resistencia a la insulina determinada mediante el método HOMA-IR (245).

Sin embargo, cuando se analiza la ingesta de AGPI se observa que ésta generalmente tiene un efecto protector y se asocia a un mejor control glicémico (197,230-234,246). En un análisis transversal realizado en varones se observó que el contenido de omega-6 en el tejido adiposo se relaciona con una mejor sensibilidad a la insulina (247). Además, datos obtenidos a partir de cuestionarios alimentarios en estudios prospectivos muestran una asociación inversa entre la ingesta de omega-6 y riesgo de DM2 (246,248).

No obstante, los estudios que relacionan la ingesta de ácidos grasos omega-3 de cadena larga, la ingesta total de pescado, o de diferentes tipo de pescado y el metabolismo de la glucosa son contradictorios, tal como se muestra en diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados recientemente (249-251). Por ejemplo, mientras en población asiática se observa que la ingesta de omega-3 de origen marino tiene un efecto protector (249), en población americana se observa un aumento del riesgo de DM2 con el aumento del consumo tanto de pescado como de ácidos grasos omega-3 de cadena larga (250).

Un estudio realizado en población china describió una asociación inversa entre la ingesta total de pescado y marisco con el riesgo de DM2 en mujeres, mientras que en hombres, sólo la ingesta de marisco presentó esta asociación (252). En el estudio EPIC-Norfolk se observó una asociación directa entre la ingesta de marisco (una o más raciones a la semana) con el riesgo de DM2 (OR 1.36, 95 IC 1.02-1.81) en el modelo más ajustado (253). Sin embargo, resultados recientes del estudio EPIC-InterAct no muestran ninguna asociación entre la ingesta de pescado blanco, pescado total y marisco con la incidencia de DM2, pero sí que observan una débil asociación inversa con la ingesta de pescado azul (254). Las inconsistencias observadas en los diferentes estudios se podrían explicar en parte, por las formas de cocción (255) y/o preparación del pescado, así como por la posible presencia de contaminantes ambientales (256,257).

En relación a la ingesta de ácidos grasos trans, la evidencia de estudios observacionales también es inconsistente (258) en relación al riesgo de DM2. Sin embargo, existe mayor evidencia en relación a su asociación con el síndrome metabólico, ya que se ha visto que los

AGTrans actúan aumentando los procesos inflamatorios, los niveles de triglicéridos y colesterol en plasma, así como reduciendo los niveles de colesterol HDL (259,260).

Los resultados obtenidos con los ensayos clínicos a corto plazo son similares a los de los estudios epidemiológicos. Los estudios a corto plazo muestran que los ácidos grasos no sólo actúan a nivel de composición y funcionamiento de la membrana celular, sino que en un periodo corto de tiempo llegan a alterar la expresión génica y la actividad enzimática (234). La revisión realizada por Vessby y col. (235) mostró que después de un seguimiento de entre 4-16 semanas, no se observó ninguna asociación significativa entre la ingesta de AGS, AGMI, AGMPI y la sensibilidad a la insulina en una población de sujetos sanos. El estudio KANWU, un ensayo clínico multicéntrico de gran envergadura, incluyó 162 sujetos sanos que se aleatorizaron a una de las posibles intervenciones. Las intervenciones utilizadas fueron dietas isocalóricas con un aporte total de grasa del 37% y que, únicamente se diferenciaban por el tipo de grasa que contenían. Los resultados mostraron que un mayor aporte de AGMI mejoraba la sensibilidad a la insulina, y que una mayor ingesta de grasas totales (>37% de la energía total) no ofrecía un efecto beneficioso adicional por parte de estos AGMI (261). En el caso del estudio LIPGENE realizado en población con síndrome metabólico y que se centra en estudiar el efecto de una dieta rica en AGS o AGMI o rica en hidratos de carbono y suplementadas o no con omega-3 durante un periodo de 12 semanas sobre diferentes factores de riesgo, no se observó ningún efecto sobre la sensibilidad a la insulina ni sobre los niveles séricos de colesterol LDL o marcadores periféricos de inflamación (262).

En cuanto a los AGPI, las dietas ricas en omega-6 han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en comparación a las dietas ricas en AGS. Éstas también se han visto en algún estudio que producen una reducción de la grasa visceral cuando sustituyen a AGS (263). Sin embargo, la suplementación con omega-3 a partir de aceites de pescado no ha podido demostrar una mejoría en la sensibilidad a la insulina (261,262,264,265) aunque sí presentan un posible efecto beneficioso sobre biomarcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en población diabética (266-268).

Un meta-análisis reciente que ha examinado el papel de la ingesta de AGTrans sobre la homeostasis de la glucosa, demuestra que la reducción en la ingesta de este tipo de ácidos grasos no se asocia a cambios en la sensibilidad a la insulina ni a una hiperglucemia (269).

Por lo tanto, se observa que el tipo de grasa presente en la dieta tiene influencia directa en la modulación de la sensibilidad a la insulina y de las concentraciones plasmáticas de diferentes parámetros metabólicos asociados a la homeostasis de la glucosa y al síndrome metabólico (270).

6.3. Alimentos

6.3.1. Bebidas azucaradas

Los refrescos, zumos de frutas envasados, etc. son una de las principales fuentes de azúcares añadidos de la dieta. Además todos ellos son bebidas de elevado IG. Gran parte de los estudios epidemiológicos muestran una asociación positiva entre el consumo de estos alimentos líquidos y un aumento del riesgo de DM2 y/o síndrome metabólico, incluso tras ajustar por diferentes variables confusoras (271,272).

6.3.2. Café y te

Se ha visto que la ingesta de café y de té se asocia con un menor riesgo de desarrollar DM2. Así pues, existen diferentes estudios que estudian esta asociación tanto con la ingesta de café (entero como descafeinado) como de té. Los resultados obtenidos en más de 450 mil sujetos de 18 estudios prospectivos mostraron que por cada taza de café adicional disminuye el riesgo de DM2 en un 7% (RR 0.93 (95% IC 0.91-0.95), y que la ingesta de más de 3 o 4 tazas de café al día se asocia a una reducción en un tercio del riesgo de DM2 (273). Sin embargo, Doo y col. no observaron ninguna asociación entre la ingesta de café descafeinado y el riesgo de DM2 en ambos sexos, pero sí demostraron una reducción del riesgo en las mujeres que tomaba más de 3 tazas de café total diarias (274).

En relación a la ingesta de té, diferentes estudios prospectivos observaron un efecto protector en aquellos sujetos con mayores ingestas (más de 3-4 tazas/día) en relación a los poco consumidores (273,275). En la misma línea, en la cohorte del estudio EPIC-InterAct recientemente se ha visto que en comparación a los no consumidores de té, una ingesta ≥ 4 tazas de té al día se asocia de forma significativa e inversa al riesgo de desarrollar DM2 (276).

En cambio, son escasos los estudios de intervención evaluando el efecto de la toma de café sobre la DM2. En población obesa se observó que, tras 16 semanas de intervención tomando 5 tazas de café instantáneo descafeinado o cafeinado al día, la toma de 5 tazas/día de café con cafeína reducía los niveles de glucosa a las dos horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (75 gr). Sin embargo no se observó asociación alguna entre la ingesta de café descafeinado o la abstención de café con el metabolismo de glucosa en esta misma población (277).

6.3.3. Alcohol

Como resultado de varios estudios observacionales se ha observado que la asociación entre la ingesta de bebidas alcohólicas y la incidencia de DM2 presenta en ambos sexos un comportamiento en forma de "U". Este efecto indica que las ingestas moderadas son las que presentan un mayor efecto protector. En mujeres, una ingesta de 24 gr/día de alcohol se asocia a una reducción del 40 % en el riesgo de desarrollo de DM2, mientras que en hombres la ingesta moderada se encuentra alrededor de los 22 gr/día de alcohol, y ello se asocia a un 13% menor de riesgo de DM2 (278). La ingesta muy bajas de alcohol o la ingesta muy elevada (>50-60 gr/día de alcohol) se ha visto que aumenta el riesgo de DM2.

6.3.4. Legumbres y cereales integrales

Estos dos grupos de alimentos presentan unas propiedades fisicoquímicas y estructurales que determinan en parte su efecto sobre el desarrollo o control de la DM2. La fibra dietética, diversos componentes fitoquímicos bioactivos, las proteínas que contienen y otros nutrientes, son responsables de su acción sobre los niveles de glicemia a corto y largo plazo, así como de sus efectos sobre la velocidad de absorción de los HC (279). Los estudios epidemiológicos han logrado acumular suficiente evidencia científica indicando que la ingesta de alrededor de 3 raciones a la semana de cereales integrales se asocia a un 20-30 % menor riesgo de DM2 en un 20-30% (280). Sin embargo, debido posiblemente a que la ingesta de legumbres es menos habitual en la población en general, los resultados son más limitados en relación a su ingesta (227,281,282). Aún así, los estudios llevados a cabo con legumbres mostraron un efecto beneficioso en relación a la DM2 (280).

Los estudios de intervención han observado que la sustitución de alimentos grasos o cereales refinados de la dieta por legumbres o cereales integrales se asocia a una mejoría del control glicémico y, con un menor riesgo de DM2 (280,283,284) y síndrome metabólico (285). Además, recientemente Higgins y colaboradores han observado que tras la ingesta de una comida conteniendo legumbres y cereales enteros se reducen los niveles postprandiales de glicemia. También los autores observaron una disminución de la glicemia postprandial en las comidas administradas con posterioridad (283).

6.3.5. Productos lácteos

En los últimos años, el papel de los productos lácteos en la patogenia de la DM2 ha ido creciendo. Por este motivo se han realizado diferentes estudios epidemiológicos que analizan la relación entre la ingesta de lácteos y el riesgo de DM2 teniendo en cuenta la cantidad total, la frecuencia y el tipo de lácteos consumidos (286-294). En un reciente meta-análisis de 7 estudios de cohorte se observó que aquellos individuos que ingerían una mayor cantidad de lácteos presentaron un 14% menor riesgo de desarrollar DM2 en comparación a aquellos sujetos que presentaban una ingesta más baja (RR 0.86 (95% IC 0.79-0.92) (290). Por otro lado, Grantham y col. (295) observaron en varones de más de 25 años de edad, que los sujetos que se encontraban en el tercil más alto de ingesta total de productos lácteos presentaban un 47% menor riesgo que aquellos sujetos situados en el tercil más bajo. Sin embargo, cuando tuvieron en cuenta solamente el contenido en grasa de los lácteos (bajos en grasa o ricos en grasa), sólo observaron una reducción significativa del riesgo de DM2 en el grupo que consumían los productos bajos en grasa en comparación a los sujetos con ingesta de lácteos ricos en grasa (290).

6.3.6. Carnes rojas

Los estudios que evalúan el efecto de una dieta rica en carne sobre el riesgo de desarrollar DM2 son algo más concluyentes. La ingesta de una dieta rica en carnes rojas y procesadas se asocia independiente a un aumento del riesgo de desarrollar DM2. Cuatro revisiones y meta-análisis recientes de 12 estudios de cohorte de EEUU, Europa, Asia y Australia, han analizado la asociación entre la ingesta de carne y el riesgo de DM2 en diferentes zonas geográficas. Aune y col. (296) observaron un aumento del riesgo de DM2 en los sujetos que presentaban mayores ingestas, tanto de carne roja [(RR 1.21 (95% CI 1.07-1.38)] como de carne

procesada [1.41 (95% CI 1.25-1.60)], en comparación a los sujetos que presentaban unas ingestas menores. Posteriormente, en la revisión llevada a cabo por Micha y col. (297) realizada sobre 7 estudios epidemiológicos llevados a cabo en China, Alemania y EEUU se observó un aumento del riesgo de DM2 del 19% en los sujetos que presentaban una ingesta media de 50 gr/día de carne roja y del 12% en los sujetos que presentaban una ingesta media de 100 gr/día.

De la misma manera, y como resultado de la revisión realizada de 9 estudios de cohorte, se observó que tanto la ingesta de carne roja procesada como la no procesada se asociaba de forma significativa a un aumento del riesgo de desarrollar DM2 del orden del 19% y 51% por la ingesta de 100 o 50 gr/día de carne respectivamente (298).

6.3.7. Huevo

La ingesta de huevos se ha relacionado con alteraciones de los niveles de glucosa plasmática, así como con un mayor riesgo de desarrollo de DM2, aunque los resultados obtenidos hasta el día de hoy son un poco controvertidos. En un estudio caso-control realizado en población de Lituania se observó que la ingesta de más de 5 huevos a la semana triplicaba el riesgo de DM2, mientras que la ingesta de 3-4 huevos a la semana llegaba a duplicar el riesgo en comparación a los sujetos que consumía únicamente 1 huevo a la semana (299).

En dos estudios prospectivos, el Physicians's Health Study I y el Womens' Health Study, se observó un aumento del riesgo de DM2 en ambos sexos cuando se compararon los sujetos que presentaban una ingesta de 1-7 huevos a la semana y aquellos sujetos que no consumían huevos (300). Sin embargo, un año después los mismos autores no demostraron ninguna asociación entre la frecuencia de ingesta de huevos y el riesgo de desarrollar DM2 en la cohorte del Cardiovascular Health Study (301).

Así pues, algunos autores sugieren que dado que los huevos contienen mucho colesterol, una ingesta elevada de este alimento podría provocar un aumento de los niveles de colesterol en sangre, afectando de esta manera el correcto funcionamiento de las células beta-pancreáticas, y en consecuencia aumentar el riesgo de DM2 (302,303).

6.3.8. Frutas y verduras

Dentro de un patrón alimentario saludable la ingesta elevada de frutas y verduras es un componente importante relacionado con la reducción del riesgo de DM2 (304,305). Sin embargo, los resultados aportados por diferentes meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran que no existe una asociación clara entre la ingesta de frutas y verduras y el riesgo de presentar DM2 (306,307). No obstante, algún estudio ha observado que un elevado consumo de vegetales de hoja verde (espinacas, acelgas, etc.) se asocia a un menor riesgo de DM2 (306).

6.3.9. Aceite de oliva

El aceite de oliva, un alimento clave de la dieta mediterránea, está constituido principalmente por ácido oleico, pero contiene también otros componentes minoritarios con capacidad antiinflamatoria o antioxidante como los compuestos fenólicos, ciertas vitaminas o carotenos (308,309). Los componentes fenólicos tienen efectos beneficiosos importantes sobre algunos procesos metabólicos o fisiológicos tal como el estrés oxidativo, la función plaquetaria, la inflamación, el metabolismo óseo, la función cognitiva, o la capacidad de modular los niveles de lipoproteínas plasmáticas (310-312). Un ensayo clínico reciente realizado sobre población mediterránea mostró que una intervención con patrón mediterráneo suplementado con aceite de oliva o frutos secos era capaz de reducir los niveles periféricos de interleuquina 6, factor de necrosis tumoral (TNFR) 60 y TNFR80 en comparación al grupo control (dieta baja en grasa) al año de intervención (313).

Además, también se ha observado que estos compuestos fenólicos tienen un papel importante en la modulación de la resistencia a la insulina y en consecuencia en la aparición de DM2 y síndrome metabólico (314). Diferentes estudios han analizado el efecto de la ingesta de diferentes tipos de grasas (el aceite de oliva como fuente principal de AGMI) sobre la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina y sensibilidad a la misma (309,315-318).

En un análisis transversal del estudio Pizarra (319) realizado en población española sana se observó que la utilización de aceite de oliva para freír reducía en un 50% el riesgo de resistencia a la insulina en comparación a quienes utilizaban otro tipo de aceite como el de girasol. Sin embargo, sólo los resultados derivados del estudio Predimed han analizado el

efecto directo de la suplementación con aceite de oliva extra virgen sobre el riesgo de desarrollar DM2 (320).

6.3.10. Frutos secos

Los frutos secos (FS) son alimentos de elevada densidad calórica debido a su elevado contenido en grasas (entre el 45 y 75% de su peso). La mayoría de FS contienen un porcentaje más elevado de AGMI que de AGPI, a excepción de las nueces donde predominan más los AGPI (321). Al igual que el aceite de oliva, los FS contienen componentes bioactivos (polifenoles, fitoesteroles) (322-324) responsables en parte, de los efectos beneficiosos observados tras la ingesta elevada de FS. Los FS actúan mejorando la función endotelial (325), los procesos de oxidación (326) y la inflamación (327). Además los FS también son ricos en proteínas, fibra, vitaminas antioxidantes y minerales (magnesio, potasio, etc.).

Mientras los estudios epidemiológicos muestran una fuerte asociación entre la ingesta de FS y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (328,329), la evidencia actual en relación al riesgo de obesidad, DM2, síndrome metabólico e hipertensión es aún escasa (325,330). El estudio Nurses' Health Study, más de 83.000 mujeres sanas fueron seguidas durante 16 años. Al final de seguimiento se observó que la ingesta basal de 5 o más raciones (28 gr) de FS a la semana se asociaba a un 27% menor riesgo de DM2 en comparación a no ingerir FS. Además también se vio una asociación inversa y significativa entre la ingesta de crema de cacahuete (5 o más raciones a la semana) y el riesgo de DM2 (RR 0.79, 95% IC 0.68-0.91) (331).

Sin embargo, la asociación entre los FS y el riesgo de DM2 en la cohorte de mujeres postmenopáusicas del estudio Iowa Womens' Health Study fue más débil ya que después de 11 años de seguimiento, las mujeres con una frecuencia semanal más alta de ingesta de FS o crema de cacahuete no presentaron significativamente un menor riesgo a desarrollar DM2 (332). Resultados similares se obtuvieron en la cohorte de Physicians' Health Study seguida durante una media de 19 años (333).

El consumo de grasas insaturadas se ha asociado con una menor incidencia de DM2 (334). Debido a que los FS son ricos en grasas tanto monoinsaturadas como poliinsaturadas, su consumo podría tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa. Además, se

podría pensar que debido a su elevado contenido calórico, una ingesta elevada de FS se relacionaría con un aumento de peso, sin embargo, los resultados obtenidos en diferentes análisis observaron tanto una reducción de peso como del perímetro de la cintura (335,336).

Por otro lado, la suplementación con FS se ha asociado con una reducción significativa de los niveles de colesterol LDL (337) tanto en población diabética como no diabética. Además en individuos de elevado riesgo cardiovascular se ha observado que la intervención con dieta mediterránea suplementada con FS se asocia significativamente con una reducción del riesgo de síndrome metabólico (338). Sin embargo, los resultados en relación a la suplementación con FS y la sensibilidad a la insulina son contradictorios. Algunos estudios observan una mejora de la sensibilidad a la insulina después de suplementar con FS tanto en poblaciones sanas como en pacientes hiperlipémicos, con obesidad o síndrome metabólico (339-341). Otros estudios han observado en población diabética una reducción de los niveles de insulina y mejora de los niveles de glucosa tras la ingesta de FS (342,343).

6.4. Patrones alimentarios

Hasta este punto hemos descrito la importancia y los efectos de la ingesta de diferentes macro y micronutrientes sobre diferentes aspectos implicados en la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, poco a poco los diferentes estudios han ido comprobando que no sólo debemos tener en cuenta el efecto individual de cada nutriente o alimento (vitamina, minerales, frutas, carnes, etc.), sino que debemos contemplar la dieta como un todo y analizar el efecto conjunto de todos sus componentes.

Con ello, aparece el concepto de patrón alimentario. Los patrones alimentarios nos permiten valorar la sinergia de todos los nutrientes contenidos en los diferentes alimentos, y observar cómo interactúan entre ellos. Como resultado de diferentes análisis se han establecido diferentes patrones, el patrón denominado “saludable o prudente” al que se le han otorgado efectos beneficiosos sobre la salud, y el patrón “occidental o Western” que se ha asociado a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (344-346).

6.4.1. Patrón occidentalizado

La evidencia epidemiológica sugiere que determinados patrones dietéticos se relacionan con un mayor riesgo de DM2 o con un peor control de la glicemia (347,348). Estos patrones alimentarios se caracterizan por una elevada ingesta de carnes rojas y procesadas, cereales refinados, alimentos procesados y dulces (entre otros).

En un análisis prospectivo realizado por Van Dam y col. los autores caracterizaron un patrón alimentario “occidentalizado” rico en carnes rojas y procesadas, patatas fritas, dulces, cereales refinados y productos lácteos, que se asociaba positivamente con un aumento del 59% en el riesgo de sufrir DM2 tras 12 años de seguimiento (304). Otro estudio prospectivo de más de 4.000 sujetos donde se identificaron 383 casos incidentes de DM2 tras 23 años de seguimiento, se observó que la ingesta elevada de mantequilla, patatas y leche entera se asoció a un 49% mayor riesgo de DM2 (305).

En el estudio MESA llevado a cabo en población sana de 45-84 años de edad de diferentes etnias (caucásica, africana, hispánica y china), se identificaron 2 patrones dietéticos diferenciados. Mientras que el patrón caracterizado por una ingesta alta de tomates, alubias, cereales refinados, carne roja y rica en grasa, se asoció de forma directa y significativa con un aumento del 18% en el riesgo de desarrollo DM2; el patrón caracterizado por ingerir cereales integrales, fruta, frutos secos, vegetales de hoja verde y productos lácteos bajos en grasa se asoció significativamente con una reducción del 15% del riesgo de DM2 (349).

Según el estudio de 3.075 adultos del Health ABC Study, y tras un análisis por clusters, se observó que la ingesta elevada de cereales de desayuno y de productos lácteos enteros se asociaba con unos niveles de insulina y resistencia a la insulina (según el método HOMA-IR) más elevados ($p < 0.05$) en comparación a una dieta rica en productos lácteos bajos en grasa, cereales integrales, carne magra, pescado, vegetales y un bajo consumo de carne roja, grasas y bebidas hipercalóricas (350).

Recientemente, en población china se ha observado que un patrón alimentario occidentalizado se asocia significativamente con un aumento de casi el doble en el riesgo de resistencia a la insulina (351).

6.4.2. Patrón prudente o saludable

De la misma manera que se han identificado patrones con efectos deletéreos sobre la salud, se han identificado patrones alimentarios caracterizados por introducir diferentes alimentos considerados saludables (fruta, verdura, legumbres, cereales integrales, productos desnatados, etc.) y que se han asociado con un mejor control de la homeostasis de la glucosa y un efecto preventivo sobre la DM2 (347).

Acorde a un estudio de caso-control realizado en población del estudio EPIC-Postdam, un patrón dietético caracterizado por la ingesta elevada de fruta fresca, y un bajo consumo de refrescos, dulces, carnes y cereales refinados se asoció con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol HDL y adiponectina, así como a una disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada y proteína C- reactiva. Además, los individuos situados en el quintil más alto en el score de este patrón prudente presentaron un 76% menor riesgo de DM2 respecto al quintil de referencia (352). En un análisis prospectivo de más de 80.000 mujeres se identificó un patrón alimentario caracterizado por un elevado consumo de frutas y verduras, cereales integrales y carnes magras. Una mayor puntuación en el score de adherencia a la dieta prudente se asoció a un 36% menor riesgo DM2 incidente (353).

6.4.3. Patrón mediterráneo

Uno de los principales patrones saludables o prudentes conocido por sus efectos beneficiosos sobre la salud es la dieta mediterránea. La primera definición de dieta mediterránea (DietMed) surgió en el 1960 como resultado de la observación realizada por Ancel keys de los hábitos alimentarios de diferentes poblaciones que residían en regiones mediterráneas (354). La definición de dieta mediterránea ha ido evolucionado durante los años hasta caracterizarse por la ingesta elevada de frutas y verduras, legumbres, pescado, cereales integrales, frutos secos y aceite de oliva; un consumo moderado de productos lácteos y vino y un consumo bajo de carnes y carnes procesadas (355,356).

La adherencia a la dieta mediterránea se ha valorado generalmente utilizando una puntuación (score) total a partir de cuestionarios que incluyen los diferentes ítems característicos de la DietMed. Los scores de adherencia a la DietMed más utilizados son el score de 9 puntos de Trichopoulou y col. (355,356) y el score de 14 puntos del estudio PREDIMED (357).

Si bien, existe evidencia científica en relación al efecto protector de la dieta mediterránea sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular (358,359), son poco concluyentes los resultados de los estudios que valoran la asociación entre la DietMed y la homeostasis de la glucosa y, en consecuencia, el riesgo de desarrollar DM2 (360-362).

En la cohorte del estudio ATTICA realizado en población tanto diabética como no diabética, sólo se observó una reducción significativa de los niveles de glucosa, insulina y resistencia a la insulina en los pacientes situados en el tercil más alto de adherencia a la DietMed en comparación a los del tercil más bajo en población normoglicémica (363). Sin embargo, en población diabética del sur de Italia se pudo observar que una puntuación más alta en el score de adherencia a la DietMed (6-9 puntos) se asociaba significativamente con un menor IMC, perímetro de la cintura, prevalencia de síndrome metabólico, niveles de hemoglobina glicosilada en ayunas y glucosa plasmática post-ingesta en comparación a los participantes de puntuación más baja (0-3 puntos) (364).

Estudios realizados en población adulta sana (361,365) han observado una asociación inversa y significativa entre el grado de adherencia a la DietMed y el riesgo de sufrir DM2. En cambio, en el estudio Multi-Ethnic Study of Artherosclerosis, una mayor adherencia a la DietMed no se asoció a una menor incidencia de DM2 en población sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (366).

Son escasos los estudios que han analizado directamente el efecto de una intervención con DietMed sobre el riesgo de desarrollar DM2. En Cataluña se ha llevado a cabo el proyecto PREDICE (367,368) en población de entre 45-75 años de edad y de elevado riesgo cardiovascular. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficiencia y efectividad de una intervención basada en recomendaciones con DietMed (estrategia DE-PLAN, Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional) en comparación a una intervención más convencional sobre la prevención de DM2 a nivel de prevención primaria. El cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DietMed del estudio PREDIMED fue utilizado para valorar el grado de adhesión a la dieta. Los recientes resultados publicados muestran que tras 4 años de seguimiento, el grupo intervención con DietMed fue capaz de reducir en un 36.5% el riesgo de desarrollar DM2 en comparación al grupo control.

Con todo ello, podemos afirmar que aquellas estrategias de prevención basadas en cambios alimentarios dirigidos a la adscripción a una DietMed podrían ser de gran ayuda en la prevención de la DM2, y posiblemente ayudarían al control de la misma en aquellos sujetos que presentan la enfermedad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Justificación

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

II. JUSTIFICACIÓN

La diabetes tipo 2 es una de gran impacto a nivel mundial considerándose una epidemia global. Más del 8% de la población adulta presenta DM2 y se prevé que en el 2030 el número de afectados llegue a superar los 550 millones, representando más del 9.5% de personas.

El aumento de la incidencia de DM2 es paralelo al incremento de sobrepeso y de obesidad, uno de los principales factores de riesgo modificables asociado a la diabetes. En este sentido, diversos estudios han demostrado que la reducción del peso corporal se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar esta patología. Sin embargo, existen otros factores, tanto ambientales como genéticos, algunos de ellos modificables, que son también claves en la prevención de la DM2. Así pues, cambios en el estilo de vida dirigidos a mejorar los hábitos alimentarios, realizar actividad física de forma regular y no ser fumador, se asocian con una reducción del riesgo de DM2. Existe evidencia científica que demuestra que cambiar los malos hábitos alimentarios por una alimentación más saludable y aumentar el grado de actividad física reduce el riesgo de DM2 en población de riesgo.

A día de hoy, se han identificado patrones saludables y no saludables relacionados con la diabetes tipo 2. Los patrones conocidos como patrones occidentalizados, caracterizados por la ingesta elevada de carnes rojas y procesadas, grasas saturadas, dulces y alimentos precocinados se han asociado con un aumento del riesgo de DM2 mientras que patrones saludables que presentan una ingesta elevada de frutas, verduras, legumbres, carnes magras, pescados y cereales integrales se asocian con una reducción del riesgo de DM2 y un mejor control de los factores de riesgo asociados.

Uno de los patrones saludables más descrito es la dieta mediterránea. Existe suficiente evidencia epidemiológica que muestra que una adscripción a un patrón dietético mediterráneo se asocia a un mejor control de la homeostasis de la glucosa en pacientes diabéticos y a un menor riesgo de desarrollar DM2. A la vez, otros estudios han observado resultados similares cuando analizan el efecto aislado de algún de los grupos de alimentos o

nutrientes presentes en este patrón alimentario sobre el metabolismo de la glucosa y diferentes factores de riesgo asociados.

Todo ello, nos hace pensar que tan importante es analizar el patrón alimentario como un conjunto, como analizar cada uno de sus componentes de forma aislada para poder entender cómo éstos interfieren unos con otros y presentan un efecto final sobre la DM2. Además existen escasos estudios de intervención que demuestren que la dieta mediterránea reduce el riesgo de DM2 y otros factores de riesgo cardiovascular.

Por ello, y debido a que nuestro grupo es uno de los nodos situados en un zona típica mediterránea dentro del estudio PREDIMED, se ha querido analizar más a fondo el patrón mediterráneo y a la vez, analizar alguno de sus alimentos y/o nutrientes y su relación con la diabetes.

La vitamina K y especialmente la filoquinona, una vitamina principalmente presente en vegetales de hoja verde, se ha asociado desde siempre con procesos de coagulación. Sin embargo, recientemente diversos autores han propuesto que la ingesta de vitamina K podría tener un papel importante en la patogénesis de la DM2. Existen diversos estudios realizados a corto plazo en animales y en humanos que han observado el efecto beneficioso de la ingesta de vitamina K sobre la resistencia a la insulina y los niveles plasmáticos de glucosa. Sin embargo, sólo existe un único estudio prospectivo a largo plazo que evalúe la asociación entre el consumo de vitamina K y la DM2. Debido a la escasez de resultados, hemos querido analizar la asociación entre la ingesta de vitamina K y la DM2 en la población de elevado riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED.

Así mismo, los frutos secos, alimento característico de un patrón mediterráneo, han sido ampliamente relacionados con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular y mejora de diferentes factores de riesgo asociados. Sin embargo, la evidencia actual en relación a la DM2 sigue siendo escasa. Los frutos secos se caracterizan por presentar un elevado ratio de ácidos grasos insaturados:saturados y, además, por contener otros nutrientes cardioprotectores que contribuyen en los efectos beneficiosos del consumo de frutos secos sobre la salud. Por ello nuestro grupo ha realizado anteriormente diferentes estudios relacionando la ingesta de frutos secos con procesos de inflamación, oxidación y resistencia

a la insulina. No obstante, aún no habíamos analizado la relación entre la ingesta de frutos secos y la presencia de DM2 dentro de un contexto de alimentación saludable.

Así pues, con esta tesis se ha pretendido estudiar cuál es el efecto de seguir un patrón de dieta tipo mediterráneo durante un largo periodo de tiempo sobre el metabolismo de la glucosa y el riesgo de DM2 en una población adulta de elevado riesgo cardiovascular; y, además, se ha querido explorar de forma más específica la asociación entre alguno de los alimentos típicos de la dieta mediterránea, como los frutos secos, sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular, así como analizar la relación entre uno de los micronutrientes, la vitamina K, y la DM2 ya que en análisis recientes esta vitamina se ha asociado con el metabolismo de la glucosa.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Hipótesis

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

III. HIPÓTESIS

Un patrón alimentario del tipo mediterráneo suplementado con aceite de oliva virgen extra o frutos secos reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en una población de elevado riesgo cardiovascular.

Una mayor ingesta de vitamina K se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en una población adulta mediterránea.

La ingesta frecuente de frutos secos mejora diferentes factores de riesgo cardiometabólicos (obesidad general y abdominal, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

O b j e t i v o s

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

IV. OBJETIVOS

Estudiar el efecto de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en comparación a una dieta baja en grasa en una población adulta con elevado riesgo cardiovascular.

Estudiar la relación entre la ingesta de determinados nutrientes (vitamina K) y/o grupos de alimentos (frutos secos) relacionados con la dieta mediterránea y la prevalencia o incidencia de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Material y **m**étodos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio PREDIMED

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, en paralelo que pretende evaluar el efecto de una intervención con patrón de dieta mediterránea en comparación a una dieta baja en grasa sobre la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente vascular cerebral) en una población de elevado riesgo cardiovascular. Como objetivos secundarios se plantearon la muerte por todas las causas, la incidencia de diabetes, demencia, otras enfermedades neurodegenerativas y diferentes tipos de cánceres (colon-rectal, pulmón, mama, próstata, estómago). Además también se analizaron variables intermedias como la tensión arterial, el peso, los niveles de glucosa, el perfil lipídico y marcadores de inflamación.

Reclutamiento, selección de participantes y aleatorización

El periodo de reclutamiento de los participantes se produjo entre octubre del 2003 y julio de 2011 en los distintos nodos de reclutamiento (Málaga, Sevilla, Islas Baleares, Barcelona, Reus-Tarragona, Pamplona, País Vasco, Valencia, Gran Canarias) de España.

Los posibles sujetos elegibles fueron varones de 55-80 años y mujeres de 60-80 años de edad que no presentaran enfermedad cardiovascular y que cumplieran los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión que debían cumplir todos los participantes que entraban al estudio fueron:

- Presentar diabetes mellitus tipo 2 o,
- Presentar 3 o más de los factores de riesgo cardiovascular citados a continuación:
 - Fumador activo (al menos 1 cigarrillo/día durante el último mes).

- Hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastòlica ≥ 90 mmHg o toma de medicación antihipertensiva).
- Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl o toma de medicación hipolipemiente.
- Colesterol HDL ≤ 40 mg/dl en hombres o ≤ 40 mg/dl en mujeres.
- Índice de masa corporal ≥ 25 kg/m².
- Antecedentes familiares de historia de enfermedad coronaria prematura.

Por otro lado, los diferentes criterios de exclusión más relevantes del estudio fueron:

-
- Historia de enfermedad cardiovascular previa (angina, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, alteraciones en las curvas Q del electrocardiograma, técnicas de angioplastia coronaria, arteriopatía periférica sintomática diagnosticada mediante técnicas de imagen).
 - Condición médica que pudiera impedir al sujeto a participar en un estudio de intervención nutricional (enfermedad digestiva grave, alteraciones endocrinas distintas de la diabetes, alteraciones psiquiátricas, enfermedad maligna avanzada).
 - Condición médica que indique una esperanza de vida inferior a un año.
 - Enfermedad crónica grave.
 - Inmunodeficiencia o infección por VIH.
 - Adicción a drogas ilegales.
 - Adicción al alcohol o problemas con la toma de alcohol (ingestas de >80 gramos/día)
 - Índice de masa corporal >40 kg/m².
 - Historia de alergia al aceite de oliva o a los frutos secos.
 - Dificultad en atender a las visitas y dificultad esperada en realizar cambios dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente.
 - Analfabetismo.
 - Participación en ensayos clínicos con fármacos o toma de cualquier fármaco en investigación durante el último año.
 - Pacientes ingresados en instituciones por alguna enfermedad crónica, sin autonomía, incapacidad de andar, imposibilidad de acudir a las reuniones trimestrales.

- Los pacientes que presentaban infección o inflamación aguda (por ejemplo, neumonía) podían participar en el estudio pasados tres meses de la resolución del proceso patológico.
-

Tanto la colaboración por parte de los médicos de asistencia primaria como la consulta de las historias clínicas de los pacientes por parte del personal del equipo investigador, permitieron identificar a los posibles participantes elegibles comprobando que cumplieran con los criterios de inclusión y que no presentaran ningún de los criterios de exclusión del estudio.

Los participantes se seleccionaron después de dos entrevistas, una entrevista inicial (contacto telefónico o con el médico de cabecera), para conocer si el sujeto estaba dispuesto a participar o no y una segunda entrevista de cribado.

La visita de cribado era una entrevista personal que duraba unos 30 minutos y que permitía verificar el cumplimiento de todos los criterios de inclusión. En esta visita de cribado se completaba el cuestionario de inclusión (Anexo 1) y el cuestionario general (Anexo 2) que contenía 26 ítems acerca de las condiciones médicas y factores de riesgo condicionantes para el estudio; se revisaba el último electrocardiograma presente en su historia clínica o se realizaba uno de nuevo en el caso que no hubiera ninguno; se administró un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo alimentario (CFCA) de 137 ítems (Anexo 3) y el cuestionario de actividad física de Minnesota (Anexo 4) para que los completaran en casa. Además, se les informó de que debían acudir en ayunas en la visita siguiente.

Por último, se les dio una breve descripción del estudio en formato escrito, y a parte, se les explicó toda la intervención y las diferentes pruebas a realizar durante todo el estudio y también se les comentó que podrían llegar a recibir gratuitamente algún alimento o un pequeño obsequio.

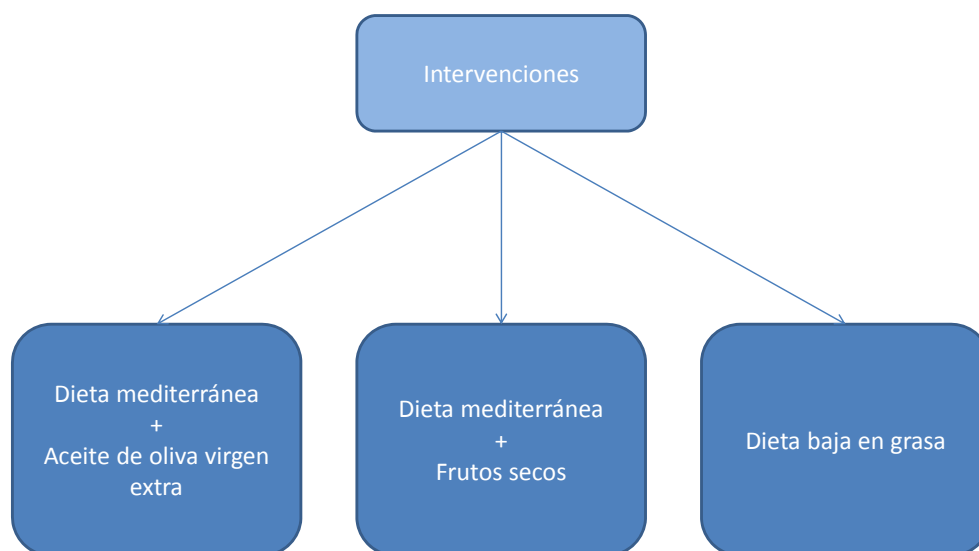
El 95% de los pacientes cumplieron con los criterios necesarios para participar y firmaron el consentimiento informado, tanto a la parte referente a la participación y análisis bioquímicos, como la parte de recolección del ADN para análisis genéticos posteriores.

Una vez se identificaban a los participantes de estudio, se aleatorizaban a uno de los 3 grupos de intervención a partir de una tabla de aleatorización creada previamente por el Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) que tenía en cuenta el grupo de edad (<70 o \geq 70 años) y el sexo del participantes.

Los posibles grupos de intervención fueron:

- Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra (DietMed+AOVE)
- Dieta mediterránea suplementada con frutos secos (DietMed+FS)
- Dieta baja en grasas (grupo control)

Figura 2. Intervenciones del estudio



Intervención

El principal objetivo de la intervención fue promover un patrón de dieta mediterránea en los dos grupos de intervención de dieta mediterránea sin realizar ninguna restricción calórica ni promover la actividad física. Las dietistas del estudio Predimed fueron las responsables de implantar todas las intervenciones dietéticas a los participantes. Todas ellas realizaron un curso de formación para repasar el protocolo y asistieron a sesiones prácticas con expertos en nutrición. En todas las visitas de seguimiento la dietista daba recomendaciones personalizadas sobre los cambios que debía realizar cada participante para conseguir cumplir con los objetivos de cada intervención.

Los sujetos pertenecientes al grupo DietMed+AOVE y DietMed+FS recibieron una educación intensiva centrada en recomendaciones específicas de dieta mediterránea. Las dietistas dieron consejos dietéticos a los participantes para aumentar su adscripción a la dieta mediterránea reforzando sobretudo la ingesta de aceite de oliva virgen extra en el grupo DietMed+AOVE y la ingesta diaria de frutos secos en el grupo DietMed+FS.

Las recomendaciones dietéticas para seguir unos hábitos alimentarios mediterráneos hacían referencia a la utilización del aceite de oliva virgen extra como única fuente de grasa para cocinar y aliñar todos los platos y alimentos; la ingesta semanal de frutos secos; al aumento de la ingesta de vegetales, frutas, legumbres y pescados; a la ingesta de carnes blancas en lugar de carnes rojas o procesadas; la ingesta moderada de vino; a evitar la ingesta de dulces, azúcares, mantequilla, alimentos precocinados y comida rápida; y utilizar el típico sofrito (ajo, cebolla o puerro y tomate) para condimentar los diferentes platos.

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 verdura u hortalizas al día, siendo al menos una de éstas de forma cruda. Se considera una ración de verdura 150 gr.
-

-
- Consumir 3 o más porciones de fruta al día (incluyendo zumos naturales).
 - Consumir legumbres al menos 3 veces por semana.
 - Consumir pescados o mariscos al menos 3 veces por semana (1 como mínimo de pescado azul).
 - Tome frutos secos y/o semillas al menos 3 veces/semana.
 - Consumir con mayor frecuencia carnes blancas (aves sin piel y/o conejo) que carnes rojas, embutidos u otras carnes procesadas (hamburguesas, salchichas, albóndigas)
 - Mantener un consumo moderado del grupo de cereales, prefiriendo seleccionar los integrales.
 - Aderece los platos de pasta, arroz y verduras con sofritos de tomate, ajo y cebolla o puerros al menos 2 veces/semana. Condimentar con especias al gusto.
 - Ante el consumo habitual de vino o alcohol, se recomienda continuar bebiendo un vaso de vino tinto al día. Para los hombres se sugiere un vaso de 150 cc y para las mujeres uno de 100 cc. Ante el consumo exagerado de vino o alcohol, se recomienda reducir el consumo a las cantidades preestablecidas. Ante el no consumo de alcohol, no se recomienda su ingesta.
 - Limitar a menos de 1 vez por semana el consumo de los siguientes alimentos y bebidas:
 - Nata, mantequilla o margarina.
 - Bebidas azucaradas (refrescos).
 - Repostería, bollería industrial, patatas de bolsa (chips) o similares y alimentos o platos precocinados.
-

Las dietistas utilizaban la puntuación obtenida en el cuestionario de 14 puntos para valorar el grado de adscripción a la dieta mediterránea de los voluntarios de estudio y centrar sus objetivos en mejorar de forma individualizada aquellos puntos donde veían que los participantes se desviaban más de las recomendaciones estandarizadas. De esta forma, las dietistas conseguían que los participantes aumentaran su puntuación total en el score de 14 puntos.

En ningún caso se limitó la ingesta total de grasa, sino que se dejó *ad libitum*, siempre y cuando ésta fuese procedente del pescado o de origen vegetal, principalmente del aceite de oliva y los frutos secos.

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA DE 14 PUNTOS

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto
2. ¿Cuánto 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 = 200 g)	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

En cambio, los consejos dietéticos que se dieron a los participantes del grupo control se basaban en seguir las recomendaciones dietéticas de una dieta baja en grasas según las directrices del 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) (369). Las recomendaciones dietéticas que las dietistas daban a los voluntarios pertenecientes a este grupo hacían referencia sobre todo a la reducción en la ingesta de grasa total, tanto animal como vegetal. A continuación se citan los puntos clave de las recomendaciones para seguir la dieta baja en grasa:

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DE DIETA BAJA EN GRASA

- **UTILICE ACEITE EN CANTIDADES MÍNIMAS** (no más de 2 cucharadas al día) para cocinar o aliñar los alimentos.
 - **RETIRE LA GRASA VISIBLE** del pollo, cerdo, cordero o ternera (y la PIEL del pollo) antes de cocinarlos y **DESGRASE** los caldos y platos cocinados antes de consumirlos.
 - **SI CONSUME CARNES ROJAS** (ternera, buey, caballo, cerdo), escoja los cortes magros (filete, solomillo, lomo). **EVITE LAS CARNES GRASAS** (cordero, tocino, vísceras, salchichas, hamburguesas o carnes picadas comerciales y embutidos).
 - **NO TOME** mantequilla, margarina, manteca, mahonesas, helados cremosos o nata.
 - Procure consumir **PRODUCTOS LÁCTEOS DESNATADOS, ESCOJA SIEMPRE SÓLO LOS DESNATADOS**, como leche, y yogures desnatados y quesos bajos en grasa.
 - **COCINE** las legumbres, patatas, arroces y pastas con **MUY POCO ACEITE NI OTRAS GRASAS**, como **EMBUTIDOS**, panceta, tocino, chorizo, morcilla, costilla o cuello de cerdo o cordero. **NO LES AÑADA SOFRITOS**.
 - **CONSUMIR SÓLO PESCADO BLANCO Y MARISCO** (merluza, rape, lubina, dorada, calamar, sepia, mejillones, etc.).
 - **EVITE EL PESCADO GRASO (AZUL) y/o ENLATADO EN ACEITE**.
 - **NO CONSUMA PRODUCTOS DE BOLLERÍA**, como galletas, cocas, magdalenas.
 - **NO CONSUMA ALIMENTOS VEGETALES GRASOS**, como los frutos secos (nueces, almendras, avellanas, piñones, maíz tostado, pipas de girasol o cacahuetes), patatas chips u otros aperitivos fritos.
-

En este caso, la herramienta que utilizaron las dietistas para valorar el grado de adherencia a la dieta baja en grasa fue el cuestionario de 9 puntos. De la misma manera que en los dos grupos de dieta mediterránea, las dietistas debían centrar sus recomendaciones en mejorar en cada uno de los participantes, aquellos aspectos de la dieta baja en grasa que les costaba más seguir y conseguir poco a poco que se aproximaran a la puntuación máxima del score.

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA BAJA EN GRASA

1. ¿Cuántas cucharadas de **aceite** toma al día, incluyendo el usado para freír, cocinar, aliñar y en comidas fuera de casa? 2 o menos = 1 punto
(1 cucharada: 10 ml)
2. ¿**Retira la grasa visible** o la piel de las carnes de pollo, cerdo, cordero o ternera, antes de cocinarlas y desgrasa los caldos y platos cocinados antes de consumirlos? Sí = 1 punto
3. ¿Cuántas raciones de **carnes grasas** (lomo alto, costillejas, falda, cuello, alitas, etc.), hamburguesas o carnes picadas comerciales, vísceras, precocinados, salchichas o embutidos consume a la semana? (ración de carne: 100 g; ración de embutidos: 30 g) 1 o menos = 1 punto
4. ¿Cuántas raciones de **mantequilla, margarina, manteca, mayonesas, helados cremosos o nata** consume a la semana? (ración grasa para untar: 12 g; helado: 100 g) 1 o menos = 1 punto
5. ¿Consume sólo **lácteos** desnatados? Sí = 1 punto
(id. si no toma lácteos)
6. ¿**Cocina** los arroces, pastas, patatas o legumbres **sin embutidos ni sofritos**, ni panceta, ni tocino, ni carnes grasas como costilla o cuello de cerdo o cordero? 2 o menos por semana = 1 punto
7. ¿Cuántas veces a la semana consume **pescado azul o pescado blanco o marisco enlatado en aceite**? 1 o menos = 1 punto
8. ¿Cuántas raciones de **bollería** consume a la semana: galletas, coca, dulces o pasteles? (1 ración de bollería: 80 g; 6 galletas: 40g) 1 o menos = 1 punto
9. ¿Cuántas veces a la semana toma **frutos secos, patatas chips u otros aperitivos fritos**? 1 o menos = 1 punto

Las dietistas también usaron diferentes estrategias para conseguir una mayor adherencia a la pauta alimentaria establecida:

- Valorar la disponibilidad para el cambio de hábitos alimentarios.
- Establecer objetivos concretos según el participante teniendo en cuenta las enfermedades médicas, preferencias y creencias.
- Utilizar refuerzos positivos para motivar el cambio (por ejemplo, mejoras respecto al trimestre anterior se consideraban un éxito).
- Se tuvo mucha atención en evitar que los participantes no recibieran consejos nutricionales contradictorios por parte de diferentes profesionales de la salud externos al estudio PREDIMED.

Sesiones grupales

Durante todo el seguimiento se realizaron sesiones grupales trimestrales separadas para cada uno de los grupos de intervención. El objetivo de estas reuniones era tener una mayor aproximación con los participantes y aumentar la adscripción a las recomendaciones establecidas en cada uno de los grupos de intervención.

En todas estas sesiones se realizaba:

- Un recordatorio de los puntos clave a seguir en la dieta según los ítems del cuestionario de 14 puntos (adherencia a la dieta mediterránea) o del cuestionario de 9 puntos (adherencia a la dieta baja en grasa), según el grupo de intervención.
- Una charla sobre algún tema de interés entre la población de estudio (por ejemplo, explicar diferentes patologías y su control).
- Aclaraciones de las dudas que podía surgir durante el seguimiento relacionadas con las pautas alimentarias a seguir.
- Entrega de material informativo para facilitar la adherencia a las intervenciones (recetas de cocina según temporada, plan semanal de comidas y cenas, lista de la

compra, descripción de algún alimento específico de la DietMed o de la dieta baja en grasa).

- Entrega de las cantidades suficientes de aceite de oliva virgen y de frutos secos a los grupos correspondientes para poder seguir estrictamente la intervención. En el grupo DietMed+ AOVE se le daba 15 litros de aceite y en el grupo MedDiet+FS se les daban bolsas de frutos secos en forma de nueces, avellanas y almendras. En el grupo control, se les dio pequeños regalos, como dispensadores de aceite, delantales, bolsas de la compra, o libros de cocina para aumentar su adscripción.

Visitas y cuestionarios

Todos los participantes del estudio acudieron a una visita basal y posteriormente a las visitas anuales de control para completar todo el seguimiento. En cada una de estas visitas, las dietistas y el equipo de enfermería revisaban y completaban distintos cuestionarios y realizaban diferentes determinaciones antropométricas y bioquímicas según se detalla a continuación.

Cuestionario general y de seguimiento (Anexo 5) que incluía factores de riesgo vascular; antecedentes patológicos; tratamiento farmacológico; antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, hipertensión y diabetes; tabaquismo; consumo de alcohol (tipo y frecuencia); datos referentes a la ocupación laboral y nivel socio-económico.

Cuestionario de 14 puntos validado en población española para valorar el grado de adherencia a la dieta mediterránea (370).

Cuestionario de 9 puntos de dieta baja en grasa que permitía valorar la adherencia a la dieta baja en grasa en el grupo control.

Cuestionario de actividad física de tiempo libre validado en población española que incluía las actividades físicas realizadas en el último mes y en el último año, y el tiempo de práctica de cada una de ellas (371).

Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos validado en población española. Este incluía la frecuencia diaria, semanal o mensual durante el último año de 137 alimentos o grupos de alimentos como productos lácteos, embutidos, carnes, pescados, frutas, verduras, cereales y féculas, legumbres, huevos, productos enlatados y precocinados, snacks, dulces, zumos, bebidas alcohólicas y no alcohólicas. Además contenía alguna pregunta referente a la toma de suplementos vitamínicos o minerales y a la ingesta de bebidas alcohólicas de forma más específica.

Cuestionario de tolerancia y efectos adversos (Anexo 6) (sólo en las visitas de seguimiento anual) para valorar los posibles efectos no deseados de las 3 intervenciones.

Además se determinaron diferentes parámetros antropométricos (peso (kg), talla (m) y perímetro de la cintura (cm)); se calculó el IMC (kg/m^2); se tomaron de forma duplicada las tensiones arteriales y se realizaba un electrocardiograma. También se recogía una muestra de sangre y orina en ayunas en las visitas de los años 1, 3, 5, 7 y/o la visita final de seguimiento. Importante destacar que en todas las vistas de seguimiento se revisaba si se había producido algún tipo de evento primario o secundario.

Definición de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

Se consideraba que un participante presentaba DM2 al inicio del estudio cuando existía un diagnóstico médico hecho y/o el sujeto tomaba algún tipo de medicación hipoglucemiante. El diagnóstico de los nuevos casos de DM2 se realizó según los criterios establecidos por la American Diabetes Association, concretamente por la presencia de niveles de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) o niveles de glucosa plasmáticas a las dos horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L). Era imprescindible obtener una segunda determinación analítica con valores alterados para realizar la confirmación del nuevo evento de DM2. El único nodo que realizó de forma anual una PTOG a todos los sujetos no diabéticos fue el nodo de Reus-Tarragona. Los nuevos casos de incidencia de DM2 se recogieron a partir de una exhaustiva revisión anual de las historias clínicas de los participantes, y una vez se tenía toda la documentación clínica para justificar el nuevo evento se enviaba al Comité de Eventos Clínicos para que la valorara y confirmara definitivamente el evento.

Población de estudio

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

VI. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio 1. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial.

En este análisis sólo se incluyeron 418 sujetos no diabéticos del nodo Reus-Tarragona que cumplían con todos los criterios de inclusión del estudio.

Estudio 2. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease.

Los candidatos para este análisis fueron los participantes pertenecientes a los nodos de Reus-Tarragona y Pamplona. En el análisis transversal se incluyeron toda la población de estudio de cada uno de los nodos que cumplía con los criterios de inclusión mientras que, en el análisis longitudinal se excluyeron todos los pacientes que presentaban DM2 al inicio del estudio en ambos nodos.

Estudio 3. Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study.

La población de estudio utilizada en este análisis transversal fue toda la cohorte del estudio PREDIMED que se reclutó entre octubre del 2003 y noviembre del 2008 en cada uno de los nodos del estudio.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Publicaciones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

VII. PUBLICACIONES

Publicación 1.

Título: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial

Autores: Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators

Año: 2011

Revista: Diabetes Care

Volumen: 34

Páginas: 14-19

Resumen:

OBJETIVO: Analizar el efecto de dos intervenciones de dieta Mediterránea (DietMed) en comparación con una dieta baja en grasa sobre la incidencia de diabetes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado con 3 intervenciones en 418 sujetos no diabéticos de 55-80 años reclutados en un centro (PREDIMED-Reus, al noreste de España) del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), un ensayo de intervención nutricional para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en individuos de alto riesgo cardiovascular. Los participantes fueron asignados al azar al grupo dieta baja en grasa (grupo control) o a uno de los dos grupos de DietMed, suplementado con aceite de oliva virgen (1 litro/semana) (DietMed+AOVE) o frutos secos (30 g/día) (DietMed+FS). Las dietas fueron ad libitum, y no se dieron recomendaciones sobre la actividad física. La incidencia de diabetes fue diagnosticada según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del 2009.

RESULTADOS: Tras una mediana de seguimiento de 4.0 años, la incidencia de DM2 fue 10.1% (95% IC 5.1–15.1), 11.0% (5.9–16.1), and 17.9% (11.4–24.4) en el grupo DietMed+AOVE, el grupo DietMed+FS, y el grupo control, respectivamente. Las hazard ratios resultantes del modelo de análisis multivariante para la incidencia de DM2 fueron 0.49 (0.25–0.97) y 0.48 (0.24–0.96) en el grupo DietMed+AOVE y DietMed+FS, respectivamente, en comparación al grupo control. Cuando se agruparon los dos grupos de DietMed y se compararon con el grupo control, la incidencia de DM2 fue un 52% (27–86) menor. En todas las intervenciones, un aumento de la adherencia a la DietMed se asoció inversamente con la incidencia de DM2. La reducción del riesgo de DM2 se produjo en ausencia de cambios significativos de peso o de actividad física.

CONCLUSIÓN. Patrones dietéticos mediterráneos sin restricción calórica parecen ser efectivas en la prevención de DM2 en sujetos de elevado riesgo cardiovascular.

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
ORIGINAL ARTICLE

Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes With the Mediterranean Diet

Results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial

JORDI SALAS-SALVADÓ, MD, PHD^{1,2}
MONICA BULLÓ, BSC, PHD^{1,2}
NANCY BABIO, BSC, PHD^{1,2}
MIGUEL ÀNGEL MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, MD,
PHD^{2,3}
NÚRIA IBARROLA-JURADO, RD^{1,2}
JOSEP BASORA, MD^{1,2,4}
RAMON ESTRUCH, MD, PHD^{2,5}

MARIA ISABEL COVAS, DPHARM, PHD^{2,6}
DOLORES CORELLA, DPHARM, PHD^{2,7}
FERNANDO ARÓS, MD, PHD^{2,8}
VALENTINA RUIZ-GUTIÉRREZ, DPHARM, PHD⁹
EMILIO ROS, MD, PHD^{2,10}
FOR THE PREDIMED STUDY
INVESTIGATORS

OBJECTIVE — To test the effects of two Mediterranean diet (MedDiet) interventions versus a low-fat diet on incidence of diabetes.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — This was a three-arm randomized trial in 418 nondiabetic subjects aged 55–80 years recruited in one center (PREDIMED-Reus, north-eastern Spain) of the Prevención con Dieta Mediterránea [PREDIMED] study, a large nutrition intervention trial for primary cardiovascular prevention in individuals at high cardiovascular risk. Participants were randomly assigned to education on a low-fat diet (control group) or to one of two MedDiets, supplemented with either free virgin olive oil (1 liter/week) or nuts (30 g/day). Diets were ad libitum, and no advice on physical activity was given. The main outcome was diabetes incidence diagnosed by the 2009 American Diabetes Association criteria.

RESULTS — After a median follow-up of 4.0 years, diabetes incidence was 10.1% (95% CI 5.1–15.1), 11.0% (5.9–16.1), and 17.9% (11.4–24.4) in the MedDiet with olive oil group, the MedDiet with nuts group, and the control group, respectively. Multivariable adjusted hazard ratios of diabetes were 0.49 (0.25–0.97) and 0.48 (0.24–0.96) in the MedDiet supplemented with olive oil and nuts groups, respectively, compared with the control group. When the two MedDiet groups were pooled and compared with the control group, diabetes incidence was reduced by 52% (27–86). In all study arms, increased adherence to the MedDiet was inversely associated with diabetes incidence. Diabetes risk reduction occurred in the absence of significant changes in body weight or physical activity.

CONCLUSIONS — MedDiets without calorie restriction seem to be effective in the prevention of diabetes in subjects at high cardiovascular risk.

Diabetes Care 34:14–19, 2011

From the ¹Human Nutrition Unit, Hospital Universitari de Sant Joan, Departament de Bioquímica i Biotecnologia, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain; the ²CIBER Epidemiología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; the ³Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarra, Pamplona, Spain; the ⁴SAP Reus-Altebrat, Institut Català de la Salut, Reus, Spain; the ⁵Department of Internal Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; the ⁶Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain; the ⁷Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Valencia, Valencia, Spain; the ⁸Department of Cardiology, University Hospital Txagorritxu, Vitoria, Spain; the ⁹Instituto de la Grasa, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Seville, Spain; and the ¹⁰Lipid Clinic, Service of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Corresponding author: Jordi Salas-Salvadó, jordi.salas@urv.cat.

Received 6 July 2010 and accepted 28 September 2010. Published ahead of print at <http://care.diabetesjournals.org> on 7 October 2010. DOI: 10.2337/dci10-1288. Clinical trial reg. no. ISRCTN35739639, ISRCTN.org.

© 2011 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

The increasing incidence of type 2 diabetes throughout the world, closely linked to westernized dietary patterns, physical inactivity, and rising rates of obesity, is a challenging health problem. Lifestyle changes are effective measures to prevent diabetes, and weight loss is the main predictor of success (1). Five clinical trials that examined the effects of reputedly healthy, energy-restricted diets together with increased physical activity in individuals with impaired glucose tolerance, a prediabetic stage, showed risk reductions between 30 and 70% (2–6). The results of these studies provide convincing evidence that lifestyle modification reduces the incidence of diabetes among high-risk individuals. In four of these studies (2–5), diabetes rates decreased in relation to substantial reductions in body weight, whereas in the Indian trial (6) lifestyle intervention was successful despite no weight loss. Observational studies have also shown that diets rich in vegetables and low in red meat and whole-fat dairy products are associated with a decreased risk of diabetes, whereas dietary patterns rich in red meats, processed foods, refined grains, and sweets increase diabetes risk (7).

The traditional Mediterranean diet (MedDiet), characterized by high consumption of vegetables, legumes, grains, fruits, nuts, and olive oil, moderate consumption of fish and wine, and low consumption of red and processed meat and whole-fat dairy products, is widely recognized as a healthy dietary pattern (8). Two prospective studies from Southern Europe suggested a lower incidence of diabetes with increasing adherence to the MedDiet in previously healthy individuals (9) or myocardial infarction survivors (10). Recently, a clinical trial showed that, compared with a low-fat diet, a MedDiet allowed better glycemic control and delayed the need for antidiabetes drug treatment in patients with newly diagnosed diabetes (11). However, the role of the MedDiet in the prevention of diabetes has not been tested in a clinical trial.

We conducted a randomized controlled trial to compare the effect on dia-

betes incidence of three non-calorie-restricted nutritional interventions: a low-fat diet (control diet), a MedDiet enriched with virgin olive oil, and a MedDiet enriched with mixed nuts.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

The *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) study is a multicenter, randomized, parallel group primary prevention trial conducted in Spain to assess the effects of two MedDiets, supplemented with either extra virgin olive oil or mixed nuts, versus a low-fat control diet on cardiovascular and other chronic disease outcomes in individuals at high cardiovascular risk. Full details of the PREDIMED protocol have been published elsewhere (12) and are available at www.predimed.org and www.predimed.es. Recruitment took place between October 2003 and June 2008, including 7,232 participants randomly assigned to the three interventions.

In only one of the PREDIMED centers (PREDIMED-Reus) was a yearly oral glucose tolerance test (OGTT) in nondiabetic participants part of the protocol. The present report represents a nested sub-study with the aim of assessing the effects of the three interventions on the incidence of diabetes using a yearly OGTT as a diagnostic tool. The local institutional review board approved the study protocol, and all participants provided written informed consent.

Candidates for the study were community-dwelling men aged 55–80 years and women aged 60–80 years without prior cardiovascular disease but having at least three cardiovascular risk factors, namely smoking, hypertension, dyslipidemia, overweight (BMI ≥ 25 kg/m²), and family history of premature cardiovascular disease (≤ 55 years in men and ≤ 60 years in women). Participants with prevalent diabetes were excluded from the present analysis. Other exclusion criteria were any severe chronic illness, alcohol or drug abuse, BMI ≥ 40 kg/m², and history of allergy or intolerance to olive oil or nuts (12).

A behavioral intervention promoting the MedDiet was implemented, as described previously (12). In brief, on the basis of the initial assessment of individual scores of adherence using a 14-item questionnaire, dietitians gave personalized dietary advice to participants randomly assigned to both MedDiets, with instructions directed to scale up the score, including, among others, 1) abundant use

of olive oil for cooking and dressing, 2) increased consumption of fruit, vegetables, legumes, and fish, 3) reduction in total meat consumption, recommending white meat instead of red or processed meat, 4) preparation of homemade sauce with tomato, garlic, onion, and spices with olive oil to dress vegetables, pasta, rice, and other dishes, 5) avoidance of butter, cream, fast food, sweets, pastries, and sugar-sweetened beverages, and 6) in alcohol drinkers, moderate consumption of red wine.

At inclusion and quarterly thereafter, dietitians administered both individual interviews and group sessions, separately for each group. Sessions consisted of informative talks and delivery of written material with elaborate descriptions of typical foods for each dietary pattern, seasonal shopping lists, meal plans, and recipes. Participants assigned to MedDiet groups were given free allotments of either virgin olive oil (1 liter/week) or mixed nuts (30 g/day). Participants assigned to the low-fat diet received recommendations to reduce all types of fat, from both animal and vegetable sources, but no free foods. Instead, to encourage adherence, at quarterly visits they were given small gifts, such as oil dispensers, aprons, shopping bags, or cookbooks. Energy restriction was not advised, nor was physical activity promoted.

At baseline and at each annual visit we administered 1) a short-questionnaire about lifestyle variables, medical conditions, and medication use, 2) a 14-item questionnaire of adherence to the MedDiet (12), 3) a 137-item validated food frequency questionnaire (13), and 4) the validated Spanish version of the Minnesota Leisure-Time Physical Activity questionnaire (14). Staff involved in collecting questionnaires and physical measures were blinded to intervention group. Energy and nutrient intakes were calculated from Spanish food composition tables as described previously (12). At yearly visits, weight was recorded, samples of fasting blood were taken, and an OGTT was scheduled. Plasma glucose concentrations were centrally analyzed by the glucose-oxidase method. Laboratory technicians were blinded to intervention group.

We assessed the proportion of participants in each group attaining prespecified lifestyle goals on at least 50% of the follow-up visits. Goals included 1) improved adherence to the MedDiet (≥ 10 points in the 14-point score), 2) a high (≥ 2) mono-

unsaturated fatty acid (MUFA)-to-saturated fatty acid (SFA) ratio, 3) high olive oil consumption (≥ 20 g/1,000 kcal/day), 4) high nut consumption (≥ 10 g/1,000 kcal/day), 5) high dietary fiber intake (≥ 14 g/1,000 kcal/day), 6) substantial weight loss ($\geq 5\%$ of initial body weight), and 7) high physical activity (≥ 395 kcal/day, the top tertile). Changes in weight and physical activity were not intervention goals but were assessed because of their well-known association with diabetes.

The primary outcome was new-onset diabetes, diagnosed according to American Diabetes Association criteria (15), namely fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/l or 2-h plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l after a 75-g oral glucose load, measured yearly. A second test using the same criteria was required for confirmation. Case ascertainment was done by the PREDIMED Clinical Event Committee, whose members were blinded to intervention group. When diabetes was diagnosed, participants and their primary care physicians were informed and no further OGTTs were scheduled. Every effort was made to retain participants and to ascertain vital status, including telephone calls and home visits by PREDIMED investigators if necessary.

Statistical analysis

Comparisons among groups for qualitative variables were done with the χ^2 test. We fitted Cox regression models to assess the relative risk of diabetes by allocation group, estimating hazard ratios and 95% CIs. The time variable was the interval between randomization and the date of last follow-up, death, or diabetes diagnosis, whichever occurred first. Participants who were free of diabetes or who were lost during follow-up were censored at the date of the last visit. The assumption of proportional hazards was tested using time-dependent covariates. In all analyses, we fitted a Cox regression model adjusted for age and sex. In a subsequent model, we adjusted additionally for baseline energy intake, BMI, waist circumference, physical activity, smoking status, fasting serum glucose, use of lipid-lowering drugs, MedDiet score, and weight change during the study. The last model was repeated after merging the two MedDiet groups into a single category. Multiplicative interaction (effect modification) between the intervention ("Mediterranean diets," i.e., the two groups merged into one category) and age, sex,

MedDiet and diabetes incidence

BMI, and baseline fasting glucose were assessed using the likelihood ratio test for multiplicative product terms introduced in fully adjusted Cox models. Kaplan-Meier survival curves were plotted to estimate the probability of remaining free of diabetes during follow-up. Analyses were based on the intention-to-treat principle. All *P* values are two-tailed at the <0.05 level. Statistical analysis was performed with SPSS (version 17.0; SPSS, Chicago, IL) software.

RESULTS— Of 1,125 eligible candidates, 870 fulfilled the inclusion criteria and entered the trial. Of these, 452 were excluded because of a prior diagnosis of diabetes. A total of 418 nondiabetic volunteers were randomly assigned into the three groups (supplementary Fig. 1, available in an online appendix at <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc10-1288/DC1>). The first participant entered the study in October 2003 and the last one in June 2008. Most participants (98.8%) were enrolled for at least 1 year, 88.3% were enrolled for ≥3 years, and 19.9% were enrolled for ≥6 years. The median follow-up was 4.0 years (interquartile range, 3.0–5.0). Attrition rates were low and were almost exclusively due to major disease events or death.

Table 1 shows baseline characteristics of participants according to intervention arm. The mean age was 67.3 years, and 58.4% of participants were women. The groups were well balanced with respect to most relevant variables. However, participants in the control group used fewer lipid-lowering drugs and had a lower MedDiet score than the other two groups. Participants refused the OGTT on 17% of the scheduled occasions, and 41 (9.8%) of them had none performed.

The diets were well tolerated. Up to 3% of participants in each treatment arm reported difficulties in following the prescribed diets, which were solved in all cases by the dietitians through individual counsel, negotiation, and small diet adjustments. The number of participants in each group who reported improved bowel motions (5.2–8.1%) was approximately twice the number of those who complained of newly developed constipation (3.3–3.7%). Supplementary Table 1 (available in an online appendix) shows the proportion of participants in each group who attained prespecified goals during the trial. The goals of higher MUFA-to-SFA ratios, higher intakes of total olive oil, nuts, fruit and vegetables, le-

Table 1—Characteristics of the study population at baseline

	MedDiet with VOO group	MedDiet with nuts group	Control diet group
<i>n</i>	139	145	134
Age (years)	67.4 ± 6.1	66.6 ± 5.8	67.8 ± 6.1
Male sex (%)	40	47	38
Current smoker (%)	11	15	15
Weight (kg)	75.3 ± 10.3	76.1 ± 10.5	76.2 ± 11.3
BMI (kg/m ²)	29.7 ± 3.3	29.6 ± 3.1	30.0 ± 3.3
Waist circumference(cm)	101.1 ± 8.6	100.3 ± 8.5	102.2 ± 9.4
Leisure-time physical activity (kcal/day)	372 ± 280	389 ± 267	338 ± 209
Plasma biomarkers			
LDL cholesterol (mmol/l)	3.7 ± 0.9	3.5 ± 0.8	3.7 ± 0.9
HDL cholesterol (mmol/l)	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4
Triglycerides (mmol/l)	1.5 ± 0.6	1.6 ± 0.8	1.6 ± 0.8
Non-HDL cholesterol (mmol/l)	4.3 ± 0.9	4.2 ± 0.9	4.4 ± 1.0
Fasting glucose (mmol/l)	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.9	5.5 ± 0.9
2-h postload glucose (mmol/l)*	7.1 ± 2.6	6.9 ± 2.4	7.4 ± 2.9
Fasting insulin (μU/ml)†	5.8 ± 3.6	5.4 ± 3.2	6.2 ± 4.4
HOMA-IR†	1.41 ± 0.87	1.34 ± 0.87	1.60 ± 1.17
Medication use (%)			
Lipid-lowering drugs	46.8	47.6	40.3
Antihypertensive medication	82.0	82.1	78.4
Estrogen replacement therapy	2.4	0.0	2.4
Energy, food, and nutrient intake			
Total energy (kcal/day)	2,320 ± 579	2,365 ± 570	2,314 ± 580
Carbohydrate (% energy)	41 ± 6	40 ± 6	41 ± 7
Protein (% energy)	16 ± 3	16 ± 2	16 ± 2
Fat (% energy)	41 ± 6	41 ± 6	40 ± 7
MUFA-to-SFA ratio	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.4	1.9 ± 0.5
Total fiber (g/day)	23.7 ± 7.6	23.6 ± 8.0	23.0 ± 7.7
Olive oil (g/day)	41.2 ± 17.7	42.0 ± 16.5	40.1 ± 20.4
Nuts (g/day)	13.1 ± 15.0	14.4 ± 15.4	9.3 ± 12.1
Vegetables (g/day)	309 ± 129	310 ± 141	286 ± 117
Fruits (g/day)	298 ± 185	315 ± 164	286 ± 168
Legumes (g/day)	18 ± 7.9	19 ± 9.0	18 ± 8.4
Cereals (g/day)	248 ± 98	245 ± 99	251 ± 105
Red meat and meat products (g/day)	80 ± 44	86 ± 46	84 ± 47
Milk and dairy products (g/day)	355 ± 201	348 ± 183	346 ± 207
Seafood (g/day)	107 ± 42	104 ± 43	99 ± 41
Alcohol (g/day)	8 ± 11	11 ± 14	9 ± 12
Red wine (ml/day)	57 ± 95	75 ± 101	64 ± 89
Score of adherence to the MedDiet	8.4 ± 1.9	8.4 ± 1.9	7.9 ± 1.9

Data are means ± SD or %. VOO, virgin olive oil. *Data were available for 263 participants. †Data were available for 307 participants.

gumes, and fish, and a MedDiet score ≥10 were achieved more frequently by participants allocated to the two MedDiets than by those in the control group, whereas a small proportion of participants in each group reached substantial dietary fiber intakes. Only 21% of participants in the control group achieved the goal specific for this group of total fat intake <35% of energy. Weight changes among the 418 participants at the end of follow-up were -0.2 ± 4.6 kg for the olive oil diet group, -0.6 ± 4.2 kg for

the nut diet group, and -0.6 ± 4.3 kg for the low-fat diet group (*P* = 0.74 for the comparison between groups). Likewise, physical activity changes were similar in the three groups: -17.4 ± 336 , -58.8 ± 297 , and -35.8 ± 257 kcal/day, respectively (*P* = 0.50). As shown in supplementary Table 1, at the end of the study, participants sustained weight loss >5% to a similar extent in the three groups, and a lower proportion of those in the control group were in the top tertile of physical activity. There were few changes in medica-

tion during the trial. Hypolipidemic and antihypertensive therapy was initiated by 15.6 and 6.1% of participants and discontinued by 5.4 and 3.2%, respectively, with a similar distribution among groups.

During the study, 54 individuals developed new-onset diabetes. Supplementary Table 2 (available in an online appendix) shows that the rate per 1,000 person-years of diabetes incidence was 24.6 (95% CI, 13.5–40.8) for the MedDiet with virgin olive oil group, 26.8 (15.3–43.0) for the MedDiet with nuts group, and 46.6 (30.1–68.5) for the control group. Cumulative incidence of diabetes was 10.1 (5.1–15.1) in the MedDiet with olive oil group and 11.0 (5.9–16.1) in the MedDiet with nuts group, whereas it was 17.9 (11.4–24.4) in the control group. Figure 1 shows that cumulative diabetes-free survival was lower in the control group compared with both MedDiet groups. After adjustment for various confounders, incident diabetes was reduced by 51% in the MedDiet with olive oil group and by 52% in the MedDiet with nuts group in comparison with the control group (Table 2). Thus, when the two MedDiet groups were merged into a single category in a similarly adjusted model, diabetes incidence was reduced by 52%. In multivariable regression models, sex, age, baseline obesity, and baseline fasting glucose were unrelated to outcomes.

Diabetes incidence was lower in participants assigned to the two MedDiets (considered together), who attained ≥ 4 of the 7 prespecified goals or achieved a MedDiet score ≥ 10 (supplementary Fig. 2, available in an online appendix). Thus, 6.3% of participants in the MedDiet groups developed diabetes if they attained ≥ 4 goals compared with 15.0% of those who reached < 4 goals ($P = 0.02$). Rates depending on attainment or not of a high score (≥ 10) of adherence to the MedDiet were 9.4 vs. 20.6% ($P = 0.07$), respectively, in the control group. Changes in weight or physical activity did not differ among participants in each intervention arm developing or not developing diabetes at the end of the study. In the control group, however, subjects developing diabetes had sustained a mean weight gain of 1.8 ± 3.3 kg, whereas those remaining diabetes-free had an average weight loss of 1.1 ± 4.4 kg, a nearly significant difference ($P = 0.10$).

CONCLUSIONS— In this nutrition intervention study we found that a non-calorie-restricted traditional MedDiet en-

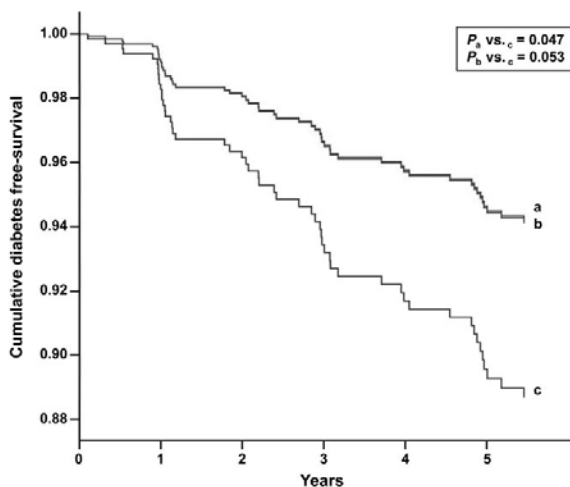


Figure 1—Cumulative diabetes free-survival by group of intervention. Cox regression models with outcome of diabetes onset and exposure to MedDiet intervention group vs. control diet group, adjusted by sex, age, baseline energy intake, BMI, waist circumference, physical activity, smoking status, fasting serum glucose, use of lipid-lowering drugs, Mediterranean diet score, and weight change during the study. a, MedDiet and virgin olive oil group; b, MedDiet and nuts group; c, control diet group.

riched with high-fat foods of vegetable origin decreased the incidence of diabetes in individuals at high cardiovascular risk after a median follow-up of 4.0 years. Diabetes rates were reduced by 51 and 52% by the consumption of MedDiets supple-

Table 2—Hazard ratios (95% CI) of diabetes by intervention group

	MedDiet with VOO vs. control diet	MedDiet with nuts vs. control diet	Both MedDiets vs. control diet
Crude model	0.53 (0.27–1.09)	0.58 (0.31–1.10)	0.55 (0.32–0.95)
Age- and sex-adjusted model	0.52 (0.27–1.00)	0.55 (0.29–1.00)	0.53 (0.31–0.92)
Multivariate adjusted model*	0.49 (0.25–0.97)	0.48 (0.24–0.96)	0.48 (0.27–0.86)
Sex†			
Male	0.48 (0.16–1.46)	0.65 (0.21–2.00)	0.55 (0.21–1.43)
Female	0.47 (0.19–1.17)	0.32 (0.11–0.93)	0.40 (0.18–0.90)
Age†			
≤ 67 years	0.50 (0.18–1.39)	0.65 (0.26–1.61)	0.58 (0.26–1.31)
> 67 years	0.26 (0.08–0.83)	0.27 (0.07–0.98)	0.26 (0.09–0.76)
BMI†			
≤ 30 kg/m ²	0.56 (0.21–1.49)	0.52 (0.19–1.41)	0.54 (0.24–1.22)
> 30 kg/m ²	0.50 (0.18–1.42)	0.62 (0.22–1.76)	0.56 (0.23–1.43)
Fasting glucose†			
≤ 6.1 mmol/l	0.44 (0.16–1.25)	0.60 (0.24–1.50)	0.53 (0.23–1.20)
> 6.1 mmol/l	0.29 (0.09–0.95)	0.39 (0.11–1.37)	0.32 (0.11–0.98)

Cox regression models to assess the relative risk of diabetes by allocation group, estimating the hazard ratios (95% CI), were performed. $P_{\text{interaction}}$ (MedDiet \times sex) = 0.496; $P_{\text{interaction}}$ (MedDiet \times age) = 0.195; $P_{\text{interaction}}$ (MedDiet \times BMI) = 0.592; $P_{\text{interaction}}$ (MedDiet \times fasting glucose) = 0.932. VOO, virgin olive oil. *Adjusted for sex, age, baseline energy intake, BMI, waist circumference, physical activity, smoking status, fasting serum glucose, use of lipid-lowering drugs, Mediterranean diet score, and weight changes during the study. †Adjusted for the same variables as in footnote *, except for the variable of interest.

MedDiet and diabetes incidence

mented with virgin olive oil or mixed nuts, respectively, compared with a control diet consisting of advice on a low-fat diet. When the results of the two MedDiet groups were merged, risk reduction was 52%. These results extend those of prior studies showing that lifestyle interventions can substantially reduce the incidence of diabetes in individuals at high risk (2–6). However, in these studies, the interventions consisted of advice on a calorie-restricted diet plus physical activity and, except for one study (6), weight loss was a major driving force in reducing the incidence of diabetes. Of note, in our study, diabetes risk reduction occurred in the absence of significant changes in body weight or physical activity.

Our estimate of the magnitude of the effect of the MedDiet can be viewed as conservative because the data were analyzed by intention to treat, even though some participants in all treatment arms might not have been fully compliant with the intended dietary modifications. As described in other reports of the PREDIMED study (12,16), a sizable proportion of participants in the control group, despite being advised to follow the low-fat diet, did not substantially reduce total fat intake (supplementary Table 1), because of a long-lasting preference for using olive oil in the kitchen and at the table in Mediterranean cultures. In fact, diabetes risk was reduced to a similar extent in participants of all treatment arms who reported higher scores of adherence to the MedDiet (supplementary Fig. 2).

Our results are consistent with prior evidence suggesting a protective effect of the MedDiet against diabetes (7,9–11). Characteristically, the MedDiet is a high-fat, high-unsaturated fat dietary pattern, a feature that was maximized in our study by the free provision of virgin olive oil (rich in MUFAs) and mixed nuts (rich in MUFAs and polyunsaturated fatty acids) to participants in the MedDiet groups. As suggested by the known associations among subtypes of dietary fat and diabetes risk (17), the increased unsaturated fat load of our MedDiets was probably instrumental in achieving diabetes risk reduction.

The results of a prior PREDIMED study report (12) support the protective role of olive oil and nuts against diabetes risk, as both MedDiets were associated with improved fasting glucose in diabetic participants and decreased insulin resistance in those without diabetes after a 3-month follow-up, again in the absence

of weight loss. In the same study (12), a reduction in circulating inflammatory biomarkers was observed in the two MedDiet groups. Because chronic low-grade inflammation is a pathogenetic factor in diabetes, synergy among the anti-inflammatory properties of the MedDiet and those specific to virgin olive oil (18) and nuts (19) might also be relevant to diabetes risk reduction. Regarding nuts, reports from large prospective studies suggest that usual intake relates inversely to future diabetes risk in women (20) but not in men (21). No such data are available for olive oil consumption and risk of diabetes. However, a former report of the PREDIMED trial (16) showed that, compared with the control diet, both MedDiets, particularly the nut-enriched diet, had a favorable effect on metabolic syndrome status after intervention for 1 year. The fact that in our study participants in any treatment arm who were more compliant with the MedDiet had two to three times lower incidence of diabetes than those with lesser scores supports a beneficial effect of the whole MedDiet pattern.

There are some limitations to our study. First, the Mediterranean cohort studied was older in age and at high risk for cardiovascular disease. The generalization of our findings to younger and/or healthier individuals from other geographical locations is uncertain. Nevertheless, it is plausible that the beneficial effect of the MedDiet on diabetes risk may be reproduced in other populations, as it has been shown for all-cause mortality, cardiovascular disease incidence, and cancer mortality in U.S. populations (22). Second, the lifestyle score used in our study to determine whether changes in dietary goals related to diabetes incidence could not reflect the totality of dietary changes, thus making difficult to show significant differences among interventions. Third, some participants did not undergo an OGTT, thus limiting an eventual diagnosis of diabetes to a fasting blood glucose ≥ 7.0 mmol/l confirmed by a second test, which might have falsely lowered overall incident rates. Finally, our sample size was relatively small, because the results are based on fewer than 55 incident cases, and the CIs for our estimates are wide. Longer follow-up of the PREDIMED cohort may eventually provide stronger evidence of diabetes prevention by the MedDiet.

In summary, the results show that a non-energy-restricted traditional MedDiet high in unsaturated fat can be a use-

ful tool for preventing diabetes. Because other studies have shown that the benefit of lifestyle modification in reducing diabetes risk extends beyond the termination of active intervention (23–25), education of the population on the MedDiet might be a safe public health approach to delay or prevent development of diabetes as well as that of other prevalent chronic diseases (22). Further research is needed to elucidate the mechanisms leading to diabetes risk reduction independently of weight loss.

Acknowledgments—This study was funded, in part, by the Spanish Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III) (projects PI051839, PI070240, PI1001407, G03/140, and RD06/0045), Fondo Europeo de Desarrollo Regional, and the Public Health Division of the Department of Health of the Autonomous Government of Catalonia in collaboration with Merck Sharp & Dohme. The Fundación Patrimonio Comunal Olivarero and Hojiblanca SA (Málaga, Spain), California Walnut Commission (Sacramento, CA), Borges SA (Reus, Spain), and Morella Nuts SA (Reus, Spain) donated the olive oil, walnuts, almonds, and hazelnuts, respectively, used in the study.

J.S.-S. has received research funding from the International Nut Council (Reus, Spain) and is a nonpaid member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. E.R. has received research funding from the California Walnut Commission (Sacramento, CA) and is a nonpaid member of its Scientific Advisory Committee.

No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

None of the funding sources played a role in the design, collection, analysis, or interpretation of the data or in the decision to submit the manuscript for publication. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición is an initiative of Instituto de Salud Carlos III, Spain.

J.S.-S. conceived the study concept and design, obtained funding, acquired data, analyzed and interpreted data, wrote the manuscript, and reviewed/edited the manuscript. M.B. conceived the study concept and design, acquired data, analyzed and interpreted data, and reviewed/edited the manuscript. N.B. acquired data, analyzed and interpreted data, performed statistical analysis, wrote the manuscript, and reviewed/edited the manuscript. M.A.M.-G. conceived the study concept and design, obtained funding, analyzed and interpreted data, performed statistical analysis, wrote the manuscript, and reviewed/edited the manuscript. N.I.-J. acquired data, analyzed and interpreted data, and reviewed/edited the manuscript. J.B. conceived the study concept and design, acquired data, and reviewed/edited the manuscript. R.E. conceived the study concept and design,

obtained funding, analyzed and interpreted data, wrote the manuscript, and reviewed/edited the manuscript. M.I.C. conceived the study concept and design and reviewed/edited the manuscript. D.C. conceived the study concept and design and reviewed/edited the manuscript. F.A. conceived the study concept and design and reviewed/edited the manuscript. V.R.-G. conceived the study concept and design, obtained funding, and reviewed/edited the manuscript. E.R. conceived the study concept and design, obtained funding, and reviewed/edited the manuscript.

We thank the participants for their enthusiastic collaboration, the PREDIMED personnel for excellent assistance, and the personnel of all affiliated primary care centers.

References

1. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:561-578
2. 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 YJ, 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;20:537-544
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi 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;344:1343-1350
4. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-162
5. 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;346:393-403
6. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297
7. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes; from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009;5:221-227
8. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Serra-Majem L, Lairon D, Estruch R, Trichopoulos A. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev* 2009;67(Suppl. 1):S111-S116
9. Martínez-González MA, de la Fuente-Arillaga C, Nunez-Gordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-1351
10. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667-675
11. Esposito K, Maiorino MI, Cirola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Ceriello A, Giugliano D. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306-314
12. 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, Sáez G, Ros E, PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11
13. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808-1816
14. 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;139:1197-1209
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 1):S55-S60
16. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, 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, Basora J, Covas MI, PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168:2449-2458
17. Riserus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Progr Lipid Res* 2009;48:44-51
18. Covas MI, Konstantinidou V, Fitó M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:477-482
19. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1649S-1656S
20. 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;288:2554-2560
21. Kochar J, Gaziano JM, Djoussé L. Nut consumption and risk of type II diabetes in the Physicians' Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:75-79
22. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;11:337:a1344
23. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679
24. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789
25. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg K, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-1686

Supplementary Table 1. Proportion of participants attaining pre-specified dietary and other lifestyle goals important in the prevention of diabetes and other dietary goals of the PREDIMED study by intervention group*

	MedDiet with VOO group (n=139)	MedDiet with nuts group (n=145)	Control diet group (n=134)	P Value [‡]
Pre-specified dietary and other lifestyle goals to prevent diabetes				
Dietary MUFA:SFA ratio ≥ 2	84.9	83.4	65.7 [†]	<.001
Olive oil consumption ≥ 20 g/1000 kcal/d	86.3	65.5	59.7 [†]	<.001
Nut consumption ≥ 10 g/1000 kcal/d	21.6	71.0	10.4 [†]	<.001
Dietary fiber intake ≥ 14 g/1000 kcal/d	10.8	13.1	11.9	.835
14-point MedDiet score ≥ 10	61.2	68.3	23.9 [†]	<.001
Weight loss $\geq 5\%$ of initial body weight [§]	10.6	9.8	12.8	.723
Highest physical activity tertile (≥ 395 kcal/d) [§]	43.9	42.1	32.8 [†]	.148
Other dietary goals related to the PREDIMED interventions				
Energy from total fat < 35% [¶]	9.4	8.3	20.9 [†]	.002
Fruit & vegetable consumption ≥ 5 serving/d	59.0	53.1	43.1	.109
Legume consumption ≥ 2 serving/week (20 g/d)	69.8	70.3	47.0 [†]	<.001
Cereal consumption ≥ 250 g/d	51.1	53.8	50.0	.806
Red meat and processed meat ≤ 1 serving/d (100 g)	90.6	92.4	84.4 [†]	.075
Seafood consumption ≥ 1 serving/d (100 g)	70.5	64.8	50.0 [†]	.002
Red wine consumption ≥ 3 glasses/week	51.8	61.4	51.5	.163

Abbreviations: MedDiet, Mediterranean diet; VOO, virgin olive oil; MUFA, monounsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

*In 50% or more of the visits during follow-up.

[†]P values for differences among the three diet groups were calculated by the chi-square test.

[‡]Values for the control diet group are significantly different ($P < .05$) from those for the two Mediterranean-diet groups.

[§]No specific goals of the PREDIMED study.

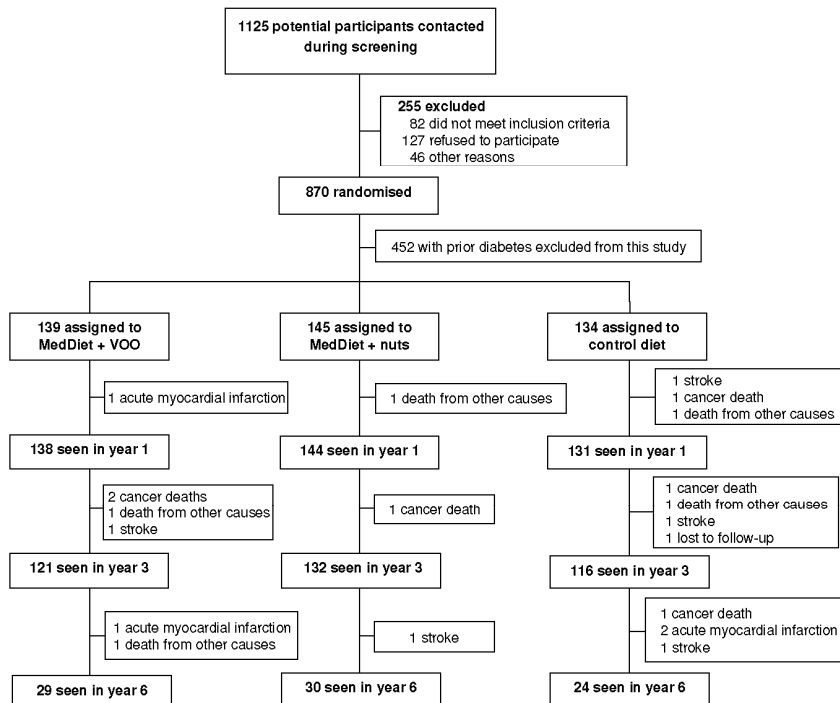
[¶]Goal for the Control diet group only.

Supplementary Table 2. Cumulative incidence of diabetes by intervention group

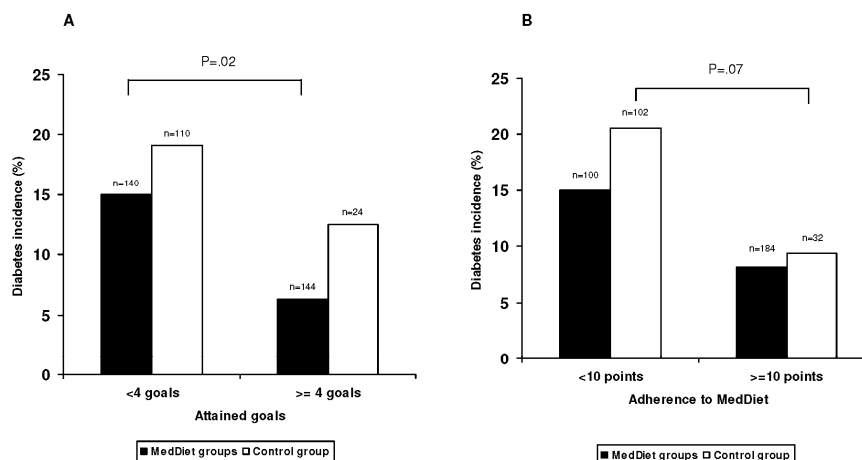
	MedDiet with VOO group (n=139)	MedDiet with nuts group (n=145)	Control diet group (n=134)
Person-years, No.	570	598	515
New cases of diabetes, No.	14	16	24
Rate per 1000 person-years (95% CI)	24.6 (13.5-40.8)	26.8 (15.3-43.0)	46.6 (30.1-68.5)
Cumulative incidence (95% CI)	10.1 (5.1-15.1)	11.0 (5.9-16.1)	17.9 (11.4-24.4)

Abbreviations: MedDiet, Mediterranean diet; VOO, virgin olive oil.

Supplementary Figure 1. Flow of participants throughout the study.



Supplementary Figure 2. Incidence of diabetes in the two Mediterranean diet (MedDiet) groups pooled and the control diet group according to attainment of treatment goals during the study (Panel A) or the 14-point score of adherence to the Mediterranean diet at the end of study (Panel B).



The following investigators participated in the PREDIMED study: Universitat Rovira i Virgili, Reus: F Márquez, R.D.; C Molina, R.D.; M Sorlí, R.D.; J Fernández-Ballart, M.D.; Ph.D. Institut Català de la Salut, Reus: Juan Cabré, M.D., Ph.D; JL Piñol, M.D., Ph.D; R Sagarra, M.D.; F Martín-Luján, M.D.; R González. University of Navarra, Pamplona: E Toledo, M.D.; Ph.D.; M.P.H; Lipid Clinic, Service of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic, Barcelona: M Serra, R.D.; A Pérez-Heras, R.D. School of Pharmacy at the University of Barcelona, Barcelona: R Lamuela-Raventós, Bsc., Ph.D. University Institute for Research in Health Sciences, Palma de Mallorca: M Fiol, M.D., Ph.D. University of Málaga: J Warnberg, Bsc., Ph.D. San Pablo Health Center, Sevilla: J Lapetra, MD., Ph.D.

Adjudication Clinical Event Committee: *Coordinator Committee:* F Aros, M.D., Ph.D. Hospital Txagorritxu, Vitoria. *Committee:* J Portu, M.D., Ph.D. Txagorritxu Hospital, Vitoria; M Aldamiz, M.D., Txagorritxu Hospital, Vitoria; A Alonso, M.D., Ph.D. Txagorritxu Hospital, Vitoria; J Berjón, M.D. Provincial Hospital, Pamplona; A Larrauri, M.D. Txagorritxu Hospital, Vitoria; A García Layana, M.D., Ph.D. Clínica Universitaria, Pamplona; J Timiraus, M.D. Txagorritxu Hospital, Vitoria; J Gállego, M.D., Ph.D. Provincial Hospital, Pamplona; L Forga, M.D., Ph.D. Provincial Hospital, Pamplona; M Serrano-Martinez, M.D., Ph.D. Universidad de Navarra.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Publicación 2.

Título: Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease.

Autores: Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M.

Año: 2012

Revista: American Journal of Clinical Nutrition

Volumen: 96

Páginas: 1113-1118

Resumen:

ANTECEDENTES. Los escasos estudios en animales y humanos sugieren que la vitamina K podrían tener un importante papel beneficioso en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina.

OBJETIVO. Se analizaron transversal y longitudinalmente las asociaciones entre la ingesta de filoquinona y el riesgo de diabetes tipo 2 en sujetos de elevado riesgo cardiovascular.

DISEÑO: La asociación transversal se analizó en 1.925 hombres y mujeres pertenecientes del ensayo clínico de prevención con dieta mediterránea. El análisis longitudinal se llevó a cabo con 1.069 individuos no diabéticos al inicio (mediana de seguimiento: 5.5 años). Las variables bioquímicas y antropométricas se obtuvieron de forma anual. La ingesta de vitamina K se evaluó durante las visitas anuales utilizando un cuestionario de frecuencia de consumo, y la ingesta de filoquinona se estimó mediante la base de datos de composición de alimentos de la USDA. La aparición de la diabetes durante el seguimiento se diagnosticó según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

RESULTADOS. La ingesta de filoquinona al inicio fue significativamente más baja en los sujetos que desarrollaron diabetes durante el estudio. Tras ajustar por diferentes variables confusoras, el riesgo de diabetes fue un 17% menor para cada 100 µg de filoquinona/día

adicionales que se ingerían. Además, los sujetos que aumentaron su ingesta de vitamina K durante el seguimiento tuvieron un 51% menor riesgo de incidencia de diabetes en comparación a los sujetos que redujeron o no modificaron la cantidad ingerida de filoquinona.

CONCLUSIÓN. La ingesta de filoquinona se asocia con una reducción del riesgo de diabetes tipo 2.



Dietary phyloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease¹⁻⁴

Núria Ibarrola-Jurado, Jordi Salas-Salvadó, Miguel A Martínez-González, and Mònica Bulló

ABSTRACT

Background: Limited evidence from human and animal studies has suggested that vitamin K has a potentially beneficial role in glucose metabolism and insulin resistance.

Objective: We analyzed the cross-sectional and longitudinal associations between dietary phyloquinone intake and type 2 diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk.

Design: Cross-sectional associations were tested in 1925 men and women in the Prevention with the Mediterranean Diet trial. A longitudinal analysis was conducted on 1069 individuals free of diabetes at baseline (median follow-up: 5.5 y). Biochemical and anthropometric variables were obtained yearly. Dietary intake was collected during each annual visit by using a food-frequency questionnaire, and phyloquinone intake was estimated by using the USDA database. The occurrence of type 2 diabetes during follow-up was assessed by using American Diabetes Association criteria.

Results: Dietary phyloquinone at baseline was significantly lower in subjects who developed type 2 diabetes during the study. After adjustment for potential confounders, risk of incident diabetes was 17% lower for each additional intake of 100 µg phyloquinone/d. Moreover, subjects who increased their dietary intake of vitamin K during the follow-up had a 51% reduced risk of incident diabetes compared with subjects who decreased or did not change the amount of phyloquinone intake.

Conclusion: We conclude that dietary phyloquinone intake is associated with reduced risk of type 2 diabetes. This trial was registered at <http://www.controlled-trials.com> as ISRCTN35739639. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1113-8.

INTRODUCTION

Vitamin K is a fat-soluble vitamin that occurs in the following 2 biologically active forms: vitamin K₁ or phyloquinone and vitamin K₂ or menaquinone. Phyloquinone is predominantly in leafy green vegetables and certain vegetable oils, whereas menaquinone is in animal products such as poultry, meat, egg yolk, and cheese (1-3).

Interest was first shown in vitamin K largely because of its role in blood coagulation. However, recent evidence suggested that the physiologic role of vitamin K goes beyond that of coagulation, and it may have an effect on inflammatory modulation, bone metabolism, and the prevention of osteoporotic fractures. Moreover, limited evidence from human and animal studies suggested that vitamin K has a potentially beneficial role in glucose metabolism and insulin resistance. Rats fed a low phyloquinone-containing diet had a delayed insulin response to glucose infusion and de-

creased plasma glucose (4). Similar findings were observed in a short-term study conducted in young men (5). High phyloquinone intake has been cross-sectionally associated with improved glycemic control and insulin sensitivity in the Framingham Offspring Cohort (6). However, long-term interventional studies have reported contradictory results. Thus, whereas 12 mo of phyloquinone administration was not associated with changes in insulin secretion in 21 postmenopausal women (7), a 36-mo randomized controlled trial showed an improvement in insulin sensitivity after phyloquinone intake in men but not in women (8).

To our knowledge, only one epidemiologic study has prospectively evaluated whether dietary vitamin K intake is associated with risk of type 2 diabetes after 10.3 y of follow-up. A nonsignificant relation between baseline phyloquinone intake and a reduced risk of type 2 diabetes was demonstrated, whereas menaquinone intake was significantly associated with decreased risk of type 2 diabetes.

Because there is limited evidence on the association between dietary phyloquinone intake and risk of type 2 diabetes, we investigated the cross-sectional and longitudinal associations between dietary phyloquinone intake and type 2 diabetes in a cohort of individuals at high risk of cardiovascular disease.

¹From the Human Nutrition Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, Institute of Health Research Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain (NI-J, JS-S, and MB); Biomedical Research Centre Network on Obesity and Nutrition (CIBERObn) Physiopathology of Obesity and Nutrition, Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain (NI-J, JS-S, MAM-G, and MB); and the Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Navarre, Navarre, Spain (MAM-G).

²None of the funding sources had a role in the experimental design; collection, analysis, or interpretation of data; writing of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

³Supported by the Spanish Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigaciones Sanitarias) (projects PI05/1839, PI04/1828, PI10/01407, Thematic Network G03/140, and RTIC RD06/0045/0009), the Fondo Europeo de Desarrollo Regional, and the Public Health Division of the Department of Health of the Autonomous Government of Catalonia. CIBERObn is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Spain.

⁴Address correspondence and reprint requests to M Bulló, Human Nutrition Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. E-mail: monica.bullo@urv.cat; or J Salas-Salvadó, Human Nutrition Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitat Rovira i Virgili, C/Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. E-mail: jordi.salas@urv.cat.

Received December 22, 2011. Accepted for publication August 17, 2012. First published online October 3, 2012; doi: 10.3945/ajcn.111.033498.



1114

IBARROLA-JURADO ET AL

SUBJECTS AND METHODS

Study design and subjects

The present cross-sectional and longitudinal analyses have been conducted in a total of 1925 subjects within the framework of the Prevention with the Mediterranean Diet (PREDIMED)³ (<http://www.controlled-trials.com>; ISRCTN35739639) trial being carried out in Spain at the Reus-Tarragona and Navarra centers. PREDIMED is a multicenter, randomized, parallel-group clinical trial that aims to assess the effect of the Mediterranean diet on the primary prevention of cardiovascular disease (<http://www.predimed.es>). The design of the PREDIMED trial has been described elsewhere (9). The trial is currently taking place with 7447 participants with high risk of coronary artery disease (CAD) assigned to the following 3 intervention groups: a traditional Mediterranean diet with virgin olive oil group, a traditional Mediterranean Diet with mixed nuts group, and a control group in which a low-fat diet was recommended according to American Heart Association guidelines. Candidates were community-dwelling men (55–80 y of age) and women (60–80 y of age) without cardiovascular disease, but they met at least one of the 2 following criteria: type 2 diabetes or ≥ 3 CAD risk factors (smoking, hypertension, dyslipidemia, obesity, or a family history of CAD). Exclusion criteria were a history of cardiovascular disease, severe chronic illness, drug or alcohol addiction, difficulties with or low predicted likelihood of following the Prochaska and DiClemente stages of change in behavior, a history of a food allergy or intolerance to olive oil or nuts, and any condition that might have impaired participation in the study. The institutional review boards of recruitment centers approved the study protocol, and participants signed an informed consent form.

Dietary assessment

Dietary intake was repeatedly measured at each annual visit by using a 137-item food-frequency questionnaire (FFQ) (10). Detailed information about the development of the FFQ and reproducibility and validity of the questionnaire in the PREDIMED cohort has been previously reported (11). Spanish food-composition tables were used to derive nutrient compositions (12), whereas phyloquinone intake was obtained by analyzing the FFQ with the database of the USDA (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>). A 14-point food-item questionnaire, which was an extension of a previously validated questionnaire, albeit not for phyloquinone, was used to assess adherence to the traditional Mediterranean diet in a Mediterranean diet score.

Other measurements

All measurements were taken at baseline and again every year by using the same procedures. Information was collected on subject medical history, use of medication, sociodemographic variables, lifestyle, health conditions, and medical diagnoses. Physical activity was evaluated by using the validated Spanish version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire. Weight, height, and waist circumference were measured by using standardized procedures. Blood pressure was

measured by using a validated semiautomatic oscillometer (Omron HEM-705CP; Omron Healthcare) in duplicate. Centralized laboratory biochemical analyses were performed on blood samples obtained in fasting conditions. Plasma glucose, serum cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride concentrations were measured by using standard enzymatic automated methods. In patients with triglyceride concentrations < 400 mg/dL, LDL-cholesterol concentrations were estimated by using Friedewald's formula. Laboratory technicians were blinded to the intervention group. The occurrence of type 2 diabetes during follow-up was assessed according to the following American Diabetes Association criteria (13): fasting plasma glucose concentration ≥ 7.0 mmol/L or 2-h plasma glucose concentration ≥ 11.1 mmol/L after a 75-g oral glucose load measured during each annual visit. A second test that used the same criteria was required for confirmation. Cases of new-onset of diabetes were ascertained by the PREDIMED Clinical Event Committee, whose members were blinded to the intervention group.

Statistical analyses

To analyze the baseline characteristics of the population as a function of whether diabetes was present or absent or whether the subjects developed incident diabetes or not, we used a *t* test for continuous variables and a chi-square test for categorical variables. To assess the association of baseline phyloquinone intake with fasting plasma glucose concentrations at the end of the follow-up, we applied a linear regression model adjusted for potential confounders (sex, age, BMI, fasting glucose concentrations at baseline, total energy intake, intervention group, and smoking). We fitted Cox regression models to estimate HRs for type 2 diabetes for each additional 100- μ g increment in dietary phyloquinone intake. Cox regression models were also fitted to estimate HRs for incident diabetes for individuals who increased their dietary phyloquinone intake during the follow-up (compared with their respective counterparts). Both Cox regressions models were adjusted for several potential confounding factors by using 2 different models to allow for different levels of adjustment. The first model was adjusted for sex, age, and BMI, and the second model was also adjusted for total energy intake, fasting glucose concentration at baseline, intervention group, and smoking. We additionally adjusted Cox regression models by adherence to the Mediterranean diet score to minimize the potential effect of a healthy diet. The time variable was the interval between random assignment and the date of the last follow-up, death, or diabetes diagnosis, whichever occurred first. Participants who were free of diabetes or were lost during follow-up were censored at the date of the last visit. We checked for a statistical interaction between dietary phyloquinone intake and confounding variables by including the interaction terms in the models. Because no significant interactions were shown, interaction terms were removed, and models were checked again. All statistical tests were 2-tailed, and the significance level was set at $P \leq 0.05$. Analyses were performed with SPSS software (version 17.0; SPSS Inc).

RESULTS

Of 2912 eligible candidates from the Tarragona-Reus and Navarra centers, 1925 subjects fulfilled the PREDIMED inclusion

³Abbreviations used: CAD, coronary artery disease; FFQ, food-frequency questionnaire; PREDIMED, Prevention with the Mediterranean Diet.



VITAMIN K AND INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES

1115

criteria and entered the trial. Two participants were excluded from the cross-sectional analysis because of extreme energy intakes, which were defined as values >3 times the IQR. Of the 1925 individuals who entered the trial, 855 subjects were excluded from the longitudinal analysis because they were diagnosed as having diabetes. In addition, another 3 subjects were removed from the longitudinal analysis because of extreme energy-intake values. Thus, a total of 1065 nondiabetic volunteers remained for analysis. Nearly all participants (98%) were enrolled for ≥ 1 y, 91% of participants were enrolled for 3 y, and 49% of participants were enrolled for 6 y (because of late entry). The median follow-up was 5.5 y. Attrition rates were low and almost exclusively due to major disease events or death.

Baseline characteristics of participants and the presence or absence of type 2 diabetes are summarized in **Table 1**. The mean age of subjects was 67.5 y, and 44.8% of participants were men. Diabetic subjects at baseline were older, showed a higher waist circumference, and had a greater prevalence of hyperlipidemia and less hypertension than did their nondiabetic counterparts. The energy-adjusted intake of protein, fat, and fiber was significantly higher in subjects with type 2 diabetes, whereas the

energy-adjusted carbohydrate intake was significantly lower. Fruit and vegetable intakes were significantly higher in type 2 diabetes subjects, including intake of green leafy vegetables, which are the primary dietary source of phyloquinone. In a regression analysis, intakes of lettuce, escarole, endive chard, and spinach contributed to the 96% of the total dietary vitamin K. Thus, the dietary phyloquinone intake was also higher in type 2 diabetes subjects than in nondiabetic subjects (mean \pm SD: 327 ± 141 and $307 \pm 141 \mu\text{g/d}$, respectively; $P = 0.003$). See "Supplemental data" in the online issue for a presentation of baseline characteristics of participants according to the development of type 2 diabetes or not.

During a median follow-up of 5.5 y, we documented 131 verified cases of incident type 2 diabetes. At baseline, no significant differences in the energy-adjusted intake of macronutrients were observed between nonincident and incident type 2 diabetes subjects (data not shown), whereas the lower energy-adjusted intake of phyloquinone at baseline was shown in incident type 2 diabetes subjects (mean \pm SD: $312 \pm 132 \text{ mg/d}$ in nonincident subjects and $285 \pm 131 \text{ mg/d}$ in incident type 2 diabetes subjects; $P = 0.027$). After regression analysis, in

TABLE 1
 Baseline characteristics of the study population¹

Characteristics	Total subjects (n = 1923)	Subjects without diabetes (n = 1068)	Subjects with diabetes (n = 855)	P
Age (y)	67 \pm 6 ²	67 \pm 6	67 \pm 6	0.009
Men [n (%)]	861 (44.8)	457 (42.8)	404 (47.3)	0.051
Weight (kg)	75.7 \pm 11.1	75.7 \pm 10.9	75.6 \pm 11.4	0.889
Waist circumference (cm)	98.5 \pm 10.0	97.7 \pm 10.0	99.4 \pm 9.9	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.5 \pm 3.3	29.5 \pm 3.2	29.5 \pm 3.6	0.796
Current smoker [n (%)]	288 (15.0)	189 (17.7)	99 (11.6)	<0.001
Leisure-time physical activity (METs ³ /d)	269.2 \pm 234.2	263.7 \pm 226.7	276.1 \pm 243.1	0.247
Hypertension [n (%)]	1619 (84.2)	990 (92.7)	629 (73.6)	<0.001
Hyperlipidemia [n (%)]	628 (32.7)	380 (44.4)	475 (55.6)	<0.001
Dietary characteristics ⁴				
Energy intake (kcal/d)	2274 \pm 556	2325 \pm 557	2211 \pm 548	<0.001
Carbohydrate intake (g/d)	228 \pm 37	234 \pm 37	222 \pm 37	<0.001
Protein intake (g/d)	91 \pm 13	89 \pm 13	94 \pm 13	<0.001
Fat intake (g/d)	102 \pm 15	101 \pm 15	104 \pm 15	<0.001
Saturated fat intake (g/d)	26 \pm 5	25 \pm 5	26.6 \pm 5.5	<0.001
MUFA intake (g/d)	52 \pm 10	51 \pm 10	53 \pm 10	0.002
PUFA intake (g/d)	16 \pm 5	16 \pm 5	16 \pm 5	0.147
Alcohol intake (g/d)	11 \pm 15	11 \pm 16	10 \pm 16	0.308
Fiber intake (g/d)	23 \pm 9	23 \pm 6	23 \pm 6	0.018
Phylloquinone intake ($\mu\text{g/d}$)	316 \pm 141	307 \pm 141	326 \pm 141	0.003
Vegetable intake (g/d)	284 \pm 2	275 \pm 107	296 \pm 107	<0.001
Leafy green vegetables	78 \pm 39	76 \pm 39	80 \pm 39	0.049
Other vegetables	193 \pm 83	186 \pm 83	202 \pm 83	<0.001
Fruit intake (g/d)	324 \pm 4	315 \pm 157	335 \pm 157	0.007
Legume intake (g/d)	17 \pm 0	18 \pm 8	17 \pm 8	0.206
Cereal intake (g/d)	237 \pm 1	236 \pm 72	239 \pm 72	0.266
Dairy product intake (g/d)	381 \pm 5	364 \pm 214	402 \pm 214	<0.001
Meat intake (g/d)	139 \pm 1	134 \pm 50	146 \pm 50	<0.001
Fish intake (g/d)	95 \pm 1	94 \pm 40	96 \pm 40	0.339
Olive oil intake (g/d)	44 \pm 0	44 \pm 15	44 \pm 15	0.945
Nut intake (g/d)	11 \pm 0	11 \pm 13	11 \pm 13	0.952

¹ P values are for the difference between diabetic and nondiabetic subjects (the t test was used for continuous variables, and the chi-square test was used for categorical variables).

² Mean \pm SD (all such values).

³ METs, metabolic equivalent tasks.

⁴ Dietary variables were energy adjusted.



1116

IBARROLA-JURADO ET AL

a model adjusted for age, sex, BMI, fasting glucose concentrations at baseline, total energy intake, intervention group, and smoking, the baseline dietary phyloquinone intake was not associated with fasting plasma glucose concentrations at the end of follow-up [$B = -0.651$; 95% CI: $-1.531, 0.230$]. However, the baseline phyloquinone intake was associated with a 17% reduced risk of incident type 2 diabetes with an HR of 0.83 (95% CI: 0.712, 0.967; $P = 0.017$) for each additional intake of 100 μg phyloquinone/d (Table 2). Furthermore, a 51% lower risk of incident diabetes was observed in subjects who increased their dietary intake of phyloquinone during the follow-up compared with in subjects who decreased or did not change their intake (Table 3). These results were not modified after adjustment for adherence to a Mediterranean diet (data not shown). In addition, we analyzed the effect of phyloquinone intake on incident type 2 diabetes according to the intervention group. We observed a significant protective role of phyloquinone on the development of type 2 diabetes in both Mediterranean diet groups [HR (95% CI): 0.693 (0.504, 0.952) and 0.564 (0.392, 0.812) in the diet plus virgin olive oil group and the diet plus mixed nuts group, respectively]; however, this effect was not observed in the control group [HR (95% CI): 1.039 (0.839, 1.285)]. Whether or not this result was due to a lower bioavailability of vitamin K in the low-fat diet group could not be established in our study.

DISCUSSION

In this longitudinal study, we showed, for the first time to our knowledge, that a higher intake of phyloquinone was associated with a reduced risk of new-onset type 2 diabetes. Moreover, an increase in the amount of phyloquinone intake during the follow-up was associated with a 51% lower risk of diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk after a median follow-up of 5.5 y.

Studies have suggested that vitamin K may improve insulin sensitivity and glycemic status. Men with lower phyloquinone intakes showed lower insulin and higher glucose concentrations after oral glucose loading than did men with higher phyloquinone intakes (5). However, in the same study, no associations were observed between phyloquinone intake and fasting glucose or insulin concentrations (5). Similar results have been observed in a cross-sectional analysis of 2719 men and women in the Framingham cohort (6). Once again, a positive association was shown between a higher phyloquinone intake and insulin sensitivity or a better glycemic status measured 2-h after an oral-

TABLE 2
Baseline phyloquinone intake and risk of incident type 2 diabetes during the follow-up ($n = 1065$)[†]

	HR (95% CI) per intake of 100 μg phyloquinone/d	P
Crude model	0.830 (0.712, 0.967)	0.017
Model 1	0.844 (0.725, 0.982)	0.028
Model 2	0.838 (0.713, 0.985)	0.032

[†]Multivariable Cox regression was used for analyses. Model 1 was adjusted for sex, age, and BMI (in kg/m^2), and model 2 was adjusted for sex, age, BMI (in kg/m^2), fasting glucose concentrations at baseline, total energy intake (kcal/d), intervention group, and smoking.

TABLE 3
Cox regression models of incident type 2 diabetes with comparison of individuals who increased their dietary phyloquinone intake during the follow-up with individuals who reduced or did not change the intake ($n = 1065$)[†]

	Increased intake of phyloquinone	P
Crude model	0.712 (0.485, 1.046)	0.083
Model 1	0.678 (0.462, 0.997)	0.048
Model 2	0.488 (0.323, 0.739)	0.001

[†]All values are HRs; 95% CIs in parentheses. Multivariable Cox regression was used for analyses. Model 1 was adjusted for sex, age, differences in BMI (in kg/m^2), and phyloquinone intake at baseline, and model 2 was adjusted for sex, age, differences in BMI (in kg/m^2), phyloquinone intake at baseline, differences in total energy intake (kcal/d), fasting glucose concentrations at baseline, total energy intake (kcal/d), intervention group, and smoking.

glucose-tolerance test. No significant association was shown in the fasting state.

The results of clinical studies designed to evaluate the effect of phyloquinone intake on glucose and insulin metabolism are contradictory. In a small study conducted in 12 young men, a short-term (1-wk) menaquinone-4 supplementation improved the insulin response after an oral glucose loading (5). In a 36-mo controlled trial designed to assess the impact of daily phyloquinone supplementation on bone loss, the HOMA-IR significantly decreased during the intervention in men in the supplemented group, although no effect was shown in women (8). Similarly, women who received 1 mg phyloquinone/d for 12 mo did not show any significant improvement in either glucose concentrations or HOMA-IR (7). Unfortunately, circulating insulin concentrations were not measured in our study, and thus, we could not evaluate the effect of phyloquinone on insulin resistance.

The potential mechanisms that underlie the role of vitamin K on glucose metabolism and insulin resistance remain to be elucidated. First, in vitro studies have shown an inhibitory role of phyloquinone on inflammatory cytokines related to insulin metabolism (14). Second, vitamin K acts as a cofactor in the γ -carboxylation of osteocalcin, which is a bone-derived protein that is traditionally involved in the mineralization of bone and calcium homeostasis and was recently related to insulin metabolism. Animal and in vitro studies suggested that only the uncarboxylated form of osteocalcin, not the carboxylated one, improved glucose tolerance and insulin sensitivity (15, 16), which suggested a deleterious effect of vitamin K on glucose metabolism. However, human studies have reported that both carboxylated osteocalcin and uncarboxylated osteocalcin exert a positive role in glucose metabolism and improved insulin sensitivity (17, 18). In this regard, we have recently shown a positive association between changes in serum osteocalcin or uncarboxylated osteocalcin concentrations and improvements in glucose metabolism, insulin resistance, and β cell dysfunction in the frame of the PREDIMED study (19), which supported the potential role of dietary vitamin K in type 2 diabetes prevention. The beneficial role of vitamin K in type 2 diabetes prevention observed in the current study could be apparently contradictory with the association between uncarboxylated osteocalcin and improvements of glucose metabolism previously described in

VITAMIN K AND INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES

1117

our group. An explanation for this apparent contradiction relative to our previous results might be that total osteocalcin is highly correlated with uncarboxylated osteocalcin, and therefore, the uncarboxylated osteocalcin tracks the total osteocalcin or vice versa (20).

In the cross-sectional analysis of the current study, the energy-adjusted vitamin K intake was paradoxically significantly higher in type 2 diabetic subjects; however, the longitudinal results suggest a protective effect of dietary vitamin K on incident diabetes. These apparent discrepancies could be attributed to a reverse causation bias. Thus, subjects already diagnosed with type 2 diabetes at the beginning of the study might have tended to eat healthier diets than did their nondiabetic counterparts. Indeed, subjects already diagnosed with type 2 diabetes at the beginning of the study reported higher intakes of other vitamins and fiber, such as leafy green vegetables, which are the main sources of vitamin K. Furthermore, according to longitudinal results, we observed that the baseline dietary intake of vitamin K was significantly lower in incident-diabetes subjects than in their counterparts, and there were no significant differences in the other dietary exposures evaluated.

Finally, our findings were consistent with, and a longitudinal extension of, those obtained in an earlier prospective cohort study conducted in Dutch subjects in which volunteers allocated to the upper quartile of vitamin K intake showed a nonsignificant 19% reduced risk of incident diabetes.

Our study had some limitations. First, the cohort studied was elderly and at high risk of cardiovascular disease, and thus, our findings cannot automatically be generalized to young and healthy individuals. Nevertheless, the beneficial effect of dietary phyloquinone intake on risk of diabetes may be similar in other populations. Second, we could not discount a slight overestimation of phyloquinone intake because of the use of the FFQ and USDA food-composition database. Moreover, phyloquinone could be converted into menaquinone-4 at an unknown rate, although the physiologic implications of this conversion are still unknown (21, 22). Third, because the subjects in our study generally consumed a Mediterranean-type diet meant that the effect of an increase in dietary phyloquinone intake on glucose metabolism and insulin sensitivity may have been masked, and in populations with lower consumptions of phyloquinone or poor nutrition, an increase would be much more beneficial. In contrast, our study had some strengths such as its longitudinal design that allowed for the suggestion of a cause-effect relation between dietary phyloquinone and risk of developing type 2 diabetes and the repeated measurement of diet. Moreover, the diagnosis of diabetes was not self-reported as was the case in the previous study (23) and was verified by a second analytic test, which made more reliable the case ascertainment to identify the incidence of new cases of diabetes. However, some participants did not undergo an oral-glucose-tolerance test, and thus, diabetes could be diagnosed only by confirmation of a fasting blood sugar concentration ≥ 7.0 mmol/L by using a second test, which might have falsely lowered overall incidence rates.

In conclusion, the results of this study show that dietary phyloquinone intake is associated with reduced risk of type 2 diabetes, which extends the potential roles of vitamin K in human health. Additional prospective studies and trials are needed to confirm these results.

We thank all of the participants of the PREDIMED study.

The authors' responsibilities were as follows—JS-S, MAM-G, and MB: designed and conducted the research; JS-S, MAM-G, MB, and NI-J: analyzed data and wrote the manuscript; NI-J: performed biochemical measurements; JS-S and MAM-G: coordinated subject recruitment at outpatient clinics; and MB: had primary responsibility for the final content of the manuscript. JS-S is a nonpaid member of the Scientific Advisory Board of the International Nut Council. None of the authors reported a conflict of interest.

REFERENCES

1. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-8.
2. Bolton-Smith C, Price RJ, Fenton ST, Harrington DJ, Shearer MJ. Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. *Br J Nutr* 2000;83:389-99.
3. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298-307.
4. Sakamoto N, Wakabayashi I, Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:27-31.
5. Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Possible effects of one week vitamin K (menaquinone-4) tablets intake on glucose tolerance in healthy young male volunteers with different descarboxy prothrombin levels. *Clin Nutr* 2000;19:259-63.
6. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phyloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008;88:210-5.
7. Kumar R, Binkley N, Vella A. Effect of phyloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1528-32.
8. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, Dawson-Hughes B, Dallal G, Booth SL. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* 2008;31:2092-6.
9. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gómez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1550-2.
10. 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;22:512-9.
11. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Martín-Moreno JM. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808-16.
12. Moreira O, Carvajal A, Cabrera L. Tablas de composición de alimentos, 9th ed. [Food composition tables, 9th ed]. Madrid, Spain: Ediciones Pirámide, 2005 (in Spanish).
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S62-9.
14. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:926-32.
15. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:5266-70.
16. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
17. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:827-32.
18. Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF, Booth SL. γ -Carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1230-5.
19. Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM, Salas-Salvadó J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin



1118

IBARROLA-JURADO ET AL

- sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2012;95:249-55.
20. Gundberg CM, Bieman SD, Abrams S, Rosen H. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of Undercarboxylated Osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3258-66.
21. Okano T, Nakagawa K, Kamao M. In vivo metabolism of vitamin K: in relation to the conversion of vitamin K1 to MK-4. *Clin Calcium* 2009; 19:1779-87.
22. Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, Nakagawa K. Conversion of phyloquinone (vitamin K1) into menaquinone-4 (vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008;283: 11270-9.
23. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1699-705.



Publicación 3

Título: Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study.

Autores: Ibarrola-Jurado N; Bulló M; Guasch-Ferré M; Ros E; Martínez-González MA; Corella D; Fiol M; Wärnberg J; Estruch R; Román P; Arós F; Vinyoles E; Serra-Majem L; Pintó X; Covas MI; Basora J; and Salas-Salvadó J; on behalf of the PREDIMED Study Investigators.

Año: 2013

Revista: Plos One

Volumen, páginas: 8(2):e57367

Resumen:

INTRODUCCIÓN. Estudios prospectivos han sugerido que el consumo de frutos secos se relaciona de forma inversa con la enfermedad coronaria mortal y no mortal. Existen pocos datos disponibles analizando la asociación entre la ingesta de frutos secos y factores de riesgo cardiometabólicos.

OBJETIVO. Evaluar la asociación entre la frecuencia de consumo de frutos secos y la prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos [obesidad, síndrome metabólico (SM), diabetes tipo 2, hipertensión y dislipemia] en una población Mediterránea de alto riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal realizado sobre 7210 hombres y mujeres (media de edad, 67 años) reclutados en el estudio PREDIMED. El SM fue definido según los criterios de la ATPIII y la IDF. La diabetes y la hipertensión fueron evidenciadas según diagnóstico clínico, y la dislipemia (triglicéridos elevados, bajo colesterol HDL y hipercolesterolemia) mediante análisis bioquímicos. El consumo de frutos secos fue valorado mediante la utilización de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario y categorizado en <1, 1-3, y >3 raciones/semana. Se realizó un modelo de regresión logística multivariante para controlar los factores confusores.

RESULTADOS. Comparando con los participantes que consumían <1 ración/semana de frutos secos, los participantes que consumían >3 raciones/semana tenían unos valores inferiores de odds ratio (OR) ajustadas para la obesidad (0.61, 95% intervalo de confianza 0.54 - 0.68; P de la tendencia <0.001), SM (0.74, IC 95% 0.65 - 0.85; P de la tendencia<0.001), y diabetes (0.87, IC 95% 0.78 - 0.99; P de la tendencia =0.043). El consumo elevado de frutos secos también se asoció con un menor riesgo de obesidad abdominal como criterio de SM (OR 0.68, IC 95% 0.60 - 0.79; P de la tendencia<0.001). No se observaron asociaciones significativas para los otros componentes del SM (presión arterial elevada, dislipemia o niveles de glucosa elevados en ayunas).

CONCLUSIONES. El consumo de frutos secos se asocia inversamente con la prevalencia de obesidad general, obesidad central, síndrome metabólico, y diabetes mellitus tipo 2 en sujetos de elevado riesgo cardiovascular.

OPEN ACCESS Freely available online



Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study

Núria Ibarrola-Jurado^{1,2}, Mònica Bulló^{1,2}, Marta Guasch-Ferré^{1,2}, Emilio Ros^{2,3}, Miguel A. Martínez-González⁴, Dolores Corella^{2,5}, Miquel Fiol^{2,6}, Julia Wärnberg⁷, Ramón Estruch^{2,8}, Pilar Román^{2,9}, Fernando Arós¹⁰, Ernest Vinyoles¹¹, Lluís Serra-Majem¹², Xavier Pinto¹³, María-Isabel Covas^{2,14}, Josep Basora^{1,2}, Jordi Salas-Salvadó^{1,2,*}, on behalf of the PREDIMED Study Investigators[†]

1 Human Nutrición Unit, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain, **2** CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, **3** Lipid Clinic, Endocrinology and Nutrition Service, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, **4** Department of Preventive Medicine and Public Health, Medical School-Clinica, University of Navarra, Pamplona, Spain, **5** Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Valencia, Valencia, Spain, **6** University Institute for Health Sciences Investigation, Palma de Mallorca, Spain, **7** Department of Preventive Medicine, University of Málaga, Málaga, Spain, **8** Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain, **9** Department of Family Medicine, Primary Care Division of Sevilla, Mercedes Navarro Health Center, Sevilla, Spain, **10** Clinical Trial Unit, Hospital Txangorritxu, Vitoria, Spain, **11** La Mina Primary Care Center, University of Barcelona, IDIAP Jordi Gol, Barcelona, Spain, **12** Department of Clinical Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain, **13** Internal Medicine Service, Hospital of Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Spain, **14** Cardiovascular Risk and Nutrition Research Group, IMIM-Institut de Recerca del Hospital del Mar, Barcelona, Spain

Abstract

Introduction: Prospective studies have consistently suggested that nut consumption is inversely related to fatal and non-fatal coronary heart disease. Limited data are available on the epidemiological associations between nut intake and cardiometabolic risk factors.

Objective: To evaluate associations between frequency of nut consumption and prevalence of cardiometabolic risk factors [obesity, metabolic syndrome (MetS), type-2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia] in a Mediterranean population at high cardiovascular risk.

Materials and Methods: Cross-sectional study of 7,210 men and women (mean age, 67 y) recruited into the PREDIMED study. MetS was defined by the harmonized ATPIII and IDF criteria. Diabetes and hypertension were assessed by clinical diagnosis and dyslipidemia (high triglycerides, low HDL-cholesterol, and hypercholesterolemia) by lipid analyses. Nut consumption was assessed using a validated food frequency questionnaire and categorized as <1, 1–3, and >3 servings/wk. Control of confounding was done with multivariate logistic regression.

Results: Compared to participants consuming <1 serving/wk of nuts, those consuming >3 servings/wk had lower adjusted odds ratios (OR) for obesity (0.61, 95% confidence interval 0.54 to 0.68; P-trend <0.001), MetS (0.74, 0.65 to 0.85; P-trend <0.001), and diabetes (0.87, 0.78 to 0.99; P-trend = 0.043). Higher nut consumption was also associated with lower risk of the abdominal obesity MetS criterion (OR 0.68, 0.60 to 0.79; P-trend <0.001). No significant associations were observed for the MetS components high blood pressure, dyslipidemia, or elevated fasting glucose.

Conclusions: Nut consumption was inversely associated with the prevalence of general obesity, central obesity, MetS, and diabetes in subjects at high cardiovascular risk.

Citation: Ibarrola-Jurado N, Bulló M, Guasch-Ferré M, Ros E, Martínez-González MA, et al. (2013) Cross-Sectional Assessment of Nut Consumption and Obesity, Metabolic Syndrome and Other Cardiometabolic Risk Factors: The PREDIMED Study. PLoS ONE 8(2): e57367. doi:10.1371/journal.pone.0057367

Editor: Jose A. L. Calbet, University of Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Received: September 21, 2012; **Accepted:** January 23, 2013; **Published:** February 27, 2013

Copyright: © 2013 Ibarrola-Jurado et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was funded, in part, by the Spanish Ministry of Health (ISCIII), PI1001407, Thematic Network G03/140, RD06/0045, FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional), and the Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jordisalas@urv.cat

† Membership of the PREDIMED Study Investigators is provided in the Acknowledgments

Introduction

The worldwide prevalence of obesity, the metabolic syndrome (MetS), and associated comorbidities with a high risk of disability and death, such as type-2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease (CVD), is steadily increasing and has become a major public health problem. The MetS, composed of abdominal obesity associated with insulin resistance, fasting hyperglycemia or frank diabetes, high triglycerides, low HDL-cholesterol (HDL-C), and high blood pressure, is a paradigm of increased risk for CVD [1]. MetS roughly affects one out of each three adults in the world population [2], but this is a conservative estimate based on the rather high waist circumference thresholds of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definition [1] and would certainly be higher if recently defined ethnic-specific cutoffs for abdominal obesity were used [3].

With the rapidly rising prevalence of MetS and diabetes, there is an urgent need to identify preventive lifestyle strategies. As recently reviewed [4], landmark clinical trials of lifestyle changes in overweight or obesity subjects with prediabetes, most of whom had MetS, have shown that diet and exercise leading to weight loss consistently reduce cardiometabolic risk factors and the incidence of diabetes. There is also epidemiological and clinical trial evidence supporting that increased adherence to the Mediterranean diet (MedDiet) [5] and consumption of foods rich in antioxidants, n-3 fatty acids, or minerals other than sodium [6] relates to a reduced prevalence of the MetS.

Based on their nutrient profile and known effects on heart health [7], nuts are a unique food that could be useful to improve cardiometabolic risk factors, the MetS and diabetes. Nuts are already considered as a key component of a cardioprotective diet [8]. In fact, nuts were the first whole food that was granted a heart health claim by the US Food and Drug Administration [9]. Nuts are a rich source of energy because 45 to 75% of their weight is made up of fat, but this fat is mostly unsaturated [10]. Nuts also contain high-quality protein, fiber, antioxidant vitamins, and minerals such as magnesium, copper, selenium, potassium, and little sodium except when salted [11,12]. Other bioactive compounds that abound in nuts are phytosterols [12] and polyphenols, particularly flavanoids and proanthocyanidins [13,14].

While prospective studies have shown a consistent association between increased nut consumption and a reduced risk of coronary heart disease [7], the epidemiological evidence for a beneficial effect on weight gain or obesity [15], the risk of MetS and diabetes [16], or hypertension incidence [17] is less clear. Also, clinical trials with different types of nuts, including peanuts (technically a legume, but included in the nut group because of a similar nutrient profile), have consistently demonstrated that regular consumption has a hypocholesterolemic effect [7,18]. There is also suggestive evidence that nut consumption improves oxidation [19], inflammation [20], and endothelial function [17], while no clear effect on blood pressure has been detected thus far. On the other hand, data on nut consumption and glycemic control or insulin sensitivity are inconclusive [16].

Given these uncertainties, it is important to assess associations between nut consumption and cardiometabolic risk factors in a large sample of individuals with a wide range of nut intake. Such is the cohort of participants in the PREDIMED study, a large multicenter dietary intervention trial for the primary prevention of CVD [21]. Therefore, in a cross-sectional assessment, we examined the associations between frequency of nut intake and prevalence of cardiovascular risk factors in subjects at high cardiovascular risk recruited into the PREDIMED trial.

Materials and Methods

Study Population

This cross-sectional analysis was conducted with the baseline data of participants in the PREDIMED study (PREvención con Dieta MEDiterránea), a large, parallel-group, multicenter, randomized, controlled clinical trial aimed to assess the effects of the MedDiet on the primary prevention of CVD (www.predimed.es and www.predimed.org). The design of the PREDIMED trial has been reported in detail elsewhere [21]. A total of 7,447 participants, aged between 55–80 y in men and 60–80 y in women were recruited between October 2003 and January 2009. Eligible participants were free of CVD at baseline, and had either type-2 diabetes or at least 3 of the following cardiovascular risk factors: current smoking, body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m², blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or treatment with antihypertensive medication; serum LDL-cholesterol (LDL-C) ≥ 160 mg/dL or treatment with lipid-lowering drugs; HDL-cholesterol (HDL-C) ≤ 40 mg/dL in men and ≤ 50 mg/dL in women; or family history of early-onset CVD (≤ 55 years in men and ≤ 60 years in women). Exclusion criteria included any severe chronic illness, alcohol or drug abuse, and BMI ≥ 40 kg/m². The local institutional review boards approved the protocol and all participants provided written informed consent.

Nut Consumption

In the present study peanuts, almonds, hazelnuts, walnuts, pine nuts, pistachios, macadamia and cashews were all considered nuts. A 137-item food frequency questionnaire (FFQ) was used to determine food consumption. Detailed information about the development of the FFQ and its reproducibility and validity in the PREDIMED cohort has been previously reported [22]. Twenty eight grams of nuts was considered one serving.

Adherence to the Mediterranean Diet

To assess adherence to the MedDiet, a 14-item questionnaire with a value of 0 or 1 for each dietary component was used [21]. Each item refers to a characteristic feature of the MedDiet, for example: amount and use of olive oil for cooking and dressing; weekly intake of nuts; increased consumption of vegetables, fruits, legumes and fish; recommended intake of white meat instead of red or processed red meat, moderate wine consumption; avoid eating butter, fast-food, sweets, pastries or sugar-sweetened beverages; to dress dishes by typical “sofrito” sauce (using tomato, garlic, onion and spices with olive oil). For the purpose of controlling potential confounding by the overall dietary pattern we used this score as a covariate in multivariable models. Therefore, in this study the question on nut consumption was removed and only a 13-point score was considered (minimum score = 0, maximum score = 13).

Metabolic Syndrome

MetS was defined according to the updated joint criteria of the International Diabetes Federation (IDF) and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute [3]. Participants received a diagnosis of MetS if they presented at least 3 of the followings 5 components: 1) elevated waist circumference (≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women); 2) elevated serum triglycerides (≥ 150 mg/dL) or triglyceride-lowering medication use; 3) reduced HDL-C (< 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women); 4) elevated blood pressure ($\geq 130/85$ mm Hg) or use of antihypertensive medication; and 5) high fasting glucose (≥ 100 mg/dL) or hypoglycaemic drug treatment.

Nut Intake, Obesity and Cardiometabolic Risk

Table 1. General characteristics of the study population by servings/week of nuts.

	Nut consumption			P value ¹
	<1 serving/week (n = 2796)	1–3 servings/week (n = 2125)	>3 servings/week (n = 2289)	
Nut intake (g/day)	0.48 ± 0.86	5.88 ± 1.82	25.48 ± 13.23	
Age (years)	67.4 ± 6.3	66.6 ± 6.2	67.0 ± 6.2	<0.001
Women, % (n)	62.2 (1740)	56.0 (1189)	53.0 (1214)	<0.001
BMI (kg/m ²)	30.4 ± 4.0	29.9 ± 3.8	29.4 ± 3.7	<0.001
Weight (kg)	77.2 ± 12.0	77.2 ± 12.2	75.9 ± 11.6	<0.001
Waist circumference (cm)	101.2 ± 10.5	100.9 ± 10.4	99.2 ± 10.0	<0.001
Leisure-time energy expenditure in physical activity (MET-min/day)	201.2 ± 218.5	234.2 ± 238.4	264.1 ± 257.2	<0.001
Smoking status, % (n)				<0.001
Never	63.6 (1779)	61.0 (1296)	59.4 (1360)	
Current	14.7 (411)	14.2 (301)	12.7 (291)	
Former	21.7 (606)	24.8 (528)	27.9 (638)	
Marital status (% married) (n)	72.9 (2035)	78.1 (1658)	78.8 (1804)	<0.001
Education level, % (n)				<0.001
Illiterate/primary education	81.6 (2281)	74.8 (1590)	75.6 (1730)	
Secondary education	13.1 (366)	16.5 (351)	16.2 (377)	
Academic/graduate	5.3 (149)	8.7 (184)	8.0 (182)	
Mediterranean diet adherence (13-point score)	8.1 (1.8)	8.3 (1.8)	8.6 (1.8)	<0.001
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²), % (n)	53.1 (1486)	46.4 (987)	39.1 (895)	<0.001
Diabetes, % (n)	51.4 (1438)	47.6 (1011)	46.2 (1057)	<0.001
Hypertension, % (n) ²	83.9 (2346)	81.7 (1737)	82.3 (1883)	0.108
Hypercholesterolemia (LDL-C > 130 mg/dl), % (n)	47.7 (1201)	49.3 (964)	48.9 (1035)	0.528
Medication use, % (n)				
Oral antidiabetic drugs	34.7 (968)	31.8 (676)	29.7 (678)	<0.001
Insulin	8.9 (247)	6.0 (128)	5.3 (120)	<0.001
Antihypertensive drugs	75.6 (2108)	71.4 (1516)	71.1 (1621)	0.001
Statins	40.8 (1141)	39.8 (846)	39.8 (912)	0.710
Fibrates	3.5 (97)	4.1 (88)	4.2 (96)	0.326

Data are mean ± SD. Abbreviations: BMI: body mass index, LDL-C: low-density lipoproteins cholesterol.
¹ANOVA or chi-square test as appropriate.
²Defined by medical diagnosis.
 doi:10.1371/journal.pone.0057367.t001

Assessment of Other Outcomes

Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². Diabetes and hypertension were considered to be present by clinical diagnosis and/or use of antidiabetic or antihypertensive medication, respectively. Atherogenic dyslipidemia was defined by the association of serum triglycerides ≥ 150 mg/dL and HDL-C < 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women. Hypercholesterolemia was considered when LDL-C was ≥ 130 mg/dL.

Procedures

We administered a general questionnaire about lifestyle, including smoking habits, socio-demographics conditions, and history of illnesses and medication use. A validated Spanish version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire was also administered. Trained personnel measured weight (kg) and height (cm) with calibrated scales and a wall-mounted stadiometer, respectively, and waist circumference with an anthropometric tape midway between the lower rib and the superior border of the iliac crest. BMI was calculated as weight in

kilograms divided by the square of height in meters. Blood pressure was measured in triplicate with 5-min intervals between each measurement with the subject in a sitting position by using a validated semiautomatic oscillometer (Omron HEM-705CP, Hoofddorp, The Netherlands). After an overnight fast, samples of serum, EDTA plasma and urine were obtained and stored at −80°C until analysis. Serum glucose, triglycerides and cholesterol concentrations were determined by standard enzymatic methods in automatic autoanalyzers.

Statistical Analyses

Results are expressed as mean ± SD or percentages. We divided participants into three categories of nut consumption at baseline (less than one serving/wk, 1–3 servings/wk, and more than 3 servings/wk). Participants with extremes of total energy intakes (< 500 or > 3500 kcal/day in women, and < 400 or > 4000 kcal/day in men) were excluded. We also excluded participants reporting nut intake greater than 100 g/d.

Table 2. Prevalence of metabolic syndrome, its components, and atherogenic dyslipidemia by servings/week of nuts.

	Nut consumption			P value ¹
	<1 serving/week (n = 2796)	1-3 servings/week (n = 2125)	>3 servings/week (n = 2289)	
Metabolic syndrome, % (n)	69.7 (1770)	64.3 (1266)	59.9 (1251)	<0.001
Abdominal obesity, % (n)	77.6 (2089)	74.4 (1546)	66.7 (1487)	<0.001
Hypertriglyceridemia, % (n)	33.1 (842)	29.5 (578)	30.0 (635)	0.014
Low HDL-cholesterol, % (n)	33.2 (841)	31.2 (613)	28.3 (602)	0.001
High blood pressure, % (n) ²	94.3 (2625)	93.7 (1984)	94.7 (2155)	0.356
Fasting plasma glucose ≥100 mg/dL, % (n)	69.7 (1784)	64.1 (1267)	65.8 (1365)	<0.001
Atherogenic dyslipidemia, % (n) ³	14.9 (378)	12.5 (244)	11.5 (245)	0.002

¹Chi-square test.

²Defined as blood pressure ≥130/85 mmHg or antihypertensive drug treatment.

³Defined as serum triglycerides ≥150 mg/dL associated with HDL-cholesterol <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women.

doi:10.1371/journal.pone.0057367.t002

To compare quantitative and categorical variables between categories of nut consumption, ANOVA and chi-square tests were used, respectively. We used multiple logistic regression models to examine the associations of the prevalence of different outcomes across categories of nut consumption. Results are expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Regressions models were adjusted for potential confounding factors using three different models to allow for different levels of adjustment. The first model was adjusted for age, sex, geographic recruitment area and BMI (kg/m²); the second model was additionally adjusted for smoking status (no smoker, former and current), leisure time physical activity (MET-min/day), and education level (primary or illiterate, secondary and university); the third model was additionally adjusted for energy consumption (kcal/d) and adherence to the Mediterranean diet (13-point score). Obesity, abdominal obesity and metabolic syndrome were not adjusted for BMI because of collinearity among these variables. Hypercholesterolemia was additionally adjusted by statin treatment (yes/no). Analyses were performed by using the SPSS statistical package version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) and the level of significance was set at p<0.05.

Results

After excluding participants with total energy intake out of predefined limits (n = 153) or implausible values for nut consumption (n = 6), 7,210 participants remained for the present analysis. There were a total of 3,067 men and 4,143 women with mean age 67 y. Average nut consumption in each of the 3 categories was 0.48±0.86, 5.88±1.82 and 25.48±13.23 g/d, respectively. The general characteristics of participants are summarized in **Table 1**. Compared to individuals consuming less than one serving of nuts per wk, those consuming more than 3 servings per wk were younger and more physically active and had a lower BMI and waist circumference, and a higher adherence to the MedDiet. In addition the percentage of current smokers was lower and the prevalence of individuals with high education level was higher in the highest category of nut consumption. A lower percentage of subjects in this category were obese or had diabetes. **Table 2** shows similar data for MetS, its components, and atherogenic dyslipidemia. The prevalence of MetS, abdominal obesity, and atherogenic dyslipidemia decreased across categories of nut intake, while participants consuming >3 servings/wk showed a lower

prevalence of high triglycerides, low HDL-C, and high fasting glucose compared with those consuming <1 serving/wk. On the other hand, the prevalence of hypertension was unrelated to frequency of nut consumption.

Table 3 shows the multivariable-adjusted ORs for the main outcomes by categories of nut consumption. In fully-adjusted models, participants in the upper category of nut consumption had a lower prevalence of obesity (OR = 0.61, 95% CI 0.54 to 0.68; P-trend <0.001), diabetes (OR = 0.87, 0.78 to 0.99; P-trend = 0.043) and MetS (OR = 0.74, 0.65 to 0.85; P-trend <0.001) compared with those in the lowest category. No associations were detected for hypertension, atherogenic dyslipidemia, or hypercholesterolemia. **Table 4** depicts adjusted ORs for MetS components of individuals consuming >3 servings of nuts per week versus those with infrequent nut consumption. As shown, high nut consumers had a lower risk of abdominal obesity (OR = 0.68, 0.60 to 0.79; P-trend<0.001) compared to infrequent consumers of nuts. No associations were shown for high fasting glucose, high blood pressure, high triglycerides, or low HDL-C.

Supplementary Tables S1 and S2 show the ORs of each of the confounders used in the multivariate regression analyses in Tables 3 and 4 for the same cardiometabolic risk factors.

Discussion

In this cross-sectional study conducted in elderly subjects at high cardiovascular risk living in a Mediterranean country, a high frequency of nut consumption was inversely associated with the prevalence of obesity, MetS and diabetes, suggesting that nut consumption has protective effects on cardiometabolic risk. The suggested benefit on MetS was ascribable to a reduced frequency of abdominal obesity, but not of high fasting glucose, hypertension or atherogenic dyslipidemia. These findings may explain in part the decreased risk of CVD mortality shown for frequent nut consumers in prospective studies [7].

The observed inverse association between frequency of nut consumption and prevalence of obesity might seem counterintuitive, since nuts are high-fat, energy-dense foods. However, our results concur not only with previous cross-sectional studies, but also with large prospective cohorts with sufficiently long follow-up showing an inverse association between frequency of nut consumption and BMI or risk of obesity [15,23 25]. They are also in accordance with the results of short and medium-term

Nut Intake, Obesity and Cardiometabolic Risk

Table 3. Multivariable-adjusted odds ratios (95% confidence intervals) for the prevalence of metabolic risk factors by category of nut consumption.

	Nut consumption			P for trend
	<1 serving/week (n = 2796)	1–3 servings/week (n = 2125)	>3 servings/week (n = 2289)	
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²); n = 7210				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.76 (0.68–0.86)	0.57 (0.51–0.63)	<0.001
Model 1	1 (ref.)	0.78 (0.70–0.88)	0.58 (0.52–0.65)	<0.001
Model 2	1 (ref.)	0.80 (0.72–0.90)	0.61 (0.54–0.68)	<0.001
Model 3	1 (ref.)	0.80 (0.71–0.90)	0.61 (0.54–0.68)	<0.001
Diabetes mellitus; n = 7210				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.86 (0.77–0.96)	0.81 (0.73–0.91)	0.001
Model 1	1 (ref.)	0.85 (0.76–0.96)	0.78 (0.69–0.87)	<0.001
Model 2	1 (ref.)	0.86 (0.76–0.96)	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Model 3	1 (ref.)	0.91 (0.81–1.02)	0.87 (0.78–0.99)	0.043
Hypertension; n = 7209				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.86 (0.74–1.00)	0.89 (0.77–1.03)	0.251
Model 1	1 (ref.)	0.93 (0.80–1.08)	1.02 (0.88–1.19)	0.580
Model 2	1 (ref.)	0.91 (0.78–1.06)	1.00 (0.86–1.16)	0.764
Model 3	1 (ref.)	0.91 (0.78–1.07)	1.01 (0.87–1.19)	0.602
Atherogenic dyslipidemia¹; n = 6602				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.81 (0.68–0.96)	0.74 (0.62–0.88)	0.002
Model 1	1 (ref.)	0.84 (0.71–1.00)	0.81 (0.68–0.96)	0.032
Model 2	1 (ref.)	0.85 (0.71–1.01)	0.84 (0.70–0.99)	0.083
Model 3	1 (ref.)	0.88 (0.74–1.05)	0.89 (0.74–1.07)	0.327
Hypercholesterolemia (LDL-C >130 mg/dl); n = 6587				
Unadjusted model	1 (ref.)	1.07 (0.95–1.20)	1.05 (0.94–1.18)	0.527
Model 1	1 (ref.)	1.07 (0.95–1.20)	1.06 (0.94–1.20)	0.396
Model 2	1 (ref.)	1.07 (0.95–1.20)	1.06 (0.94–1.20)	0.418
Model 3	1 (ref.)	1.05 (0.93–1.18)	1.02 (0.90–1.16)	0.857
Metabolic syndrome²; (n = 6409)				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.79 (0.69–0.89)	0.63 (0.56–0.72)	<0.001
Model 1	1 (ref.)	0.81 (0.72–0.93)	0.65 (0.58–0.74)	<0.001
Model 2	1 (ref.)	0.84 (0.74–0.95)	0.68 (0.60–0.78)	<0.001
Model 3	1 (ref.)	0.87 (0.76–0.99)	0.74 (0.65–0.85)	<0.001

Abbreviations: LDL-C: low density lipoproteins cholesterol; BMI: body mass index (kg/m²).
¹Defined as serum triglycerides ≥150 mg/dL associated with HDL-cholesterol <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women.
²Metabolic syndrome and obesity were not adjusted by BMI.
 Multiple logistic regression was used to assess the association between frequency of nut intake and cardiovascular risk factors.
 Multiple logistic regression taking into account the median of each category of nut consumption was used to generate the P for linear trend.
 Model 1 was adjusted for: age (years), sex, geographic recruitment area and BMI (kg/m²).
 Model 2 was additionally adjusted for smoking status (never, former or current smoker), leisure time physical activity (MET-min/day) and education level (primary or illiterate, secondary and university).
 Model 3 was additionally adjusted for energy intake (kcal/day) and adherence to the Mediterranean diet (13-point score). In case of hypercholesterolemia this model was additionally adjusted by treatment with statins.
 Extremes of total energy intake were excluded.
 doi:10.1371/journal.pone.0057367.t003

controlled feeding trials showing that nut supplementation of usual diets does not induce weight gain in spite of the expected increase in energy intake, as recently reviewed [7]. Other clinical trials have suggested that nuts may favor weight loss within energy-restricted diets, possibly by increasing compliance, but enhanced satiety, increased thermogenesis [26], incomplete mastication and fat malabsorption, documented as increased fecal fat excretion in several nut studies [27], could also be contributing factors.

Few studies have examined the association between nut consumption and MetS. In our study the frequency of nut consumption was inversely associated with MetS and with the central obesity component of the MetS. Similar findings were recently reported in the NHANES 1999–2004 cohort, wherein increased nut consumption related to a decreased prevalence of selected CVD risk factors and MetS [28]. In a recent study, including 9987 participants of the SUN cohort followed for 6 years, participants who consumed ≥2 servings of nuts per week

Table 4. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for components of metabolic syndrome by category of nut consumption.

	Nut consumption			P for trend
	<1 serving/week (n = 2796)	1–3 servings/week (n = 2125)	>3 servings/week (n = 2289)	
Abdominal obesity; n = 6999				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.84 (0.73–0.96)	0.58 (0.51–0.65)	<0.001
Model 1	1 (ref.)	0.87 (0.76–0.99)	0.58 (0.51–0.66)	<0.001
Model 2	1 (ref.)	0.92 (0.80–1.06)	0.64 (0.56–0.72)	<0.001
Model 3	1 (ref.)	0.96 (0.83–1.10)	0.68 (0.60–0.79)	<0.001
Hypertriglyceridemia; n = 6611				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.84 (0.74–0.96)	0.87 (0.76–0.98)	0.067
Model 1	1 (ref.)	0.84 (0.74–0.96)	0.90 (0.79–1.02)	0.216
Model 2	1 (ref.)	0.86 (0.75–0.97)	0.92 (0.81–1.05)	0.427
Model 3	1 (ref.)	0.87 (0.76–0.99)	0.96 (0.84–1.09)	0.862
Reduced HDL-C; n = 6617				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.92 (0.81–1.04)	0.80 (0.70–0.90)	<0.001
Model 1	1 (ref.)	0.94 (0.82–1.06)	0.86 (0.75–0.97)	0.018
Model 2	1 (ref.)	0.97 (0.85–1.10)	0.90 (0.79–1.03)	0.121
Model 3	1 (ref.)	1.00 (0.88–1.14)	0.98 (0.86–1.12)	0.740
Elevated blood pressure; n = 6585				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.92 (0.69–1.24)	1.01 (0.75–1.36)	0.843
Model 1	1 (ref.)	1.00 (0.74–1.34)	1.17 (0.87–1.58)	0.259
Model 2	1 (ref.)	0.96 (0.71–1.29)	1.13 (0.83–1.53)	0.368
Model 3	1 (ref.)	0.96 (0.71–1.29)	1.12 (0.81–1.53)	0.411
Elevated fasting glucose; n = 6539				
Unadjusted model	1 (ref.)	0.79 (0.69–0.89)	0.84 (0.74–0.95)	0.047
Model 1	1 (ref.)	0.80 (0.70–0.91)	0.84 (0.74–0.95)	0.034
Model 2	1 (ref.)	0.80 (0.70–0.91)	0.83 (0.73–0.94)	0.024
Model 3	1 (ref.)	0.85 (0.74–0.96)	0.95 (0.83–1.08)	0.845

Model 1 was adjusted for: age (years), sex, geographic recruitment area and BMI (kg/m²). The abdominal obesity component of the metabolic syndrome was not adjusted by BMI.
 Model 2 was additionally adjusted for smoking status (never, former or current smoker), leisure time physical activity (MET-min/day) and education level (primary or illiterate, secondary and university).
 Model 3 was additionally adjusted for energy intake (kcal/day) and adherence to the Mediterranean diet (13-point score).
 Extremes of total energy intake were excluded.
 doi:10.1371/journal.pone.0057367.t004

had a 32% lower risk of developing MetS than those who never/ almost never consumed nuts, and the association appeared to be stronger among women [29]. In addition, 1-y results from a subsample of the first 1224 participants of the PREDIMED randomized trial showed that a Mediterranean diet supplemented with nuts decreased MetS prevalence, mainly by reversing abdominal obesity [30]. Now we include all the participants in the trial in this baseline cross-sectional assessment. In the present study we found no association between nut consumption and the hyperglycemia component of the MetS. An earlier report of the PREDIMED trial with 772 participants and a 3-month follow-up [31] showed that the MedDiet enriched with nuts was associated with improved fasting glucose concentrations. Another cross-sectional assessment in the first 3204 participants supported an inverse association between adherence to the MedDiet and metabolic risk factors (diabetes, obesity and hypertension) [32]. This is the reason why we controlled for overall adherence to the MedDiet using the 13-point score. However the effects of nut

consumption on insulin resistance and glycemic control are controversial, especially in individuals with MetS [33–36].

In our study subjects who consumed >3 servings of nuts/wk had a 22% lower prevalence of a diagnosis of diabetes than those consuming <1 serving/wk. As reviewed [16], prior epidemiological evidence on the effects of nuts on diabetes risk was inconclusive. Four large prospective studies have evaluated the association between the frequency of nut consumption and the risk of diabetes, the Nurses' Health Study [37], the Iowa Women's Health Study [38], the Shanghai Women's Health Study [39], all carried out in women, and the Physicians' Health Study, conducted in a cohort of men [40]. After adjustment for confounders, nut consumption was inversely associated with diabetes risk in two studies [37,39], while no association was found in the other two studies [38,40]. Several factors may influence the effect of nuts on the pathophysiological process of diabetes. Nuts are rich in unsaturated fatty acids, fiber, magnesium, and other antioxidant and phytochemical constituents with potential beneficial effects on insulin sensitivity and inflammation.

Nut Intake, Obesity and Cardiometabolic Risk

In fact, several clinical trials suggest that nuts can modulate oxidative stress [19], inflammation [20], endothelial function [17], and insulin resistance [16,41]. Recently, nut supplementation has been demonstrated to ameliorate glycemic control in patients with diabetes [42]. Still, reverse causation due to a reduced consumption of fat-rich nuts by diabetic patients on advice of their caregivers is an alternate explanation for the observed inverse association between nut consumption and prevalence of diabetes.

We found no association of nut consumption with clinical hypertension or high blood pressure as MetS component. Prior studies showed conflicting results. Only two prospective studies have evaluated the association between nut consumption and incident hypertension [40,43]. In a prospective cohort from the Physicians' Health Study I, Djoussé et al. [40] reported a lower incidence of hypertension in usual consumers of nuts compared to non consumers. However, this association was mainly observed among lean subjects (BMI <25 kg/m²) and not in overweight or obese individuals. These results must be taken with caution, however, because salt intake and changes in weight, two major factors that influence the risk of hypertension, were not accounted for in this study. The second study, which involved Spanish university graduates followed for a median of 4.3 years in the SUN cohort [43], found no association between nut consumption and incidence of hypertension after adjusting for several confounders, including exposure to salt and weight changes during follow-up. Also, as recently reviewed [17], few clinical trials have evaluated the effect of nut consumption on blood pressure. Most studies have found either a beneficial effect or no effect, but it must be noted that ambulatory blood pressure monitoring, the best standard for blood pressure measurements, was used in none of these studies. The lack of association between the frequency of nut consumption and hypertension in our study could be explained by the fact that more than 80% of study subjects had a diagnosis of clinical hypertension and more than 90% had high blood pressure as a MetS component.

We observed no association between nut consumption and triglycerides or HDL-C, the lipid components of MetS, or with the simultaneous occurrence of high triglycerides and low HDL-C (atherogenic dyslipidemia). The NHANES 1999-2004 study [28] found that consumers of nuts and peanuts had a 20% lower risk of low HDL-C, while the 3-mo report of the first 772 participants in the PREDIMED trial [31] showed reduced triglycerides and increased HDL-C with the nut-enriched MedDiet. However, a recent pooled analysis of clinical studies showed that nut consumption had no effect on HDL-C, although it reduced triglycerides when they were elevated at baseline [18]. This report also showed that nut intake induces a consistent, dose-related reduction of total cholesterol and LDL-C [18], which is counter to the lack of association between nut consumption and LDL-C in our study. However, this might be due to the high prevalence of obesity, a condition which appears to blunt the hypocholesterolemic effect of nuts [18,33].

The present study has some limitations. First, the cross-sectional design limits the potential to discern causative relationships. Second, the results cannot be extrapolated to the general population because the analysis was conducted in an older Mediterranean population at high cardiovascular risk. Third, we adjusted the regression models for physical activity, tobacco and adherence to the MedDiet in order to control for a wide array of confounding factors, including lifestyle factors and potential dietary confounders. However, we acknowledge that we cannot

discount residual confounding, namely that factors unaccounted for in the questionnaires that imply a healthier lifestyle could mediate the inverse association between nut consumption and cardiometabolic risk factors. Our study also has important strengths. Only two studies have analysed the association between nut consumption and MetS or atherogenic dyslipidemia. The present epidemiologic study is the first showing an association between the frequency of nut consumption and MetS in individuals at high cardiovascular risk. Another strength is the large size and wide geographical origin within Spain of the population studied.

In conclusion, in a Mediterranean population at high risk for CVD, the frequency of nut consumption was inversely associated with obesity, MetS, and diabetes prevalence after adjusting for potential confounding factors. Further research is needed to identify the mechanisms by which nuts improve cardiometabolic risk. It also remains to be explored whether residual confounding related to a healthier lifestyle of nut eaters might explain in part the benefits observed in this study.

Supporting Information

Table S1 Multivariable-adjusted odds ratios (95% confidence intervals) for the prevalence of metabolic risk factors by category of nut consumption.
(DOC)

Table S2 Multivariable-adjusted odds ratios (95% confidence intervals) for the risk of components of metabolic syndrome by category of nut consumption.
(DOC)

Acknowledgments

We thank all the participants of the PREDIMED study. The funding sources played no role in the experimental design, the collection, analysis or interpretation of data, the writing of the report or the decision to submit the paper for publication.

Other PREDIMED study investigators: University Rovira i Virgili, Reus: N Babio, RD., PhD; C Molina, RD.; J Fernández-Ballart, MD, PhD; A López-Díaz, RD.; Institut Català de la Salut, Reus: J Cabré, MD, PhD; JL Piñol, MD, PhD; R González RD.; University of Navarra, Pamplona: E Toledo, MD., PhD, MPH; Lipid Clinic, Service of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clinic, Barcelona: M Serra, RD.; A Pérez-Heras, RD. School of Pharmacy at the University of Barcelona, Barcelona: R Lamuela-Raventós, Bsc., PhD. Hospital Txangorritxu, Vitoria: I Salaverria, MD.; J Rekondo, M.D.; Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat: A Galera, R.D.; E de la Cruz, M.D.; University Institute for Research in Health Sciences, Palma de Mallorca: M Fiol, MD., PhD. University of Málaga, Málaga: J Warnberg, Bsc., PhD. San Pablo Health Center, Sevilla: J Lapetra, MD., PhD., M Ortega Calvo, MD.; Y Corchado, MD.; University of Valencia, Valencia: JV Sorli, PhD.; O Portoles, PhD.

Author Contributions

Coordinated subject recruitment at the outpatient clinics: ER MAM DC MF JW RE PR FA MAM LSM XP MIC JSS. Primary responsibility for final content: JSS ER. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: NIJ MB MGF ER MAM DC MF JW RE PR FA EV LSM XP MIC JB JSS. Conceived and designed the experiments: ER MAM DC MF JW RE PR FA MAM LSM XP MIC JSS. Performed the experiments: MB ER MAM DC MF JW RE PR FA MAM LSM XP MIC JB JSS. Analyzed the data: JSS MB NIJ. Wrote the paper: JSS ER NIJ.

References

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735–2752.
2. Grundy SM (2008) Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 629–636.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, et al. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120: 1640–1645.
4. Salas-Salvado J, Martínez-González MA, Bullo M, Ros E (2011) The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 Suppl 2: S32–48.
5. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, et al. (2011) The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 57: 1299–313.
6. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martínez JA (2011) Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 Suppl 2: B4–15.
7. Ros E, Tapnell LC, Sabate J (2012) Nuts and berries for heart health. *Curr Atheroscler Rep* 12: 397–406.
8. King JC, Blumberg J, Ingwersen L, Jenab M, Tucker KL (2008) Tree nuts and peanuts as components of a healthy diet. *J Nutr* 138: 1736S–1740S.
9. US Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Qualified health claims subject to enforcement discretion. Nuts and heart disease. Internet: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/qhc-sum.html#nuts> (accessed 21 august 2008).
10. Ros E, Mataix J (2006) Fatty acid composition of nuts implications for cardiovascular health. *Br J Nutr* 96 Suppl 2: S29–35.
11. Salas-Salvado J, Bullo M, Perez-Heras A, Ros E (2006) Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr* 96 Suppl 2: S46–51.
12. Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E (2006) Other relevant components of nuts: phytoestrogens, folate and minerals. *Br J Nutr* 96 Suppl 2: S36–44.
13. Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR Jr (2006) Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Nutr Rev* 64: S52–60.
14. Chen CY, Blumberg JB (2008) Phytochemical composition of nuts. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 Suppl 1: 329–332.
15. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M (2011) Nut consumption, weight gain and obesity: Epidemiological evidence. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 Suppl 1: S40–45.
16. Kendall CW, Josse AR, Esfahani A, Jenkins DJ (2010) Nuts, metabolic syndrome and diabetes. *Br J Nutr* 104: 465–473.
17. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Ros E, Bullo M, Salas-Salvado J (2011) Nuts, hypertension and endothelial function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 Suppl 1: S21–33.
18. Sabate J, Oda K, Ros E (2010) Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 170: 821–827.
19. Lopez-Uriarte P, Bullo M, Casas-Agustench P, Babio N, Salas-Salvado J (2009) Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev* 67: 497–508.
20. Casas-Agustench P, Bullo M, Salas-Salvado J (2010) Nuts, inflammation and insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr* 19: 124–130.
21. Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, et al. (2012) Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 41: 377–385.
22. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, et al. (2010) Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 103: 1808–1816.
23. Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA, et al. (2007) Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obesity (Silver Spring)* 15: 107–116.
24. Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martínez-González MA, Li TY, Sampson L, et al. (2009) Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 89: 1913–1919.
25. Casas-Agustench P, Bullo M, Ros E, Basora J, Salas-Salvado J, et al. (2011) Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 518–525.
26. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Bullo M, Ros E, Gomez-Flores A, et al. (2009) Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 28: 39–45.
27. Mattes KD, Dreher ML (2010) Nuts and healthy body weight maintenance mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr* 19: 137–141.
28. O'Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL (2011) Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999–2004. *J Am Coll Nutr* 30: 502–510.
29. Fernandez-Montero A, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Barrio-Lopez MT, de la Fuente-Arillaga C, et al. (2012) Nut consumption and incidence of metabolic syndrome after 6-year follow-up: The SUN (seguimiento universitario de navarra, university of navarra follow-up) cohort. *Public Health Nutrition*: 1–9.
30. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fito M, et al. (2008) Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 168: 2449–2458.
31. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, et al. (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 1–11.
32. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gomez-Gracia E, et al. (2008) Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 589–593.
33. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Bullo M, Ros E, Cabeza-Vila JJ, et al. (2011) Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 126–135.
34. Lopez-Uriarte P, Noguez R, Saez G, Bullo M, Román M, et al. (2010) Effect of nut consumption on oxidative stress and the endothelial function in metabolic syndrome. *Clin Nutr* 29: 373–380.
35. Wang X, Li Z, Liu Y, Lv X, Yang W (2012) Effects of pistachios on body weight in Chinese subjects with metabolic syndrome. *Nutr J* 11: 20.
36. Mulnuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. (2007) Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: A controlled feeding trial *The British Journal of Nutrition* 97: 1144–1153.
37. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, et al. (2002) Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 288: 2554–2560.
38. Parker ED, Harnack LJ, Folsom AR (2003) Nut consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 290: 38,9; author reply 39–40.
39. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy TA, et al. (2008) Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 87: 162–167.
40. Djousse L, Rudich T, Gaziano JM (2009) Nut consumption and risk of hypertension in US male physicians. *Clin Nutr* 28: 10–14.
41. Garcia-Lorda P, Megias-Rangil I, Salas-Salvado J (2009) Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 57 Suppl 1: S8–11.
42. Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, Srikanth K, Vidgen E, et al. (2011) Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care* 34: 1706–1711.
43. Martínez-Lapiscina EH, Pimenta AM, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, et al. (2010) Nut consumption and incidence of hypertension: the SUN prospective cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 359–365.

SUPPLEMENTARY FILE

Table S1. Multivariable-adjusted odds ratios (95% confidence intervals) for the prevalence of metabolic risk factors by category of nut consumption.

Obesity (BMI \geq 30kg/m²)			
	Odds ratio	95% CI	
Model unadjusted			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.76	0.68	0.86
>3 servings/week	0.57	0.51	0.63
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.78	0.70	0.88
>3 servings/week	0.58	0.52	0.65
Node	0.99	0.98	0.65
Age (years)	0.99	0.98	1.00
Sex (women)	1.58	1.43	1.73
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.80	0.72	0.90
>3 servings/week	0.61	0.54	0.68
Node	0.99	0.98	1.00
Age (years)	0.98	0.97	0.99
Sex (women)	1.20	1.06	1.36
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.68	0.58	0.80
Smoking status (former)	0.94	0.82	1.08
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.91	0.89	0.93
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.74	0.64	0.85
Level education (university)	0.66	0.54	0.80
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.80	0.71	0.90
>3 servings/week	0.61	0.54	0.68
Node	0.99	0.98	1.00
Age (years)	0.98	0.98	0.99
Sex (women)	1.22	1.08	1.39
Smoking status (never)			
Smoking status (current smoker)	0.67	0.57	0.79
Smoking status (former)	0.94	0.82	1.08
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.91	0.89	0.93
Level education (primary or illiterate)			
Level education (secondary)	0.74	0.64	0.85
Level education (university)	0.66	0.55	0.81
13-point Score	0.95	0.92	0.98
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	1.09	0.99	1.19

Diabetes			
	Odds ratio	95% CI	
Model unadjusted			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.86	0.77	0.96
>3 servings/week	0.81	0.73	0.91
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.85	0.76	0.96
>3 servings/week	0.78	0.69	0.87
Node	0.98	0.97	0.99
Age	1.03	1.02	1.03
Sex (women)	0.64	0.58	0.70
BMI (kg/m ²)	1.00	0.98	1.01
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.86	0.76	0.96
>3 servings/week	0.77	0.69	0.86
Node	0.97	0.96	0.99
Age	1.02	1.01	1.03
Sex (women)	0.53	0.47	0.60
BMI (kg/m ²)	0.99	0.98	1.00
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.59	0.50	0.69
Smoking status (former)	0.91	0.79	1.05
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.00	0.98	1.03
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.77	0.67	0.88
Level education (university)	0.65	0.54	0.79
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.91	0.81	1.02
>3 servings/week	0.87	0.78	0.99
Node	0.97	0.96	0.98
Age	1.02	1.01	1.02
Sex (women)	0.48	0.42	0.55
BMI (kg/m ²)	0.99	0.98	1.00
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.60	0.51	0.71
Smoking status (former)	0.91	0.79	1.04
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.01	0.99	1.03
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.78	0.68	0.90
Level education (university)	0.67	0.55	0.81
13-point Score	0.95	0.92	0.97
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.71	0.64	0.78

Hypertension			
	Odds ratio	95% CI	
Model unadjusted			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.86	0.74	1.00
>3 servings/week	0.89	0.77	1.03
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.93	0.80	1.08
>3 servings/week	1.02	0.88	1.19
Node	1.01	1.00	1.03
Age	1.03	1.02	1.04
Sex (women)	1.57	1.38	1.78
BMI (kg/m ²)	1.10	1.08	1.12
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.91	0.78	1.06
>3 servings/week	1.00	0.86	1.16
Node	1.01	1.00	1.03
Age	1.03	1.02	1.04
Sex (women)	1.35	1.15	1.59
BMI (kg/m ²)	1.10	1.08	1.12
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.62	0.51	0.76
Smoking status (former)	0.81	0.68	0.96
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.99	0.96	1.01
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	1.28	1.07	1.53
Level education (university)	1.35	1.06	1.72
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.91	0.78	1.07
>3 servings/week	1.01	0.87	1.19
Node	1.01	1.00	1.03
Age	1.03	1.02	1.04
Sex (women)	1.34	1.14	1.58
BMI (kg/m ²)	1.10	1.08	1.12
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.62	0.51	0.76
Smoking status (former)	0.80	0.68	0.96
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.99	0.96	1.01
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	1.29	1.08	1.54
Level education (university)	1.36	1.06	1.73
13-point Score	0.98	0.95	1.02
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.97	0.86	1.10

Atherogenic dyslipidemia			
	Odds ratio	95% CI	
Model unadjusted			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.81	0.68	0.96
>3 servings/week	0.74	0.62	0.88
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.84	0.71	1.00
>3 servings/week	0.81	0.68	0.96
Node	1.02	1.00	1.04
Age	1.00	0.99	1.01
BMI (kg/m ²)	1.08	1.06	1.10
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.85	0.71	1.01
>3 servings/week	0.84	0.70	0.99
Node	1.02	1.00	1.04
Age	1.00	0.99	1.01
BMI (kg/m ²)	1.08	1.06	1.10
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.03	0.83	1.29
Smoking status (former)	0.77	0.63	0.93
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.95	0.91	0.98
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.99	0.80	1.23
Level education (university)	1.25	0.94	1.65
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.88	0.74	1.05
>3 servings/week	0.89	0.74	1.07
Node	1.02	1.00	1.03
Age	1.00	0.99	1.01
BMI (kg/m ²)	1.08	1.06	1.10
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.05	0.84	1.31
Smoking status (former)	0.78	0.64	0.94
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.95	0.92	0.99
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	1.00	0.81	1.24
Level education (university)	1.27	0.96	1.68
13-point Score	0.94	0.90	0.98
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.90	0.78	1.03

Hypercholesterolemia			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.07	0.95	1.20
>3 servings/week	1.05	0.94	1.18
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.07	0.95	1.20
>3 servings/week	1.06	0.95	1.20
Node	0.98	0.97	0.99
Age	0.98	0.97	0.98
Sex (women)	1.44	1.30	1.59
BMI	0.99	0.98	1.00
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.07	0.95	1.20
>3 servings/week	1.06	0.94	1.20
Node	0.98	0.97	0.99
Age	0.98	0.97	0.99
Sex (women)	1.47	1.29	1.68
BMI (kg/m ²)	0.99	0.98	1.00
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.06	0.90	1.25
Smoking status (former)	0.99	0.86	1.14
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.01	0.99	1.04
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.97	0.85	1.12
Level education (university)	1.02	0.84	1.23
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.05	0.93	1.18
>3 servings/week	1.02	0.90	1.16
Node	0.98	0.97	1.00
Age	0.98	0.97	0.98
Sex (women)	1.63	1.42	1.87
BMI (kg/m ²)	0.98	0.97	1.00
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.02	0.86	1.21
Smoking status (former)	1.00	0.86	1.16
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.02	0.99	1.04
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.96	0.83	1.10
Level education (university)	1.01	0.83	1.23
13-point Score	1.02	0.99	1.05
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	1.07	0.97	1.19
Treatment with statins	0.42	0.38	0.46

Metabolic Syndrome²			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.79	0.69	0.89
>3 servings/week	0.63	0.56	0.72
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.81	0.72	0.93
>3 servings/week	0.65	0.58	0.74
Node	0.97	0.96	0.99
Age	1.01	1.00	1.02
Sex (women)	1.49	1.34	1.66
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.84	0.74	0.95
>3 servings/week	0.68	0.60	0.78
Node	0.98	0.96	0.99
Age	1.00	0.99	1.01
Sex (women)	1.31	1.14	1.50
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.97	0.81	1.15
Smoking status (former)	1.07	0.92	1.25
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.93	0.91	0.95
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.76	0.66	0.88
Level education (university)	0.69	0.57	0.84
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.87	0.76	0.99
>3 servings/week	0.74	0.65	0.85
Node	0.97	0.96	0.98
Age	1.00	0.99	1.01
Sex (women)	1.26	1.09	1.45
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.97	0.81	1.15
Smoking status (former)	1.07	0.92	1.25
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.93	0.91	0.96
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.76	0.66	0.88
Level education (university)	0.71	0.58	0.86
13-point Score	0.92	0.90	0.95
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.86	0.78	0.95

Abbreviations: LDL-C: low-density lipoproteins cholesterol; BMI: body mass index (kg/m^2).

¹Defined as serum triglycerides ≥ 150 mg/dL associated with HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women.

²Metabolic syndrome was not adjusted by BMI.

Multiple logistic regression was used to assess the association between frequency of nut intake and cardiovascular risk factors.

Multiple logistic regression taking into an account the median of each category of nut consumption was used to generate the P for linear trend.

Model 1 was adjusted for: age (years), sex, geographic recruitment area and BMI (kg/m^2).

Model 2 was additionally adjusted for smoking status (never, former or current smoker), leisure time physical activity ($\times 100$ MET-min/day) and level education (primary or illiterate, secondary and university).

Model 3 was additionally adjusted for energy intake ($\times 1000$ kcal/day) and adherence to the Mediterranean diet (13-point score). Hypercholesterolemia was additionally adjusted by statin treatment.

Extremes of total energy intake were excluded.

SUPPLEMENTARY FILE

Table S2. Multivariable-adjusted odds ratios (95% confidence intervals) for the risk of components of metabolic syndrome by category of nut consumption.

Abdominal obesity			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.84	0.73	0.96
>3 servings/week	0.58	0.51	0.65
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.87	0.76	0.99
>3 servings/week	0.58	0.51	0.66
Node	0.98	0.96	0.99
Age	1.03	1.02	1.04
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.92	0.80	1.06
>3 servings/week	0.64	0.56	0.72
Node	0.98	0.96	0.99
Age	1.02	1.01	1.03
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.46	0.40	0.54
Smoking status (former)	0.54	0.48	0.62
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.88	0.86	0.90
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.72	0.62	0.84
Level education (university)	0.66	0.54	0.81
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.96	0.83	1.10
>3 servings/week	0.68	0.60	0.79
Node	0.97	0.96	0.99
Age	1.02	1.01	1.03
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.47	0.40	0.55
Smoking status (former)	0.55	0.49	0.63
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.88	0.86	0.90
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.73	0.63	0.85
Level education (university)	0.68	0.55	0.83
13-point Score	0.93	0.90	0.96
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.88	0.79	0.98

Hypertriglyceridemia			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.84	0.74	0.96
>3 servings/week	0.87	0.76	0.98
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.84	0.74	0.96
>3 servings/week	0.90	0.79	1.02
Node	1.00	0.99	1.02
Age	0.99	0.98	1.00
Sex (women)	0.76	0.69	0.85
BMI (kg/m ²)	1.06	1.05	1.08
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.86	0.75	0.97
>3 servings/week	0.92	0.81	1.05
Node	1.00	0.99	1.02
Age	0.99	0.98	1.00
Sex (women)	0.80	0.69	0.92
BMI (kg/m ²)	1.06	1.05	1.08
Smoking status (never)	1 (ref)		
Smoking status (current smoker)	1.35	1.14	1.61
Smoking status (former)	1.10	0.94	1.28
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.96	0.93	0.98
Level education (primary or illiterate)	1 (ref)		
Level education (secondary)	0.98	0.84	1.13
Level education (university)	1.11	0.91	1.37
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.87	0.76	0.99
>3 servings/week	0.96	0.84	1.09
Node	1.00	0.99	1.01
Age	0.99	0.98	1.00
Sex (women)	0.79	0.68	0.91
BMI (kg/m ²)	1.06	1.04	1.07
Smoking status (never)	1 (ref)		
Smoking status (current smoker)	1.35	1.13	1.60
Smoking status (former)	1.10	0.94	1.28
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.96	0.94	0.98
Level education (primary or illiterate)	1 (ref)		
Level education (secondary)	0.98	0.84	1.14
Level education (university)	1.13	0.92	1.38
13-point Score	0.95	0.92	0.98
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.96	0.86	1.06

Reduced HDL-C			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.92	0.81	1.04
>3 servings/week	0.80	0.70	0.90
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.94	0.82	1.06
>3 servings/week	0.86	0.75	0.97
Node	1.03	1.01	1.04
Age	0.99	0.98	1.00
BMI (kg/m ²)	1.07	1.06	1.09
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.97	0.85	1.10
>3 servings/week	0.90	0.79	1.03
Node	1.03	1.01	1.04
Age	0.99	0.98	1.00
BMI (kg/m ²)	1.06	1.05	1.08
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.03	0.88	1.21
Smoking status (former)	0.76	0.67	0.87
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.93	0.91	0.95
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.87	0.75	1.02
Level education (university)	0.96	0.78	1.19
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.00	0.88	1.14
>3 servings/week	0.98	0.86	1.12
Node	1.02	1.00	1.04
Age	0.99	0.98	1.00
BMI (kg/m ²)	1.06	1.05	1.08
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	1.07	0.91	1.26
Smoking status (former)	0.79	0.69	0.90
Physical activity (x 100 MET-min/day)	0.93	0.91	0.96
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.89	0.76	1.04
Level education (university)	0.98	0.80	1.22
13-point Score	0.97	0.94	1.00
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.81	0.73	0.91

Elevated blood pressure			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.92	0.69	1.24
>3 servings/week	1.01	0.75	1.36
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	1.00	0.74	1.34
>3 servings/week	1.17	0.87	1.58
Node	1.05	1.02	1.08
Age	1.09	1.07	1.12
Sex (women)	0.94	0.73	1.21
BMI (kg/m ²)	1.17	1.13	1.21
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.96	0.71	1.29
>3 servings/week	1.13	0.83	1.53
Node	1.05	1.02	1.08
Age	1.09	1.07	1.12
Sex (women)	0.81	0.59	1.12
BMI (kg/m ²)	1.17	1.12	1.21
Smoking status (never)	1 (ref)		
Smoking status (current smoker)	0.59	0.41	0.85
Smoking status (former)	0.76	0.53	1.08
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.00	0.95	1.05
Level education (primary or illiterate)	1 (ref)		
Level education (secondary)	1.40	0.98	1.98
Level education (university)	1.89	1.11	3.23
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.96	0.71	1.29
>3 servings/week	1.12	0.81	1.53
Node	1.05	1.02	1.09
Age	1.09	1.07	1.12
Sex (women)	0.81	0.58	1.12
BMI (kg/m ²)	1.17	1.13	1.21
Smoking status (never)	1 (ref)		
Smoking status (current smoker)	0.59	0.41	0.85
Smoking status (former)	0.76	0.53	1.08
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.00	0.95	1.05
Level education (primary or illiterate)	1 (ref)		
Level education (secondary)	1.39	0.98	1.98
Level education (university)	1.88	1.10	3.21
13-point Score	1.03	0.96	1.11
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	1.03	0.96	1.11

Elevated fasting plasma glucose			
	Odds ratio	95% CI	
Unadjusted model			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.79	0.69	0.89
>3 servings/week	0.84	0.74	0.95
Model 1			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.80	0.70	0.91
>3 servings/week	0.84	0.74	0.95
Node	0.96	0.95	0.98
Age	1.02	1.01	1.03
Sex (women)	0.55	0.49	0.61
BMI (kg/m ²)	1.04	1.03	1.06
Model 2			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.80	0.70	0.91
>3 servings/week	0.83	0.73	0.94
Node	0.96	0.95	0.97
Age	1.02	1.01	1.03
Sex (women)	0.50	0.44	0.58
BMI (kg/m ²)	1.04	1.02	1.05
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.72	0.60	0.86
Smoking status (former)	1.06	0.90	1.24
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.02	0.99	1.04
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.77	0.66	0.89
Level education (university)	0.62	0.51	0.76
Model 3			
< 1 serving/week	1 (ref.)		
1-3 servings/week	0.85	0.74	0.96
>3 servings/week	0.95	0.83	1.08
Node	0.95	0.94	0.97
Age	1.02	1.00	1.02
Sex (women)	0.46	0.40	0.53
BMI (kg/m ²)	1.04	1.02	1.05
Smoking status (never)	1 (ref.)		
Smoking status (current smoker)	0.73	0.61	0.87
Smoking status (former)	1.05	0.90	1.23
Physical activity (x 100 MET-min/day)	1.02	1.00	1.05
Level education (primary or illiterate)	1 (ref.)		
Level education (secondary)	0.78	0.67	0.91
Level education (university)	0.64	0.52	0.78
13-point Score	0.95	0.92	0.98
Total energy intake (x 1000 Kcal/day)	0.71	0.64	0.79

Model 1 was adjusted for: age (years), sex, geographic recruitment area and BMI (kg/m^2). The abdominal obesity component of the metabolic syndrome was not adjusted by BMI.

Model 2 was additionally adjusted for smoking status (never, former or current smoker), leisure time physical activity ($\times 100$ MET-min/day) and level education (primary or illiterate, secondary and university).

Model 3 was additionally adjusted for energy intake ($\times 1000$ kcal/day) and adherence to the Mediterranean diet (13-point score).

Extremes of total energy intake were excluded.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Discusión

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

VIII. DISCUSIÓN GENERAL

Los análisis obtenidos en este trabajo han permitido aportar nuevos datos respecto a lo que ya está publicado por diferentes revistas científicas en relación a la asociación entre la alimentación y la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2; y, además, ha contribuido a ampliar el conocimiento sobre el efecto que tiene un patrón del tipo mediterráneo o alguno de sus componentes (alimento y/o nutriente) sobre la homeostasis de la glucosa y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

A continuación se discutirán las aportaciones directas de esta tesis separadas según si valoramos el efecto conjunto de la dieta como patrón alimentario o si tenemos en cuenta el efecto directo de algún micro o macronutrientes característico de este patrón alimentario sobre la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

Patrón alimentario tipo mediterráneo y diabetes mellitus tipo 2

Existen diferentes estudios epidemiológicos que han demostrado una asociación positiva entre la adherencia a un patrón alimentario tipo mediterráneo y la prevención o control de la diabetes tipo 2 (360-362,365,372) pero, no existía hasta el momento ningún estudio de intervención nutricional que hubiera analizado el efecto directo de una intervención con dieta mediterránea sobre el riesgo de desarrollar DM2. De esta manera, los resultados aportados por nuestro estudio que muestran que una intervención con dieta mediterránea reduce el riesgo de desarrollar DM2 en una población de elevado riesgo cardiovascular aportan mayor evidencia científica a los resultados observacionales publicados previamente por otros grupos.

Los resultados derivados de 5 grandes ensayos clínicos que analizaron el efecto de la modificación del estilo de vida sobre el riesgo de desarrollar DM2 en los sujetos con intolerancia a la glucosa observaron que la modificación de los hábitos alimentarios y el aumento del nivel de actividad física era capaz de reducir en un 50% el riesgo de desarrollar

DM2 (104-108). Esta reducción del riesgo se asoció a una pérdida de peso del orden del 5 al 7% al finalizar la intervención. Además, todos ellos se basaron en una dieta con restricción energética, baja en grasas y rica en hidratos carbono y, a la vez que se daban recomendaciones y pautas sobre la realización de actividad física de forma diaria. Así pues, es preciso tener en cuenta que nuestro estudio se ha realizado la intervención nutricional sin realizar ninguna restricción calórica ni promover la actividad física. Así bien, podemos decir que nuestro estudio se trata del primer ensayo clínico que ha observado un efecto beneficioso de la dieta mediterránea sin que ello se pueda explicar por la pérdida de peso, manifestándose de este modo, que el efecto protector de la dieta mediterránea sobre la prevención de DM2 recae directamente en el tipo de alimentación que ha seguido la población estudiada durante toda la intervención.

La dieta mediterránea, considerada un patrón alimentario saludable, se caracteriza por una ingesta elevada de frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos y aceite de oliva; un consumo moderado de pescado y alcohol, y una ingesta baja de carnes, dulces y alimentos procesados. Diferentes estudios epidemiológicos han observado que patrones alimentarios similares a la dieta mediterránea ricos en frutas y verduras, cereales enteros, legumbres, etc. se relacionan con un efecto beneficioso sobre la homeostasis de la glucosa y la prevención de la DM2 (346,360). Además, también se ha observado que la dieta mediterránea como tal, se parece mucho a las pautas alimentarias recomendadas en la prevención de enfermedades crónicas. Sin embargo, la mayoría de los estudios de intervención realizados hasta día de hoy se centran en analizar el efecto de alguno grupo de alimento en específico (legumbres, cereales integrales, frutos secos, café, verduras, etc.) y no en analizar en sí el efecto conjunto de diferentes grupos de alimentos sobre el metabolismo de la glucosa y el riesgo de desarrollar DM2. Posiblemente, el efecto protector de la dieta mediterránea recaiga en el efecto conjunto que ejercen cada uno de sus componentes sobre diferentes puntos clave del metabolismo de la glucosa. Un estudio publicado anteriormente de la cohorte PREDIMED observó una mejora de los niveles plasmáticos de glucemia en ayunas, una menor resistencia a la insulina y una reducción en los marcadores de inflamación circulantes tras 3 meses de intervención con dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos en comparación a los sujetos que seguían una dieta baja en grasa (342). Así pues, cabe destacar que uno de los aspectos más importantes de nuestro estudio es que los resultados obtenidos aportan por primera

vez evidencia científica del efecto que tiene la ingesta conjunta de diferentes grupos de alimentos saludables sobre el riesgo a desarrollar DM2.

Por otro lado, la incidencia de diabetes observada en nuestro estudio fue superior a la incidencia observada por diferentes estudios poblacionales tanto a nivel nacional como internacional. Esto puede ser debido a que nuestra población de estudio, al tratarse de una población de elevado riesgo cardiovascular, tenga más propensión a padecer DM2 y, en cambio, la población sana utilizada como población de estudio de otros estudios realizados tenga más dificultad para desarrollar la enfermedad.

Nutrientes, alimentos y diabetes mellitus tipo 2

Son muchos los estudios que analizan de forma independiente el efecto de un tipo de alimento o nutriente sobre el desarrollo de una patología (enfermedad cardiovascular, cáncer, hipertensión, etc.). En el caso de la diabetes, un proceso patológico irreversible, se ha observado que la ingesta de determinados alimentos y nutrientes, dentro de un marco de alimentación saludable, podrían ayudar a reducir el riesgo de DM2 o actuar en su prevención. Tanto los frutos secos como las verduras son grupos de alimentos que la población general identifica como saludables y los introducen en su alimentación habitual. Por ello, investigarlos más profundamente y analizar su relación con la DM2 y otras patologías sería de gran utilidad para confeccionar recomendaciones alimentarias de promoción de la salud.

La vitamina K, se ha relacionado tradicionalmente con procesos de coagulación, sin embargo, en los últimos años ha adquirido un papel relevante en el metabolismo óseo y la inflamación. Una de las funciones más importantes y no tan estudiada de la vitamina K es su función como cofactor en procesos de carboxilación. La funcionalidad de la osteocalcina, una molécula que participa en los procesos de mineralización de los huesos y que tienen un papel importante en el metabolismo de calcio, depende directamente de su estado de carboxilación. Recientemente esta molécula se ha relacionado con el metabolismo de la insulina y el metabolismo de la glucosa. Así pues, la acción de la vitamina K sobre la carboxilación de la osteocalcina se podría relacionar con la fisiopatología de la DM2.

Mientras que en modelos animales es la forma no carboxilada de la osteocalcina la que se asocia con una mejora de la sensibilidad a la insulina y una mejor tolerancia a la glucosa (373,374), en humanos ambas formas de la osteocalcina parecen mejorar el metabolismo de la glucosa (375,376). Sin embargo, los resultados de estudios de intervención son contradictorios, mientras unos muestran un efecto protector de la suplementación con vitamina K otros no observan efecto alguno (172,173).

Anteriormente a nuestros resultados, sólo existía un único estudio epidemiológico analizando la relación entre la ingesta de vitamina K y el riesgo de diabetes incidente. Beulens y colaboradores (377), realizaron un análisis en población sana de 20-70 años de edad del estudio EPIC-NL y observaron un 19% menor riesgo de desarrollar DM2 en los sujetos que se encontraban en el cuartil más alto de ingesta de vitamina K en comparación a los sujetos que se encontraban en el cuartil más bajo, siendo esta asociación no significativa. Un aspecto a destacar es que los nuevos casos diagnosticados de DM2 entre la población danesa fueron reportados por los mismos pacientes a diferencia de nuestro estudio donde, todos los nuevos diabéticos se identificaban siempre con dos pruebas analíticas confirmatorias. Por otro lado, el hecho que nuestro estudio incluya sujetos con una ingesta elevada de verduras desde el inicio, hace pensar que este efecto protector observado por parte de la vitamina K sobre la prevención de la DM2 sea aún más acentuado en población que presenten una menor ingesta basal de verduras, y en consecuencia, una ingesta más baja de vitamina K. De esta manera, se podría contemplar introducir consejos relacionados con la ingesta elevada de vitamina K a partir de verduras de hoja verde en las recomendaciones nutricionales para la población general en relación a la prevención de DM2. Con todo ello destacar que nuestro estudio longitudinal realizado en población no diabética en relación a la ingesta de vitamina K y la DM2 es el primer estudio prospectivo que observa un efecto protector de la ingesta de vitamina K sobre el riesgo a desarrollar DM2, siendo así los primeros resultados científicos que aportan evidencia científica de la asociación existente entre la ingesta de vitamina K y la DM2.

En relación a los frutos secos, si bien existe suficiente evidencia científica para considerarlos un componente clave en la prevención de la enfermedad cardiovascular (328,378), no existe suficiente evidencia que nos permita relacionar su consumo con factores de riesgo cardiovascular conocidos que expliquen su papel protector cardiovascular.

El estudio transversal realizado con toda la población del estudio PREDIMED nos ha permitido explorar el efecto de la frecuencia de consumo de frutos secos sobre diferentes factores de riesgo cardiometabólicos. No se observó ninguna asociación entre la ingesta de frutos secos y los niveles de tensión arterial; glucemia en ayunas; o la prevalencia de dislipemia aterógena. Sin embargo, si se observaron asociaciones significativas con otros factores de riesgo como la obesidad, la DM2 y el síndrome metabólico.

Nuestros resultados relacionados con el IMC y la obesidad abdominal refuerzan la evidencia científica de los resultados publicados tanto en estudios transversales como epidemiológicos en relación a la asociación inversa entre la frecuencia de ingesta de frutos secos y el riesgo de obesidad o IMC elevado (336). Observamos que consumir igual o más de 3 raciones de 28 gramos de frutos secos se asocia a un menor IMC y a un menor perímetro de la cintura. Además estos resultados también concuerdan con los resultados obtenidos en diferentes estudios que realizan suplementación con frutos secos a medio y corto plazo donde, a diferencia de lo que cabía esperar después de una elevada ingesta calórica, no se observaba un aumento de peso (328). La mayoría de estudios justifican que este efecto sobre el peso es debido al efecto saciente que ejerce la ingesta de frutos secos en estos sujetos haciendo que dejen de comer otros alimentos.

A día de hoy, hay pocos estudios que hayan analizado la relación entre la ingesta de frutos secos y el síndrome metabólico. Podríamos decir que nuestro estudio es el primer análisis realizado en población de edad avanzada y, además, con un patrón alimentario del tipo mediterráneo. Pero aún siendo una población diferente a las poblaciones analizadas en los distintos estudios ya publicados, los resultados también muestran un efecto protector frente al síndrome metabólico. En el estudio NHANES 1999–2004, realizado en población a partir de 19 años de edad se observó un menor riesgo de SM en los consumidores de frutos secos respecto a los no consumidores ($21.2\% \pm 2.1\%$ vs $26.6\% \pm 0.7\%$, $p < 0.05$) (379). Por otro lado, en el estudio SUN que incluyó población universitaria, se observó que los sujetos que presentaban una ingesta de más de 6 raciones de frutos secos a la semana presentaban un 32% menor riesgo de desarrollar síndrome metabólico sobretodo en mujeres (380). En nuestro caso, los sujetos que se situaban en la categoría de ingesta de frutos secos más elevada presentaban un 26% menor riesgo de síndrome metabólico en comparación a los sujetos con ingestas inferiores.

Por otro lado, nuestros resultados relacionados con la asociación entre la ingesta de frutos secos y la DM2 ayudan a esclarecer los resultados controvertidos existentes a día de hoy en relación a esta asociación, ya que las evidencias epidemiológicas resultantes de diferentes estudios prospectivos muestran que la ingesta de frutos secos se puede asociar a efectos beneficiosos sobre la DM2 (227,331) o pueden no mostrar ningún efecto protector (332,333). Los resultados obtenidos en nuestro análisis transversal mostraron que los sujetos que consumían 3 o más raciones de frutos secos a la semana presentaban una menor prevalencia de DM2 (13%) en comparación a los sujetos que ingerían menos de una ración de frutos secos a la semana. Cabe destacar que la población estudiada en nuestros análisis es una población de elevado riesgo cardiovascular, y aún así, los resultados obtenidos siguen la misma tendencia que observaron Jiang y col. en el estudio de más de 83000 mujeres sanas seguidas durante 16 años (331). Este estudio, mostró que la ingesta de más de 5 raciones de 28 gr de frutos secos a la semana se asociaba a una reducción del riesgo de DM2 de un 27% aún ajustando por diferentes variables confusoras o estratificando a los sujetos según diferentes factores de riesgo asociados a la DM2 en comparación a no ingerir nunca o casi nunca ninguna ración de frutos secos. Así pues, podríamos decir que nuestro análisis amplía la evidencia científica de los estudios existente que analizan la asociación entre la ingesta de frutos secos y la DM2 en población sana, pero pudiendo extrapolar los resultados a una población de elevado riesgo cardiovascular.

En cuanto al perfil lipídico, existe una evidencia científica consistente, extraída de diferentes estudios con sujetos sanos o hipercolesterolémicos, en los que se demuestra que el consumo regular de frutos secos tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico (337). Sobre todo se ha observado un efecto sobre la reducción de los niveles de colesterol LDL y de los niveles de colesterol total. Sin embargo, aunque resultados anteriores publicados en el mismo estudio PREDIMED mostraron una reducción de los niveles de triglicéridos y un aumento en los niveles de colesterol HDL tras una intervención de dieta mediterránea de 3 meses, en este caso no hemos observado ninguna asociación entre la ingesta de frutos secos y los niveles plasmáticos de colesterol HDL o de triglicéridos (342). De la misma manera, los resultados de un reciente meta-análisis de ensayos clínicos que analiza el efecto de la ingesta de frutos secos sobre los niveles de lípidos en sangre, tampoco han observado que un mayor consumo de frutos secos reduzca los niveles plasmáticos de colesterol HDL (337). Posiblemente, el hecho de que la población analizada presentara un IMC>30 llegue a enmascarar el efecto hipolipemiante que se ha asociado al consumo de frutos secos.

Con todo ello, estos resultados aportan una evidencia más a la literatura en relación al efecto de la ingesta de frutos secos sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular y nos ofrece una visión más amplia de los posibles efectos beneficiosos que tendría el incluir en nuestra alimentación habitual pequeñas cantidades de frutos secos y que, a largo plazo, nos podrían proteger del desarrollo de diferentes alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico.

Limitaciones y fortalezas

Existen diferentes limitaciones en los estudios presentados en esta tesis. En primer lugar, una de las principales limitaciones es la población estudiada. Se trata de una población de edad avanzada de elevado riesgo cardiovascular en la que, probablemente, sea más fácil observar cambios en los parámetros metabólicos que ya están alterados que observarlos en población sana. Esto hace que no se puedan extrapolar los resultados obtenidos a la población general de forma directa. Se necesitarían realizar estudios en otras poblaciones que no presentaran factores de riesgo cardiovascular asociados para comparar los resultados actuales con los nuevos resultados obtenidos.

Segundo, al ser población mediterránea los sujetos presentaban una puntuación basal de adherencia a la dieta mediterránea (basada en el score de 14 puntos de adherencia a la dieta mediterránea) muy elevada en los tres grupos de intervención (superior a los 8 puntos). Este aspecto ha limitado así el efecto de las intervenciones para conseguir aumentar la adscripción a la dieta mediterránea. Sin embargo, en los estudios presentados en esta tesis que analizan la asociación entre la ingesta de frutos secos y de vitamina K con la DM2, el hecho que la población estudiada presente ya de inicio una elevada adscripción a la dieta mediterránea, puede que haya atenuado el efecto final esperando ya que, cabría esperar que el efecto beneficioso resultante de la ingesta de frutos secos y vitamina k sobre la salud pudiera llegar a ser aún mayor en otras poblaciones. La posibilidad de realizar estudios similares en población no mediterránea nos mostraría los efectos sin esta limitación preexistente.

La tercera limitación sería que, aún intentando realizar la prueba de tolerancia a la glucosa en todos los participantes no diabéticos del nodo de Reus-Tarragona, algunos participantes no aceptaron realizarse nuevamente la prueba. Este hecho hizo que no se pudieran obtener la segunda prueba confirmatoria y, en consecuencia, obtener posiblemente unas cifras de incidencia de DM2 inferiores a las reales.

La cuarta limitación sería el diseño de estudio transversal realizado en dos de los análisis realizados y el tamaño reducido de la muestra utilizada en el análisis longitudinal.

Por otro lado, cabe destacar las fortalezas de nuestros estudios. Todos los nodos del estudio PREDIMED han basado el diagnóstico de los nuevos casos de DM2 en los criterios de la ADA. Tras unos resultados analíticos de glucosa plasmática en ayunas alterados, se debía conseguir una segunda prueba alterada y consecutiva que sirviera para confirmar el nuevo caso de DM2. Además, destacar que el nodo Reus-Tarragona es el único nodo que ha realizado la prueba de tolerancia oral a la glucosa de forma generalizada como parte del protocolo de estudio ofreciendo, posiblemente, una mayor sensibilidad y especificada en el momento de identificar a los nuevos casos de DM2. Además, siempre se realizaba una segunda valoración confirmatoria durante el seguimiento.

Por último, el análisis centrado en la ingesta de frutos secos y su asociación con diferentes factores de riesgo cardiometabólicos ha presentado un tamaño muestral suficientemente grande para realizar los análisis y, además, ha incluido poblaciones de orígenes geográficos distintos dentro del ámbito español.

Prespectivas de futuro

Con los resultados obtenidos en esta tesis a partir de las diferentes publicaciones derivadas todas ellas del estudio PREDIMED, nos podríamos plantear diferentes propuestas de futuro que nos ayudarían a completar el conocimiento existente a día de hoy en relación al efecto de la adscripción a un patrón alimentario del tipo mediterráneo sobre el riesgo de desarrollar DM2 y sobre otros factores de riesgo asociados a esta patología. Además, podríamos contemplar el estudio de diferentes aspectos mecanicísticos que nos permitirían avanzar en el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales algunos de los

componentes claves de esta dieta mediterránea podrían explicar esta protección frente a la diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a estudios epidemiológicos, sería de gran interés analizar los datos de diferentes cohortes mediterráneas para poder caracterizar el patrón alimentario mediterráneo que mejor se asocia de forma inversa a los niveles de glucosa, la resistencia a la insulina, al riesgo de DM2 y otros factores de riesgo asociados. A la vez, también sería oportuno realizar estos análisis en otras cohortes no mediterráneas analizando su patrón alimentario y poder analizar si existe asociación entre este patrón alimentario y/o alguno de sus componentes con las alteraciones relacionada con el metabolismo de la glucosa. En relación a los frutos secos, sería importante poder evaluar la asociación entre la frecuencia de consumo de frutos secos y el riesgo de diabetes incidente, síndrome metabólico y diferentes factores clásicos (dislipidemia, hipertensión, obesidad, etc.) ó emergentes de riesgo cardiovascular (parámetros inflamatorios, función endotelial, etc.) en diferentes cohortes durante un periodo largo de seguimiento pudiendo así ampliar los resultados existentes. Además, y en relación a la vitamina K, se podrían realizar similares asociaciones teniendo en cuenta diferentes niveles de ingesta de vitamina K.

A nivel de ensayos clínicos se podrían seguir diferentes líneas de investigación:

a) En primer lugar se deberían realizar estudios de intervención a largo plazo similares al estudio PREDIMED, basados en una intervención con dieta mediterránea y sin recomendaciones de actividad física ni reducción calórica en comparación a una dieta baja en grasa en diferentes poblaciones (adultos sanos, jóvenes sanos, población prediabéticos, población obesa, etc.). El objetivo principal sería poder valorar el efecto de la dieta mediterránea sobre diferentes parámetros metabólicos en poblaciones con estados fisiopatológicos distintos de base. De esta manera podríamos ampliar la evidencia científica sobre el efecto de un patrón mediterráneo sobre la salud y, a la vez, se podrían corroborar nuestros resultados obtenidos en población adulta de elevado riesgo cardiovascular y extrapolarlos a otras poblaciones.

Además, sería importante realizar estos estudios en diferentes zonas geográficas donde el patrón alimentario basal sea diferente ya que esto influiría directamente en la dificultad del

cumplimiento de las recomendaciones para seguir una dieta mediterránea. De esta forma podríamos diferenciar el efecto real de la dieta mediterránea sobre el control o la reducción del riesgo de DM2, tanto en las poblaciones que cambian radicalmente sus hábitos alimentarios como en aquellas poblaciones que ya presentaban una alimentación similar a la dieta mediterránea desde el inicio y que no han realizado un cambio tan brusco en su alimentación, ya que el efecto beneficioso observado podría ser totalmente distinto.

Además, y debido a que el riesgo de presentar diabetes o ciertos factores de riesgo cardiovascular varía en función del background genético, también sería interesante poder realizar estos ensayos clínicos en diferentes poblaciones para poder evaluar si el efecto de la dieta mediterránea sobre la diabetes depende de variantes genéticas.

b) En segundo lugar, y debido a que las complicaciones de la DM2 afectan a más del 20% de la población diabética y se han asociado con un mayor riesgo de morbi-mortalidad, se deberían llevar a cabo estudios que se centraran en valorar el efecto directo del patrón saludable y/o patrón mediterráneo sobre las distintas complicaciones de la DM2 conocidas: retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, pie diabéticos, etc. De esta manera podríamos aportar más evidencia científica sobre los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea en población diabética y prevenir la aparición de estas complicaciones en la población afectada.

c) En tercer lugar, sería necesario esclarecer mucho mejor los mecanismos a través de los cuales la dieta mediterránea y sus componentes se asocian con un mejor control del metabolismo de la glucosa; una reducción del riesgo de DM2, del síndrome metabólico y diferentes factores de riesgo cardiovascular. Los artículos presentados en esta tesis mostraron que la dieta mediterránea ejerce efectos beneficiosos sobre diferentes procesos y situaciones metabólicas pero no han podido explicar el mecanismo a partir del cual actúa la dieta. Probablemente, conocer exactamente los mecanismos implicados ayudaría a explicar los resultados obtenidos en nuestros estudios. Así por ejemplo, debido a que la dieta mediterránea está formada por diferentes elementos (antioxidantes, fitoquímicos, nutrientes, etc.) que se han asociado con efectos beneficiosos sobre la salud, sería necesario poder analizar mejor el mecanismo o mecanismos a través del cual o cuáles cada uno de estos elementos se asocian con una mejora de los diferentes procesos metabólicos (resistencia o sensibilidad a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia,

hipertensión, etc.) y, a la vez, intentar evaluar si existe un mecanismo común entre todos ellos.

d) En cuarto lugar, y en relación a la ingesta de vitamina K, sería de gran interés poder analizar a largo plazo no sólo la ingesta de vitamina K dentro un marco de dieta mediterránea, sino también las concentraciones circulantes de ésta vitamina. De esta manera se podría estimar mejor el efecto que tiene los niveles plasmáticos o tisulares de vitamina K sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, eliminando el efecto de posibles procesos de malabsorción intestinal o las interacciones existentes de esta vitamina con otros alimentos o nutrientes que afectarían a la cantidad real disponible de vitamina K. No sólo se analizaría la asociación entre los diferentes niveles de vitamina K y el riesgo de DM2 sino que se podrían analizar los efectos sobre la homeostasis de la glucosa y los niveles de insulina tanto en población diabética como no diabética.

Por último, y debido a la importancia que se le está dando al campo de la genética y a la interacción gen-dieta, sería muy atractivo poder estudiar si la dieta mediterránea presenta un efecto regulador de la expresión génica y en consecuencia, ejercer un efecto importante sobre la salud y los factores de riesgo cardiovascular. A día de hoy, se han hallado diferentes variantes genéticas que se han asociado con una mayor resistencia a la insulina o un mayor riesgo a desarrollar diabetes. Por este motivo, es importante poder identificar si existe asociación entre diferentes locis genéticos y alteraciones en la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, absorción de la glucosa (a nivel de transportadores) y otras factores de riesgo asociados a la DM2; y, a la vez, estudiar si un patrón alimentario mediterráneo en comparación a una dieta baja en grasa actúa como modulador entre estas variantes genéticas y posibles alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la situación de prediabetes y el propio riesgo a desarrollar DM2. Así pues poder identificar la existencia de un ligando entre la dieta y la genética dentro de un patrón mediterráneo saludable nos podría dar orientaciones y herramientas para la prevención y tratamiento de la diabetes y ayudar a reducir el desarrollo de los diferentes factores de riesgo asociados.

En conclusión, este trabajo nos amplía los conocimientos relacionados con los efectos beneficiosos sobre la salud que ofrece seguir un patrón alimentario saludable. En específico hemos demostrado que una alimentación tipo mediterránea reduce el riesgo de diabetes en población de elevado riesgo cardiovascular. Además, hemos podido demostrar que la ingesta de alimentos claves de la dieta mediterránea, como los frutos secos o vegetales ricos en vitamina K, se asocia inversamente con diferentes factores de riesgo asociados a la diabetes mellitus tipo 2 y/o a la enfermedad cardiovascular.

C onclusiones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

IX. CONCLUSIONES

Estudiar el efecto de una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en comparación a una dieta baja en grasa en una población adulta con elevado riesgo cardiovascular.

En comparación con una dieta baja en grasas, un patrón dietético tipo mediterráneo sin restricción calórica reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en una población mediterránea de elevado riesgo cardiovascular.

Estudiar la relación entre la ingesta de determinados nutrientes (vitamina K) y/o grupos de alimentos (frutos secos) relacionados con la dieta mediterránea y la prevalencia o incidencia de diabetes tipo 2, síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular.

La ingesta elevada de vitamina K, dentro de un patrón alimentario saludable, se asocia con un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en una población de elevado riesgo cardiovascular.

La ingesta de más de 3 raciones a la semana de frutos secos se asocia de forma inversa con la obesidad general, la obesidad central, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. Sin embargo, no se ha observado una asociación inversa y significativa con la hipertensión, la dislipemia o los niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Bibliografía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

X. BIBLIOGRAFÍA

- (1) OMS | Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>.
- (2) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
- (3) Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(6):373-394.
- (4) Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bullo M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 2:B32-48.
- (5) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-1197.
- (6) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-1057.
- (7) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980;646:1-80.
- (8) International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327-1334.
- (9) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-9.
- (10) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- (11) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
- (12) Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care* 2012;35(5):943-944.

(13) IDF Diabetes Atlas Update 2012 | International Diabetes Federation. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.

(14) Rosado Martin J, Martinez Lopez MA, Mantilla Morato T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jimenez R, et al. Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain). The Madrid Cardiovascular Risk study. *Gac Sanit* 2012;26(3):243-250.

(15) Giralt Muina P, Gutierrez Avila G, Ballester Herrera MJ, Botella Romero F, Angulo Donado JJ, Grupo de Epidemiologia de Diabetes de Castilla-La Mancha (GEDCAM). Prevalence of known diabetes mellitus and unknown diabetes in adults from Castilla-La Mancha, Spain. *Med Clin (Barc)* 2011;137(11):484-490.

(16) Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2006;23(2):148-155.

(17) Botas P, Delgado E, Castano G, Diaz de Grenu C, Prieto J, Diaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med* 2003;20(11):904-908.

(18) Bayo J, Sola C, Garcia F, Latorre PM, Vazquez JA. Prevalence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Lejona (Vizcaya, Spain). *Med Clin (Barc)* 1993;101(16):609-612.

(19) Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43(1):33-40.

(20) de Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Perez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P, et al. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med* 2001;18(3):235-241.

(21) Franch Nadal J, Alvarez Torices JC, Alvarez Guisasola F, Diego Dominguez F, Hernandez Mejia R, Cueto Espinar A. Epidemiology of diabetes mellitus in the province of Leon. *Med Clin (Barc)* 1992;98(16):607-611.

(22) Masia R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, et al. Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(3):261-264.

- (23) Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc)* 2005;124(16):606-612.
- (24) Muniz J, Hervada J, Juane R, Lopez-Rodriguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;30(2):137-142.
- (25) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55(1):88-93.
- (26) Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20(4):534-536.
- (27) Valdes S, Rojo-Martinez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2007;129(9):352-355.
- (28) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Sistema de Información Sanitaria: Portal Estadístico del SNS - Encuesta Europea de Salud en España 2009.
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/resultados.htm>.
- (29) Basterra-Gortari FJ, Martinez-Gonzalez MA. Comparison of the prevalence of diabetes mellitus among different areas from Spain. *Med Clin (Barc)* 2007;129(18):716-719.
- (30) Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999;22(5):773-778.
- (31) Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53(7):1782-1789.
- (32) Carstensen B, Kristensen JK, Ottosen P, Borch-Johnsen K, Steering Group of the National Diabetes Register. The Danish National Diabetes Register: trends in incidence, prevalence and mortality. *Diabetologia* 2008;51(12):2187-2196.
- (33) Vilbergsson S, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Hreidarsson AB, Sigfusson N. Prevalence and incidence of NIDDM in Iceland: evidence for stable incidence among males and females 1967-1991--the Reykjavik Study. *Diabet Med* 1997;14(6):491-498.

(34) Carstensen B, Borch-Johnsen K. Register-based studies of diabetes. *Scand J Public Health* 2011;39(7 Suppl):175-179.

(35) Goday, A; Delgado, E; Diaz Cadorniga, F; Pablos, P de; Vazquez, JA; Soto, E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr* 2002;49(4):113-26.

(36) Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(6):657-670.

(37) Vazquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. 10-Year Prospective Study on the Incidence and Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Clin (Barc)* 2000;115(14):534-539.

(38) Mata-Cases M, Fernandez-Bertolin E, Cos-Claramunt X, Garcia-Duran M, Mateu-Gelabert T, Pareja-Rossell C, et al. Incidence of type 2 diabetes and its diagnosis process in the decade 1991-2000 in a primary health care centre. *Gac Sanit* 2006;20(2):124-131.

(39) Valdes S, Botas P, Delgado E, Alvarez F, Cadorniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30(9):2258-2263.

(40) Soriguer F, Rojo-Martinez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38(2):126-133.

(41) Martín Martínez MA, Carmona Alférez R, Prado Galbarro FJ, Sarría Santamera A. Incidence and prevalence of diabetes in an adult population of Madrid (Spain): a study using computerized medical records in primary care. *Gac Sanit*. 2012. pii: S0213-9111(12)00269-5.

(42) Costa, Bernardo; Hernández, José María; Basora, Teresa; Piñol, José Luis. Incidencia de diabetes mellitus en la población española de mayor riesgo *Med Clin* 2001(12);116:476-7.

(43) Barroso I. Genetics of Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22(5):517-535.

(44) Grant RW, Meigs JB, Florez JC, Park ER, Green RC, Waxler JL, et al. Design of a randomized trial of diabetes genetic risk testing to motivate behavior change: the Genetic Counseling/lifestyle Change (GC/LC) Study for Diabetes Prevention. *Clin Trials* 2011; 8(5):609-615.

(45) Hivert MF, Jablonski KA, Perreault L, Saxena R, McAteer JB, Franks PW, et al. Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes Loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2011;60(4):1340-1348.

- (46) Holmkvist J, Almgren P, Lyssenko V, Lindgren CM, Eriksson KF, Isomaa B, et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes and future risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57(6):1738-1744.
- (47) Luotola K, Pietila A, Zeller T, Moilanen L, Kahonen M, Nieminen MS, et al. Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes. *J Intern Med* 2011;269(3):322-332.
- (48) Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007;117(8):2155-2163.
- (49) Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spiegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* 2009;41(1):82-88.
- (50) Niu W, Qi Y, Wu Z, Liu Y, Zhu D, Jin W. A meta-analysis of receptor for advanced glycation end products gene: four well-evaluated polymorphisms with diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358(1):9-17.
- (51) Ntzani EE, Kavvoura FK. Genetic risk factors for type 2 diabetes: insights from the emerging genomic evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10(2):147-155.
- (52) Park M, Kwak SH, Kim KJ, Go MJ, Lee H, Kim K, et al. Identification of a genetic locus on chromosome 4q34-35 for type 2 diabetes with overweight. *Exp Mol Med* 2013;45(2):e7.
- (53) Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316(5829):1341-1345.
- (54) Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, Le Marchand L, Wilkens LR, Maskarinec G, et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS Genet* 2010;6(8):10.1371/journal.pgen.1001078.
- (55) Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445(7130):881-885.
- (56) Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007;316(5829):1336-1341.

(57) Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40(5):638-645.

(58) Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet* 2012;90(3):410-425.

(59) Cauchi S, Ezzidi I, El Achhab Y, Mtiraoui N, Chaieb L, Salah D, et al. European genetic variants associated with type 2 diabetes in North African Arabs. *Diabetes Metab* 2012;38(4):316-323.

(60) Risch N, Merikangas K. The Future of Genetic Studies of Complex Human Diseases. *Science* 1996;273(5281):1516-1517.

(61) Uusitupa MI, Stancakova A, Peltonen M, Eriksson JG, Lindstrom J, Aunola S, et al. Impact of positive family history and genetic risk variants on the incidence of diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2011;34(2):418-423.

(62) Chang MH, Valdez R, Ned RM, Liu T, Yang Q, Yesupriya A, et al. Influence of familial risk on diabetes risk-reducing behaviors among U.S. adults without diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(11):2393-2399.

(63) Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *Am J Prev Med* 2003;24(2):152-159.

(64) Hariri S, Yoon PW, Qureshi N, Valdez R, Scheuner MT, Khoury MJ. Family history of type 2 diabetes: a population-based screening tool for prevention? *Genet Med* 2006;8(2):102-108.

(65) van 't Riet E, Dekker JM, Sun Q, Nijpels G, Hu FB, van Dam RM. Role of adiposity and lifestyle in the relationship between family history of diabetes and 20-year incidence of type 2 diabetes in U.S. women. *Diabetes Care* 2010;33(4):763-767.

(66) Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19(8):827-830.

(67) Grill V, Persson G, Carlsson S, Norman A, Alvarsson M, Ostensson CG, et al. Family history of diabetes in middle-aged Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetic subjects. *Diabetologia* 1999;42(1):15-23.

- (68) Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49(12):2201-2207.
- (69) Lee SC, Ko GT, Li JK, Chow CC, Yeung VT, Critchley JA, et al. Factors predicting the age when type 2 diabetes is diagnosed in Hong Kong Chinese subjects. *Diabetes Care* 2001;24(4):646-649.
- (70) Molyneaux L, Constantino M, Yue D. Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(3):187-194.
- (71) Jeong SU, Kang DG, Lee DH, Lee KW, Lim DM, Kim BJ, et al. Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes Patients according to Family History of Diabetes. *Korean Diabetes J* 2010;34(4):222-228.
- (72) Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes Care* 2007;30(12):3040-3045.
- (73) Consortium TI. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013;56(1):60-9.
- (74) Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41(2):86-97.
- (75) Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2003;17(1):39-58.
- (76) Lee JW, Brancati FL, Yeh HC. Trends in the prevalence of type 2 diabetes in Asians versus whites: results from the United States National Health Interview Survey, 1997-2008. *Diabetes Care* 2011;34(2):353-357.
- (77) Brancati FL, Whelton PK, Kuller LH, Klag MJ. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status. A population-based study. *Ann Epidemiol* 1996;6(1):67-73.
- (78) Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2000;283(17):2253-2259.
- (79) WHO | 10 facts about diabetes. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index3.html>.

(80) Cheung NW, Helmkink D. Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2006;20(1):21-25.

(81) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-1779.

(82) Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-214.e4.

(83) Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):165-169.

(84) Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2004;56(1):41-51.

(85) Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(4):347-363.

(86) Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012;33(6):981-1030.

(87) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-79.

(88) Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286(10):1195-1200.

(89) Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006;12(1):62-66.

(90) Janghorbani M, Momeni F, Dehghani M. Hip circumference, height and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13(12):1172-1181.

(91) Radzeviciene L, Ostrauskas R. Body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, waist-height ratio and risk for type 2 diabetes in women: A case-control study. *Public Health* 2013;127(3):241-6.

- (92) WHO | Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/index.html.
- (93) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88-2458-9-88.
- (94) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, et al. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012;176(11):959-969.
- (95) Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34(10):1055-1058.
- (96) Huerta JM, Tormo MJ, Chirlaque MD, Gavrila D, Amiano P, Arriola L, et al. Risk of type 2 diabetes according to traditional and emerging anthropometric indices in Spain, a Mediterranean country with high prevalence of obesity: results from a large-scale prospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2013;13:7-6823-13-7.
- (97) Guasch-Ferre M, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Estruch R, Covas MI, et al. Waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors in elderly individuals at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7(8):e43275.
- (98) Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes--a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(2):85-94.
- (99) Aucott LS. Influences of weight loss on long-term diabetes outcomes. *Proc Nutr Soc* 2008;67(1):54-59.
- (100) Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481-486.
- (101) Lloret-Linares C, Greenfield JR, Czernichow S. Effect of weight-reducing agents on glycaemic parameters and progression to Type 2 diabetes: a review. *Diabet Med* 2008;25(10):1142-1150.
- (102) Will JC, Williamson DF, Ford ES, Calle EE, Thun MJ. Intentional weight loss and 13-year diabetes incidence in overweight adults. *Am J Public Health* 2002;92(8):1245-1248.

(103) Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(8):1266-1272.

(104) Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34(12):891-898.

(105) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. 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.

(106) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. 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.

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

(108) Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49(2):289-297.

(109) Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7588):299.

(110) Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76(3):317-326.

(111) Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Physical activity and television viewing in relation to risk of undiagnosed abnormal glucose metabolism in adults. *Diabetes Care* 2004;27(11):2603-2609.

(112) Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(23):2448-2455.

(113) Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161(12):1542-1548.

- (114) Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289(14):1785-1791.
- (115) Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-67.
- (116) Borodulin K, Tuomilehto J, Peltonen M, Lakka TA, Sundvall J, Jousilahti P. Association of leisure time physical activity and abdominal obesity with fasting serum insulin and 2-h postchallenge plasma glucose levels. *Diabet Med* 2006;23(9):1025-1028.
- (117) Um HD, Lee DC, Lee SY, Kim YS. A prospective cohort study of exercise and the incidence of type 2 diabetes in impaired fasting glucose group. *J Prev Med Public Health* 2008;41(1):45-50.
- (118) Chae JS, Kang R, Kwak JH, Paik JK, Kim OY, Kim M, et al. Supervised exercise program, BMI, and risk of type 2 diabetes in subjects with normal or impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2012;35(8):1680-1685.
- (119) Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia* 2007;50(6):1116-1126.
- (120) Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(22):2654-2664.
- (121) Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2011;34(4):892-897.
- (122) Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(1):4-13.
- (123) Morimoto A, Ohno Y, Tatsumi Y, Nishigaki Y, Maejima F, Mizuno S, et al. Impact of smoking cessation on incidence of diabetes mellitus among overweight or normal-weight Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(3):407-13.
- (124) Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110(12):1852-1889.

(125) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78.

(126) Neri S, Bruno CM, Raciti C, D'Angelo G, D'Amico R, Cristaldi R. Alteration of oxide reductive and haemostatic factors in type 2 diabetics. *J Intern Med.* 1994;236(5):495-500.

(127) Robertson R, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys* 2007;48(2-3):139-146.

(128) Fiorentino TV, Prioletta A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced Oxidative stress and its Role in Diabetes Mellitus related Cardiovascular Diseases. *Curr Pharm Des.* 2013. [Epub ahead of print].

(129) Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, Carratu' MR, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem* 2009;16(1):94-112.

(130) Tavridou A, Unwin NC, Laker MF, White M, Alberti KG. Serum concentrations of vitamins A and E in impaired glucose tolerance. *Clin Chim Acta* 1997;266(2):129-140.

(131) Krempf M, Ranganathan S, Ritz P, Morin M, Charbonnel B. Plasma vitamin A and E in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) adult diabetic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 1991;61(1):38-42.

(132) Hozawa A, Jacobs DR,Jr, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Associations of serum carotenoid concentrations with the development of diabetes and with insulin concentration: interaction with smoking: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2006;163(10):929-937.

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

(134) Arnlov J, Zethelius B, Riserus U, Basu S, Berne C, Vessby B, et al. Serum and dietary beta-carotene and alpha-tocopherol and incidence of type 2 diabetes mellitus in a community-based study of Swedish men: report from the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) study. *Diabetologia* 2009;52(1):97-105.

(135) Basualdo CG, Wein EE, Basu TK. Vitamin A (retinol) status of first nation adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 1997;16(1):39-45.

- (136) van Hoek M, Dehghan A, Zillikens MC, Hofman A, Witteman JC, Sijbrands EJ. An RBP4 promoter polymorphism increases risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51(8):1423-1428.
- (137) Wolf G. Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2007;65(5):251-256.
- (138) Xu M, Li XY, Wang JG, Wang XJ, Huang Y, Cheng Q, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose regulation and microalbuminuria in a Chinese population. *Diabetologia* 2009;52(8):1511-1519.
- (139) Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354(24):2552-2563.
- (140) Rhee EJ, Plutzky J. Retinoid metabolism and diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2012;36(3):167-180.
- (141) Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Galan P, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):395-399.
- (142) Akbaraly TN, Fontbonne A, Favier A, Berr C. Plasma carotenoids and onset of dysglycemia in an elderly population: results of the Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Diabetes Care* 2008;31(7):1355-1359.
- (143) Liu S. Long-term beta-Carotene Supplementation and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999;282(11):1073-1075.
- (144) Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamins C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009;90(2):429-437.
- (145) Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Maenpaa PH, Korpela H, Kaplan GA, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *BMJ* 1995;311(7013):1124-1127.
- (146) Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA, Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2

diabetes: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2002;25(12):2172-2177.

(147) Liu S, Lee IM, Song Y, Van Denburgh M, Cook NR, Manson JE, et al. Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the women's health study randomized controlled trial. *Diabetes* 2006;55(10):2856-2862.

(148) Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 1995;33(7):601-617.

(149) Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(12):2361-2369.

(150) 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):567-74; quiz 726-7.

(151) Harding AH, Wareham NJ, Bingham SA, Khaw K, Luben R, Welch A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer--Norfolk prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168(14):1493-1499.

(152) Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003;52(9):2346-2352.

(153) Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Jr, Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(6):H2392-8.

(154) Darko D, Dornhorst A, Kelly FJ, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Lack of effect of oral vitamin C on blood pressure, oxidative stress and endothelial function in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(4):339-344.

(155) Chen H, Karne RJ, Hall G, Campia U, Panza JA, Cannon RO, 3rd, et al. High-dose oral vitamin C partially replenishes vitamin C levels in patients with Type 2 diabetes and low vitamin C levels but does not improve endothelial dysfunction or insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(1):H137-45.

(156) Hypponen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29(10):2244-2246.

- (157) Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1c Levels with Vitamin D Status in U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010;33(6):1236-8.
- (158) Cigolini M. Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Prevalence of Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2006;29(3):722-724.
- (159) Joergensen C, Gall M-, Schmedes A, Tarnow L, Parving H-, Rossing P. Vitamin D Levels and Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(10):2238-2243.
- (160) Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Grubler M, et al. Role of Vitamin D in the Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(2):261-70.
- (161) Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57(2):298-305.
- (162) Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes. *Epidemiology* 2008;19(5):666-671.
- (163) Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28(12):2926-2932.
- (164) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(3):650-656.
- (165) Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njolstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromso Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010;27(10):1107-1115.
- (166) Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC, RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2009;38(5):606-609.
- (167) de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31(4):701-707.

(168) George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29(8):e142-50.

(169) Sakamoto N, Wakabayashi I, Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69(1):27-31.

(170) Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Possible effects of one week vitamin K (menaquinone-4) tablets intake on glucose tolerance in healthy young male volunteers with different descarboxy prothrombin levels. *Clin Nutr* 2000;19(4):259-263.

(171) Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):210-215.

(172) Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* 2008;31(11):2092-2096.

(173) Kumar R, Binkley N, Vella A. Effect of phylloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans. *Am J Clin Nutr* 2010;92(6):1528-1532.

(174) Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, et al. Association between dietary phylloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:7-2840-12-7.

(175) de Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999;54(4):139-146.

(176) Martini LA, Catania AS, Ferreira SR. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2010;68(6):341-354.

(177) Sales CH, Pedrosa Lde F. Magnesium and diabetes mellitus: their relation. *Clin Nutr* 2006;25(4):554-562.

(178) Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996;156(11):1143-1148.

(179) Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011;34(9):2116-2122.

- (180) Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2004;27(1):134-140.
- (181) Nanri A, Mizoue T, Noda M, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, et al. Magnesium intake and type II diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(10):1244-1247.
- (182) Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159(18):2151-2159.
- (183) Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med* 2006;23(10):1050-1056.
- (184) Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, Gonzalez-Gonzalez G, Salinas-Martinez AM, Montes-Villarreal J, Trevino-Ortiz JH, et al. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* 2004;30(3):253-258.
- (185) Mooren FC, Kruger K, Volker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):281-284.
- (186) de Lordes Lima M, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Cangucu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(5):682-686.
- (187) Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr* 2011;48(1):40-45.
- (188) Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2009;117(9):1409-1413.
- (189) Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diabetes Care* 2007;30(4):829-834.

(190) Stranges S, Sieri S, Vinceti M, Grioni S, Guallar E, Laclaustra M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 2010;10:564-2458-10-564.

(191) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(4):217-223.

(192) Park K, Rimm EB, Siscovick DS, Spiegelman D, Manson JE, Morris JS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care* 2012;35(7):1544-1551.

(193) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30(8):2154-2163.

(194) Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6):548-555.

(195) Sun Q, van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2009;32(4):629-634.

(196) Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Bajaj S, Gaoli Z, Shoumin Z. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 1998;17(6):564-570.

(197) Hodge AM, English DR, O'Dea K, Giles GG. Glycemic index and dietary fiber and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2701-2706.

(198) Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Carbohydrate intake and incidence of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Br J Nutr* 2008;99(5):1107-1116.

(199) Mohan V, Radhika G, Sathya RM, Tamil SR, Ganesan A, Sudha V. Dietary carbohydrates, glycaemic load, food groups and newly detected type 2 diabetes among urban Asian Indian population in Chennai, India (Chennai Urban Rural Epidemiology Study 59). *Br J Nutr* 2009;102(10):1498-1506.

(200) Park SH, Lee KS, Park HY. Dietary carbohydrate intake is associated with cardiovascular disease risk in Korean: analysis of the third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). *Int J Cardiol* 2010;139(3):234-240.

- (201) Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J, et al. Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 1988;48(2):248-254.
- (202) Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991;54(5):846-854.
- (203) Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):5-56.
- (204) Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):622-629.
- (205) 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.
- (206) Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(9):956-965.
- (207) Barclay AW, Flood VM, Rochtchina E, Mitchell P, Brand-Miller JC. Glycemic index, dietary fiber, and risk of type 2 diabetes in a cohort of older Australians. *Diabetes Care* 2007;30(11):2811-2813.
- (208) Weng LC, Lee NJ, Yeh WT, Ho LT, Pan WH. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2012;111(11):651-659.
- (209) Murtaugh MA, Jacobs DR, Jr, Jacob B, Steffen LM, Marquart L. Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes. *Proc Nutr Soc* 2003;62(1):143-149.
- (210) Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr* 2012;142(7):1304-1313.
- (211) Jenkins DJ, Jenkins AL. Nutrition principles and diabetes. A role for "lente carbohydrate"? *Diabetes Care* 1995;18(11):1491-1498.
- (212) Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):627-637.

(213) Sluijs I, van der Schouw YT, van der ADL, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, et al. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(4):905-911.

(214) Sluijs I, Beulens JW, van der Schouw YT, van der ADL, Buckland G, Kuijsten A, et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *J Nutr* 2013;143(1):93-99.

(215) Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006296.

(216) Bullo M, Casas R, Portillo MP, Basora J, Estruch R, Garcia-Arellano A, et al. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc* 2013;23(5):443-50.

(217) American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78.

(218) Tremblay F, Lavigne C, Jacques H, Marette A. Role of dietary proteins and amino acids in the pathogenesis of insulin resistance. *Annu Rev Nutr* 2007;27:293-310.

(219) Linn T, Santosa B, Gronemeyer D, Aygen S, Scholz N, Busch M, et al. Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia* 2000;43(10):1257-1265.

(220) Sluijs I, Beulens JW, van der ADL, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care* 2010;33(1):43-48.

(221) Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Arch Intern Med* 2004;164(20):2235-2240.

(222) Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of Type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia* 2003;46(11):1465-1473.

(223) Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. *Diabetes Care* 2004;27(9):2108-2115.

- (224) Vang A, Singh PN, Lee JW, Haddad EH, Brinegar CH. Meats, processed meats, obesity, weight gain and occurrence of diabetes among adults: findings from Adventist Health Studies. *Ann Nutr Metab* 2008;52(2):96-104.
- (225) InterAct Consortium. Association between dietary meat consumption and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia* 2013;56(1):47-59.
- (226) Feskens EJ, Sluik D, van Woudenberg GJ. Meat Consumption, Diabetes, and Its Complications. *Curr Diab Rep* 2013;13(2):298-306.
- (227) Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy TA, Zheng W, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):162-167.
- (228) Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, Maskarinec G. Soy consumption is not protective against diabetes in Hawaii: the Multiethnic Cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(2):279-282.
- (229) Babio N, Sorli M, Bullo M, Basora J, Ibarrola-Jurado N, Fernandez-Ballart J, et al. Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: cross-sectional and 1-year follow-up assessment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(3):200-207.
- (230) Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(6):1019-1026.
- (231) Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001;24(9):1528-1535.
- (232) 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* 2002;25(3):417-424.
- (233) Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham S, Luben R, Welsh A, et al. Dietary fat and the risk of clinical type 2 diabetes: the European prospective investigation of Cancer-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004;159(1):73-82.
- (234) Riserus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009;48(1):44-51.
- (235) Vessby B. Dietary fat and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S91-6.

(236) Pan DA, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest* 1995;96(6):2802-2808.

(237) Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328(4):238-244.

(238) Clarke SD. The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol* 2004;15(1):13-18.

(239) Thanopoulou AC, Karamanos BG, Angelico FV, Assaad-Khalil SH, Barbato AF, Del Ben MP, et al. Dietary fat intake as risk factor for the development of diabetes: multinational, multicenter study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *Diabetes Care* 2003;26(2):302-307.

(240) van de Laar FA, van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Tigchelaar JM, Meyboom S, Mulder J, et al. Fat intake in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: a 4-year follow-up study in general practice. *Br J Gen Pract* 2004;54(500):177-182.

(241) Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;121(21):2271-2283.

(242) 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.

(243) Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 1995;18(8):1104-1112.

(244) Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutrients* 2012;4(12):1989-2007.

(245) Sala-Vila A, Cofan M, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Civeira F, Ortega E, et al. Inverse association between serum phospholipid oleic acid and insulin resistance in subjects with primary dyslipidaemia. *Clin Nutr* 2011;30(5):590-2.

(246) Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44(7):805-817.

- (247) Iggman D, Arnlov J, Vessby B, Cederholm T, Sjogren P, Riserus U. Adipose tissue fatty acids and insulin sensitivity in elderly men. *Diabetologia* 2010;53(5):850-7.
- (248) Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000;150(2):227-243.
- (249) Zheng JS, Huang T, Yang J, Fu YQ, Li D. Marine N-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with risk of type 2 diabetes in Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(9):e44525.
- (250) Wallin A, Di Giuseppe D, Orsini N, Patel PS, Forouhi NG, Wolk A. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2012;35(4):918-929.
- (251) Wu JH, Micha R, Imamura F, Pan A, Biggs ML, Ajaz O, et al. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107 Suppl 2:S214-27.
- (252) Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Li HL, Yang G, Cai H, et al. Fish, shellfish, and long-chain n-3 fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(2):543-551.
- (253) Patel PS, Sharp SJ, Luben RN, Khaw KT, Bingham SA, Wareham NJ, et al. Association between type of dietary fish and seafood intake and the risk of incident type 2 diabetes: the European prospective investigation of cancer (EPIC)-Norfolk cohort study. *Diabetes Care* 2009;32(10):1857-1863.
- (254) Patel PS, Forouhi NG, Kuijsten A, Schulze MB, van Woudenberg GJ, Ardanaz E, et al. The prospective association between total and type of fish intake and type 2 diabetes in 8 European countries: EPIC-InterAct Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1445-1453.
- (255) Harding AH, Day NE, Khaw KT, Bingham SA, Luben RN, Welsh A, et al. Habitual fish consumption and glycosylated haemoglobin: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(2):277-284.
- (256) Lee DH, Lee IK, Song K, Steffes M, Toscano W, Baker BA, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006;29(7):1638-1644.

(257) Lee DH, Steffes MW, Sjodin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR, Jr. Low dose of some persistent organic pollutants predicts type 2 diabetes: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2010;118(9):1235-1242.

(258) Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63 Suppl 2:S5-21.

(259) Lottenberg AM, Afonso Mda S, Lavrador MS, Machado RM, Nakandakare ER. The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2012;23(9):1027-1040.

(260) Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1146-1155.

(261) Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-319.

(262) Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, Gulseth HL, Helal O, Saris WH, et al. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome--LIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(6):800-809.

(263) Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 2002;45(3):369-377.

(264) Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, et al. Treatment for 2 mo with n 3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1670-1679.

(265) Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1290-1298.

(266) Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD003205.

- (267) Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000;23(9):1407-1415.
- (268) Petersen M, Pedersen H, Major-Pedersen A, Jensen T, Marckmann P. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(10):1704-1708.
- (269) Aronis KN, Khan SM, Mantzoros CS. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2012;96(5):1093-1099.
- (270) Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23(4):447-456.
- (271) Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33(11):2477-2483.
- (272) Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation* 2010;121(11):1356-1364.
- (273) Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169(22):2053-2063.
- (274) Doo T, Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN, Maskarinec G. Coffee intake and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Public Health Nutr* 2013 Feb 27:1-9 [Epub ahead of print].
- (275) Jing Y, Han G, Hu Y, Bi Y, Li L, Zhu D. Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *J Gen Intern Med* 2009;24(5):557-562.
- (276) InterAct Consortium. Tea consumption and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS One* 2012;7(5):e36910.
- (277) Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab* 2012;2012:207426.

(278) Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32(11):2123-2132.

(279) Bouchenak M, Lamri-Senhadji M. Nutritional Quality of Legumes, and Their Role in Cardiometabolic Risk Prevention: A Review. *J Med Food* 2013;16(3):185-98.

(280) Venn BJ, Mann JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(11):1443-1461.

(281) Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D. Carbohydrate intake and body mass index in relation to the risk of glucose intolerance in an elderly population. *Am J Clin Nutr* 1991;54(1):136-140.

(282) 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.

(283) Higgins JA. Whole grains, legumes, and the subsequent meal effect: implications for blood glucose control and the role of fermentation. *J Nutr Metab* 2012;2012:829238.

(284) Jenkins DJA. Effect of Legumes as Part of a Low Glycemic Index Diet on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial Effect of Legumes on Glycemic Control. *Arch Intern Med* 2012;172(21):1653.

(285) Mollard RC, Luhovyy BL, Panahi S, Nunez M, Hanley A, Anderson GH. Regular consumption of pulses for 8 weeks reduces metabolic syndrome risk factors in overweight and obese adults. *Br J Nutr* 2012;108(S1):S111-S122.

(286) Tremblay A, Gilbert JA. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl 1:91S-102S.

(287) Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(8):695-698.

(288) Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, Fehily AM, Pickering JE, Gallacher J. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr* 2008;27(6):723S-34S.

- (289) Elwood PC, Pickering JE, Givens DJ, Gallacher JE. The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence. *Lipids* 2010;45(10):925-939.
- (290) Tong X, Dong JY, Wu ZW, Li W, Qin LQ. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(9):1027-1031.
- (291) Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29(7):1579-1584.
- (292) Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, et al. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese cohort. *Diabetologia* 2009;52(12):2542-2550.
- (293) Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005;165(9):997-1003.
- (294) Villegas R, Gao YT, Dai Q, Yang G, Cai H, Li H, et al. Dietary calcium and magnesium intakes and the risk of type 2 diabetes: the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1059-1067.
- (295) Grantham NM, Magliano DJ, Hodge A, Jowett J, Meikle P, Shaw JE. The association between dairy food intake and the incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Public Health Nutr* 2012 Jun 7:1-7.
- (296) Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2009;52(11):2277-2287.
- (297) Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;121(21):2271-2283.
- (298) Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1088-1096.
- (299) Radzeviciene L, Ostrauskas R. Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Public Health Nutr* 2012;15(8):1437-1441.
- (300) Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2009;32(2):295-300.

- (301) Djousse L, Kamineni A, Nelson TL, Carnethon M, Mozaffarian D, Siscovick D, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in older adults. *Am J Clin Nutr* 2010;92(2):422-427.
- (302) Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2008;118(2):403-408.
- (303) Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB. Cholesterol in beta-cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010;10(1):55-60.
- (304) van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136(3):201-209.
- (305) Montonen J, Knekt P, Harkanen T, Jarvinen R, Heliovaara M, Aromaa A, et al. Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Epidemiol* 2005;161(3):219-227.
- (306) Cooper AJ, Forouhi NG, Ye Z, Buijsse B, Arriola L, et al. Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(10):1082-92.
- (307) Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4229.
- (308) Fito M, de la Torre R, Farre-Albaladejo M, Khymenetz O, Marrugat J, Covas MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43(4):375-381.
- (309) Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(10):1235-1248.
- (310) Lucas L, Russell A, Keast R. Molecular mechanisms of inflammation. Anti-inflammatory benefits of virgin olive oil and the phenolic compound oleocanthal. *Curr Pharm Des* 2011;17(8):754-768.
- (311) Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina R, Badimon L, Covas MI, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(4):284-294.
- (312) Cicerale S, Lucas L, Keast R. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol* 2012;23(2):129-35.

- (313) Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martinez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012;65(6):577-83.
- (314) Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean Diet Rich in Olive Oil and Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus. *Curr Pharm Des* 2011;17(8):769-777.
- (315) Rojo-Martinez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Garcia-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(10):1195-1200.
- (316) Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):638-644.
- (317) Lopez S, Bermudez B, Abia R, Muriana FJ. The influence of major dietary fatty acids on insulin secretion and action. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(1):15-20.
- (318) Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(6):402-413.
- (319) Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana MS, Dobarganes MC, Garcia-Almeida JM, et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):33-39.
- (320) Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):14-19.
- (321) Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts--implications for cardiovascular health. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S29-35.
- (322) Blomhoff R, Carlsen MH, Andersen LF, Jacobs DR, Jr. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S52-60.
- (323) Chen CY, Blumberg JB. Phytochemical composition of nuts. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:329-332.
- (324) Segura R, Javierre C, Lizarraga MA, Ros E. Other relevant components of nuts: phytosterols, folate and minerals. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S36-44.

(325) Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Ros E, Bullo M, Salas-Salvado J. Nuts, hypertension and endothelial function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 1:S21-33.

(326) Lopez-Uriarte P, Nogues R, Saez G, Bullo M, Romeu M, Masana L, et al. Effect of nut consumption on oxidative stress and the endothelial function in metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2010;29(3):373-380.

(327) Casas-Agustench P, Bullo M, Salas-Salvado J. Nuts, inflammation and insulin resistance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):124-130.

(328) Ros E, Tapsell LC, Sabate J. Nuts and berries for heart health. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12(6):397-406.

(329) Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010;2(7):652-682.

(330) Kendall CW, Esfahani A, Truan J, Srichaikul K, Jenkins DJ. Health benefits of nuts in prevention and management of diabetes. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):110-116.

(331) 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.

(332) Parker ED, Harnack LJ, Folsom AR. Nut consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2003;290(1):38-9; author reply 39-40.

(333) Kochar J, Gaziano JM, Djousse L. Nut consumption and risk of type II diabetes in the Physicians' Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):75-79.

(334) Riserus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009;48(1):44-51.

(335) Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1913-1919.

(336) Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):107-116.

(337) Sabate J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170(9):821-827.

- (338) Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168(22):2449-2458.
- (339) Lovejoy JC. The impact of nuts on diabetes and diabetes risk. *Curr Diab Rep* 2005;5(5):379-384.
- (340) Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, Nguyen TH, Faulkner DA, et al. Effect of almonds on insulin secretion and insulin resistance in nondiabetic hyperlipidemic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Metabolism* 2008;57(7):882-887.
- (341) Brennan AM, Sweeney LL, Liu X, Mantzoros CS. Walnut consumption increases satiation but has no effect on insulin resistance or the metabolic profile over a 4-day period. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(6):1176-1182.
- (342) Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145(1):1-11.
- (343) Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G, Tan SY, Dalton S, Quick CJ, et al. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(8):1008-1015.
- (344) Jacobs DR, Tapsell LC. Food synergy: the key to a healthy diet. *Proc Nutr Soc* 2013;72(2):200-6.
- (345) Martinez-Gonzalez MA, Gea A. Mediterranean diet: the whole is more than the sum of its parts. *Br J Nutr* 2012;108(4):577-8.
- (346) Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M. The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *Rev Diabet Stud* 2010;7(1):26-35.
- (347) Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Curr Diabetes Rev* 2009;5(4):221-227.
- (348) Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(6):471-476.

(349) 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 (MESA). *Diabetes Care* 2008;31(9):1777-1782.

(350) Anderson AL, Harris TB, Tylavsky FA, Perry SE, Houston DK, Lee JS, et al. Dietary patterns, insulin sensitivity and inflammation in older adults. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(1):18-24.

(351) Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Pan X, Wu G, et al. Dietary patterns are associated with insulin resistance in Chinese adults without known diabetes. *Br J Nutr* 2013;109(9):1662-9.

(352) Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Mohlig M, Pfeiffer AF, et al. 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.

(353) Fung TT, McCullough M, van Dam RM, Hu FB. A prospective study of overall diet quality and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30(7):1753-1757.

(354) Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1321S-1323S.

(355) 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.

(356) Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311(7018):1457-1460.

(357) Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol* 2012 Apr;41(2):377-385.

(358) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, D P, Corella D, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90.

(359) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis1, [Nutritional epidemiology and public health]. *Am J Clin Nutr* 2010 10-20;92(5):1189-1196.

(360) Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 89(2):97-102.

- (361) Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7657):1348-1351.
- (362) Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370(9588):667-675.
- (363) Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohou C, Zampelas A, Toussoulis D, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA Study. *J Am Coll Nutr* 2007;26(1):32-38.
- (364) Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2009;26(9):900-907.
- (365) InterAct Consortium, Romaguera D, Guevara M, Norat T, Langenberg C, Forouhi NG, et al. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care* 2011;34(9):1913-1918.
- (366) Abiemo EE, Alonso A, Nettleton JA, Steffen LM, Bertoni AG, Jain A, et al. Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Br J Nutr* 2013;109(8):1490-7.
- (367) Costa B, Cabre JJ, Sagarra R, Sola-Morales O, Barrio F, Pinol JL, et al. Rationale and design of the PREDICE project: cost-effectiveness of type 2 diabetes prevention among high-risk Spanish individuals following lifestyle intervention in real-life primary care setting. *BMC Public Health* 2011;11:623.
- (368) Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, Cos X, Sole C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-1328.
- (369) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
- (370) 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.

(371) 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.

(372) Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, Djousse L, Mukamal KJ, Siscovick D. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2009;169(8):798-807.

(373) Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(13):5266-5270.

(374) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130(3):456-469.

(375) Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):827-832.

(376) Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, et al. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1230-1235.

(377) Beulens JW, van der ADL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(8):1699-1705.

(378) Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010;2(7):652-682.

(379) O'Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL, 3rd. Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999-2004. *J Am Coll Nutr* 2011;30(6):502-510.

(380) Fernandez-Montero A, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Barrio-Lopez MT, de la Fuente-Arrillaga C, Moreno-Galarraga L, et al. Nut consumption and incidence of metabolic syndrome after 6-year follow-up: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra, University of Navarra Follow-up) cohort. *Public Health Nutr* 2012;23:1-9 [Epub ahead of print].

A nexos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Anexo 1. Cuestionario de inclusión

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

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 Jaños

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
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 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
 Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días
 No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
 No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
 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, ¿cuantos 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:

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> No cumplir criterios de inclusión | <input type="radio"/> Enfermedad Cardiovascular previa |
| <input type="radio"/> Imposibilidad para cambiar de hábitos alimenticios | <input type="radio"/> Enfermedad médica grave |
| <input type="radio"/> Falta de interés de participación en el estudio | <input type="radio"/> Dificultad de seguimiento del estudio |
| <input type="radio"/> Otros (especificar) | <input type="radio"/> Datos insuficientes |



Anexo 2. Cuestionario general

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

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.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 3años

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:

- | | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| <input type="radio"/> Galicia | <input type="radio"/> La Rioja | <input type="radio"/> Murcia | <input type="radio"/> Castilla la Mancha |
| <input type="radio"/> Asturias | <input type="radio"/> Aragón | <input type="radio"/> Madrid | <input type="radio"/> Andalucía |
| <input type="radio"/> Cantabria | <input type="radio"/> Cataluña | <input type="radio"/> Castilla-León | <input type="radio"/> Canarias |
| <input type="radio"/> País Vasco | <input type="radio"/> Comunidad Valenciana | <input type="radio"/> Extremadura | <input type="radio"/> Baleares |
| <input type="radio"/> Navarra | <input type="radio"/> 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 Universitaria 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 | | |
| <input type="radio"/> Nefropatía | _____ años | | |
| <input type="radio"/> Bronquitis crónica - Enfisema | _____ años | | |
- Especificar tipo de cáncer o tumor:



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 3.

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

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
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
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. LÁCTEOS	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		
		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.

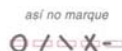
Un plato o ración de 200 grs, excepto cuando se indique	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6
39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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, niscalos, 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
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 almíbar 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
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"/>

MINICO 10007-00 (Rev. 1)

NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4
5	5	5	5	5
6	6	6	6	6
7	7	7	7	7
8	8	8	8	8
9	9	9	9	9



Por favor, marque una única opción para cada alimento.

VI. ACEITES Y GRASAS	Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza en total:	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+																				
84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)																													
85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)																													
86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)																													
87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)																													
88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)																													
89. Aceite de soja (una cucharada sopera)																													
90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)																													
91. Margarina (porción individual, 12 gr.)																													
92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)																													
93. Manteca de cerdo (10 gr.)																													
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:		<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	No marque aquí
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																				

VII. BOLLERÍA Y PASTELERÍA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	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+
95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)									
96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)									
97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)									
98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)									
99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)									
100. Donuts (uno)									
101. Magdalenas (1-2 unidades)									
102. Pasteles (uno, 50 gr.)									
103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)									
104. Chocolates y bombones (30 gr.)									
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)									
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)									
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)									

VIII. MISCELÁNEA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO	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+
108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)									
109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									
110. Mostaza (una cucharadita de postre)									
111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)									
112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)									
113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)									
114. Sal (una pizca)									
115. Mermeladas (1 cucharadita)									
116. Azúcar (1 cucharadita)									
117. Miel (1 cucharadita)									
118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)									
119. Otros alimentos de frecuente consumo:									
119.1									
119.2									
119.3									

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+																																																												
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"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>																																																												
122. Zumos 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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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

Anexo 4. Cuestionario de actividad física

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

ESTUDIO PREDIMED

Cuestionario de actividad física

Identificador del participante:

_____	_____	_____	_____	_____
Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita
Fecha del examen				
_____ / _____ / 20		_____		
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 periodos 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:

- 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.
- 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	
	DÍAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DÍAS 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	___	_____	_____	_____



ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ACTIVIDADES EN EL JARDÍN				
51.Cortar el césped con máquina	___	_____	_____	_____
52.Cortar el césped manualmente	___	_____	_____	_____
53.Limpiar y arreglar el jardín	___	_____	_____	_____
54.Cavar el huerto	___	_____	_____	_____
55.Quitar nieve con pala	___	_____	_____	_____
TRABAJOS Y ACTIVIDADES CASERAS				
56.Trabajos de carpintería dentro de casa	___	_____	_____	_____
57.Trabajos de carpintería (exterior)	___	_____	_____	_____
58.Pintar dentro de casa	___	_____	_____	_____
59.Pintar fuera de casa	___	_____	_____	_____
60.Limpiar la casa	___	_____	_____	_____
61.Mover muebles	___	_____	_____	_____
CAZA Y PESCA				
62.Tiro con pistola	___	_____	_____	_____
63.Tiro con arco	___	_____	_____	_____
64.Pescar en la orilla del mar	___	_____	_____	_____
65.Pescar con botas altas dentro del río	___	_____	_____	_____
66.Caza menor	___	_____	_____	_____
67.Caza mayor (ciervos, osos...)	___	_____	_____	_____
OTROS (ESPECIFICAR)				
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____
_____	___	_____	_____	_____



Anexo 5. Cuestionario de seguimiento

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

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

¿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

¿Aproximadamente, ¿cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma al día?

_____ cigarrillos/día _____ puros/día _____ pipas/día 88 = no procede 99 = datos insuficientes

Ha cambiado su hábito tabáquico en los últimos 6 meses: sí no

EN LAS SIGUIENTES PREGUNTAS, en caso afirmativo solicitar informe médico y rellenar hoja de eventos.

¿Se le ha diagnosticado en el último año de diabetes?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que se le hayan hallado cifras de colesterol alto?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga la tensión alta?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez un infarto de miocardio en el último año? sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una angina de pecho en el último año? sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que le hayan practicado una angioplastia coronaria con o sin implantación de stent o realizado una intervención de bypass coronario quirúrgico?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido un paro cardíaco del que haya recuperado en el último año?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido alguna arritmia en el último año?

sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido un accidente vascular cerebral en el último año? sí no datos insuficientes

¿Le han diagnosticado en el último año de aneurisma de aorta?

sí no datos insuficientes

¿Ha notado en el último año, que 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

¿En el último año, le han diagnosticado de un trastorno circulatorio en las piernas?

sí no datos insuficientes

¿Ha motivado este trastorno circulatorio que le intervinieran quirúrgicamente o que le amputaran parte de una extremidad? sí no datos insuficientes

Última ingesta de aceite de oliva virgen _____ / _____ / 20 _____ desayuno comida cena 8

Día Mes Año

Última ingesta de bebida alcohólica o vino _____ / _____ / 20 _____ desayuno comida cena 8

Día Mes Año



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 sí no no sabe / no contesta

Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre sí no no sabe / no contesta

Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. sí no no sabe / no contesta

Vitaminas o minerales sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el corazón sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la presión arterial sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para el colesterol sí no no sabe / no contesta

Insulina sí no no sabe / no contesta

Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) sí no no sabe / no contesta

Solo mujeres: Tratamiento hormonal sí no no sabe / no contesta

Otros sí no 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
_____ 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

última fecha en historia clínica

____ / ____ / 20____
Día Mes Año

Adhesión a la intervención:

Buena Regular Mala

Muestra biológica en este seguimiento:

Si No



Anexo 6.
Cuestionario de tolerancia

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

ESTUDIO PREDIMED

Tolerancia

Identificador del participante:

Nado C.Salud Médico Paciente Visita

Fecha del examen: / /20
Día Mes Año

GRUPO asignado:

- Aceite de oliva virgen
 Frutos secos
 Dieta baja en grasa

Con respecto a su situación antes de empezar el estudio:

1. Estado general de salud - Se encuentra: Peor Igual Mejor No sabe
2. Las comidas le sientan: Peor Igual Mejor No sabe
3. Hace la digestión: Peor Igual Mejor No sabe
4. Tiene el ritmo intestinal (deposiciones): Peor Igual Mejor No sabe

4.1 (Sólo si ha cambiado) - Ahora defeca:

- más blando: Sí No
- más duro: Sí No
- más volumen: Sí No
- más veces al día: Sí No

Los participantes de la Dieta Baja en Grasa (DBG) sólo deberán responder hasta la pregunta 4.1 inclusive.

5. ¿Ha tenido alguna dificultad para ingerir los alimentos que le hemos dado?

5.1 Aceite virgen de oliva: Sí No

Si la respuesta es afirmativa: (marcar la opción que corresponda):

- Demasiada cantidad
 No lo tolera
 No le gusta
 Otros motivos. Indique cuáles: _____

Otras observaciones (ej., calidad del aceite) _____

5.2 Frutos secos: Sí No

Si la respuesta es afirmativa: (marcar la opción que corresponda):

- Demasiada cantidad Dificultad para masticarlos... ¿Cómo se ha solucionado? _____
 No los tolera Otros motivos. Indique cuáles: _____
 No le gustan _____

Otras observaciones (ej., calidad de los frutos secos) _____

6. ¿Cómo ha tomado los frutos secos?

Combinados con alimentos Sí No
Los ha tomado solos Sí No

En una sola toma Sí No
Varias tomas Sí No

IMPRIMIR y ENVIAR



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Anexo 7.
Aportaciones científicas

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ASPECTOS DIETÉTICOS RELACIONADOS CON LA DIABETES TIPO 2
Núria Ibarrola Jurado
Dipòsit Legal: T.1303-2013

Otras publicaciones relacionadas en las que el doctorando ha colaborado durante su período doctoral.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. **N Engl J Med.** 2013;368(14):1279-90.

Babio N, Ibarrola-Jurado N, Bulló M, Martínez-González MÁ, Wärnberg J, Salaverría I, Ortega-Calvo M, Estruch R, Serra-Majem L, Covas MI, Sorlí JV, Salas-Salvadó J; PREDIMED Study Investigators. White blood cell counts as risk markers of developing metabolic syndrome and its components in the predimed study. **PLoS One.** 2013;8(3):e58354.

Juanola-falgarona M, Ibarrola-jurado N, Salas-salvadó J, Rabassa-soler A y Bulló M. Design and methods of the glyndiet study; assessing the role of glycemic index on weight loss and metabolic risk markers. **Nutr Hop.** 2013;28(2):382-390.

Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MÁ, Guasch-Ferré M, Ros E, Basora J, Covas MI, del Carmen López-Sabater M, Salas-Salvadó J; PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Reus Study Investigators. Effects of Mediterranean diets on kidney function: a report from the PREDIMED trial. **Am J Kidney Dis.** 2012;60(3):380-9.

Guasch-Ferré M, Bulló M, Costa B, Martínez-Gonzalez MÁ, Ibarrola-Jurado N, Estruch R, Barrio F, Salas-Salvadó J; PREDI-PLAN Investigators. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. **PLoS One.** 2012;7(3):e33437.

Babio N, Sorlí M, Bulló M, Basora J, Ibarrola-Jurado N, Fernández-Ballart J, Martínez-González MA, Serra-Majem L, González-Pérez R, Salas-Salvadó J; Nureta-PREDIMED Investigators. Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: cross-sectional and 1-year follow-up assessment. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.** 2012;22(3):200-7.

Estancia predoctoral

Duración: 4 meses (agosto - diciembre de 2012).

Lugar: Universidad de Columbia y New York Obesity Nutrition Research Center (NYONRC).

Director de la estancia: Prof. F. Xavier Pi-Sunyer.

Objetivo de la estancia: Integrarse en el estudio Look AHEAD Study y en el Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS), dos ensayos clínicos que centran sus análisis en la prevención o control de la diabetes tipo 2.

Participación en congresos científicos nacionales e internacionales

Efecto de la dieta mediterránea sobre distintos parámetros del metabolismo de la glucosa.

Ibarrola-Jurado N. I Jornadas de Dietistas-Nutricionistas de Cataluña, 14 de noviembre 2009, Barcelona. Formato: presentación oral.

Efecto de la dieta mediterránea sobre distintos parámetros del metabolismo de la glucosa.

Ibarrola-Jurado N, Babio Sánchez N, Bullo Bonet M, Basora J, Giovanni Rojas S, Salas-Salvadó J. FESNAD, 3-5 de marzo 2010, Barcelona. Formato póster.

Asociación entre un estilo de vida saludable y obesidad general y abdominal en una población adulta de elevado riesgo cardiovascular. **Ibarrola-Jurado N,** Mònica Bulló, Mar Garcia-Aloy, Miguel A. Martínez-González, Dolores Corella, Miquel Fiol, Ramón Estruch, Lluís Serra-Majem, María-Isabel Covas, PREDIMED Study Investigators. SEEDO, 19-21 de octubre 2011, Barcelona. Formato: presentación oral.

Efecto del índice glucémico y la carga glucémica de la dieta sobre el peso corporal y los marcadores de inflamación: diseño de estudio. Martí Juanola-Falgarona, **Núria Ibarrola-Jurado**, Antoni Rabassa, Andrés Diaz-Lopez, Núria Aguilera, Monica Bulló, Jordi Salas-Salvadó. SEEDO, 19-21 de octubre 2011, Barcelona. Formato: póster.

Vitamin K intake is associated with bone quantitative ultrasound measurements, not with bone biochemical markers. **Ibarrola-Jurado N**, Bullo M, Estruch R, Salas-Salvado J. 11 th European Nutrition Conference FENS, 26-29 octubre 2011, Madrid. Formato: póster.

Association between white blood cell counts and metabolic syndrome: the Predimed study. Nancy Babio, **Núria Ibarrola-Jurado**, Mònica Bulló, Miguel Ángel Martínez-González, Julia Wärnberg, Fernando Arós, José Lapetra, Ramón Estruch, Lluís Serra Majem, Salas-Salvadó J. IXth Barcelona International Conference on the Mediterranean Diet, 27-28 de marzo 2012, Barcelona. Formato: póster.

Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. **Núria Ibarrola-Jurado**, Jordi Salas-Salvadó, Miguel A Martínez-González, Mònica Bulló. 19th European Congress on Obesity (ECO2012), 9-12 de mayo 2012, Lyon (France). Formato: póster.

A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. Guasch-Ferré M, Bulló M, Costa B, Martínez-Gonzalez MÁ, **Ibarrola-Jurado N**, Estruch R, Barrio F, Salas-Salvadó J; PREDI-PLAN Investigators. 19th European Congress on Obesity (ECO2012), 9-12 de mayo 2012, Lyon (France). Formato: póster.

Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. **Núria Ibarrola-Jurado**, Jordi Salas-Salvadó, Miguel A Martínez-

González, Mònica Bulló. XXV Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. 6-8 de junio 2012, Reus (Tarragona). Formato: póster.

Recuento de células blancas como marcadores de desarrollo de síndrome metabólico y sus componentes: estudio PREDIMED. Babio Sánchez N, **Ibarrola Jurado N**, Bulló M, Martínez-González MA, Wärnberg J, Ortega-Calvo M, Estruch R, Serra Magem L, Covas MI, Salas-Salvadó J. I Congreso Médico-Quirúrgico de la Obesidad (XI Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad–SEEDO; XV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y de las Enfermedades Metabólicas–SECO; Sección de Obesidad Mórbida de la AEC. Formato: póster.

Publicació: Abstract Book ; p. 66-67. Depósito Legal: M-7562-2013.

Effect of dietary glycemic index and glycemic load on body weight and cardiovascular risk factors: the GLYNDIET study. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, **Ibarrola-Jurado N**, Rabassa-Soler A, Bulló M. 20th European Congress on Obesity. 12-15 de mayo de 2013; Liverpool (UK). Formato: póster.

Publicació: Obesity Facts 2013; 6(S1): 111.

Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors. the predimed study. **Ibarrola-Jurado N**; Bulló M; Ros E; Martínez-González MA; Corella D; Wärnberg J; Estruch R; Serra-Majem L; Covas MI; and Salas-Salvadó J; on behalf of the PREDIMED Study Investigators. Formato: póster. World Forum for Nutrition research Conference. 20-21 de mayo de 2013; Reus (Tarragona).

Cross-sectional and longitudinal analysis between dietary phylloquinone intake and type 2 diabetes incidence in elderly mediterranean individuals at high cardiovascular risk. **Ibarrola-Jurado N**; Salas-Salvadó J; Martínez-González MA; Bulló M. Formato: póster. World Forum for Nutrition research Conference. 20-21 de mayo de 2013; Reus (Tarragona).