



ARTIGO DE REVISÃO

Dieta em doentes com síndrome metabólica: qual a composição ideal de macronutrientes?

Ana Teresa Timóteo^{a,b}^a Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal^b Medical School, Lisboa, Portugal**PALAVRAS-CHAVE**Síndrome metabólica;
Dieta;
Macronutrientes

Resumo A síndrome metabólica (SM) é hoje uma verdadeira epidemia a nível mundial. As intervenções de primeira linha passam por uma profunda modificação de estilo de vida, em particular dietéticos, recomendando-se consumo moderado e equilibrado de macronutrientes associado a restrição calórica. Contudo, nos últimos anos, diversos estudos têm vindo a sugerir que dietas com restrições mais intensas de alguns macronutrientes poderiam ser mais vantajosas quer para controlo ponderal quer no controlo dos fatores de risco metabólicos. Neste artigo, revemos a evidência acumulada até ao momento sobre essa problemática tão atual e que permanece difícil de abordar e controlar na prática clínica.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDSMetabolic syndrome;
Diet;
Macronutrients

Diet in patients with metabolic syndrome: What is the ideal macronutrient composition?

Abstract Metabolic syndrome is currently a worldwide epidemic. First-line interventions consist of profound changes in lifestyle, particularly in diet, for which moderate and balanced consumption of macronutrients associated with calorie restriction is recommended. However, in recent years, several studies have proposed that diets that restrict certain macronutrients even further may be better for controlling both weight and metabolic risk factors. In the present paper, we review the currently available evidence on this question, which is difficult to address and control in clinical practice.

© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correio eletrónico: ana.timoteo@yahoo.com<https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.11.013>

0870-2551/© 2018 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A síndrome metabólica (SM) trata-se de uma entidade que agrega vários fatores de risco metabólicos associados à resistência à insulina. A nível mundial, atinge já proporções epidémicas, embora com variações a nível regional, não apenas devido a condições socioeconómicas, bem como a diferenças étnicas e genéticas locais. Essas diferenças são também explicadas pela existência de várias definições de SM que têm sido propostas desde 1999, com a primeira proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS)¹. Desde então, diversas outras organizações científicas, tais como *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Plan* (NCEP-ATP), *International Diabetes Federation* (IDF) e *National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association* (NHLBI/AHA), propuseram as suas próprias definições, com critérios tendencialmente mais simplificados²⁻⁴. Contudo, como não há homogeneidade de critérios, torna-se muito difícil a comparação dos diversos estudos de prevalência publicados. Com efeito, num estudo que comparou a mesma população de doentes, a prevalência de SM variou entre 39% e 54% quando comparadas apenas três das mais recentes definições de SM, com uma concordância global entre as três definições de apenas 45,3%⁵. Por esse motivo, em 2009, diversas organizações científicas chegaram a um consenso e foi publicada uma definição única de SM, com base nas definições anteriores. Uma vez que o ponto que mais diferia era a definição de obesidade central (nomeadamente a definição de perímetro abdominal aumentado) não ficou definido no documento deixado ao critério regional, tendo em conta aspetos étnicos, mas também outros critérios a ponderar localmente⁶. Em particular, um determinado sistema de saúde tem a possibilidade de adotar um limiar específico por motivos prognósticos, mas também por motivos económicos que justifiquem o consumo de recursos médicos locais. Assim, atualmente a presença de SM define-se pela presença de três dos cinco critérios referidos na [Tabela 1](#).

O tecido adiposo é um órgão envolvido diretamente na homeostase dos lípidios corporais e que é metabolicamente flexível, podendo passar de um estado de armazenamento de ácidos gordos para um estado de libertação de ácidos gordos, de acordo com as necessidades metabólicas⁷. Se a capacidade de armazenamento é excedida, surgem depósitos em localizações ectópicas e que condicionam a resistência periférica à insulina, um dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SM⁸. Com efeito, o tecido adiposo subcutâneo é considerado «saudável» e o tecido adiposo visceral, pelo importante componente inflamatório associado, com produção de citocinas e adipocinas, condiciona todo um estado desregulado sistémico responsável por muitas das complicações da SM⁷. A resistência à insulina, por sua vez, causa hiperglicemia com consequente glicosilação de diversas proteínas vulneráveis, entre elas as apolipoproteínas, e motiva perturbações da sua função e alterações dos níveis lipídicos sistémicos⁸.

Diversas metanálises nos últimos anos têm consistentemente demonstrado o efeito adversos da presença de SM na ocorrência de eventos cardiovasculares, inclusive isquémicos cardíacos e morte, mas também eventos

cerebrovasculares, pelo que o controlo da SM é de extrema importância na população mundial⁹⁻¹¹. Infelizmente não dispomos de um tratamento específico e dirigido para a SM. Segundo as recomendações internacionais, as intervenções de primeira linha baseiam-se em intervenções para reduzir os fatores de risco metabólico⁴. Essas incluem o tratamento específico de cada fator de risco presente no indivíduo, mas sobretudo uma profunda alteração no estilo de vida, em particular na prática de exercício físico e alterações alimentares. Os cuidados dietéticos recomendados passam por uma restrição calórica moderada, com consumo moderado dos diversos macronutrientes: 25-35% das calorias em gorduras, particularmente baixas em gorduras saturadas e colesterol, restrição salina e de açúcares simples e aumento da ingestão de frutas, vegetais e cereais.

Contudo, alguns estudos mais recentes têm mostrado que outras composições dietéticas podem ter mais benefícios em indivíduos com SM. Temos em alternativa dietas baixas em gorduras (G) (< 30% da energia total), que têm como vantagem principal o menor risco de aumento dos níveis de colesterol, mas as desvantagens de serem menos eficazes para o controlo de peso, necessitarem de restrição calórica associada, terem problemas relacionados com o paladar da comida, poderem causar deficiências em vitaminas e minerais e terem maior composição de açúcares e hidratos de carbono. Uma outra dieta alternativa é a dieta baixa em hidratos de carbono (HC) (< 50% da energia total) e por sua vez alta em proteínas (P) e G. Esse tipo de dieta tem as vantagens de ser mais saciante, permitindo redução do consumo de alimentos pela maior composição proteica (pelo que não necessita de uma restrição calórica associada) e apresenta uma baixa carga glicémica. Contudo, apresenta como desvantagens o elevado consumo de gorduras (frequentemente saturadas), com falta de alguns nutrientes essenciais, estar associada a um maior tempo de preparação das refeições, ter também problemas de paladar (e consequentemente dificultar a adesão), estar associada a problemas de obstipação (pelo baixo conteúdo de fibras), bem como a cetose e problemas renais, pelo elevado conteúdo proteico. Finalmente, iremos também abordar a alternativa da dieta mediterrânica, a mais equilibrada de todas em termos de composição de macronutrientes, com elevado consumo de alimentos de origem vegetal, nomeadamente de produtos hortícolas, frutas, pão e cereais pouco refinados, leguminosas secas e frescas e frutos gordos, alimentos de produção local, frescos e de época, consumo de azeite como principal fonte de gordura, consumo moderado de laticínios de preferência magros, uso de ervas aromáticas para temperar em substituição do sal, consumo frequente de peixe, consumo baixo de carnes vermelhas e consumo baixo a moderado de vinho apenas nas refeições principais. Tem vantagens claras porque inclui a maioria dos macronutrientes, apresenta-se com um paladar mais apetecível e com consequente aumento da satisfação e assim maior adesão em longo prazo, mas também com as desvantagens de necessitar de restrição calórica para perda efetiva de peso, com maiores custos económicos e necessitar de mais tempo para preparar os alimentos frescos.

Tabela 1 Definições de síndrome metabólica com o uso mais frequente

Parâmetro clínico	OMS (1998)	INCEP ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)	Definição harmonizada (2009)
Resistência à insulina	IOG, EGJ, DM2 ou diminuição da sensibilidade à insulina	Não	Não	Não	Não
Obesidade	e ≥ 2 dos seguintes H: cintura/anca 0,90 M: cintura/anca 0,85 e/ou IMC > 30 Kg/m ²	Associação de ≥ 3 dos seguintes H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm	H europeus: PA ≥ 94 cm M europeias: PA ≥ 80 cm e ≥ 2 dos seguintes	Associação de ≥ 3 dos seguintes H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm	Associação de ≥ 3 dos seguintes Definição específica para cada país e população
Dislipidemia aterogénica	H: TG ≥ 150 mg/dl e/ou C-HDL < 35 mg/dl M: TG ≥ 150 mg/dl e/ou C-HDL < 39 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl H: C-HDL < 40 mg/dl M: C-HDL < 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl ou sob terapêutica H: C-HDL < 40 mg/dl ou sob terapêutica M: C-HDL < 50 mg/dl ou sob terapêutica	TG ≥ 150 mg/dl ou sob terapêutica H: C-HDL < 40 mg/dl ou sob terapêutica M: C-HDL < 50 mg/dl ou sob terapêutica	TG ≥ 150 mg/dl ou sob terapêutica H: C-HDL < 40 mg/dl ou sob terapêutica M: C-HDL < 50 mg/dl ou sob terapêutica
Elevação tensional	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	TAS ≥ 130 mmHg ou TAD ≥ 85 mmHg ou sob terapêutica	TAS ≥ 130 mmHg ou TAD ≥ 85 mmHg ou sob terapêutica	TAS ≥ 130 mmHg ou TAD ≥ 85 mmHg ou sob terapêutica
Alteração metabolismo glucídico	IOG, EGJ, DM2	> 110 Mg/dl (incluindo DM2)	> 100 mg/dl ou sob terapêutica	> 100 mg/dl ou sob terapêutica	> 100 mg/dl ou sob terapêutica
Outros	Microalbuminúria				

C-HDL: colesterol HDL; DM2: *diabetes mellitus* tipo 2; ECJ: elevação da glicémia jejum; H: homens; IMC: índice de massa corporal; IOG: intolerância oral à glicose; M: mulheres; PA: perímetro abdominal; TAS: tensão arterial sistólica; TAD: tensão arterial diastólica; TG: triglicéridos.

Estudos clínicos de pequena dimensão

Alguns estudos de pequena dimensão contribuíram para acumular evidências que poderiam apoiar maiores benefícios da uma dieta baixa em HC em indivíduos com SM para maior efeito relativamente à perda de peso e sobre o controlo dos fatores de risco metabólico. Com efeito, Cornier et al. mostraram que em mulheres obesas e não diabéticas, o estado de sensibilidade à insulina determinava a eficácia de determinada dieta hipocalórica¹². Assim, em mulheres obesas com resistência à insulina, a resposta em termos de perda de peso é superior, com uma dieta baixa em HC, verifica-se o oposto nas mulheres com sensibilidade conservada que respondiam melhor a uma dieta baixa em G. Relativamente aos fatores de risco metabólicos, Volek et al. demonstraram que em indivíduos com SM uma dieta baixa em HC melhorava significativamente não apenas o componente adiposo visceral e o peso, mas também a pressão arterial, o perfil lipídico e a glicémia em jejum, comparativamente com uma dieta baixa em G¹³. Outros estudos compararam dietas comerciais e concluíram que com uma dieta de tipo Atkins (com restrição extrema de hidratos de carbono – 20-50g/dia) e uma dieta de tipo Zone (com

restrição moderada de hidratos de carbono: 40% da energia total) se conseguia uma maior perda de peso, bem como maior incremento nos níveis do colesterol-HDL comparativamente com outros tipos de dieta, nomeadamente Weight Watcher (com um sistema de pontuação) ou Ornish (vegetariana com restrição extrema de gorduras: 10% da energia total)¹⁴. Esses estudos vieram também demonstrar que a eficácia da dieta está diretamente relacionada com a adesão. Não só a dieta Atkins foi a que demonstrou maior adesão, mas também, para todos os tipos de dieta, a maior perda de peso foi obtida entre os indivíduos com o maior nível de adesão¹⁵. Pode-se assim concluir que o sucesso é possível desde que a adesão seja adequada. Outro fator a ter em conta está relacionado com o facto de o sucesso dos diversos programas de dieta comerciais para perda de peso estar também dependente da inclusão de um programa de exercício físico obrigatório, e não apenas como recomendação. Assim, num outro estudo que analisou vários programas, apenas o que tinha um programa incluído de exercício conseguiu não só maior perda de peso, mas também as maiores melhorias em termos de níveis de triglicéridos, insulinemia e no índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), um índice de resistência à insulina¹⁶.

Contudo, esse tipo de estudo apresenta diversas limitações. Em particular por envolver frequentemente pequenas amostras populacionais, ser de curta duração, ter pouca informação sobre a adesão, a intensidade das intervenções não é idêntica, existe uma sub-representação da população masculina (pelo que a generalização de resultados é por vezes difícil), os resultados não são habitualmente cegos e existe uma ampla proporção de indivíduos perdidos no seguimento que pode variar de 15 a 50% ao fim de um ano. Por esse motivo, alguns autores recomendam outras formas de análise.

Metanálises

Nos últimos anos, diversas metanálises têm sido feitas para tentar ultrapassar algumas das limitações referidas. Assim, Hu et al. analisaram diversos ensaios aleatorizados e controlados e demonstraram que na comparação de uma dieta baixa em HC com uma dieta baixa em G ambas são igualmente eficazes no controlo de peso, da tensão arterial e da glicemia em jejum, mas que a dieta baixa em HC permite melhor controlo dos níveis de colesterol-HDL e triglicéridos, bem como do colesterol total e colesterol-LDL¹⁷. Esse tipo de dieta veio, contudo, levantar uma questão preocupante que se relaciona com o aumento observado na mortalidade de todas as causas (e não mortalidade cardiovascular ou doença cardiovascular) associada à dieta baixa em HC, aspeto esse explicado pelos autores desta metanálise pelo maior consumo de proteínas de origem animal, gorduras saturadas e redução de consumo de frutas, vegetais e fibras¹⁸. Também a dieta mediterrânica foi analisada em metanálises que demonstraram numa ampla população de participantes (> 530.000) um benefício global dessa dieta em todos os fatores de risco, em particular nos níveis dos triglicéridos¹⁹. Uma análise mais recente demonstrou igualmente os benefícios da dieta mediterrânica em cinco dos seis componentes analisados (apenas o colesterol-HDL não melhorou significativamente)²⁰. Foi também já analisado o efeito dos diversos tipos de dieta em outros parâmetros associados à SM, nomeadamente inflamatórios. Essa metanálise concluiu que efetivamente as dietas que mais se associam a perda de peso e redução dos níveis de insulina são as dietas baixas em HC e as dietas associadas a intervenções multimodais que incluem para além da dieta o exercício físico e intervenções comportamentais²¹. Relativamente aos parâmetros inflamatórios, apenas a proteína C reativa se modificou significativamente e nesse caso com melhor resposta a uma dieta baixa em G.

Ensaio clínico

Infelizmente, também, as metanálises não são o método ideal para analisar essa problemática, uma vez que existe uma heterogeneidade muito importante entre estudos, o que limita a validade desses resultados. Por esse motivo, temos também dados de ensaios clínicos aleatorizados que não podemos considerar ideais, porque os participantes não são idênticos à população do mundo real e o seu desenrolar decorre sob condições muito controladas e habitualmente difíceis de reproduzir no mundo real. Existem, contudo, dois ensaios clínicos de grande dimensão que vale a pena

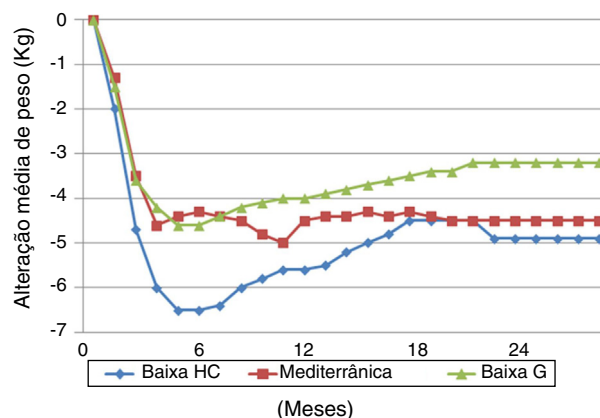


Figura 1 Resultados do *Dietary Intervention Randomized Controlled Trial* (DIRECT Trial) relativamente à evolução ponderal.

analisar em mais detalhe. O *Dietary Intervention Randomized Controlled Trial* (DIRECT) comparou três dietas: baixa em G e com restrição calórica (50% HC, 19% P, 30% G), baixa em HC sem restrição calórica (40% HC, 21% P, 39% G) e mediterrânica com restrição calórica (50% HC, 19% P, 33% G)²². O ensaio decorreu no local de trabalho de uma clínica médica. Constatou-se que todas as dietas foram eficazes em termos de perda de peso nos primeiros seis meses, em particular a dieta baixa em HC e que após esse período ocorreu algum aumento de peso que estabiliza a partir dos 12 a 18 meses (Figura 1). Os níveis de colesterol-HDL e de triglicéridos apresentaram uma evolução mais favorável com a dieta baixa em HC, mas muito próxima de dieta mediterrânica. Não se identificaram diferenças em outros parâmetros, nomeadamente glicemia em jejum, insulínia e índice HOMA (exceto nos diabéticos, nos quais esses parâmetros melhoraram com dieta baixa em HC e mediterrânica). A adesão global foi muito boa, com 95,4% aos 12 meses e 84,6% aos 24 meses (90,4% para baixa em G, 85,3% para mediterrânica e 78,0% para baixa em HC).

Um outro ensaio clínico, o *Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies* (POUNDS LOST), comparou diversas composições dietéticas em termos de macronutrientes e chegou à conclusão de que a perda de peso foi semelhante para todos os grupos considerados, com algum aumento ao fim de 12 meses, mas com melhoria dos níveis de triglicéridos, colesterol-HDL e índice HOMA nas dietas com composição baixa ou moderada em HC, embora globalmente sem melhoria de prevalência de SM (Figura 2)²³. Verificaram-se dificuldades de manter uma adesão adequada ao plano dietético estabelecido em termos de macronutrientes, apesar de intenso acompanhamento comportamental, e a adesão relacionou-se com os resultados obtidos. A dieta que mostrou maior dificuldade de adesão neste estudo foi a dieta baixa em G, uma vez que foi a que se afastou mais dos padrões dietéticos habituais nos Estados Unidos, onde decorreu o ensaio clínico.

A problemática da composição em termos de macronutrientes das dietas para controlo de peso veio a ser recentemente relançada, com a publicação recente do estudo *Prospective Urban Rural Epidemiology* (PURE), no qual, numa grande população de indivíduos (135.335), num longo seguimento (mediano de 7,4 anos), constatou-se que

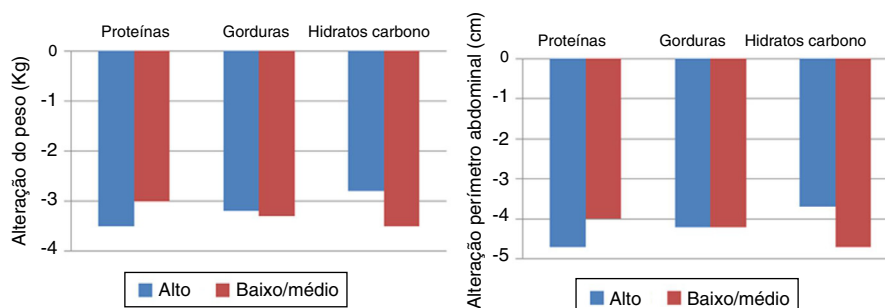


Figura 2 Resultados do *Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies Trial* (POUNDS LOST) relativamente à evolução ponderal.

o consumo elevado de hidratos de carbono está associado a um risco elevado de mortalidade total, em particular mortalidade não cardiovascular²⁴. Pelo contrário, o consumo lipídico total e para qualquer tipo de gorduras (saturadas, monoinsaturadas ou polinsaturadas) está associado a menor mortalidade total. Não se encontrou qualquer relação com a ocorrência de enfarte ou mortalidade cardiovascular com qualquer dessas dietas. Esses resultados surpreendentes podem vir a ter impacto em futuras recomendações dietéticas globais.

Futuro

Intensa investigação está a decorrer sobre essa temática, abordando aspetos menos habituais na SM. Por um lado, estudos genéticos têm vindo a demonstrar que a quantidade e qualidade de gordura na alimentação regulam o metabolismo lipídico através da expressão de genes envolvidos na lipólise e lipogénese, sugerindo assim uma possível interação entre genética e intervenções dietéticas²⁵⁻²⁷. Os ensaios clínicos referidos nos parágrafos anteriores forneceram uma amostragem importante de dados genéticos que têm sido desde então analisados. Verificou-se que algumas variantes genéticas de proteínas envolvidas no metabolismo lipídico ou na translação do sinal da insulina a nível periférico podem responder melhor a determinados tipos de dieta. Assim, os indivíduos com a variante rs3764261 do gene da *Cholesterol Ester Transfer Protein* respondem melhor a uma dieta com elevado conteúdo lipídico quando presente o genótipo CC no que diz respeito aos níveis de triglicéridos e colesterol-HDL²⁵. Também a variante rs2287019 do *Glucose Independent insulintropic Polypeptide receptor* (genótipo TT) e a variante rs2943641 do gene da *Insuline Receptor Substrate 1* (genótipo CC) apresentam melhor resposta em termos de perda de peso, insulinémia, glicemia em jejum e índice HOMA a uma dieta baixa em G^{26,27}.

Finalmente, está a decorrer investigação sobre o papel dos microbiota intestinais²⁸. Esses têm um papel simbiótico e estão envolvidos na degradação de polissacáridos e oligossacáridos, promovem impermeabilidade intestinal, são fonte de vitamina B e K e a sua composição está dependente de fatores fisiológicos e ambientais. Com efeito, em indivíduos obesos, mas metabolicamente saudáveis, ou seja, sem os restantes fatores de risco metabólico e com componente de gordura visceral baixo, a flora microbiana intestinal é completamente diferente, o que sugere um papel importante. Está demonstrado que por intervenções dietéticas

(probióticos e nutriente bioativos) é possível modificar um estado obeso metabolicamente doente para metabolicamente saudável. Em particular o uso de alimentos com ácidos gordos e triglicéridos de cadeia média (que por si só são mais benéficos pela sua hidrolisação mais rápida, difusão passiva nas membranas intestinais e transporte fora dos quilomicrons após absorção intestinal) pode modular essas microbiotas, tornando a parede intestinal mais impermeável aos macrófagos e a todo o processo inflamatório associado.

Conclusão

Em todas as dietas disponíveis é possível uma perda de peso eficaz, em particular nos primeiros seis meses, embora um pouco mais significativa nas dietas baixas em HC. Após essa fase inicial, verifica-se um aumento ligeiro do peso a partir dos 12 meses, com posterior estabilização até aos dois anos. Relativamente aos fatores de risco metabólicos, o colesterol-HDL e triglicéridos parecem responder mais favoravelmente a uma dieta baixa em HC ou mediterrânica, bem como para os restantes parâmetros de resistência à insulina. A tensão arterial e outros parâmetros, tais como a adiponectina e leptina, não são significativamente afetados pelo padrão dietético. Os maiores benefícios são obtidos nos indivíduos que mantêm uma adesão dietética alta em longo prazo. Com base nesses dados é lícito considerar que ao invés de escolher uma determinada composição padrão de macronutrientes, é talvez mais importante analisar o padrão dietético habitual de cada indivíduo e identificar qual o que ele poderá manter a mais longo prazo, havendo assim algum espaço para considerar preferências pessoais no que diz respeito ao plano dietético a propor. O sucesso depende mais de um padrão dietético com composição moderada em termos de macronutrientes, desde que associado a um consumo energético moderado mantido e a um programa de exercício físico e, sempre que necessário, recorrer a outras intervenções nomeadamente comportamentais. O futuro poderá trazer informação complementar sobre um padrão dietético ajustado a padrões genéticos ou de flora intestinal, mas os princípios referidos anteriormente não devem nunca ser descurados.

Bibliografia

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and

- classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539–53.
2. 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: 3143–3421.
 3. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469–80.
 4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112:2735–52.
 5. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Prevalence of metabolic syndrome and diabetes on a high-risk population with suspected coronary artery disease. *Acta Med Port.* 2012;25:83–90.
 6. Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation.* 2009;120:1640–5.
 7. Camargo A, Meneses ME, Pérez-Martínez P, et al. Dietary fat modifies lipid metabolism in the adipose tissue of metabolic syndrome patients. *Genes Nutr.* 2014;9:409.
 8. Seneff S, Wainwright G, Masciyelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose, and relatively low fat, low cholesterol diet? *Arch Med. Sci.* 2011;1:8–20.
 9. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:812–9.
 10. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403–14.
 11. Motillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113–32.
 12. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, et al. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res.* 2005;13:703–9.
 13. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favourable impact on the metabolic syndrome than a low-fat diet. *Lipids.* 2009;44:297–309.
 14. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005;293:43–53.
 15. Alhassan S, Kim S, Bersamin A, et al. Dietary adherence and weight loss success among overweight women: results from the A to Z weight loss study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:985–91.
 16. Baetge C, Earnest C, Lockard B, et al. Efficacy of a randomized trial examining commercial weight loss programs and exercise on metabolic syndrome in overweight and obese women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42:216–27.
 17. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012;176 Suppl 7:S44–54.
 18. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE.* 2013;8:e55030.
 19. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. 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.* 2011;57:1299–313.
 20. Garcia M, Bihuniak JD, Shook J, et al. The effect of the traditional Mediterranean-style diet on metabolic risk factors: a meta-analysis. *Nutrients.* 2016;8:168.
 21. Steckhan N, Hohmann CD, Kessler C, et al. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32:338–48.
 22. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate Mediterranean or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229–41.
 23. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360:859–73.
 24. Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2050–62.
 25. Qi Q, Durst R, Schwarzfuchs D, et al. CETP genotype and changes in lipid levels in response to weight-loss diet intervention in the POUNDS LOST and DIRECT randomized trials. *J Lipid Res.* 2015;56:713–21.
 26. Qi Q, Bray G, Smith SR, et al. Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2-year randomized trial. *Circulation.* 2011;124:563–71.
 27. Qi Q, Bray GA, Hu FB, et al. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the preventing overweight using novel dietary strategies trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:506–13.
 28. Rial SA, Karelis A, Bergeron KF, et al. Gut microbiota and metabolic health: the potential beneficial effects of a medium chain triglyceride diet in obese individuals. *Nutrients.* 2016;8.