



Universitat
de les Illes Balears

ciberobn

*Centro de Investigación Biomédica en Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición*

Grupo CB12/03/30038

TESIS DOCTORAL

2020

**INGESTA LIPÍDICA Y SÍNDROME METABÓLICO EN
ADULTOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR**

ALICIA JULIBERT GARCÍA



Universitat
de les Illes Balears

ciberobn

*Centro de Investigación Biomédica en Red
Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición*

Grupo CB12/03/30038

TESIS DOCTORAL

2020

Programa de Doctorado en Nutrición y Ciencias de los Alimentos

INGESTA LIPÍDICA Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADULTOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

ALICIA JULIBERT GARCÍA

Director: Dr. Josep Antoni Tur Marí

Directora: Dra. Maria del Mar Bibiloni Esteva

Tutor: Dr. Josep Antoni Tur Marí

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

La candidata a Doctora

Alicia Julibert García

Con el beneplácito de los Directores

Dr. Josep Antoni Tur Marí
Catedrático de Universidad
Área de Fisiología

Dra. Maria del Mar Bibiloni Esteva
Profesora Contratada Doctor
Área de Fisiología



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Josep Antoni Tur Marí, de la Universitat de les Illes Balears

DECLARO:

Que la tesis doctoral que lleva por título *Ingesta lipídica y Síndrome Metabólico en adultos con algo riesgo cardiovascular*, presentada por Alicia Julibert García para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, 3 de febrero del 2020



Universitat
de les Illes Balears

Dra. Maria del Mar Bibiloni, de la Universitat de les Illes Balears

DECLARO:

Que la tesis doctoral que lleva por título *Ingesta lipídica y Síndrome Metabólico en adultos con algo riesgo cardiovascular*, presentada por Alicia Julibert García para la obtención del título de doctor, ha sido dirigida bajo mi supervisión.

Y para que quede constancia de ello firmo este documento.

Firma

Palma de Mallorca, 3 de febrero del 2020

“La verdadera medida de un ser humano no la encontramos en esos momentos en los que se siente cómodo y seguro, sino en esos momentos en los que aparece desafío y controversia”

(Martin Luter King)

A MIS PADRES Y HERMANOS Y A MIQUEL ÀNGEL POR CONFIAR SIEMPRE EN MI

Esta tesis doctoral se ha llevado a cabo en el Grupo de Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo (NUCOX), integrado en el Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud de la Universitat de les Illes Balears (UIB), en el Centro de Investigación Biométrica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) y en el Instituto de Investigación Sanitaria de las Illes Balears (IDISBA). Se enmarca en el Programa de Doctorado en Nutrición y Ciencias de los Alimentos (RD99/2011) de la UIB y ha sido posible gracias a proyectos de investigación otorgados por diversas entidades: Agencia Estatal de Investigación Biomédica del Gobierno de España, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) a través del Fondo de Investigación para la Salud (FIS), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (Proyectos 11/01791, 14/00636 y 17/01827, Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004 y CIBEROBN CB12/03/30038), Subvención de apoyo grupos de investigación (GC 35/2011) y la red NutRedOx (COST Action CA16112) por el Programa de Cooperación Europea en Ciencia y Tecnología. La investigación que ha dado lugar a estos resultados ha sido gracias al contrato de trabajo de investigadora predoctoral 2015-2016 por la Universitat de les Illes Balears y 2016-2020 por el CIBEROBN.



AGRADECIMIENTOS

Gracias.

A todas las personas que confiáis en mi.

Empecé este camino con una compañera de viaje llamada voluntad, que junto a su fuerza, es como un timón que te dirige hacia el objetivo deseado. Durante esta travesía, esa fuerza de voluntad ha pasado por momentos discordantes, en los cuales la segunda, la voluntad, ha dejado de contar con el suplemento de la primera, la fuerza. Pero, la principal razón de por qué continúas adelante, subyace en que el timón está en tus manos, en tus pensamientos y en tu monólogo interior.

Pero, y quién dijo que la vida fuese fácil, sobretodo, teniendo en cuenta un trayecto de esta envergadura. Pero...qué importa ahora esto, en este preciso momento. Es por eso que es adecuado afirmar que sin emoción no hay proyecto. Hay que ser una persona perseverante, y sobre todo, tener la autoconfianza de que todo aquello que te propones, va a llegar a buen puerto. Para ir a cualquier aventura, lo más trascendental, es sentirse capaz de que se va a superar con éxito.

De esta manera, continúe esta emocionante travesía gracias a otras personas que me acompañaron. Ya lo dice un proverbio chino, si caminas solo, irás más rápido, pero si caminas acompañado, irás más lejos. Sin lugar a duda, he llegado a puerto gracias a las personas a las que hoy quiero dedicarle unas palabras.

A mis directores de Tesis, Pep y Mar, por darme la oportunidad de recorrer este camino con confianza, ilusión, apoyo, y desplegar todo mi potencial.

A mis compañeras y amigas, fuente constante de apoyo incondicional. He tenido la suerte de formar parte de un equipo profesional de grandes personas. Gracias a vosotras, Cris, Manu, Sandra y Laura por ser como sois. Gracias también a Cate, Sofy, Catalina, Cristina, Silvia, Jessica y Joanne, por mantener este proyecto a flote.

A Emma y David, por demostrar siempre la pasión y disfrute por vuestro trabajo; la razón por la que formáis parte de este equipo. Mencionar también el trabajo profesional realizado por otras enfermeras como Alejandra, Yolanda, Alba y Laura.

Al equipo de bioquímica, Toni P., Toni S., Silvia, Xavi, Carla, Marga y Magdalena, como otro eslabón esencial; porque sin análisis no hay resultados.

Al equipo médico, Pepe, Tomás Ripoll, Lucía, Escarlata y Tomás Rodríguez, por el enorme trabajo realizado por reclutar el pilar esencial de este proyecto y que hace posible llevarlo a cabo; las personas participantes.

Y como no, gracias a estas últimas, las personas participantes, que forman parte de la familia PREDIMED-Plus. Sin vosotras, hoy no estaría en el final de esta etapa. Gracias por los momentos vividos que me han hecho crecer profesional y personalmente. Destacar a Joan Miquel Batle, con el que he podido compartir momentos muy agradables. Y, en especial a ti, Paco, por hacer que las visitas fuesen cápsulas de conocimiento, de las que salía siempre con una sonrisa en la boca.

A todo el alumnado colaborador por darnos esa mano cuando siempre la hemos necesitado.

A todo el personal PAS-PDI, pero sobre todo a Xisco, Andreu, Macià, Gustavo y Antònia, por vuestra amabilidad en las distancias cortas.

A mis amigas y amigos, por vuestro apoyo y confianza.

A mi maravillosa familia, el pilar de mi vida. Gracias por todo lo que habéis hecho y seguís haciendo, y por la confianza que depositáis siempre en mi. Soy muy afortunada de teneros a mi lado. Sin ello, todo esto no hubiera sido posible.

A mi compañero de viaje, Miquel Àngel, por tu apoyo, paciencia y por la grandeza de persona que eres, siempre dando un halo de luz a cualquier momento (*Yes, We can*). Por los momentos vividos que nos han hecho crecer.

GRACIAS

Julibert A, Bibiloni MDM, Tur JA. **Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review.**

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Sep; 29(9):887-905.

DOI: 10.1016/j.numecd.2019.05.055

Factor de impacto (2018): 3.340

33/87 Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, Q2

Julibert A, Bibiloni MDM, Mateos D, Angullo E, Tur JA. **Dietary Fat Intake and Metabolic Syndrome in Older Adults.**

Nutrients. 2019 Aug 14;11(8).

DOI: 10.3390/nu11081901

Factor de impacto (2018): 4.171

16/87 Nutrients, Q1

Julibert A, Bibiloni MDM, Bouzas C, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Zomeño MD, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez AM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Pintó X, Lopez-Miranda J, García-Molina L, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Daimiel L, Martín-Sánchez V, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Toledo E, Becerra-Tomás N, Pórtolos O, Pérez-Vega KA, Fiol M, Torres-Collado L, Tojal-Sierra L, Carabaño-Moral R, Abete I, Sanchez-Villegas A, Casas R, Bernal-López MR, Santos-Lozano JM, Galera A, Ugarriza L, Ruiz-Canela M, Babio N, Coltell O, Schröder H, Konieczna J, Orozco-Beltrán D, Sorto-Sánchez C, Eguaras S, Barrubés L, Fitó M, Tur JA; Predimed-Plus Investigators. **Total and Subtypes of Dietary Fat Intake and Its Association with Components of the Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk.**

Nutrients. 2019 Jun 29; 11(7).

DOI: 10.3390/nu11071493

Factor de impacto (2018): 4.171

16/87 Nutrients, Q1

Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Zomeño MD, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tinahones F, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Ros E, Fernández-Carrión R, Garcia-Rios A, Zulet MA, Orozco-Beltrán D, Schröder H, Fitó M, Bulló M, Basora J, Cenoz JC, Diez-Espino J, Toledo E, Tur JA. **Nut Consumptions as a Marker of Higher Diet Quality in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk.**

Nutrients. 2019; 11(4).

DOI: 10.3390/nu11040754

Factor de impacto (2018): 4.171

16/87 Nutrients, Q1

Julibert A, Bibiloni MDM, Gallardo-Alfaro L, Abbate M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Martínez JA, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Vioque J, Romaguera D, Lopez-Miranda J, Estruch R, Tinahones FJ, Lapetra J, Serra-Majem L, Cano-Ibañez N, Martín-Sánchez V, Pintó X, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Vidal J, Vázquez C, Daimiel L, Ros E, Sayón-Orea C, Becerra-Tomás N, Gimenez-Alba IM, Castañer O, Abete I, Tojal-Sierra L, Pérez-López J, Notario-Barandiaran L, Colom A, García-Ríos A, Castro-Barquero S, Bernal R, Santos-Lozano JM, Fernandez-Lázaro CI, Hernández-Alonso P, Saiz C, Zomeño MD, Zulet MA, Belló-Mora MC, Basterra-Gortari FJ, Canudas S, Goday A, Tur JA; and PREDIMED-PLUS investigators. **One-year changes in nut consumption and associated features of Metabolic Syndrome in the PREDIMED-Plus study.**

Submitted article AJCN-D-20-00352

ÍNDICE

ABREVIATURAS	I
RESUMEN / RESUM / SUMMARY	VII
INTRODUCCIÓN	I
1. Obesidad	3
1.1. Definición	4
1.2. Epidemiología	7
1.3. Etiología	12
1.4. Consecuencias clínicas	15
2. Enfermedad cardiovascular	18
2.1. Definición	18
2.2. Epidemiología	18
2.3. Factores de riesgo	18
3. Síndrome metabólico	21
3.1. Definición	21
3.2. Epidemiología	22
3.3. Etiología	24
3.4. Características patológicas	24
3.4.1. Dislipidemia	24
3.4.2. Hipertensión	26
3.4.3. Diabetes Mellitus tipo 2	27
3.5. Estrategias de intervención	30
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	35
1. Hipótesis	37
2. Objetivos	38
2.1. Objetivo general	38
2.2. Objetivos específicos	38
MÉTODOS	41
1. Diseño del estudio: PREDIMED-Plus	43
1.1. Descripción y objetivos	43
1.2. Participantes, reclutamiento y aleatorización	44
1.3. Ética y retirada del estudio	49
1.4. Estrategias de intervención	50
A. Grupo asignado a intervención intensiva con Dieta Mediterránea hipocalórica	50
➤ Intervención dietético-nutricional	51

➤ Promoción de actividad física	52
➤ Intervención conductual	54
B. Grupo control	55
C. Cuestionarios de evaluación	56
1.5 Evaluación Clínica y Bioquímica	57
• Datos sociodemográficos	57
• Medidas antropométricas y tensión arterial	58
• Análisis y recolección de muestras biológicas	59
1.6. Seguimiento y retención	60
2. Estudio poblacional de las Islas Baleares	62
2.1 Descripción y objetivos	62
2.2 Participantes y reclutamiento	62
2.3 Evaluación dietético-nutricional, clínica y bioquímica	62
2.4 Ética del estudio	62
3. Análisis estadístico	63
RESULTADOS	65
Manuscrito I	67
Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review.	
Manuscrito II	89
Dietary Fat Intake and Metabolic Syndrome in Older Adults.	
Manuscrito III	107
Total and Subtypes of Dietary Fat Intake and Its Association with Components of the Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk.	
Manuscrito IV	129
Nut Consumptions as a Marker of Higher Diet Quality in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk.	
Manuscrito V	149
One-year changes in nut consumption and its association with pathological features of Metabolic Syndrome in the PREDIMED-Plus study	
RECAPITULACIÓN	175
FORTALEZAS Y LIMITACIONES	195
CONCLUSIONES	201
BIBLIOGRAFÍA	205

ABREVIATURAS

Organizaciones, otras entidades y actividades/Organizations, other entities and activities

Inglés/English

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACC/AHA	American Heart Association of Cardiology/American Heart Association
ACS	American Cancer Society
ADA	American Diabetes Association
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ESH/ESC	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
EURIKA	European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice
GBD	Global Burden of Disease
IDF	International Diabetes Federation
IOM	Institute of Medicine
JIS	Joint Interim Statement
LIPGENE	Lipids, Genes and Metabolic Syndrome
NCEP-ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NIH	National Institute of Health
PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology
NZANS	New Zealand Adult Nutrition Survey

Español/Spanish

ANIBES	Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España
EAS	Sociedad Europea de Aterosclerosis
EE.UU	Estados Unidos

EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
ENPE	Estudio Nutricional de Población Española
ENRICA	Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEIOMM	Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
SENC	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria
SUN	Seguimiento Universidad de Navarra

Términos técnicos/Technical term

Inglés/English

DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAR	Estimated Average Requirement
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GL	Guideline
IFG	Impaired Fasting Glycaemia
IGT	Impaired Glucose Tolerance
ISRCT	International Estandar Randomized Controlled Trial
LTPA	Leisure-time Physical Activity Questionnaire
MDS	Mediterranean Diet Score
MET	Metabolic Equivalent Task
MMSE	Mini-Mental State Examination
NHS	Nurses' Health Study
OR	Odds Ratio

PAR-Q	Physical Activity Readiness Questionnaire
RAPA	Rapid Assessment of Physical Activity
SF-36	Short Form Health Survey 36-item
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

Español/Spanish

AGM	Ácidos Grasos Monoinsaturados
AGP	Ácidos Grasos Poliinsaturados
AGTrans	Ácidos Grasos Trans
AGS	Ácidos Grasos Saturados
ALA	α -linolénico
AOVE	Aceite de Oliva Virgen Extra
Apo	Apolipoproteína
BDI	Inventario de Depresión de Beck
BIA	Impedancia Bioeléctrica
CC	Circunferencia de la Cintura
C-T	Índice Cintura-Talla
CV	Cardiovascular
DE	Desviación Estándar
DEXA	Absorciometría de Doble Energía
DHA	Ácido Docosahexaenoico
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECV	Enfermedades Cardiovasculares
ENT	Enfermedades No Transmisibles
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
IA	Ingesta Adecuada
IDRF	Ingesta Dietética de Referencia
CI	Intervalo de Confianza
IDR	Ingesta Dietética Recomendada

IMC	Índice de Masa Corporal
HbA1c	Hemoglobina glicosilada A1c
HDL-c	Lipoproteína-colesterol de Alta Densidad
HOMA-IR	Evaluación del Modelo Homeostático para la Resistencia a la Insulina
MedDiet	Dieta Mediterránea
LA	Ácido Linoleico
LDL-c	Lipoproteínas-colesterol de Baja Densidad
LDL-P	Partículas de LDL
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PREDIMED	PREvención con Dieta MEDiterránea
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S1	Visita de selección 1
S2	Visita de selección 2
S3	Visita de selección 3
SMet	Síndrome Metabólico
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TG	Triglicéridos
VIH	Virus de Inmunodeficiencia humana
VLDL	Lipoproteínas de muy Baja Densidad

RESUMEN



Universitat
de les Illes Balears

INGESTA LIPÍDICA Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADULTOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Tesis Doctoral, Alicia Julibert García, Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo, Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud, Universitat de les Illes Balears, IDISBA y CIBEROBN, Palma.

Resumen

El Síndrome Metabólico (SMet) es una condición clínica caracterizada por varios factores metabólicos asociados con un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV). Estos factores de riesgo cardiovascular coexistentes incluyen obesidad (especialmente obesidad central), resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa alterada, dislipidemia aterogénica [niveles altos de triglicéridos (TG) y niveles bajos de lipoproteína-colesterol de alta densidad (HDL-c)] e hipertensión.

La obesidad y, como consecuencia el SMet, se están convirtiendo en una epidemia. Este grupo de factores afectan aproximadamente entre el 10-25% de adultos en todo el mundo. Si el creciente aumento continúa, se espera que hasta el 20% de la población adulta del mundo sea obesa para 2030. En relación, la prevalencia de SMet variará según el perfil de la población, la edad, el sexo, el origen étnico, así como la definición utilizada.

La prevención de la enfermedad cardiometabólica con intervenciones dietéticas y estilo de vida pueden ser más efectivas para prevenir el desarrollo del SMet que el tratamiento farmacológico. En consonancia, varios estudios han demostrado que las modificaciones en el estilo de vida, como el aumento de la actividad física, la adherencia a un patrón de alimentación saludable y/o la pérdida de peso, están asociadas con la reversión del SMet y sus componentes.

Hay evidencia sólida de que la alimentación influye en la incidencia de SMet. Un alto consumo de grasa total y ácidos grasos saturados (AGS) y un consumo inadecuado de fibra están vinculados al peso corporal poco saludable y/o al riesgo de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), dos de los principales componentes del SMet. Para abordar el problema, las sociedades científicas han recomendado un límite global de grasa en la dieta,

resultando inevitablemente en un incremento de la ingesta de carbohidratos y una disminución de ácidos grasos insaturados saludables. Por esta razón, en 2015, el Comité Asesor de las Guías Dietéticas Americanas enfatizó la importancia de patrones de alimentación basados en alimentos, revisando el papel de la grasa en la salud. De hecho, la evidencia de ensayos controlados y aleatorizados no respalda las pautas actuales de grasa. Así, patrones de dieta como la Dieta Mediterránea (MedDiet), caracterizado por una alta proporción de grasas vegetales, la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* y la vegetariana, han demostrado reducir la incidencia y la prevalencia del SMet y sus componentes. Sin embargo, existe controversia y lagunas de evidencia para definir el tratamiento dietético-nutricional más apropiado para el SMet.

Por todo lo expuesto, el objetivo general de esta Tesis Doctoral es comparar la ingesta de grasa en una población con y sin SMet, así como, evaluar la ingesta dietético-nutricional de la población con SMet y su asociación con los componentes del SMet. La población de estudio son adultos, hombres entre 55-75 años y mujeres entre 60-75 años, sin ECV previamente documentada.

La evidencia actual demuestra una asociación significativa entre la ingesta de ácidos grasos y el riesgo de SMet. Los resultados reflejan que los sujetos con SMet reportan una ingesta de carbohidratos y fibra más baja, y una ingesta de grasa total más alta que los sujetos sin SMet. Los sujetos con SMet también reportan una ingesta mayor de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y menor de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) ω -3 y ω -6 (sólo en mujeres) que los sujetos sin SMet. En cambio, no se observan diferencias en la ingesta de AGS y ácidos grasos trans (AGTrans) en hombres. En consonancia, los sujetos con SMet están por debajo del Rango Aceptable de Distribución de los Macronutrientes, propuesto por el *Institute of Medicine*, para los carbohidratos, y por encima para la grasa total y los AGM que los sujetos sin MetS. Los resultados son similares respecto a los Objetivos Nutricionales 2020 de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Ambos grupos están por encima de la ingesta recomendada para AGTrans y el consumo de frutas y verduras, pero es mayor en los sujetos con SMet.

Al analizar el riesgo de prevalencia de los componentes del SMet según la ingesta de grasa, los resultados reflejan: por un lado, un aumento significativo del riesgo de hiperglucemia en sujetos con mayor ingesta total de grasa, AGM, AGS, y AGP ω -3, un aumento del riesgo de tener los niveles de HDL-c bajos en los sujetos con mayor ingesta

de ácido linoleico, y por otro lado, una disminución del riesgo de tener elevados niveles plasmáticos de TG en sujetos con mayor ingesta de AGS y AGP ω -3. Sin embargo, no se observan diferencias entre la ingesta de AGTrans y los componentes del SMet.

El 82% de los sujetos con SMet consumen frutos secos, a pesar de que la cantidad media de consumo diario es de 12.6 g/día. Los consumidores de frutos secos tienen mayores ingestas de energía total, hidratos de carbono, grasa total, AGM, AGP, colesterol, fibra, vitaminas y minerales que los no consumidores. A su vez, se observa que los consumidores de frutos secos tienen menor probabilidad de estar por debajo de los Requerimientos Medios Estimados y por encima de la Ingesta Adecuada para la mayoría de los nutrientes evaluados. También presentan una mayor adherencia a la MedDiet que los no consumidores.

Finalmente, según el consumo de frutos secos a 1 año de seguimiento de la población de estudio con SMet, los resultados reflejan que la circunferencia de la cintura, los TG plasmáticos, la presión arterial sistólica, el peso corporal y el Índice de Masa Corporal disminuyen significativamente con un mayor consumo de frutos secos, mientras que la glucemia y la presión arterial diastólica tienden a disminuir y los niveles de HDL-c a aumentar.

La ingesta dietético-nutricional en sujetos adultos con SMet se aleja de las recomendaciones dietético-nutricionales actuales y de un patrón de alimentación saludable. La Tesis actual y el futuro trabajo de intervención del ensayo PREDIMED-Plus contribuirán a una mejor comprensión y diseño del perfil de ácidos grasos de una dieta saludable para revertir las comorbilidades del SMet en individuos de edad avanzada.



Universitat
de les Illes Balears

INGESTA LIPÍDICA I SÍNDROME METABÓLICA EN ADULTS AMB ALT RISC CARDIOVASCULAR

Tesi Doctoral, Alicia Julibert García, Grup de Recerca en Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu, Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut, Universitat de les Illes Balears, IDISBA i CIBEROBN, Palma.

Resum

La Síndrome Metabòlica (SMet), és una condició clínica caracteritzada per diversos factors metabòlics associats amb un alt risc de diabetis i malaltia cardiovascular. Aquests factors coexistents, inclouen, l'obesitat (especialment l'anomenada obesitat central), la resistència a la insulina i la tolerància a la glucosa alterada, la dislipèmia aterogènica [nivells alts de triglicèrids (TG) i nivells baixos de lipoproteïna-colesterol d'alta densitat (HDL-c)], i la hipertensió.

L'obesitat, i en conseqüència l'SMet, s'estan convertint en epidèmia. Cal assenyalar que aquest grup de factors, aproximadament, afecten entre el 10 i el 25% de les persones adultes d'arreu del món. Si aquest percentatge continua augmentant als ritmes actuals, s'espera que fins el 20% de la població adulta del món, sigui obesa el 2030. En relació en aquest percentatge, la prevalença de l'SMet variarà segons el perfil de la població, l'edat, el sexe, l'origen ètnic, així com també la definició utilitzada.

Les intervencions dietètiques i d'estil de vida, poden ser mesures més efectives que el propi tractament farmacològic, per prevenir el desenvolupament de l'SMet. En concordança, diversos estudis han demostrat que les modificacions en l'estil de vida, com l'augment de l'activitat física, l'adherència a un patró d'alimentació saludable i/o la pèrdua de pes, estan associades amb la reversió de l'SMet i el seus components.

Hi ha evidència sòlida que l'alimentació influeix en la incidència de l'SMet. Un alt consum de greix total i àcids grassos saturats (AGS), i un consum inadequat de fibra, estan vinculats a dos dels principals components de l'SMet: el pes corporal poc saludable i/o al risc de Diabetis Mellitus Tipus 2 (DMT2). Per atendre aquesta problemàtica, la comunitat científica ha recomanat un límit global de greix en la dieta. Aquesta recomanació, com a

resultat inevitable, es focalitza en l'increment de la ingesta d'hidrats de carboni, i en la disminució d'àcids grassos insaturats saludables. Per aquesta raó, el 2015, el Comitè Assessor de les Guies Dietètiques Americanes, va remarcar la importància dels patrons d'alimentació basats en aliments, fent-ne una revisió dels efectes que provoca el greix en la salut. De fet, l'evidència d'assajos clínics i aleatoritzats, no donen suport a les pautes actuals de greix. Així, patrons de dieta com la Dieta Mediterrània (MedDiet), caracteritzada per una alta proporció de greixos vegetals, la *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, i la dieta vegetariana, han demostrat reduir la incidència i la prevalença de l'SMet i el seus components. Malgrat això, hi ha controvèrsia, i alhora llacunes d'evidència, per definir el tractament dietètic-nutricional més apropiat per l'SMet.

Per tot el que s'ha exposat abans, l'objectiu general d'aquesta Tesi doctoral és comparar la ingesta de greix en una població amb i sense SMet, així com, avaluar la ingesta dietètica-nutricional de la població amb SMet, i la seva associació amb els components d'aquesta. La població d'estudi són persones adultes, per una banda homes d'entre 55 i 75 anys, i per l'altra, dones d'entre 60 i 75 anys, ambdós, sense malaltia cardiovascular prèviament documentada.

L'evidència actual demostra una associació significativa entre la ingesta d'àcids grassos, i el risc de l'SMet. Els resultats reflecteixen que el subjectes que pateixen aquesta síndrome, reporten una ingesta d'hidrats de carboni i fibra més baixa, i alhora, una ingesta de greix total més alta que el subjectes sense aquesta. Els subjectes amb SMet, també reporten una ingesta major d'àcids grassos monoinsaturats (AGM), i una menor d'àcids grassos poliinsaturats (AGP) ω -3 y ω -6 (només en les dones) que el subjectes sense SMet. En canvi, no s'observen diferències en relació a la ingesta d'AGS i d'àcids grassos trans (AGTrans) (sols en els homes). En concordança, els subjectes amb SMet estan per sota del Rang Acceptable de Distribució dels Macronutrients, proposat per l'*Institute of Medicine*, per als hidrats de carboni, i per damunt, respecte al greix total i als AGM, establint-ne una comparativa amb les persones participants de l'estudi, que no presenten l'SMet. Els resultats, són similars quan s'avaluen els Objectius Nutricionals 2020 proposats per la Societat Espanyola de Nutrició Comunitària. A més, ambdós grups d'estudi estan per damunt de la ingesta recomanada per AGTrans i el consum de fruites i verdures, però és major en el subjectes amb SMet.

Una vegada analitzat el risc de prevalença dels components de l'SMet, segons la ingesta de greix, el resultat reflecteixen el següent: per una banda, un augment significatiu del risc de hiperglucèmia en els subjectes amb major ingesta de greix total, AGM, AGS i AGP ω -3, un augment del risc de tenir els nivells d'HDL-c baixos en els subjectes amb major ingesta d'àcid linoleic; i per l'altra banda, una disminució del risc de tenir els TG plasmàtics elevats en aquells amb més ingesta d'AGS i AGP ω -3. Malgrat això, no s'observen diferències entre la ingesta d'AGTrans i els components de l'SMet.

El 82% dels subjectes amb SMet consumeixen fruits secs, tot i que la quantitat mitjana de consum diari és de 12.6 g/dia. Les persones que consumeixen fruits secs, tenen majors ingestes d'energia total, d'hidrats de carboni, de greix total, d'AGM, d'AGP, de colesterol, de fibra, de vitamines i de minerals, en comparació amb les que no els consumeixen. Alhora, s'observa que els subjectes que consumeixen els fruits secs, tenen menys probabilitat d'estar per sota dels Requeriments Mitjans Estimats, i per damunt de la Ingesta Adequada per a la majoria de nutrients avaluats. A més, presenten també una major adherència a l'MedDiet, respecte els que no en consumeixen.

Finalment, segons el canvi en el consum de fruits secs realitzat al primer any de seguiment de la població d'estudi amb SMet, els resultats mostren que la circumferència de la cintura, els TG plasmàtics, la pressió arterial sistòlica, el pes corporal i l'Índex de Massa Corporal, disminueixen significativament amb un major consum de fruits secs; mentre que la glucèmia i la pressió arterial diastòlica, tendeixen a disminuir, i a augmentar els nivells de HDL-c.

La ingesta dietètic-nutricional en subjectes adults amb SMet, s'allunya de les recomanacions dietètic-nutricionals actuals i d'un patró d'alimentació saludable. La Tesi actual, i el futur treball d'intervenció de l'assaig PREDIMED-Plus, contribuiran a una millor comprensió i disseny del perfil d'àcids grassos d'una dieta saludable, per a revertir les comorbiditats del'SMet, en individus d'edat avançada.



Universitat
de les Illes Balears

DIETARY FAT INTAKE AND METABOLIC SYNDROME IN ADULTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

PhD Thesis, Alicia Julibert García, Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, Department of Fundamental Biology and Health Sciences, University of the Balearic Islands, IDISBA and CIBEROBN, Palma.

Summary

The Metabolic Syndrome (MetS) is a clinical condition characterized by a collection of metabolic factors associated with a higher risk of developing diabetes and cardiovascular disease (CVD). Such coexisting cardiometabolic risk factors include obesity (especially central obesity), insulin resistance, impaired glucose tolerance, atherogenic dyslipidaemia [high triglycerides levels (TG) and low levels of high-density lipoprotein (HDL-c)] and hypertension.

Obesity, and consequently the MetS, are becoming an epidemic, as they are currently affecting approximately between 10-20% of adults worldwide. If such an epidemic continues to grow, up to 20% of the world's population is expected to be obese by 2030. Consistent with the latter, prevalence of the MetS will vary according to specific to population, age, gender, and ethnic origins, and the definition which might be used

The use of dietary and lifestyle treatments for cardiometabolic disease prevention could be more effective than pharmacological therapy in preventing the development of the MetS. Accordingly, various studies have demonstrated that lifestyle modification, such as increased physical activity, adherence to a healthy dietary pattern and/or weight loss, are associated with the reversion of the MetS and its components.

There is solid evidence that food intake is associated with the incidence of the MetS. High total fat and saturated fatty acids (SFA) intakes and an inadequate intake of fiber are closely linked to an unhealthy weight and/or to an increased risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), which are also two of the main components of the MetS. In order to address the issue, scientific societies recommended a global limit to fat intake, which inevitably resulted in an increased consumption of carbohydrates and a reduced

consumption of healthy unsaturated fatty acids. For this reason, in 2015, the Advisory Committee of the Dietary Guidelines for Americans emphasized the importance of food based dietary patterns, hence reconsidering the role of fat in health. Indeed, data from randomized controlled clinical trials does not support current dietary fat intake guidelines: dietary patterns such as the Mediterranean Diet (MedDiet), marked by high levels of vegetable fats, the *Dietary Approaches to Stop Hypertension* diet and vegetarian diets, have shown that MetS and its components are decreased in incidence and prevalence. Nevertheless, when it comes to describe the most appropriate dietary treatment for MetS, controversies and gaps of evidence still exists.

For all the above reasons, the general purpose of this Doctoral Thesis is to compare fat intake in a population with and without MetS, to assess dietary intake and nutritional status in the MetS population and their possible association with the MetS components. The population of the study consists of adults, male between 55-75 years and women between 60-75 years, without previous CVD.

The evidence collected demonstrates a significant association between fatty acids intakes and risk of developing the MetS. Subjects with MetS report lower intakes of fiber and carbohydrates, and a higher intake of fat as compared to subjects without MetS. More specific to the type of fat, subjects with MetS report a higher intake of monounsaturated fatty acids (MUFA) and a lower intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA) ω -3 y ω -6 (women only) than subjects without MetS. On the other hand, no differences are observed in relation to SFA and trans fatty acids (*Trans* FA) (in men) intakes. Moreover, subjects with MetS are more likely to fall short of meeting the Acceptable Macronutrient Distribution Range proposed by the *Institute of Medicine* for carbohydrates and go above the recommended limits of total fat and MUFA, as compared to subjects without MetS. Results remain consistent when assessing the Nutritional Objective by 2020 of the Spanish Society of Community Nutrition. Both populations consume above the recommended intakes of *Trans* FA, fruits and vegetables, nevertheless consumption is higher in subjects with MetS.

In relation to the association between the risk of prevalence of MetS components by fat intake, the results show a significant increase in the risk of hyperglycemia in subjects in the highest total fat intake, MUFA, SFA and PUFA ω -3, a significant increase in the risk of presenting low levels of HDL-c in subjects with higher intakes of linoleic acid, and, on

the other hand, a significant reduction in the risk of presenting high plasma TG levels in subjects with higher intakes of SFA and PUFA ω -3. However, no differences between *Trans* FA intakes and MetS components were observed.

82% of MetS subjects consume nuts, although the average daily intake is only 12.6 g/day. Subjects that consume dried nuts also have higher consumption of total energy, carbohydrates, total fat, MUFA and PUFA, cholesterol, fiber, vitamins and minerals than those that do not consume nuts. In turn, subjects that consume nuts are less likely to fall below the Acceptable Macronutrient Distribution Range and, at the same time, to exceed Adequate Intakes of most evaluated nutrients. Moreover, they are also more likely to have higher adherence to the MedDiet as compared to those that do not consume nuts.

Finally, analysis at one-year follow-up of the population with MetS, show that with higher intake of nuts, waist circumference, plasma TG, systolic blood pressure, body weight, and Body Mass Index, are significantly reduced; concomitantly, there is a tendency for blood glucose and diastolic blood pressure to decrease, and HDL-c levels to increase.

Dietary intake and nutritional status in adult subjects with MetS do not match dietetic recommendations for a healthy eating pattern. The present Thesis and the future work of intervention in the context of the PREDIMED-Plus trial will contribute to a better understanding of the role of fatty acids as part of the dietary approach used to reverse MetS-associated comorbidities in older individuals.

INTRODUCCIÓN

I. OBESIDAD

La obesidad es considerada por la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) como la epidemia del siglo XXI [1] y el mayor problema de salud crónica en adultos, así como en niños y adolescentes [2]. En 2016 más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos [1].

El 57% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad causan más muertes que la desnutrición. Cada año mueren, como mínimo, 2.8 millones de personas a causa de la obesidad o el sobrepeso. Aunque anteriormente se consideraba un problema confinado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos [1].

En los últimos 30 años, según datos de la última Encuesta Nacional de Salud (2017), la proporción de españoles de ambos géneros y de cualquier segmento de edad ha sido claramente ascendente en lo que se refiere al sobrepeso y la obesidad [3] (**Figura 1**). El informe de estadísticas mundiales de salud publicado por la OMS en 2015, muestra que en Europa la tasa de obesidad general entre los adultos es del 21.5% en los hombres y del 24.5% en las mujeres [4]. Si la tendencia secular reciente continúa sin disminuir, se espera que el 60% de la población mundial, es decir, 3.300 millones de personas podrían tener sobrepeso (2.2 mil millones) u obesidad (1.1 mil millones) para el 2030 [5]. La creciente prevalencia de exceso de peso podría rápidamente volverse insostenible. En 2016, supuso un sobrecoste directo del 2% del presupuesto sanitario. Con esta tendencia, en 2030 se habrá incrementado un 16% el número de casos y un 58% su sobrecoste sanitario directo [6, 7].

Esta progresión podría abordarse mediante diferentes tipos de intervención, como aplicar impuestos a los alimentos poco saludables, promover entornos que desalienten el aumento de peso, implementar políticas educativas de promoción de estilos de vida saludables y organizar mejores sistemas de prevención [6].

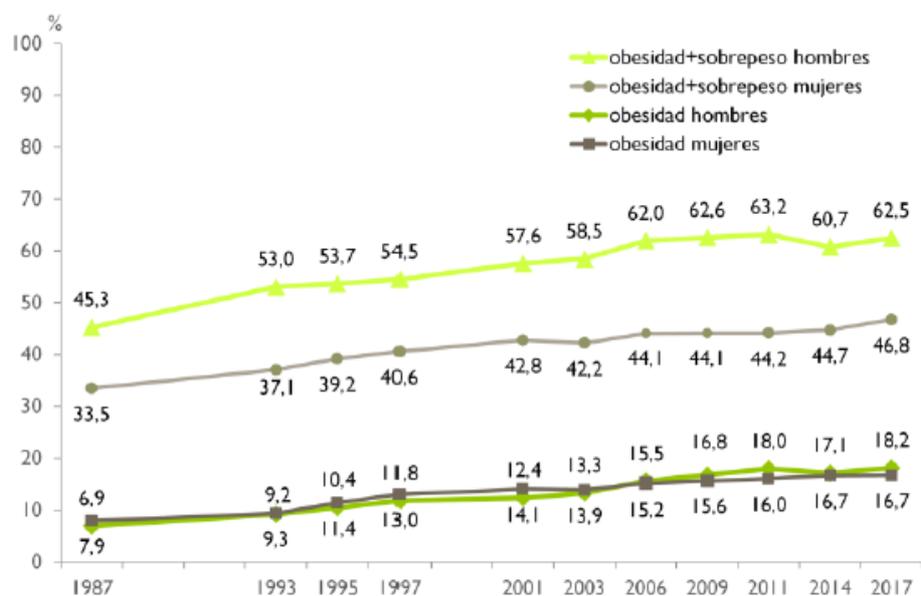


Figura 1. Evolución 1987-2017 del porcentaje de la población adulta (≥ 18 años) que padece obesidad y el que presenta exceso de peso (obesidad + sobrepeso) según sexo y año de encuesta [3]

1.1 Definición y clasificación

El sobrepeso y la obesidad se definen por la OMS como una acumulación anormal o excesiva de grasa, superior al 25% en los hombres y al 33% en las mujeres. La acumulación de grasa intra-abdominal se asocia con un mayor riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular (CV) [8, 9]. La Tomografía Axial Computarizada (*Computed Axial Tomography*, TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la Absorciometría de Doble Energía (*Dual energy X-ray absorptiometry*, DEXA), o incluso la Impedancia Bioeléctrica (*Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA), son los métodos más precisos para medir la cantidad de grasa visceral. Desafortunadamente, estas pruebas son caras y requieren equipos sofisticados. Por tanto, cuando no se puede medir la grasa corporal mediante estos análisis, medidas antropométricas como el Índice de Masa Corporal [$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{altura (m}^2\text{)}$] o la circunferencia de la cintura (CC) son utilizados [10].

Índice de Masa Corporal

En adultos (mayores de 18 años), la obesidad se define por un IMC de 30 kg/m^2 y el sobrepeso (también denominado preobesidad) por un IMC entre 25 y 29.9 kg/m^2 . La OMS, la *Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad* (SEEDO) y la *American Heart Association* (AHA) [4] han establecido los criterios que aparecen en la **Tabla 1** para clasificar el estado nutricional de los individuos a partir del IMC [11].

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional según IMC

IMC	OMS 2000	SEEDO 2007	AHA 2009
<18.5	Insuficiencia ponderal	Bajo peso	Bajo peso
18.5-24.9	Intervalo normal	Normopeso	Peso normal o aceptable
25-26.9	Sobrepeso (pre-obesidad)	Sobrepeso grado 1	Sobrepeso: 25-29.9
27-29.9		Sobrepeso grado 2	
30.0-34.9	Obesidad de clase I	Obesidad tipo 1	Obesidad grado 1
35-39.9	Obesidad de clase II	Obesidad tipo 2	Obesidad grado 2
40-49.9	Obesidad de clase III	Obesidad mórbida o tipo 3	Obesidad grado 3
≥ 50		Obesidad extrema o tipo 4	Obesidad grado 4
≥ 60			Obesidad grado 5

Este índice proporciona una estimación razonable de la grasa corporal y es más preciso que las mediciones del pliegue cutáneo. Sin embargo, el uso del IMC tiene ciertas limitaciones. El IMC no informa sobre la distribución de grasa corporal, no diferencia en masa magra y masa grasa [10], aunque la grasa abdominal, especialmente la intra-abdominal, y la grasa de la región glúteo femoral pueden incluso tener un impacto mayor en la salud [12]. Considerando que la distribución de la grasa tiene mayor influencia en el riesgo cardiometabólico que el IMC [13], deberíamos prestar nuestra atención especialmente en el entorno visceral [14]. El IMC también se critica porque no hay diferencia entre hombres y mujeres, aunque sabemos que la distribución de la grasa es significativamente diferente entre hombres y mujeres [8, 15]. Además, es un indicador pobre en sujetos de baja estatura o edad avanzada, con gran masa muscular y retención de agua y sal, o embarazadas [10]. También la edad y la etnia tienen un efecto en la distribución de la grasa corporal y no se diferencian en el IMC [8, 16,17].

Aunque el IMC claramente no es una medida ideal de la adiposidad real, ha sido un marcador ampliamente utilizado [18, 19]. Los resultados con su uso se correlacionan positivamente con otros marcadores de obesidad, como la CC y la relación cintura-cadera.

Circunferencia de la cintura

La cantidad de grasa abdominal se puede evaluar por la CC, que se correlaciona con el contenido de grasa intra-abdominal visceral al igual que con el tamaño de los adipocitos de la región abdominal [20], lo cual tendrá mucha importancia en el entorno metabólico [21, 22]. La CC se mide en el punto medio entre la última costilla y la

cresta ilíaca con la persona en bipedestación y espiración. El consenso más reciente de la *International Diabetes Federation* (IDF) definió la obesidad central (también conocida como visceral, androide, en forma de manzana o con predominio de adiposidad en la mitad superior del cuerpo), en Europa, como una CC de ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres no embarazadas [23] (**Tabla 2**). También, se han propuesto otros umbrales de CC diferentes para cada etnia a partir de los cuales también se considera que la persona se encuentra en riesgo [Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (*National Institute of Health*, NIH): 102 cm en varones y 88 cm en mujeres [24]; Bray: 100 cm en hombres y 90 cm en mujeres [24]].

Tabla 2. Valores étnicos específicos para la circunferencia de la cintura.

Población	Circunferencia de la cintura	
	Hombre	Mujer
Estados Unidos	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Europa	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sur de Asia	≥ 90 cm	≥ 80 cm
China	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japón	≥ 85 cm	≥ 90 cm
América Central y del Sur	≥ 90 cm	≥ 80 cm
África Subsahariana	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Oriente medio y mediterráneo	≥ 94 cm	≥ 80 cm

Fuente: Garvey et al. (2014) [26]; Alberti et al. (2005) [27]

La mayor parte de los estudios poblacionales utilizan la CC para estimar la prevalencia de obesidad abdominal. Sin embargo, este indicador podría sobrestimar y subestimar el riesgo de los individuos altos y bajos, puesto que no tiene en cuenta la talla [28]. Como alternativa se ha propuesto el índice cintura-talla (C-T), que se ha observado como un buen indicador de adiposidad abdominal, similar a la CC. Incluso algunos meta-análisis y revisiones sistemáticas apoyan su utilización como mejor predictor de factor de riesgo CV [29-32]. En 2011, Bergman et al. [33] propusieron el uso del índice de adiposidad corporal como estimador directo del porcentaje de adiposidad total [*Body adiposit index* = $[(\text{hip circumference})/((\text{height})^{1.5}) - 18]$].

1.2 Epidemiología

En 2015, en toda la *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos* (OCDE), el 19.5% de la población adulta era obesa. Esta tasa varía desde menos del 6% en Corea y Japón hasta más del 30% en Hungría, Nueva Zelanda, México y los Estados Unidos (EE.UU). Más de 1 de cada 4 adultos es obeso en Australia, Canadá, Chile, Sudáfrica y Reino Unido. Las tasas de sobrepeso y obesidad han aumentado rápidamente en Inglaterra, México y EE.UU. desde la década de 1990, mientras que el aumento ha sido más lento en los otros siete países de la OCDE (Canadá, España, Francia, Italia, Suiza, Korea y Hungría). En la última década, la tasa de prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado en Canadá, Francia, México, Suiza y EE.UU., mientras que se ha estabilizado en Inglaterra, Italia, Corea y España. Sin embargo, no hay señales claras de reducción de la epidemia en ningún país [34].

Según la OMS, entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de obesidad casi se triplicó. En 2016, más de 1.900 millones de personas mayores de 18 años tenían sobrepeso, y más de 650 millones se consideraban obesos. La obesidad no es solo un problema para los adultos: en 2016, 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años, y alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años, se consideraron con sobrepeso u obesidad [35, 36]. El aumento de peso en la niñez y la adolescencia se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y muerte prematura en la vida adulta [37].

En 2016, el 39% de los adultos mayores de 18 años (39% de los hombres y 40% de las mujeres) tenían sobrepeso y el 13% de la población mundial adulta (11% de los hombres y 15% de las mujeres) eran obesos. En las **Figuras 2 y 3** se muestra la prevalencia estandarizada por edad sobre la obesidad en hombres y mujeres ≥ 18 años, respectivamente.

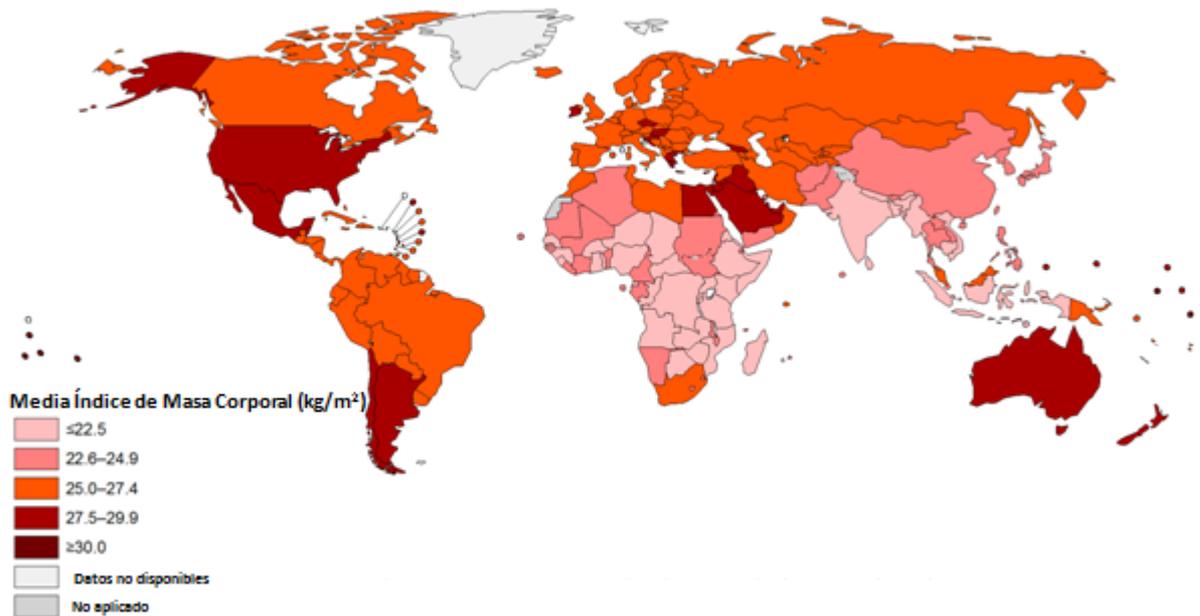


Figura 2. Prevalencia estandarizada por edad de la obesidad en hombres \geq de 18 años (IMC \geq 30 Kg/m²) [38].

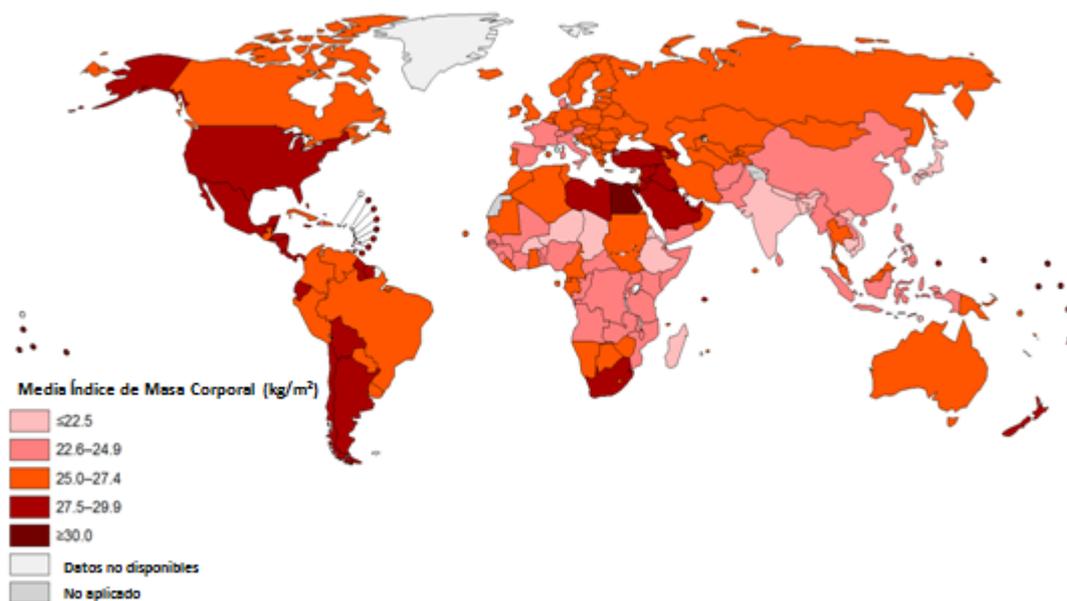


Figura 3. Prevalencia estandarizada por edad de la obesidad en mujeres \geq de 18 años (IMC \geq 30 Kg/m²) [38].

Estas tasas crecientes están vinculadas a aumentos en las Enfermedades No Transmisibles (ENT) relacionadas con la dieta, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares (ECV), respiratorias y la diabetes. Las ENT son la principal causa de muerte en todo el mundo. En 2016, fueron responsables del 71% (41 millones) de los 57 millones de muertes que ocurrieron a nivel mundial [39]. En la **Figura 4** se

representan las principales ENT responsables de estas muertes (31% por ECV, 16% por cáncer, 7% por enfermedades respiratorias crónicas y 3% por diabetes). Las ENT causaron una proporción aún mayor (75%) de muertes prematuras en adultos (ocurridas en personas de 30 a 69 años de edad), lo que demuestra que las ENT no son un problema únicamente para las poblaciones de mayor edad.

La probabilidad global de morir por una de las cuatro ENT principales en 2016 fue del 18%, con un riesgo ligeramente mayor para los hombres (22%) que para las mujeres (15%) [39].

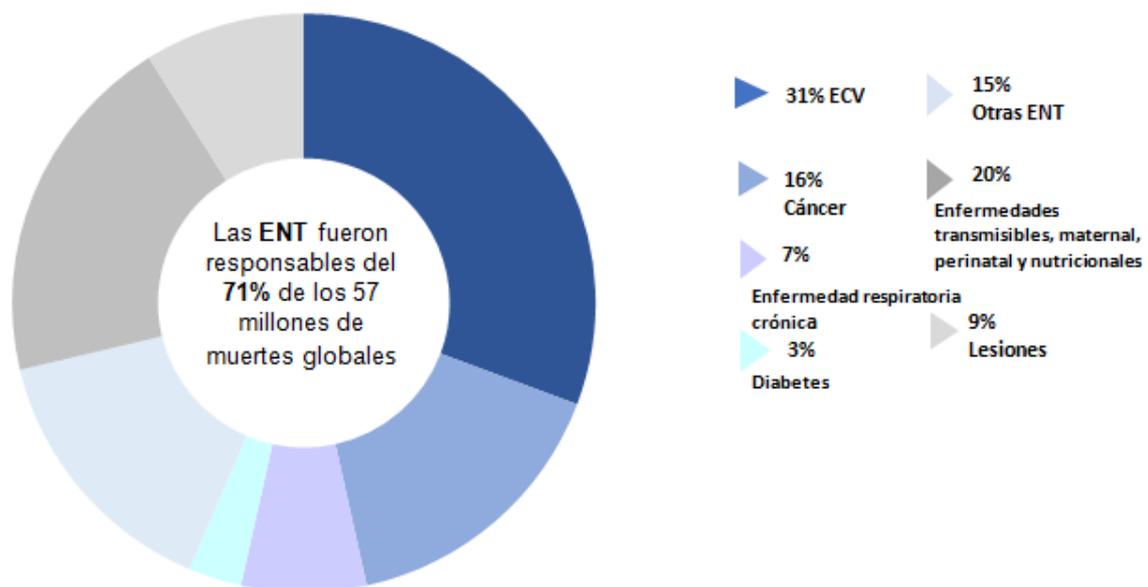


Figura 4. Mortalidad global (% de muertes totales), en todas las edades y en ambos sexos, 2016 [39].

En la misma tendencia, los patrones de obesidad en Europa siguen siendo más favorables que los de EE.UU, aunque casi la mitad de nuestra población adulta europea padece sobrepeso u obesidad [40]. Según las últimas estimaciones en los países de la Unión Europea, el sobrepeso afecta al 30-70% y la obesidad afecta al 10-30% de los adultos. En algunos países, el número de personas con sobrepeso u obesidad puede llegar al 90% de la población. En 2030, se estima que más del 50% de la población europea presente obesidad [41]. Además, el sobrepeso y la obesidad representan alrededor del 65 al 80% de los casos nuevos de DMT2. El riesgo depende de la edad de inicio y de la duración de la obesidad, y el aumento de peso durante la vida adulta [42].

Los estudios europeos indican que existe una considerable disparidad en el sobrepeso y/u obesidad entre los países europeos [43]. Los países del norte de Europa muestran

tasas relativamente altas de obesidad (20.1% en Inglaterra y 18.9% en Finlandia) mientras que Europa occidental/meridional, en particular Italia y Francia, tiene las tasas de prevalencia más bajas (7.6% y 12.2%) [40]. Sin embargo, se ha observado una tasa de obesidad más alta en España (14%) y, el *Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España* (ENRICA) mostró valores aún mayores utilizando medidas directas de peso y altura [44].

Siguiendo en la misma línea, a nivel de todo el estado español, la Encuesta Nacional de Salud de 2017 encontró que en los últimos 30 años la prevalencia de obesidad se ha multiplicado por 2.4. Los datos de 2014 parecían indicar que la tendencia al aumento de prevalencia de sobrepeso y obesidad podría estar frenándose. Sin embargo, los resultados con respecto a 2014, en 2017 han aumentado tanto el sobrepeso (de 35.74% a 37.07%) como la obesidad (de 16.91% a 17.43%) en ambos sexos [3].

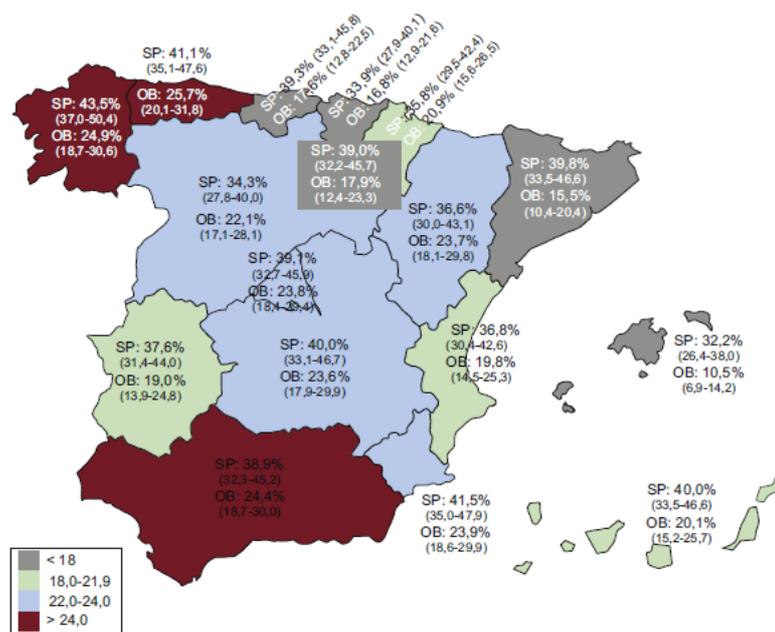


Figura 5. Mapa de la prevalencia de obesidad en población adulta (25-64 años) en España. Tasas ajustadas por edad (intervalo de confianza del 95%). OB: obesidad; SP: sobrepeso [45].

En el *Estudio Nutricional de Población Española* (ENPE) se ha estimado en la población adulta española entre 25 y 64 años una prevalencia de sobrepeso del 39.3% y de obesidad general del 21.6%. Tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan significativamente con la edad en hombres y en mujeres, y en todos los grupos de edad analizados ambas tasas son significativamente más elevadas en hombres que en mujeres [45] (**Figura 5**). Estos datos se encuentran en sintonía con las estimaciones realizadas

en el estudio de Hernáez et al. (2018) [7] en 1987 y 2014, estudio en el que las prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida aumentaron un 0.28%/año, un 0.50%/año y un 0.03%/año en los hombres y un 0.1%/año, un 0.25%/año y un 0.042%/año en las mujeres. El IMC aumentó 0.10 puntos/año en hombres y 0.26 en mujeres.

Un informe de la OCDE sobre la situación de la obesidad en Europa, presenta la prevalencia de obesidad en adultos de nuestro país por encima de la tasa media (17.1% en hombres y 16.3% en mujeres) de los países miembros de la OCDE [34]. En España, 2 de cada 3 hombres tienen sobrepeso y 1 de cada 6 personas es obesa. Las proyecciones de la OCDE pone de manifiesto una preocupante y constante tendencia ascendente en las tasas de obesidad hasta al menos 2030, tal como se muestra en la **Figura 6**, y prevé que la proporción de adultos con obesidad en España aumente hasta un 21% en los próximos 10 años.

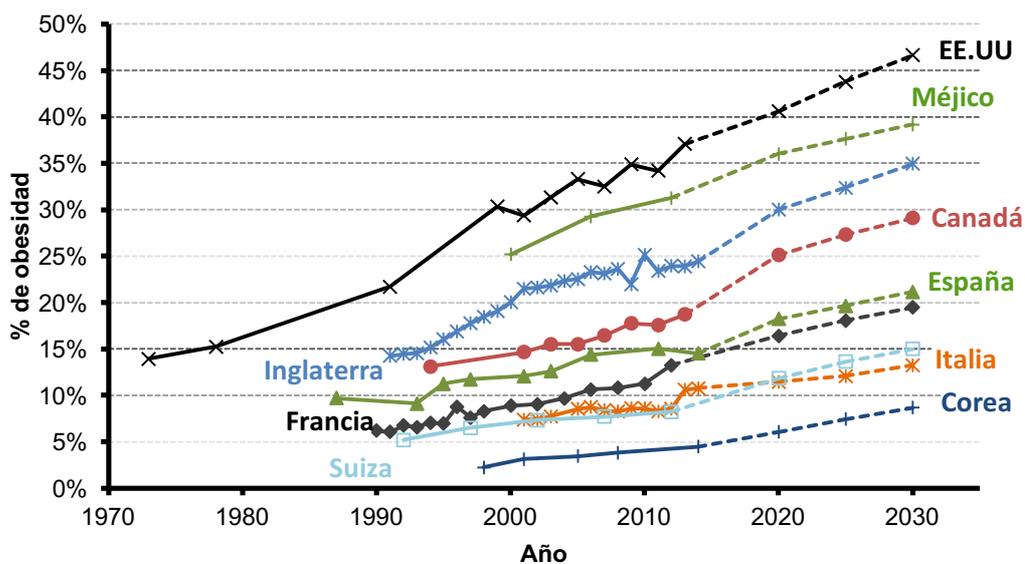


Figura 6. Tasas de obesidad, definida como $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$. Las proyecciones de la OCDE asumen que el IMC continuará aumentando como una función lineal del tiempo [34].

El alarmante incremento de las cifras de obesidad es un problema cada vez más acuciante y los costes para los sistemas sanitarios se acrecientan. La obesidad está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades, tales como hipertensión, DMT2, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, asma y artritis [46]. Se ha convertido en una preocupación prioritaria en salud pública porque aumenta la mortalidad [47] y es el cuarto factor prevenible que más perjudica la calidad de vida

[48]. Dicho de otro modo, una dieta inadecuada es el factor de riesgo que más problemas causa en nuestra salud [47] y es responsable del 21% de las muertes evitables [49]. Por tanto, un reflejo de la carga para la salud que representa la obesidad es el gasto médico directo en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades asociadas a la obesidad [46]. El exceso de peso en los adultos en España aumenta desde que existen registros, y en 2016 supuso un sobrecoste directo del 2% del presupuesto sanitario. Con esta tendencia, en 2030 se habrá incrementado un 16% el número de casos y un 58% su sobrecoste sanitario directo [7]. La obesidad como enfermedad de carácter epidémico no se distribuye de manera homogénea, sino que está claramente condicionada por factores como el género y la clase social. Los estudios realizados en los últimos años son, en general, muy consistentes en mostrar una mayor prevalencia de obesidad en las personas de menor nivel socioeconómico (tanto en países industrializados como en naciones en desarrollo). Existe una fuerte asociación inversa entre el nivel de estudios o la ocupación laboral y la prevalencia de obesidad en las mujeres [50].

1.3 Etiología

La causa de la obesidad es compleja y multifactorial [51, 52]. A menudo se considera que la obesidad es el resultado de un desequilibrio energético entre un consumo excesivo de calorías (ingesta de alimentos) y/o un gasto insuficiente o inadecuado de calorías (actividad metabólica y física), creando un excedente de energía y un estado de balance energético positivo que resulta en un exceso de peso corporal [53]. Sin embargo, las interacciones complejas entre factores biológicos (incluidos los genéticos y epigenéticos), conductuales, sociales y ambientales (incluido el estrés crónico) están implicadas en la regulación del balance energético y las reservas de grasa [54, 55]. Con un marco tan complejo, la fisiología y el comportamiento individual están moldeados por fuertes factores del entorno social (**Figura 7**). La obesidad es causada por la relación entre un individuo y su entorno [56].

Aunque la importancia de la obesidad de los padres podría sugerir la relevancia de los factores genéticos, hasta ahora las variantes genéticas asociadas a la obesidad explican solo una pequeña proporción de la varianza del IMC [57, 58]. Por lo tanto, se ha sugerido que las variantes genéticas de la obesidad común no causan directamente la

obesidad, pero podrían modular un mayor riesgo de obesidad en condiciones ambientales obesogénicas [59].

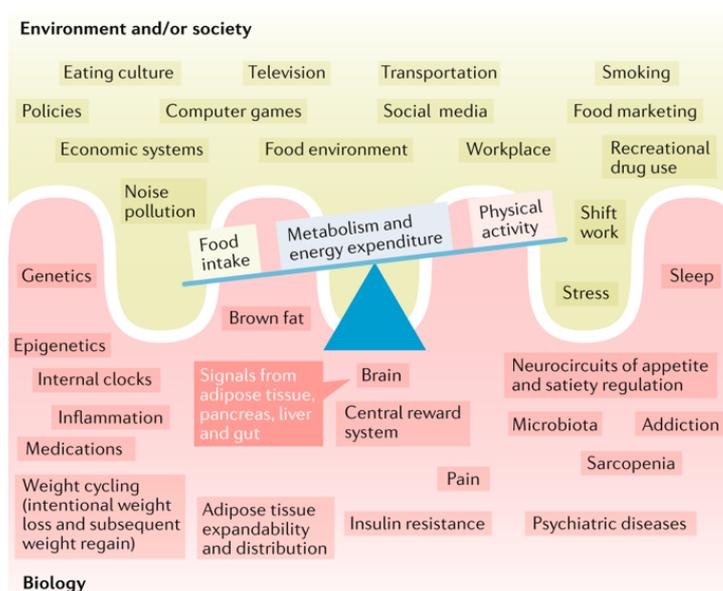


Figura 7. Factores biológicos, ambientales y sociales complejos que contribuyen a la obesidad [56].

Más recientemente, existe evidencia de la interacción entre la dieta y la microbiota gastrointestinal en el desarrollo y propagación de la obesidad y sus comorbilidades asociadas [60-63]. La interacción entre dieta, microbiota y obesidad es una relación mutuamente dependiente, más que unidireccional [61]. Tanto la composición como la abundancia de la población microbiana intestinal están influenciadas por la dieta, la medicación, el peso y el estado metabólico general (balance de energía) del huésped. A su vez, y basándose principalmente en estudios con animales, la microbiota es capaz de secretar o alterar la producción de moléculas que afectan tanto el balance energético (ganancia o pérdida de peso) como las reservas de energía (masa grasa) [64, 65], la modulación del comportamiento del huésped, la saciedad a través del eje intestino cerebral y una influencia condicionante en las respuestas inflamatorias [66]. La microbiota puede, en este contexto, considerarse como un órgano entero-endocrino sensible compuesto de más células y genes que el huésped. Los estudios tanto en animales como en humanos revelan que las modificaciones en la dieta producen alteraciones rápidas en la composición de la microbiota [63, 67-69].

Estos factores ambientales y de comportamiento conducen a alteraciones en la estructura del tejido adiposo [70, 71]. Así pues, algunos estudios han informado del

estrés oxidativo en la patogénesis de la obesidad y sus factores de riesgo asociados [72, 73]. El estrés oxidativo podría desencadenar la obesidad al estimular la deposición del tejido adiposo blanco y alterar la ingesta de alimentos. Puede causar un aumento en la proliferación de los preadipocitos, la diferenciación de los adipocitos y el tamaño de los adipocitos maduros [74-76].

Por otro lado, un alto consumo de grasa total, ácidos grasos saturados (AGS) y un consumo inadecuado de fibra dietética están vinculados al peso corporal poco saludable y/o al riesgo de DMT2 [77-79]. También, la comercialización de alimentos que promueve alimentos o bebidas con alto contenido en grasa y azúcar también se considera obesogénica, ya que modula el comportamiento de los niños [80]. En los niños, la ingesta dietética y la preferencia por alimentos y bebidas densos en energía aumentan durante o poco después de la exposición a los anuncios [80]. Curiosamente, una mayor ingesta de alimentos como respuesta a la exposición a anuncios de alimentos, podría afectar a los niños en función del genotipo [81]. El alto consumo de bebidas azucaradas, que contienen cantidades considerables de azúcares libres, aumenta la probabilidad de tener sobrepeso u obesidad, especialmente en los niños [82, 83]. La evidencia reciente sugiere además una asociación entre el alto consumo de bebidas azucaradas y el mayor riesgo de DMT2 [77, 84-86].

El rápido aumento de la prevalencia de obesidad en los últimos 40 años se debe principalmente a influencias culturales y ambientales asociados al desarrollo. A nivel mundial ha habido un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa; un aumento del tamaño de las raciones; un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización, así como los trastornos alimentarios. También, los cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física son consecuencia de la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud, la agricultura, el transporte, la planificación urbana, el medio ambiente, el procesamiento, la distribución y la comercialización de alimentos, y la educación [1, 87, 88].

En todo el mundo, 1 de cada 4 adultos y 3 de cada 4 adolescentes (de 11 a 17 años de edad) no cumplen actualmente las recomendaciones globales para la actividad física establecidas por la OMS [89]. A medida que los países se desarrollan económicamente,

los niveles de inactividad aumentan. En algunos países, los niveles de inactividad pueden llegar al 70% [90, 91].

En la mayoría de los países, las niñas, las mujeres, los adultos mayores, los grupos desfavorecidos y las personas con discapacidades y enfermedades crónicas, tienen menos oportunidades de acceder a programas y lugares seguros, asequibles y apropiados en los que puedan estar físicamente activos [90].

1.4 Consecuencias clínicas

La obesidad es una puerta de entrada a muchas otras ENT como las ECV (principalmente las cardiopatías [92] y los accidentes cerebrovasculares), la hipertensión [93, 94], la diabetes [73], los trastornos del aparato locomotor (en especial la osteoartritis) [95, 96], la apnea del sueño [97] y algunos cánceres (endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon) [98-101]. El riesgo de contraer estas ENT crece con el aumento del IMC [1]. La OMS atribuye el 44% de la carga mundial de diabetes, el 23% de la carga de enfermedad coronaria y entre el 7% y el 41% de ciertas cargas de cáncer al sobrepeso y la obesidad [90]. Un estudio sobre el IMC y la mortalidad, principalmente de Europa [102], mostró que el IMC óptimo para la mortalidad más baja estaba entre 22.5 y 25 kg/m². Por cada aumento de 5 unidades de IMC, la mortalidad total aumentó un 30 %, la enfermedad renal crónica en un 60% y la diabetes mellitus en un 120%. Esta relación entre el IMC y el riesgo de muerte se ha confirmado repetidamente [103-106].

La *American Cancer Society* (ACS) afirma que el exceso de peso corporal contribuye a 1 de cada 5 muertes relacionadas con el cáncer [100]. Sin embargo, la prevención del aumento de peso entre los 18 años y la menopausia o la pérdida de peso y el mantenimiento durante estos años, reduce el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico [107] entre otros [108].

De los cinco componentes de las definiciones clínicas de Síndrome Metabólico (SMet), dos son factores de riesgo particularmente fuertes para la diabetes. De hecho, el deterioro de la glucosa en ayunas es el mismo criterio para predecir el desarrollo futuro de la diabetes, junto con el criterio de inclusión de la obesidad (también un fuerte factor de riesgo de diabetes). Por tanto, no es sorprendente que se haya demostrado que el SMet es un fuerte predictor de la diabetes [109].

La *Global Burden of Disease* (GBD) estima que la diabetes mellitus es ahora la sexta causa de discapacidad en todo el mundo [110]. La epidemia gemela de la obesidad y la diabetes es una crisis importante a nivel mundial. Varios estudios epidemiológicos revelan la escalada paralela de la obesidad y la diabetes. Se estima que aproximadamente el 90% de la DMT2 es atribuible al exceso de peso [94, 111-113]. El sobrepeso y la obesidad son prevalentes en pacientes con riesgo CV alto con DMT2 [94]. La ECV general afecta aproximadamente al 32.2% de todas las personas con DMT2 y es una de las principales causas de mortalidad entre las personas con DMT2. La enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular fueron los principales contribuyentes [114]. El IMC y la CC están relacionados con los principales factores de riesgo cardiometabólico [94] y un mayor riesgo de DMT2, aunque la relación puede variar en diferentes poblaciones [115]. Las poblaciones en el sudeste asiático, por ejemplo, desarrollan diabetes a un nivel más bajo de IMC que las poblaciones de origen europeo [116].

Estas afecciones comórbidas directamente relacionadas con la obesidad disminuyen la longevidad y la calidad de vida [73]. En 2015, según la GBD, un IMC alto contribuyó a cuatro millones de muertes (lo que representó el 7.1% de mortalidad total) y, 120 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad de cualquier causa. El 39% de las muertes y el 37% de los años de vida por discapacidad ocurrieron en personas con un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ (**Figura 8**). La obesidad hace perder más años de vida a los hombres que a las mujeres, con un inicio más temprano de la obesidad y un IMC más alto. Según datos del Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, un IMC de 30-35 kg/m^2 reduce la esperanza de vida en un promedio de 3 años, mientras que un IMC de más de 40 kg/m^2 corta la longevidad entre 8 y 10 años. Entre los 20-39 años, las mujeres obesas perderán 6 años de vida y entre 15-19 años de calidad de vida [117].

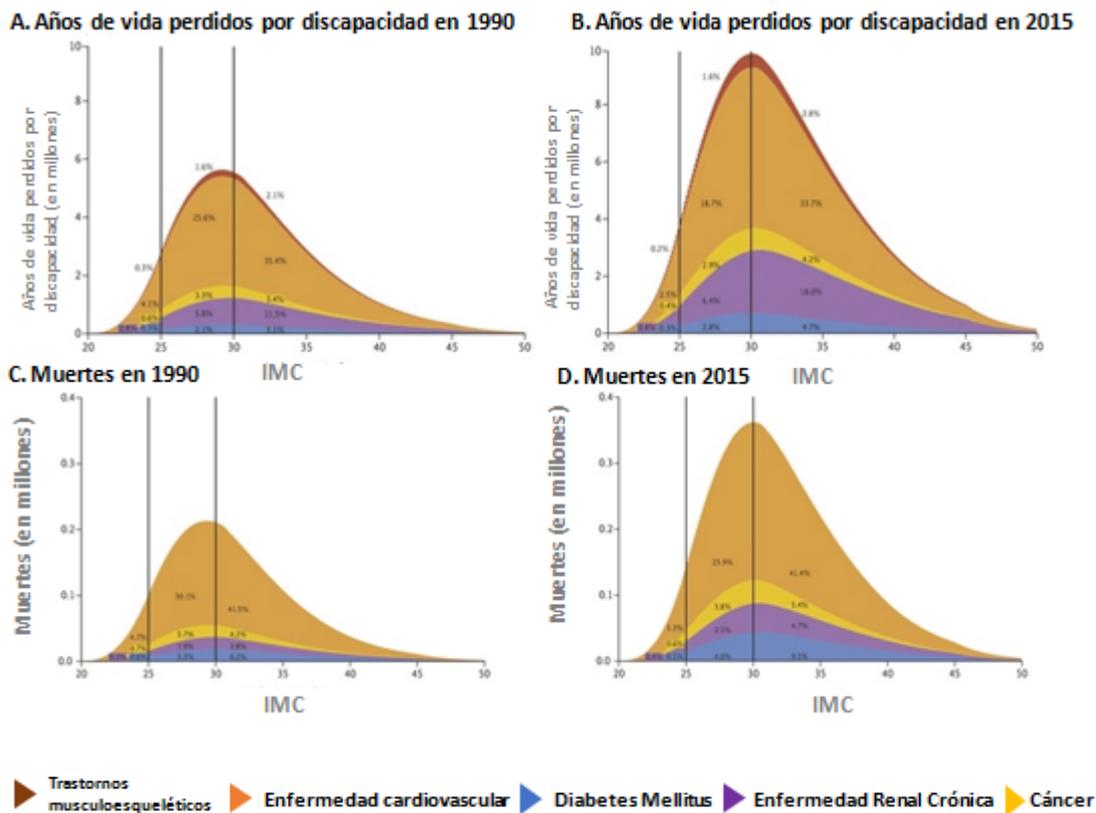


Figura 8. Años de vida perdidos ajustados por discapacidad global y muertes asociadas con un IMC alto. Fuente: GBD 2015 [118].

2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

2.1 Definición

Las ECV son trastornos del corazón y los vasos sanguíneos e incluyen enfermedades coronarias, cerebrovasculares, arteriopatías periféricas, cardiopatía reumática, cardiopatías congénitas y trombosis venosas profundas y embolias pulmonares [119].

2.2 Epidemiología

De las ENT, la ECV es ahora la principal causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo [119-121]. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2015 murieron por esta causa 17.7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7.4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6.7 millones, a los accidentes cerebrovasculares [119].

Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios. De los 17 millones de muertes de personas menores de 70 años atribuibles a ENT, un 82% corresponden a los países de ingresos bajos y medios y un 37% se deben a las ECV [119].

2.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para la ECV son hábitos, comportamientos, circunstancias o condiciones particulares que aumentan el riesgo de una persona de desarrollar ECV.

Se han establecido asociaciones entre la ECV y una amplia variedad de factores de riesgo, incluidas variables no modificables como la edad, el sexo, el origen étnico y los antecedentes familiares (genética), y factores de riesgo ateroscleróticos modificables, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el aumento del IMC, la presión arterial sistólica (PAS), la diabetes mellitus, el nivel de lipoproteína-colesterol de alta densidad (HDL-c) y la hipercolesterolemia [122-131] (**Figura 9**).

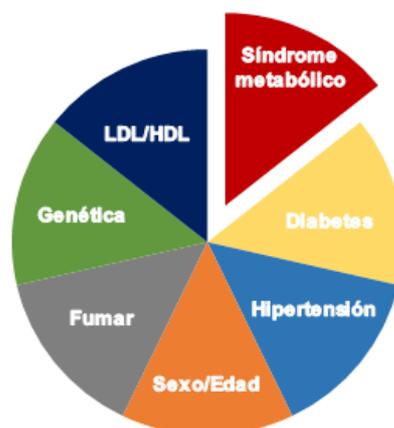


Figura 9. Factores de riesgo cardiometabólico
Fuente: Modificado de [109].

También, los factores psicosociales se consideran factores de riesgo: el nivel socioeconómico bajo, la falta de apoyo social, el estrés laboral y familiar, la hostilidad, la depresión, la ansiedad y otros trastornos mentales contribuyen al riesgo de ECV y a un peor pronóstico de ésta. Dichos factores actúan como obstáculo a la adherencia terapéutica y a los esfuerzos por mejorar el estilo de vida y promover la salud de pacientes y poblaciones [132-134].

Durante las últimas dos décadas, un IMC más alto se ha asociado paradójicamente con mejores resultados clínicos, un hallazgo que se denomina “paradoja de la obesidad” [135]. Este fenómeno, que se basa en un efecto protector del tejido adiposo contra la mortalidad, se ha observado en diversas enfermedades crónicas, incluidas la ECV [136], la insuficiencia cardíaca crónica [137-138], la enfermedad renal crónica [139], la DMT2 [140] y la hipertensión pulmonar [141].

Sin embargo, los problemas de salud asociados al sobrepeso y la obesidad están más que aceptados y asociados con una mayor morbi-mortalidad. Varios estudios y meta-análisis importantes han encontrado fuertes asociaciones entre el IMC y la mortalidad por todas las causas [48, 102, 104, 142-145], incluido un riesgo significativamente mayor de ECV [146, 147]. Según un estudio reciente publicado en la revista *Journal of the American Medical Association Cardiology*, la obesidad también se asocia con una longevidad más corta y una mayor proporción de vida con ECV. En cambio el sobrepeso se asocia con una longevidad similar al peso normal, pero con una mayor proporción de vida con ECV [147] (**Figura 10 y 11**). En cuanto a la relación entre

IMC y ECV según el sexo, una revisión sistemática y meta-análisis de 1.2 millones de individuos muestra que la relación es la misma entre mujeres y hombres [148]. Por otro lado, los resultados de un estudio de casi 1 millón de participantes sugirieron que un aumento de 1-desviación estándar (DE) en el IMC aumentó las probabilidades de DMT2 en un 67% y de ECV en un 20% [147].

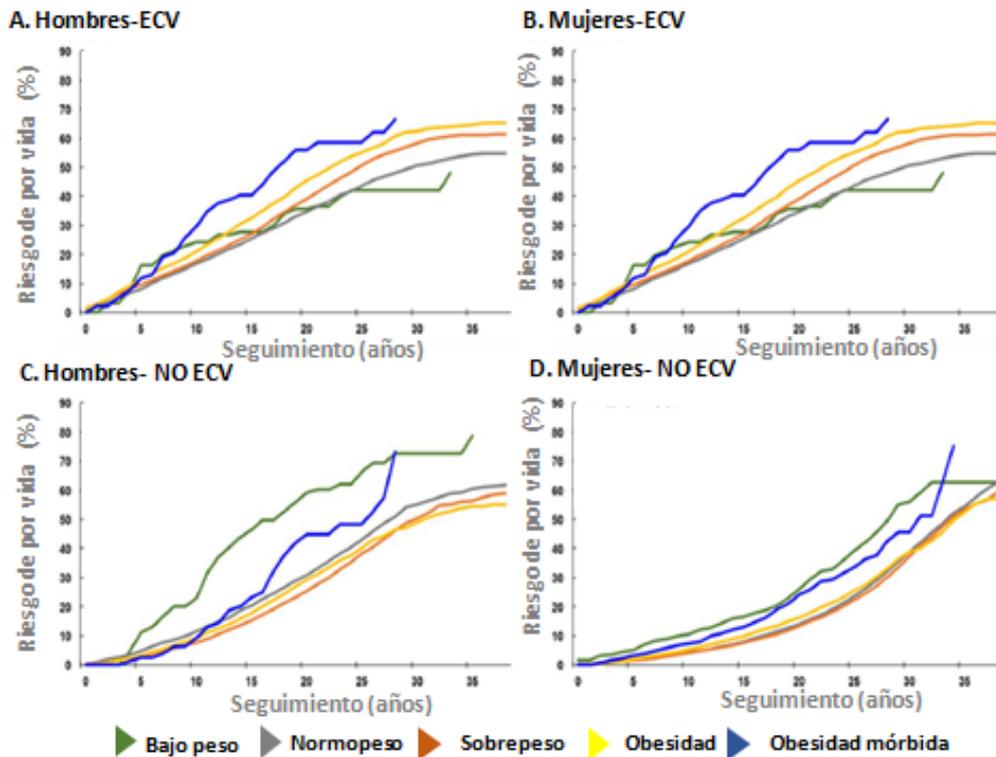


Figura 10. Riesgo de por vida de eventos CV y mortalidad no CV entre hombres y mujeres mayores (índice de edad, 60-79 años) basado en estratos de IMC y ajustado por riesgos competitivo [146].

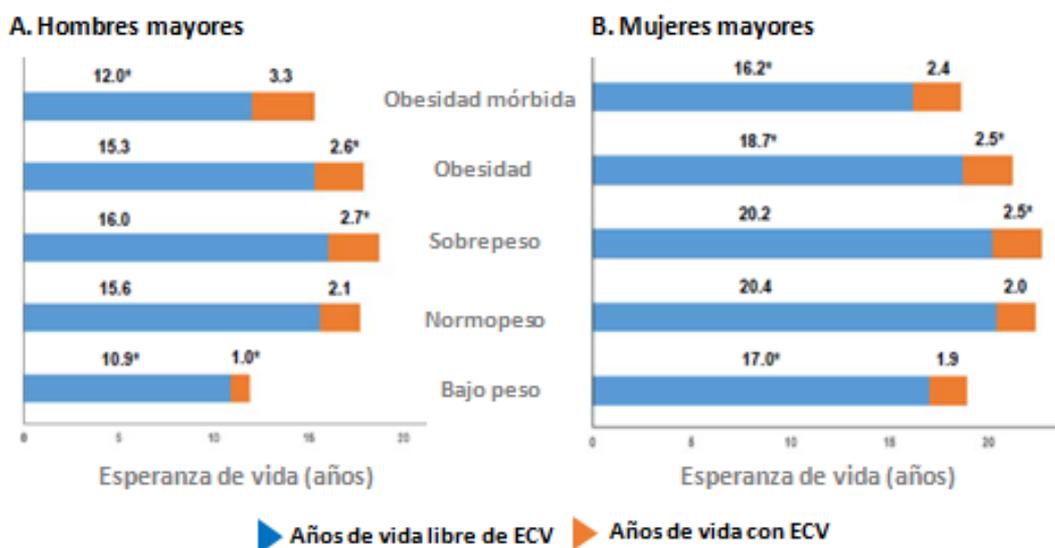


Figura 11. Años vividos libres y con ECV entre hombres y mujeres de 60-79 años según IMC [146]. * $p < 0.05$ comparado un IMC normal.

El papel fundamental de la alimentación en la prevención de la enfermedad CV aterosclerótica ha sido ampliamente revisado [149-153]. Los factores dietéticos influyen en el desarrollo de ECV, ya sea directamente o mediante su acción sobre los factores de riesgo tradicionales, como los lípidos plasmáticos, la tensión arterial o los niveles de glucosa [154]. El estudio PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) reflejó como personas con alto riesgo CV (con un 49% de diabetes) que siguieron un patrón de Dieta Mediterránea (MedDiet) suplementada con aceite de oliva virgen extra (AOVE) o frutos secos, redujeron eventos CV importantes [155].

3. SÍNDROME METABÓLICO

3.1 Definición

El SMet es un grupo de factores de riesgo CV coexistentes que incluyen obesidad (especialmente obesidad central), resistencia a la insulina y tolerancia a la glucosa alterada, dislipidemia aterogénica [niveles altos de triglicéridos (TG) y niveles bajos de HDL-c] e hipertensión [156].

Desde que Reaven describió por primera vez el concepto de síndrome X (más tarde rebautizado como SMet) en 1988 [157], diferentes organizaciones mundiales han propuesto varias definiciones durante la última década. La OMS [158], el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (*European Group for the Study of Insulin Resistance*, EGIR) [159], el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de Tratamiento del Adulto (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III-NCEP:ATPIII*) [160], la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (*American Association of Clinical Endocrinologists-AACE*) [161] y la IDF [162], han desarrollado sus propios criterios para definir el SMet, con respecto a los umbrales para cada uno, como se detalla en la **Tabla 3** [163]. Recientemente, IDF y AHA/*National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) propusieron una nueva definición de SMet: “*Joint Interim Statement*” (JIS). Aunque los componentes principales de estas definiciones de SMet son similares, los componentes individuales de SMet y sus valores umbral de diagnóstico son diferentes [164].

Tabla 3. Criterios establecidos por las diferentes asociaciones para la definición de SMet y para el diagnóstico de SMet.**OMS (1998)**

Tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, DMT2 o menor sensibilidad a la insulina,

+ dos de los siguientes:

- Obesidad abdominal: Ratio circunferencia-cadera >0.90 cm (hombres), >0.85 cm (mujeres); IMC >30 Kg/m²
- TG ≥150mg/dL y/o HDL-c: <35 mg/dL (hombres); <39 mg/dL (mujeres)
- PAS/PAD ≥140/90 mmHg
- Microalbuminuria >30 mg/g

EGIR

Alta concentración de insulina en ayunas (>P75) y/o resistencia a la insulina,

+ dos de los siguientes:

- CC ≥94 cm (hombres); ≥80 cm (mujeres)
- TG ≥ 150 mg/dLy/o HDL-c <39 mg/dL en hombres o mujeres
- PAS/PAD ≥140/90 mmHg o fármacos antihipertensivos
- Tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada

NCEP ATP III (2001)

Cualquiera de los tres siguientes:

- CC ≥102cm (hombres); ≥88cm (mujeres)
- TG ≥150 mg/dL y/o HDL-c <40 mg/dL (hombres); <50 mg/dL (mujeres)
- PAS/PAD ≥130/85 mmHg
- Glucosa plasmática en ayunas ≥110 mg/dL*

AACE (2003)

Tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada,

+ dos de los siguientes:

- TG ≥ 150 mg/dL y HDL-c < 40mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres)
- PAS/PAD ≥ 130/85 mmHg
- IMC ≥ 25 Kg/m²

IDF (2005)

Obesidad central – WC (según origen étnico y género específico)

+ dos de los siguientes:

- TG ≥ 150 mg/dL y/o HDL-c < 40mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres)
- PAS/PAD ≥ 130/85 mmHg
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 5.6 mmol/L o DMT2

*La definición del 2001 identificó la glucosa plasmática en ayunas ≥110 mg/dL (6.1 mmol/L) como elevada. En 2004 fue modificada a ≥100 mg/dL (5.6 mmol/L), de acuerdo con la definición actualizada de la Asociación Americana de Diabetes (IDF) de tolerancia a la glucosa alterada [163].

3.2 Epidemiología

La obesidad y, como consecuencia el SMet, se están convirtiendo en una epidemia. Este grupo de factores coexiste afectando aproximadamente entre el 10-25% de adultos en todo el mundo. Si el creciente aumento continúa, se espera que hasta el

20% de la población adulta del mundo (1200 millones de personas) sea obesa para 2030 [147,165-167].

El SMet está estrechamente relacionado y es un factor de riesgo importante para la diabetes. Evidencia considerable también vincula el SMet con un mayor riesgo de ECV. El SMet, la diabetes y las ECV están todos relacionados [109]. La IDF afirma que este síndrome está impulsando las epidemias mundiales de DMT2 y ECV [168]. Se espera que aumente la prevalencia de DMT2 y ECV en un 54% y 22%, respectivamente [147,165-167]. Las personas con SMet tienen tres veces más riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un derrame cerebral, y el doble de riesgo de morir por un evento de este tipo, en comparación con las personas sin SMet [168].

Los factores que afectan la prevalencia del SMet incluyen el perfil de la población así como la edad y el origen étnico [169]. En relación a la edad, la prevalencia del SMet aumenta independientemente de la definición utilizada [109]. Aparentemente, es más frecuente en adultos de 40 años, con un riesgo tres veces mayor que en adultos de 20 a 39 años [170]. Se desconoce si este aumento está relacionado con el envejecimiento *per se* o con cambios en la composición corporal (por ejemplo, un aumento en el contenido de grasa corporal y una reducción en la masa muscular). Algunos autores reportan que independientemente del contenido de grasa corporal, el SMet es más común en hombres que en mujeres por los factores hormonales implicados (andrógenos) [109].

Debido a las diferentes definiciones de SMet, la prevalencia varía según la fuente utilizada. La prevalencia media de SMet en los países latinoamericanos es mayor que en países desarrollados. De acuerdo a los criterios de diagnóstico NCEP/ATPIII, la prevalencia media de SMet en adultos de varios países de América Latina es del 24.9% (rango: 18.8% al 43.3%) [171] vs. la prevalencia en EE.UU del 21.8%. En algunos países europeos como España es del 24.7% [172], 23.9% en Portugal [173] y 24.1% en Italia [174, 175]. Contrariamente, la prevalencia analizada de Reino Unido es más alta, del 35% (NCEP:ATPIII) al 39% (IDF)[176, 177]. También, si observamos otros países del mundo, como China, la prevalencia de SMet varía del 13.8% al 47.7% [163].

3.3 Etiología

A pesar de las múltiples líneas de investigación llevadas a cabo sobre el SMet en las últimas décadas, la etiología subyacente exacta no está clara. Sin embargo, se postula que la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal son los componentes clave. Entre los factores de riesgo se incluyen: la obesidad (especialmente la obesidad abdominal), la inactividad física, el envejecimiento, la resistencia a la insulina, la disfunción del tejido adiposo, la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la interrupción circadiana, la microbiota, la predisposición genética, etc. [109, 178]. Todos ellos pueden tener un efecto causal; sin embargo, su papel puede depender del grupo étnico [164,169].

El origen de todos esos trastornos metabólicos puede explicarse por un estado proinflamatorio derivado de la ingesta calórica excesiva y la sobrenutrición, y, tal vez, otras afecciones inflamatorias crónicas. Esta hipótesis afirma que este estado proinflamatorio, que se caracteriza por un aumento en los mediadores inflamatorios, induce resistencia a la insulina y conduce al estrés oxidativo, con el potencial de dañar varias vías biológicas que inducen resistencia a la insulina. Por lo tanto, la resistencia a la insulina podría actuar como el vínculo común entre todos los componentes del SMet [179].

3.4 Características patológicas

3.4.1 Dislipidemia

El vínculo entre dislipidemia y aterosclerosis está bien establecido. La dislipidemia aterogénica consiste en una elevación de los niveles de lípidos y lipoproteínas: polipoproteína(apo)B , TG y lipoproteínas-colesterol de baja densidad (LDL-c) y, bajas concentraciones de HDL-c y ApoA1 [160]. Debido a la sobrecarga de lípidos o carbohidratos en el hígado, aumentan las tasas de secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), enriquecidas en TG y apo B-VLDL. Las partículas VLDL son rápidamente hidrolizadas por la lipoproteína lipasa a partículas remanentes, y catabolizadas *a posteriori* a LDL-c pequeñas y densas. Éstas últimas aumentan sus concentraciones en plasma debido a la reducción de afinidad del receptor LDL [180, 181]. Numerosos estudios epidemiológicos y ensayos aleatorizados controlados han

demostrado consistentemente una relación entre la disminución de los niveles de LDL-c en plasma y el riesgo de ECV aterosclerótica [182-186].

Como anteriormente se ha comentado, los niveles altos de TG en plasma se asocian con un alto riesgo de ECV aterosclerótica, pero esta asociación se vuelve nula después de ajustar por colesterol no-HDL (estimación de la concentración total de todas las lipoproteínas ApoB, es decir, incluye LDL-c, VLDL y otros remanentes, sin tener en cuenta los niveles de HDL-c). Algunos estudios ha demostrado que el colesterol no-HDL refleja un mayor perfil proaterogénico que los niveles de TG *per se*, lo que sugiere que el efecto de los niveles de TG plasmáticos sobre la ECV aterosclerótica está determinado por la concentración circulante de apoB, estimado por el colesterol no-HDL, más que por el contenido de TG *per se* [182, 184].

Por otra parte, los estudios también demuestran una correlación entre los niveles de HDL-c y los principales eventos CV adversos [186, 187].

Según las guías de 2019 llevadas a cabo por el Grupo de Trabajo para el manejo de las dislipidemias de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS), el tratamiento debe adaptarse al nivel de riesgo CV total. En primer lugar, hay evidencia que sugiere reducir el LDL-c al nivel más bajo posible (al menos un 50%) [154, 183, 188, 189]. El objetivo específico para el colesterol no-HDL debe ser 0.8 mmol/L (30mg/dl) más alto respecto al objetivo correspondiente de LDL-c. Por tanto, las recomendaciones son: no-HDL-C <85 mg/dL, <100 mg/dL y <130 mg/dL en personas con riesgo CV muy alto, alto y moderado, respectivamente [190, 191].

Por otro lado, hasta la fecha no se han indicado objetivos específicos en ensayos clínicos para los niveles de HDL-c o TG; aunque el aumento de niveles de HDL-c predice una regresión aterosclerótica, y niveles bajos de HDL-c se asocian con un exceso de eventos y mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria, incluso a niveles bajos de LDL-c.

Según la OMS y en relación a la prevalencia de colesterol total elevado es más alta en Europa (54% para ambos sexos) y América (48% para ambos sexos). Sin embargo, África y Asia Sudoriental tienen los porcentajes más bajos (22.6% y 29.0%) [192]. Datos del Estudio observacional Europeo sobre Prevención y Gestión del Riesgo

Cardiovascular en la Práctica Diaria Habitual (EURIKA, *European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice*) que evaluó la prevalencia y tratamiento de dos marcadores de dislipidemia aterogénica (TG elevados y HDL-c bajo), el 20.8% de los individuos tuvo los TG altos, el 22.1% tuvo los niveles de HDL-c bajo y el 9.9% tuvo los TG altos y el HDL-c bajo. También, los individuos con DMT2 (considerados con mayor riesgo de ECV) tuvieron niveles más altos de TG y/o bajos de HDL-c que las personas sin DMT2 [193].

3.4.2 Hipertensión

La hipertensión, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta [194]. Según las guías para el manejo de la hipertensión [195], se define como valores de PAS ≥ 140 mmHg y/o valores de Presión Arterial Diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. En cambio, la *American Heart Association of Cardiology (ACC)/AHA* estableció en 2017 nuevas pautas de hipertensión de acuerdo con los niveles de tensión arterial $\geq 130/80$ mmHg [196].

La misma definición y clasificación es utilizada para todas las edades a partir de los 16 años (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de tensión arterial^a y definición del grado de hipertensión^b

Categoría	ESH-ESC			JNC 7			2017 GL		
	PAS		PAD	PAS		PAD	PAS		PAD
Óptima	<120	y	<80						
Normal	120-129	y/o	80-84	<120	y	<80	<120	y	<80
Normal alta o prehipertensión	130-139	y/o	85-89	120-139	y/o	80-89	120-129	y	<80
Hipertensión Grado 1	140-159	y/o	90-99	140-159	o	90-99	130-139	o	80-89
Hipertensión Grado 2	160-179	y/o	100-109	≥ 160	o	≥ 100	140-159	o	90-99
Hipertensión Grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110				≥ 160	o	≥ 100
Hipertensión Sistólica Aislada ^b	≥ 140	y	<90						

Abreviaturas: GL, guideline; JNC, Joint National Committee

^aLa categoría de tensión arterial es definida según la clínica de tensión arterial y por el mayor nivel de tensión arterial, ya sea sistólica o diastólica.

^bLa hipertensión sistólica aislada se clasifica en grado 1, 2 o 3 según los valores de PAS en los rangos indicados [196].

La hipertensión rara vez se produce de forma aislada, y a menudo se agrupa con otros factores de riesgo CV, como dislipidemia, intolerancia a la glucosa [197, 198], resistencia a la insulina y obesidad [109]. A su vez, la presión arterial alta es frecuentemente asintomática y se detecta más en programas poblacionales de detección o medición casual de la tensión arterial. Por ejemplo, en un estudio se observó que más del 50% de personas no sabían que tenían hipertensión [199, 200]. Según el informe sobre la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 2011-2014 de EE.UU, más de cien millones de personas tuvieron hipertensión arterial y se estimó en un 46% de los adultos, los cuales el 20% no sabía que tenía hipertensión. Entre los adultos que tomaban medicamentos antihipertensivos, el 53% no tenían la tensión arterial controlada [201]. En 2015, la prevalencia global de hipertensión se estimó en 1.13 mil millones [202], con más de 150 millones en Europa Central y Oriental. La prevalencia en adultos es alrededor del 30-45% [199] y es más común en edad avanzada con una prevalencia de más del 60% en personas mayores de 60 años. Se estima que el número de personas con hipertensión aumentará en un 15-20% para 2025 [203].

Hay dos estrategias bien establecidas para reducir la presión arterial: intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Las intervenciones en el estilo de vida indudablemente pueden reducir la presión arterial, prevenir o retrasar la aparición de hipertensión y, en algunos casos, el riesgo CV, pero la mayoría también requerirán tratamiento farmacológico [204, 205]. Los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que una disminución de 10 mmHg en la PAS o una disminución de 5 mmHg en la PAD se asocia con reducciones significativas en todos los eventos CV en un 20%, mortalidad por todas las causas en un 10-15%, accidente cerebrovascular en un 35%, eventos coronarios en un 20% e insuficiencia cardíaca en un 40% [206, 207], independientemente de la tensión arterial inicial dentro del rango hipertensivo, el nivel de riesgo CV, comorbilidades (p.e. diabetes y enfermedad renal crónica), edad, sexo y etnia [206, 208].

3.4.3 Diabetes Mellitus tipo 2

La DMT2 es una enfermedad crónica, anteriormente denominada "diabetes no dependiente de insulina" o "diabetes de inicio en adultos", y es el tipo más común de diabetes (90-95%) [209]. La hiperglucemia (niveles altos de glucosa en sangre) es el

resultado de la incapacidad de las células del cuerpo para responder completamente a la insulina, una situación denominada “resistencia a la insulina” [210]. Esta forma abarca a individuos que tienen deficiencia de insulina relativa (en lugar de absoluta) y resistencia periférica a la insulina [209].

La glucosa elevada puede tomar la forma de intolerancia a la glucosa (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT), a la glucosa en ayunas (*Impaired Fasting Glycaemia*, IFG) e hiperglucemia categórica (diabetes mellitus) [109]. La clasificación de diabetes y pre-diabetes (IFG e IGT) se basa en las recomendaciones de la OMS y la *American Diabetes Association* (ADA) [211-214] (**Tabla 5**). La IFG e IGT reflejan la progresión de un estado de normoglucemia a DMT2 y se clasifican como pre-diabetes.

Tabla 5. Criterios de diagnóstico para diabetes mellitus y pre-diabetes

	OMS 2006 [213]/2011 [214]	ADA 2019 [212]
Diabetes Mellitus tipo 2		
HbA1c	≥6.5%	≥6.5%
FPG	≥7.0 mmol/L (126mg/dL)	≥7.0 mmol/L (126mg/dL)
	or	or
2-h PG	≥11.1 mmol/L (≥200mg/dL)	≥11.1 mmol/L (≥200mg/dL)
RPG	Síntomas ≥11.1 mmol/L (≥200mg/dL)	Síntomas ≥11.1 mmol/L (≥200mg/dL)
Pre-diabetes IGT		
FPG	<7.0 mmol/L (<126mg/dL)	<7.0 mmol/L (<126mg/dL)
2-h PG	≥7.8 a <11.1 mmol/L (≥140-200 mg/dL)	≥7.8 a <11.0 mmol/L (≥140-199 mg/dL)
Pre-diabetes IFG		
FPG	6.1-6.9 mmol/L (110-125 mg/dL)	5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)
2-h PG	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)
Pre-diabetes HbA1c		5.7-6.4%

Abreviaturas: 2h PG, 2h plasma glucose; FPG, fasting plasma glucose; hemoglobina glucosilada (HbA1c); RPG, random plasma glucose [215].

Las causas de la DMT2 no se entienden plenamente, pero existe un fuerte vínculo con el sobrepeso y la obesidad, la falta de actividad física así como con la edad avanzada, el origen étnico y los antecedentes familiares. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres

con diabetes gestacional previa, hipertensión o dislipidemia, y en ciertos subgrupos raciales/étnicos (afroamericanos, indios americanos, hispanos/latinos y asiáticoamericanos). A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética o antecedentes familiares de primer grado. Sin embargo, la genética de la DMT2 es poco conocida [212].

En general, el IMC ≥ 25 kg/m² es un factor de riesgo para la diabetes. Algunas investigaciones sugieren que el punto de corte del IMC debería ser menor para la población asiáticoamericana [216, 217]. La OMS también sugiere que se debe utilizar un IMC ≥ 23 kg/m² para definir un mayor riesgo en los estadounidenses de origen asiático [218]. Aunque no se conoce la etiología específica y, no existe una destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas, la mayoría de las personas con DMT2 tienen sobrepeso u obesidad. El exceso de peso u obesidad abdominal en sí mismo causa cierto grado de resistencia a la insulina [212].

Por otro lado, se sabe que ciertos medicamentos (glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, algunos medicamentos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y antipsicóticos atípicos) [219] aumentan el riesgo de diabetes.

En cuanto a la prevalencia de DMT2, continúa aumentando en todo el mundo. Según la IDF, en 2019 aproximadamente 463 millones de adultos (20-79 años) vivieron con diabetes; se prevé que para 2045 aumente a 700 millones de personas. Los países con mayor número de adultos con diabetes son China, India y EE.UU, manteniéndose hasta 2030. Oriente Medio y el Norte de África tienen la mayor prevalencia de diabetes ajustada por edad en adultos en 2019, 2030 y 2045 (12.2%, 13.3% y 13.9%, respectivamente). En cambio, África tiene la prevalencia más baja en dichos años (4.7%, 5.1% y 5.2%), lo que puede atribuirse a niveles más bajos de urbanización, desnutrición, sobrepeso y obesidad. Se espera que el número de personas con diabetes aumente en un 143% para 2045 en este país.

En Europa, el 8.9% de adultos entre 20 y 79 años tiene diabetes, es decir, 1 de cada 11 adultos. En 2019, el 6.9% de los adultos españoles tenía diabetes.

Por todo ello, las guías americanas y europeas abogan por los cambios en el estilo de vida como primera medida para la prevención y el manejo de la diabetes [205, 220-222].

3.5 Estrategias de intervención

La prevención de la enfermedad cardiometabólica con intervenciones dietéticas y estilo de vida, una prioridad de salud global, pueden ser más efectivas para prevenir el desarrollo del SMet que el tratamiento farmacológico [223-226]. En consonancia, varios estudios han demostrado que las modificaciones en el estilo de vida, como el aumento de la actividad física, la adherencia a una alimentación saludable y/o la pérdida de peso, están asociadas con la reversión del SMet y sus componentes [227-232].

Reducción del peso corporal

El sobrepeso, la obesidad y, en particular, la adiposidad abdominal contribuyen a la dislipidemia, y, una reducción del peso corporal moderada (5-10% del peso basal), mejora las anomalías lipídicas. Por un lado, reduce los niveles de TG [233] y, en menor medida, los niveles de colesterol total y LDL-c. En personas obesas se ha observado una disminución en la concentración de LDL de 8 mg/dL por cada 10 kg de pérdida de peso [234, 235]. También, la pérdida de peso afecta favorablemente a otros factores de riesgo CV presentes, como la hipertensión [93, 198] y la diabetes [233].

En relación a la hipertensión, un metanálisis refleja que la reducción media de PAS y PAD asociadas con una pérdida de peso de 5.1 Kg fueron 4.4 y 3.6 mmHg, respectivamente [236]. También, una disminución del peso puede mejorar la eficacia de los medicamentos antihipertensivos y el perfil de riesgo CV [205, 237]. A pesar de que el IMC óptimo no está claro, se recomienda el mantenimiento de un peso saludable (IMC 20-25 Kg/m² en personas <60 años) y un perímetro abdominal (<94 cm en hombres y <80 en mujeres) con el fin de prevenir la hipertensión en la población general, y reducirla en personas ya hipertensas [205].

La reducción de peso es también importante para las personas con DMT2 o pre-diabetes. Existe evidencia sólida de que una pérdida de peso moderada y persistente en el tiempo puede retrasar la progresión de la pre-diabetes a la DMT2 [238-240] y mejorar los niveles de HbA1c y perfil lipídico [241]. También, una revisión sistemática y meta-análisis concluye que una reducción del 5% del peso corporal beneficia el control glucémico, el perfil lipídico y la presión arterial de adultos con sobrepeso u obesos con DMT2 y pre-diabetes [242]. La ADA mantiene a día de hoy esta recomendación [212].

Ejercicio físico

La inactividad física se identifica como el cuarto factor de riesgo principal para la mortalidad global [243]. La evidencia es sólida respecto a que la actividad física regular conduce a un mayor consumo de energía y se asocia con un menor riesgo de enfermedades prevalentes como la obesidad, el SMet (incluidos sus componentes), la DMT2, la ECV, el deterioro cognitivo, la depresión y la osteoporosis [205, 242, 243]. Por tanto, la intervención dietética de pérdida de peso debe combinarse con el ejercicio físico ya que mejora el rendimiento físico, la calidad de vida y mitiga las reducciones en masa muscular y ósea, particularmente en personas mayores [244].

La recomendación es realizar al menos 30 minutos/día de ejercicio físico regular de intensidad moderada (caminar, correr, bicicleta o nadar) de 5 a 7 días por semana y, ejercicios de resistencia de 2 a 3 días por semana, en personas con dislipidemia, hipertensión y/o DMT2, incluso si no tienen sobrepeso [245, 205]. En adultos sanos, se recomienda un aumento gradual de la actividad física aeróbica a 300 minutos a la semana de intensidad moderada o 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente [205]. El entrenamiento aeróbico y de resistencia mejora la acción de la insulina, el control glucémico, los niveles de lípidos y la tensión arterial [246].

Concretamente, la actividad física retrasa la conversión de IGT a DMT2 y mejora el control glucémico y las complicaciones de ECV [247]. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico o de resistencia reducen la HbA1c en un 0,6% en pacientes con diabetes [248, 249]. Un amplio abanico de actividades físicas, incluidas las actividades de tiempo libre (por ejemplo, caminar, nadar, hacer jardinería, correr, tai-chi y yoga) puede reducir significativamente la HbA1c [250-254]. En general, la supervisión del ejercicio y las estrategias de motivación, como la monitorización mediante un contador de pasos, puede mejorar el efecto del ejercicio sobre la HbA1c en comparación con solo el asesoramiento [255, 256].

Enfoque dietético nutricional

La distribución de nutrientes debe basarse en una evaluación individualizada de los patrones de alimentación actuales, las preferencias y los objetivos metabólicos. De hecho, en el caso de las personas con diabetes, no hay un porcentaje ideal de calorías

provenientes de carbohidratos, proteínas y grasas [221, 238, 257]. En cambio, diferentes patrones dietéticos, como la MedDiet [258-261], la *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) [77, 262-264] y la vegetariana [265-267], son ejemplos de patrones de alimentación saludables que han reflejado resultados positivos en personas con DMT2, dislipidemia y/o hipertensión.

- **Carbohidratos**

Un consumo elevado de alimentos ricos en hidratos de carbono refinados aumenta los niveles de TG plasmáticos, en comparación al consumo de alimentos ricos en fibra y de bajo índice glucémico [268, 269] y, los niveles plasmáticos de HDL-c [270]. En cambio, se ha observado que una alimentación baja en carbohidratos (*low-carbohydrate eating plan*) mejora la glucemia y el perfil lipídico [271-277].

Algunos autores reportan que la ingesta de carbohidratos debe oscilar entre 45 y 55% de la ingesta total de energía, ya que un porcentaje más alto y más bajo está asociado con una mayor mortalidad [278-279]. Además, el consumo de azúcares añadidos no debe exceder el 10% de la energía total para la población general, y debe limitarse en personas con obesidad abdominal o con valores altos de TG, SMet o diabetes [280-282]. Un consumo habitual de fructosa entre el 15-20% de la ingesta total de energía aumenta los TG plasmáticos hasta un 30-40% [281-283]. Sin embargo, los esfuerzos por modificar la distribución de macronutrientes de patrones de alimentación a menudo no tienen éxito a largo plazo ya que generalmente las personas vuelven a su ingesta habitual [238]. Así pues, el enfoque recomendado es individualizar planes de alimentación para aumentar la probabilidad de mantenimiento a largo plazo. Además, enfatizar en las fuentes de carbohidratos complejos, ricos en fibra, como las verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y productos lácteos (leche y yogur) y, evitar las bebidas azucaradas (incluidos los jugos de frutas) y alimentos con azúcares añadidos [212]. De hecho, el consumo de 25-40g/día de fibra dietética mejora el perfil lipídico.

- **Ácidos grasos**

En relación con los objetivos nutricionales y el riesgo de ECV, se recalca que la calidad de la grasa consumida es más importante que la cantidad total de la misma, y se recomienda que el porcentaje de calorías totales de los AGS sea limitado [261, 284-287]. Sin embargo, las ingestas de grasas >35-40% de energía total se asocian con una

mayor ingesta de AGS y calorías. Por el contrario, una baja ingesta de grasa y aceites aumenta el riesgo de ingestas inadecuadas de vitamina E y ácidos grasos esenciales, pudiendo contribuir a una reducción de HDL-c [224]. Múltiples ensayos controlados y aleatorios que incluyen personas con DMT2 concluyen que un patrón de alimentación mediterránea [261, 288-293], rico en ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y poliinsaturados (AGP) (incluyendo ω -3 y ω -6), puede mejorar tanto el control glucémico como los lípidos en sangre y reducir el riesgo de ECV. Sin embargo, los suplementos dietéticos de AGP ω -3 no mejoran el metabolismo de la glucosa en individuos con DMT2 [294]. Se recomienda el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos ω -3 de cadena larga, como el pescado graso (ácido eicosapentaenoico-EPA y ácido docosahexaenoico-DHA), los frutos secos y semillas (α -linolénico-ALA) para prevenir o tratar la ECV. Estudios observacionales indican que el consumo de pescado (al menos dos veces por semana) y vegetales ricos en AGP ω -3 (nueces, algunos vegetales y aceites de semillas) está asociado con un menor riesgo de muerte CV y accidente cerebrovascular, pero no tiene efectos importantes sobre el metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas [292, 295].

En cuanto al consumo de AGS, debe ser <10% de la ingesta energética total y <7% en presencia de hipercolesterolemia por tener un mayor efecto en los niveles de LDL-c. Por otro lado, se debe evitar el consumo de AG*Trans*, clave en la prevención de las ECV, ya que también se ha observado un aumento en los niveles de LDL-c y una disminución de los de HDL-c [224]. Los AG*Trans* se encuentran en cantidades limitadas (generalmente <5% de la grasa total) en productos lácteos y carnes de rumiantes. Sin embargo, los ácidos grasos parcialmente hidrogenados de origen industrial representan la fuente principal de AG*Trans* en la dieta; el consumo promedio de AG*Trans* oscila entre 0.2 y 6.5% de la ingesta total de energía en diferentes poblaciones [296]. Una revisión sistemática y meta-análisis demostró que los aceites ricos en grasas insaturadas como aceite de cártamo, girasol, colza, linaza, maíz, oliva o soja reducen los niveles de LDL-c (-0.42 a -0.20 mmol/L) cuando sustituyen alimentos ricos en AGS como la mantequilla o manteca de cerdo [297]. Por último, la ingesta de colesterol debe reducirse (<300 mg / día), particularmente en personas con niveles altos de colesterol en plasma [154].

Es importante destacar que los resultados de ensayos controlados y aleatorizados demuestran que las dietas altas en grasas son igualmente efectivas o superiores a las dietas bajas en grasas para bajar de peso [298]. Por ejemplo, la MedDiet, un patrón de alimentación caracterizado por una alta proporción de grasas vegetales, y que ha demostrado reducir la incidencia y disminuir la prevalencia del SMet y sus componentes [299].

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS

La epidemia actual global de sobrepeso y obesidad es una preocupación prioritaria en salud pública porque aumenta la mortalidad [48] y es el cuarto factor prevenible que más afecta a la calidad de vida [110]. Entre 1975 y 2014, la prevalencia global de exceso de peso aumentó de forma alarmante; en 2014, la obesidad estaba presente en el 10.8% de los hombres y el 14.9% de las mujeres en todo el mundo, y se espera que estas cifras salten al 18% y 21%, respectivamente, para 2025 [35]. En España, las cifras de obesidad actuales duplican las de hace veinte años y han aumentado especialmente en la población adulta española de edad avanzada [300]. Según el ENPE 2014-2015, se estimó que la población adulta española entre 25 y 64 años tenía un 39.3% de sobrepeso y un 21.6% de obesidad [45]. Si se mantiene esta progresión, se prevé que la cifra supere los 27 millones de personas en el año 2030, afectando al 80% de los hombres y al 55% de las mujeres [7].

La obesidad y, por consiguiente, el SMet se están convirtiendo en una epidemia. Pero, ¿a qué se debe este cambio? La modernización, la urbanización, el desarrollo económico y el aumento de la riqueza conducen a cambios en la alimentación de la población, descritos como “transición nutricional” [301-302]. El SMet está influido por la ingesta de nutrientes, el consumo del alcohol, el ejercicio físico, o fumar [303]. Patrones de alimentación y estilo de vida no saludable, como la malnutrición y la inactividad física, pueden empeorar la condición clínica, aumentando la grasa corporal y alterando los parámetros que caracterizan el SMet [304]. Según el estudio ANIBES (*Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España*), la distribución de macronutrientes en la dieta está empeorando, alejándose de las recomendaciones, y disminuyendo su adhesión al patrón de MedDiet [305].

En consecuencia, ha habido un interés en el rol de los macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas) [306-312] y los patrones dietéticos [304; 313-315] sobre el SMet. Durante las últimas décadas, se ha promovido la “hipótesis dieta-corazón”, que postula que una mayor ingesta total de grasa y AGS conduce a una mayor incidencia de ECV por el aumento del colesterol total y LDL-c en plasma [316-318]. Para abordar el problema, las sociedades científicas han recomendado un límite global de grasa en la dieta, resultando inevitablemente en un incremento de la ingesta de hidratos de carbono y una disminución de ácidos grasos insaturados saludables [319]. Pero, en 2015, el Comité Asesor de las Guías Dietéticas Americanas enfatizó la

importancia de patrones de alimentación basados en alimentos, revisando el papel de la grasa en la salud [284]. De hecho, la evidencia actualmente disponible sobre la efectividad de las intervenciones dietéticas de grasa en la dieta no respalda las pautas actuales de grasa [320]. Un meta-análisis de estudios epidemiológicos prospectivos mostró que todavía no hay pruebas suficientes para asociar los AGS en la dieta y un mayor riesgo de ECV [321]. También, el ensayo PREDIMED demostró que una MedDiet, un patrón de alimentación rico en grasas de fuentes vegetales naturales (AOVE y frutos secos), con un consumo abundante de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, frutos secos y cereales integrales), reduce la incidencia de eventos clínicos de ECV, cáncer de mama, y DMT2 en comparación con una dieta baja en grasa [322, 323]. Estudios previos han informado que un alto consumo de frutos secos se asocia con una menor incidencia de SMet independientemente de la etnia y los patrones dietéticos [324-327]. Además, otros patrones de dieta (DASH y dietas vegetarianas) se han propuesto como alternativas a la MedDiet para prevenir el SMet [328]. Sin embargo, existe controversia y lagunas en la evidencia, y se necesita investigación adicional para definir el tratamiento o terapia más apropiada para el SMet.

Por todo lo expuesto, la hipótesis principal de esta Tesis Doctoral postula que la ingesta total de grasa o diferentes tipos de grasa de un patrón de MedDiet influyen en el SMet y la susceptibilidad de sus componentes en adultos con alto riesgo CV.

2. OBJETIVO GENERAL

El **objetivo general** de este estudio es comparar la ingesta de grasa en una población con y sin SMet, así como, evaluar la ingesta dietético-nutricional de la población con SMet y su asociación con los componentes del SMet.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para conseguir alcanzar el objetivo general se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

1. Evaluar la evidencia del efecto de la ingesta de grasa sobre el SMet, incluidos todos sus componentes, en la población de estudio.
2. Analizar y comparar la ingesta de macronutrientes y tipos específicos de ácidos grasos en una población con SMet y otra sin SMet.

- a. Analizar y comparar las características sociodemográficas y estilo de vida entre los dos grupos estratificados por sexo.
 - b. Analizar y comparar la ingesta dietético-nutricional entre los dos grupos estratificados por sexo y comparar la adecuación a la Ingesta Dietética Recomendada (IDR) y el cumplimiento de los Objetivos Nutricionales para la población española (*Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, SENC 2011*).
3. Evaluar la asociación entre la ingesta de grasa y los componentes del SMet según la ingesta de grasa de la población con SMet.
- a. Analizar las características sociodemográficas y estilo de vida según la ingesta total de grasa y los distintos tipos de grasa.
 - b. Analizar la probabilidad de presentar los distintos componentes del SMet según la ingesta total de grasa y los distintos tipos de grasa en la población de estudio.
4. Evaluar las asociaciones entre el consumo de frutos secos y la adecuación nutricional y la calidad de la dieta en la población con SMet.
- a. Analizar las características dietético-nutricionales y estilo de vida según el consumo de frutos secos (consumidores y no consumidores).
 - b. Determinar y evaluar la ingesta y el porcentaje de micronutrientes por debajo de los Requerimientos Medios Estimados (*Estimated Average Requirement, EAR*) y por encima de la Ingesta Adecuada (*IA*) en los sujetos consumidores y no consumidores de frutos secos.
 - c. Determinar y evaluar la adecuación nutricional a la Ingesta Dietética de Referencia (*IDRF*) y calidad de la dieta según la adherencia a la MedDiet (*17-items Mediterranean Diet Score, MDS*) en los sujetos consumidores y no consumidores de frutos secos.
5. Evaluar la asociación entre el cambio en el consumo de frutos secos y los componentes del SMet después de 1 año de seguimiento.

MÉTODOS

I. DISEÑO DEL ESTUDIO: PREDIMED-PLUS

1.1 Descripción y objetivos

Esta investigación representa un estudio sobre datos del ensayo PREDIMED-Plus. Este estudio está diseñado como un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos y de 6 años de duración para comparar los efectos de dos estrategias dietéticas en la prevención primaria de ECV y mejora de las comorbilidades del SMet en adultos con sobrepeso y obesidad que cumplen con criterios de SMet. Se evaluará mediante una intervención intensiva fundamentada en el patrón de MedDiet tradicional con restricción energética, promoción de actividad física y terapia conductual, en comparación frente a un grupo control con una intervención de atención habitual solo con MedDiet sin restricciones de energía y cualquier consejo para aumentar la actividad física. La dieta asignada al grupo control se ha mostrado previamente efectiva en el ensayo PREDIMED [323].

El objetivo a largo plazo es proporcionar un tratamiento efectivo para reducir la excesiva morbi-mortalidad CV en adultos con sobrepeso u obesidad independientemente de su condición de diabético al inicio del estudio.

Así, los objetivos principales específicos de pérdida de peso incluyen:

1. Reducir la incidencia de ECV (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte CV).
2. La pérdida de peso y su mantenimiento a largo plazo.
3. Mejorar la calidad de vida.

El objetivo específico de pérdida de peso de la intervención intensiva es conseguir para la media del ensayo una reducción media de peso superior al 8% y una reducción de la CC superior al 5% en los primeros 6 meses y su mantenimiento por un período adicional de 7.5 años. El objetivo final es obtener una diferencia absoluta media, en la pérdida de peso y el cambio de la CC, que represente una diferencia >5% entre el grupo de intervención intensiva y el grupo control.

Por otro lado, los objetivos secundarios comprenden la reducción del perímetro abdominal y las posibles consecuencias del aumento de adiposidad, como síndromes coronarios agudos y revascularización coronaria, mortalidad total, insuficiencia

cardíaca, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, DMT2 y sus complicaciones, cáncer total y de las principales localizaciones (mama, próstata, colorrectal, pulmón y estómago), colelitiasis, gota sintomática, hiperuricemia, enfermedades neurodegenerativas (demencia y enfermedad de Parkinson), depresión unipolar, fracturas óseas y trastornos de conducta alimentaria.

También, se evaluará el efecto de la intervención sobre la ingesta de nutrientes y el patrón de alimentación global, la tensión arterial, las concentraciones séricas de lípidos, glucemia en ayunas, HbA1c y ácido úrico, función hepática y renal, niveles de proteína C reactiva, necesidad de medicación antihipertensiva, uso de fármacos antidiabéticos orales e hipolipemiantes, alteraciones del electrocardiograma, función cognitiva, calidad de vida, y escalas psicopatológicas.

1.2 Participantes, Reclutamiento y Aleatorización

Del 5 de septiembre de 2013 al 31 de octubre de 2016, un total de 9677 voluntarios fueron reclutados por los médicos de familia de los Centros de Salud de atención primaria asociados a 23 centros españoles a través de universidades, hospitales e institutos de investigación (**Figura 12**). En relación a nuestro nodo fueron entrevistados 381 voluntarios.

Un periodo de pre-inclusión de 4 semanas (*run-in*) se realizó antes de la aleatorización para evaluar la predisposición a participar en el estudio, su posible cumplimiento con la intervención prevista y la disponibilidad a perder peso. También, se valoró la probabilidad de completar las herramientas de evaluación del protocolo (cuestionario de autocontrol de peso y el registro de estilos de vida y hábitos alimentarios). Este periodo de rodaje (*run-in*) se inició con una visita de selección (S1), seguida de una llamada de refuerzo a las 2 semanas (S2) y otra visita de evaluación al final (S3; 4 semanas). El tiempo entre que se completó la fase de *run-in* y la entrada a la intervención fue mínimo una semana y máximo un mes.

Los participantes elegidos son adultos, hombres entre 55-75 años y mujeres entre 60-75 años, sin antecedentes documentados de ECV al inicio del estudio, con sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 27$ y $< 40 \text{ kg/m}^2$) y que cumplan al menos 3 criterios de SMet de acuerdo con la definición actualizada de IDF y AHA/NHLBI [164]: obesidad abdominal para individuos europeos ($CC \geq 88$ cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres),

hipertrigliceridemia (≥ 150 g/dL) o tratamiento farmacológico para altas concentraciones de TG plasmáticos, HDL-c ≤ 50 mg/dL en mujeres y ≤ 40 mg/dL en hombres, tensión alta (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo), o glucosa plasmática en ayunas alta (≥ 100 mg/dL) o tratamiento farmacológico para DMT2 (**Tabla 6**).

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión del estudio PREDIMED-Plus

Criterios de inclusión
Edad 55-75 años hombres o 60-75 años mujeres sin antecedentes de ECV
IMC ≥ 27 y < 40 kg/m ²
≥ 3 de los siguientes criterios:
- CC ≥ 88 cm (mujeres); ≥ 102 cm (hombres).
- TG ≥ 150 mg/dL o tratamiento farmacológico (<i>fibratos</i>).
- HDL-c ≤ 50 mg/dL (mujeres); ≤ 40 mg/dL (hombres) o tratamiento farmacológico (<i>ácido nicotínico</i>).
- PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo.
- Glucemia en ayunas alta (≥ 100 mg/dL) o tratamiento farmacológico para DMT2.

Se exige la presencia de estos criterios, teniendo en cuenta evidencias recientes del papel beneficioso de la MedDiet sobre el SMet [329, 330], la resistencia a la insulina y la diabetes [331], especialmente cuando se acompaña de promoción de actividad física de resistencia [332].

También, se planificó que el 50% de la población del estudio fueran mujeres y que las personas con DMT2 no representen más del 25% de la muestra final. Por otro lado, los individuos que participaron en el primer estudio PREDIMED, no son candidatos al nuevo ensayo PREDIMED-Plus.

En cambio, los voluntarios fueron excluidos cuando cumplían al menos uno de los siguientes criterios:

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- Institucionalización del participante (que habite en residencias o centros de larga estancia).
- Historia documentada de ECV previa, incluyendo la angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, accidente

cerebrovascular (ya sea isquémico o hemorrágico, incluidos los ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica sintomática que haya requerido cirugía o que fuera diagnosticada con técnicas de imagen vascular, las arritmias ventriculares; fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (Clase III o IV de la *New York Heart Association*), miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico ≥ 5.5 cm de diámetro o cirugía de aneurisma de aorta.

- Cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años (con excepción del cáncer de piel no melanoma).
- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada (por razones religiosas, problemas de deglución, etc.) o incapacidad para realizar actividad física.
- Baja probabilidad predicha de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo a los estadios de Prochaska y DiClemente del modelo de estadios de cambio [333].
- La incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.).
- Haber sido incluido en otro programa de consejos para pérdida de peso (> 5 kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
- Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses antes del inicio del estudio.
- Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses.
- Historia de resección del intestino delgado o grueso.
- Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Obesidad de origen endocrino conocido (con la excepción de hipotiroidismo tratado).
- Alergia a alimentos o componentes de la MedDiet.
- Inmunodeficiencia o estado VIH positivo.
- Cirrosis o insuficiencia hepática.
- Trastornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, depresión con hospitalización en los últimos 6 meses.
- Toda condición severa de comorbilidad con menos de 24 meses de esperanza de vida.
- Consumo problemático de alcohol o síndrome de dependencia alcohólica (o ingesta total diaria de alcohol >50 g) o abuso de drogas en los últimos 6 meses.

- Historia del trasplante de órgano vital.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.
- Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.
- Uso actual de medicación para la pérdida de peso.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico aleatorizado.
- Los pacientes con una infección aguda o inflamación (por ejemplo, neumonía) se les permitirá participar en el estudio 3 meses después de su recuperación.
- Cualquier otra condición que pueda interferir con la realización del protocolo del estudio.

Finalmente, nuestro nodo reclutó a 270 participantes de los 381 entrevistados, al cumplir éstos con los criterios de inclusión del estudio anteriormente mencionados.

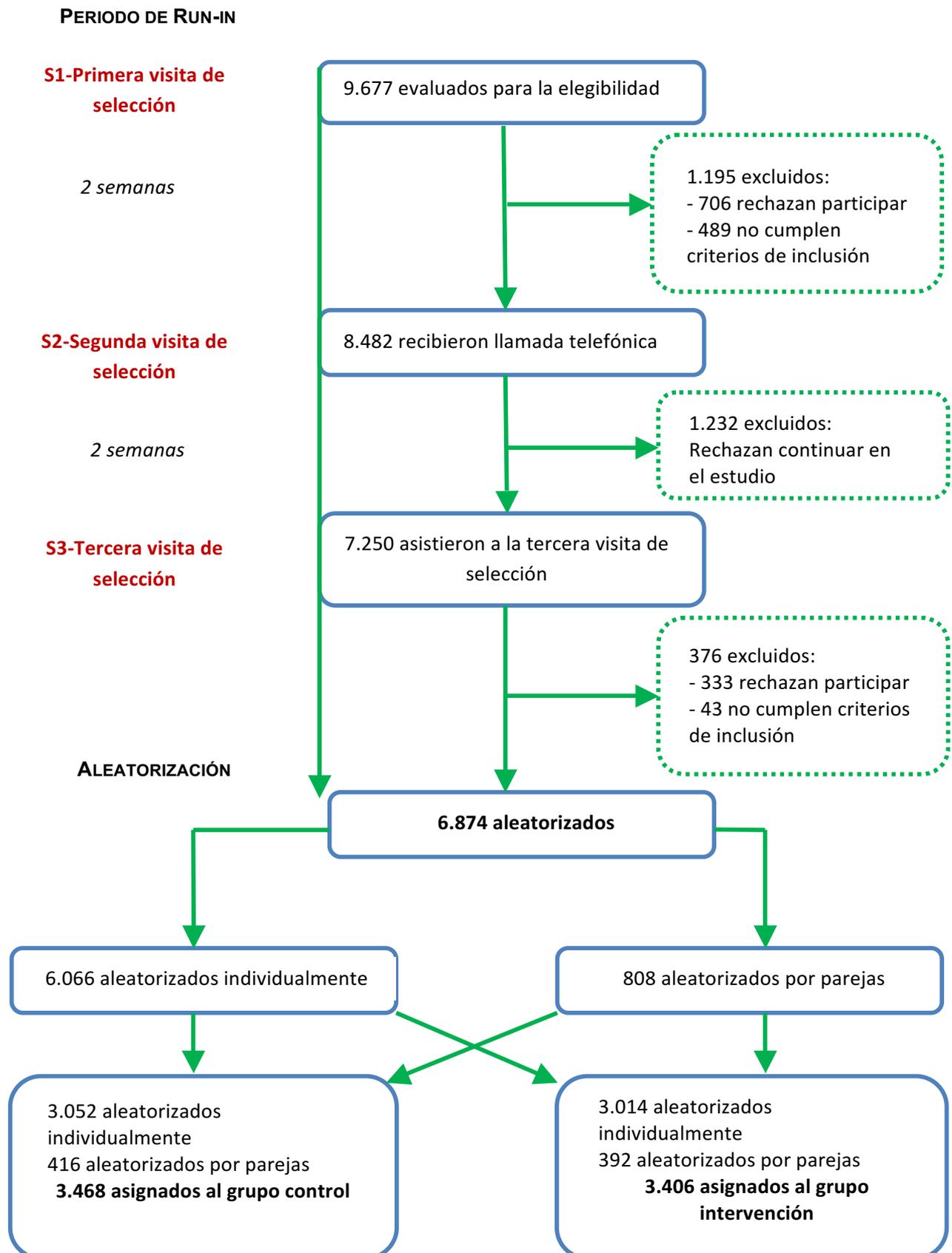


Figura 12. Flow chart del ensayo PREDIMED-Plus [334].

Cada centro de reclutamiento asignó al azar a los participantes al grupo correspondiente (grupo de intervención intensiva o control) mediante el uso de una secuencia numérica aleatoria generada por ordenador y asignada centralmente. El centro de coordinación fue el responsable del procedimiento de aleatorización de los participantes, y éstos fueron asignados al grupo de intervención de forma estratificada por centro, sexo y grupo de edad (<65, 65-70, >70 años). Matrimonios o parejas que compartían el mismo hogar fueron aleatorizados conjuntamente. En los casos específicos de parejas en las que el primer cónyuge fue reclutado previamente en un momento diferente, el último cónyuge que ingresó al estudio fue asignado directamente (no al azar) al mismo grupo de estudio que su pareja. Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a un grupo control o a un grupo de intervención intensiva sobre el estilo de vida. La intervención se mantendrá durante 6 años, con un seguimiento medio de 8 años para eventos clínicos.

1.3 Ética y Retirada del estudio

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el protocolo y los procedimientos del estudio fueron aprobados de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki por todos los nodos participantes.

El ensayo se registró en 2014 como *International Estandar Randomized Controlled Trial* (ISRCT; <http://www.isrctn.com/ISRCTN89898870>) con el número 89898870.

Tal como se les informó de forma oral y escrita en el consentimiento informado, la participación en este estudio es voluntaria por lo que cualquier participante puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento informado en cualquier momento. En caso de que se abandone el estudio se puede permitir el uso de los datos obtenidos hasta el momento y de las muestras biológicas para la finalidad del estudio o, de lo contrario, pueden ser destruidas y sus datos borrados de los ficheros informáticos.

También, se le podrá retirar del estudio si en cualquier momento se detectase algún tipo de intolerancia o malestar relacionados con la dieta o si sufriese alguna lesión que pudiese estar relacionada con la práctica de un ejercicio físico moderado. Todo ello quedará registrado en las visitas de seguimiento a través del cuaderno de recogida de datos.

I.4 Estrategias de intervención

A) Grupo asignado a intervención intensiva con Dieta Mediterránea hipocalórica

A los participantes asignados al grupo de intervención intensiva de estilo de vida basada en una MedDiet tradicional hipocalórica acompañada de un programa de actividad física e intervención conductual, los objetivos a alcanzar serán:

1. Durante los seis primeros meses de intervención, perder entre un 10 y un 15% de su peso inicial y entre el 5 y el 10% del perímetro de la cintura.
2. Posteriormente, se animará al participante a mantener el peso perdido o bien a continuar bajando de peso en el caso que lo necesite.

En el supuesto de que el participante no haya alcanzado los objetivos previstos en esta etapa, se mantendrá una entrevista motivacional con la dietista para intentar averiguar por qué el paciente no ha alcanzado la pérdida de peso deseada y tratar de reconducir la situación y proporcionar medidas de rescate.

Durante el primer año de seguimiento, estos participantes recibirán una entrevista personal y una reunión a nivel grupal al mes (un total de 12 entrevistas a nivel individual y 12 reuniones grupales año). Además de las anteriormente mencionadas, se mantendrá un tercer contacto personal mediante una llamada telefónica mensual para recibir refuerzo de los objetivos y resolver posibles dudas.

Después del primer año y durante los demás años que dure el ensayo (2 a 8 años), asistirán a una sesión individual cada 3 meses, una sesión grupal al mes y dos llamadas telefónicas cada 3 meses (**Figura I3**).

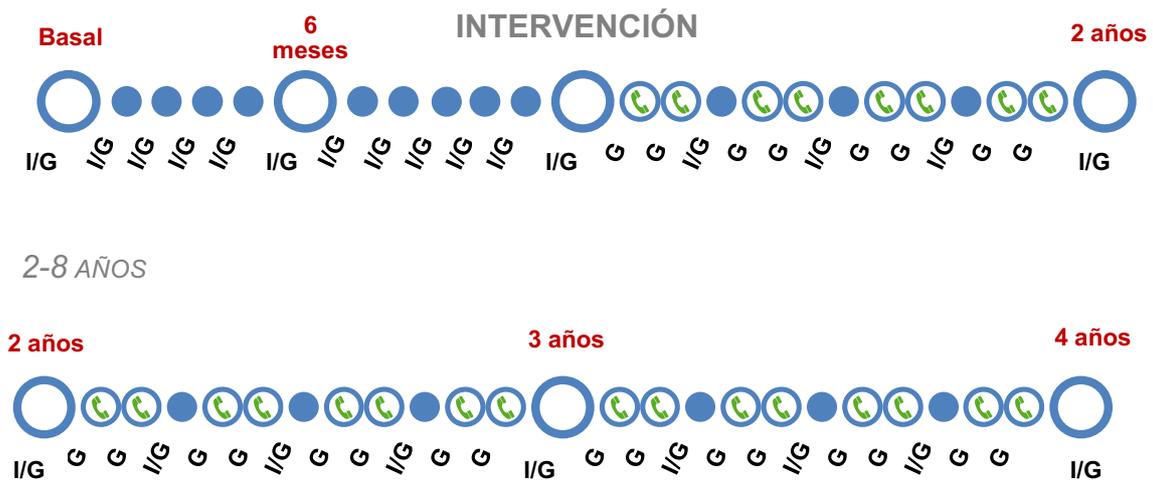


Figura 13. Visión esquemática del seguimiento del grupo de intervención intensiva en el ensayo PREDIMED-Plus (I, visita individual; G, visita grupal).

➤ Intervención dietético-nutricional

Los/las dietistas-nutricionistas serán directamente responsables de la intervención dietética.

La MedDiet hipocalórica que se les pautó a los participantes del grupo intensivo debía cumplir con las siguientes premisas (**Figura 14**):

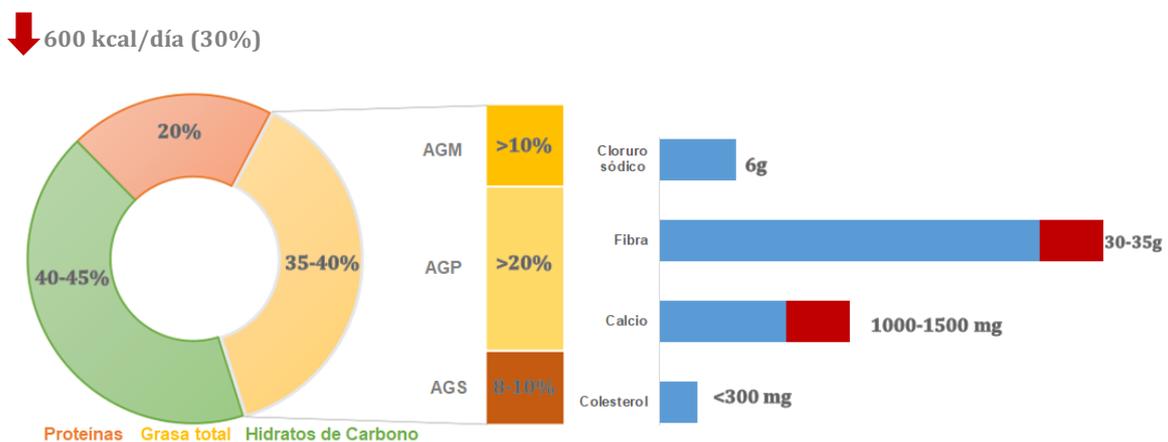


Figura 14. Restricción de energía en el grupo de intervención intensiva

- I. Se debe lograr una reducción de aproximadamente 600 kcal en la ingesta diaria de energía (aproximadamente el 30% de las necesidades energéticas estimadas), basándose en la estimación de las necesidades energéticas según la ecuación del *Institute of Medicine* (IOM) [335] y, teniendo en cuenta el metabolismo basal de cada participante y su grado de actividad física. Una reducción de calorías de entre 500 y

- 1.000 kcal/día ayudará a los participantes a lograr una pérdida de peso de 0.5 a 1 kg/semana.
2. En el caso que el participante señale un consumo de alcohol habitualmente, el permitido será de uno a dos vasos de vino/día para mujeres y de dos a tres vasos de vino/día para los hombres. Se desaconsejará el consumo de alcohol de otras fuentes distintas del vino y se dará preferencia al vino tinto y que éste sea consumido durante las comidas [336].
 3. La restricción de la ingesta de grasas debe ser a partir de alimentos de origen animal. El AOVE y los frutos secos deben ser las fuentes preferidas de grasa.
 4. Las proteínas deben ser derivadas preferentemente de fuentes vegetales y secundariamente de fuentes magras de origen animal (pescado o ave).
 5. El aporte de hidratos de carbono será preferentemente en forma de alimentos sólidos, mínimamente elaborados y ricos en fibra con bajo índice glucémico como las verduras, frutas y cereales integrales, todos ellos buenas fuentes de vitaminas, minerales y fibra. Una dieta rica en fibra soluble, como el salvado de avena, las legumbres, y la mayoría de las frutas y verduras pueden ser eficaces en la reducción de la colesterolemia y la resistencia a la insulina.

➤ **Promoción de actividad física**

El protocolo de intervención en actividad física tendrá como objetivos:

1. Conseguir que todos los participantes del grupo de intervención cumplan las recomendaciones “mínimas” de actividad física para su edad:
 - Acumular un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada, o bien 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa cada semana, o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas. Por tanto, para el cumplimiento de este objetivo 1, los pacientes deberán “hacer todos o casi todos los días de la semana (al menos 5 días) 10.000 o más pasos”.
 - Realizar dos veces o más por semana actividades de fortalecimiento de los grandes grupos musculares. La duración de la sesión del trabajo de fuerza será de 30-40 minutos al día, y en cada ejercicio se realizarán 2-4 series con 8-12 repeticiones del movimiento.

- Realizar tres días o más a la semana actividades físicas para mejorar su equilibrio e impedir las caídas.
2. Desarrollar un estilo de vida activo, más allá de la práctica del ejercicio físico.
 3. Reducir el tiempo que los participantes pasan en comportamientos sedentarios (7 o más horas de tiempo sentado al día) para, de este modo, incrementar la actividad física, especialmente de intensidad ligera.

Al inicio, a los 6 meses y durante las visitas de seguimiento los participantes completarán un cuestionario previamente validado para actividad física [337, 338] en su versión reducida (*Short Spanish version of the Minnesota leisure-time physical activity questionnaire, Minnesota LTPA*) [339]. En tales visitas se les realizará el test de la silla (1 min) para evaluar la forma física [340, 341] y los cuestionarios PAR-Q (*Physical Activity Readiness Questionnaire*) [342], RAPA (RAPA1 y RAPA2) (*Rapid Assessment of Physical Activity*) [343], y el de sedentarismo del NHS (*Nurses' Health Study*) [344]. Además, cada participante aleatorizado al grupo de intervención intensiva recibirá un podómetro (Yamax SW200 Digi-Walker Pedometer) para el auto-control de los pasos caminados cada día. Se utilizarán acelerómetros GENEActiv para cuantificar la actividad física en una submuestra de participantes (20% de los sujetos control: sujetos con código que acaben en 1 y 2 y, 50% de los sujetos del grupo de intervención intensiva: sujetos con código que acaben en 1,2,3,4,5) de diferentes nodos al inicio, a los 6 meses, al año y anualmente. En base a la valoración según la clasificación del estado y actividad física, se realizará una recomendación progresiva de actividad física aeróbica y fuerza, y se fomentaran actividades de equilibrio y flexibilidad al finalizar la actividad física.

Versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota: Este cuestionario informa sobre el gasto energético durante el tiempo libre y permite clasificar a los individuos en categorías de actividad. Consiste en solo 6 preguntas sobre la frecuencia mensual (número de días) y duración (minutos/día) de 6 tipos de actividad diferente: caminar rápido, pasear o caminar tranquilamente, caminar campo a través, trabajar en el huerto o en el jardín y hacer ejercicios o deporte al aire libre, en casa o en el gimnasio. A partir de la actividad, la frecuencia y la duración de la sesión, se calcularon los equivalentes del gasto metabólico basal (expresada en *Metabolic Equivalent Task, MET*) [345]. El consumo de MET-min se estima multiplicando los MET de cada actividad física por su duración (en minutos) y frecuencia acumulada

en el mes previo a la entrevista (o mes habitual) y por los meses al año que se realizaba la actividad, y se divide por 365 días/año.

RAPA: Las preguntas del cuestionario RAPA1 permiten valorar el grado de cumplimiento de las recomendaciones de actividad física aeróbica, mientras que las preguntas del RAPA2 valoran las recomendaciones de fuerza y equilibrio.

➤ **Intervención conductual**

La intervención intensiva del estudio pretende seguir una estrategia de comportamiento centrado en modificar el patrón dietético y de actividad física del participante con el fin de lograr la adecuación a una MedDiet hipocalórica y una mayor actividad física diaria. Para ello es necesario utilizar técnicas cognitivo-conductuales comunes, de autocontrol, retroalimentación y refuerzo, mejora de la auto-eficacia, utilización de incentivos, prevención de recaídas, resolución de problemas, y entrevistas motivacionales individuales y grupales.

Además de las entrevistas individuales, estos participantes tendrán cada mes (durante el primer año) una reunión grupal donde se reforzará y motivará el mantenimiento de las pautas dietéticas indicadas. Es decir, un total de 12 entrevistas a nivel individual y 12 reuniones grupales al año (**Figura 13**). En cuanto a las sesiones grupales, 6 corresponderán a aspectos dietéticos a persuadir al participante para lograr el cambio de comportamiento alimentario hacia un patrón mediterráneo hipocalórico; 3 aspectos contribuirán a aumentar la actividad física, y 3 sobre técnicas motivacionales y de refuerzo. Además de estas visitas mensuales, se mantendrán contactos personales mediante una llamada telefónica mensual para conseguir objetivos, motivación y resolver posibles dudas.

Se hará una valoración neuropsicológica y de calidad de vida, mediante una batería de tests, que incluye 3 aspectos:

- A. *Función cognitiva*. El objetivo es detectar cambios y/o mejoras en el rendimiento cognitivo. Se realizarán al inicio del estudio y cada dos años (2, 4, 6 y 8 años de seguimiento). Se compone de los siguientes tests: 1) *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [346]; 2) Fluencia verbal semántica [347-349]; 3) Fluencia verbal fonológica [349]; 4) Memoria de trabajo verbal y visual series inversas de

- dígitos de la batería WAIS-III [350]; 5) Trail Making Test [351] y 6) Test del reloj.
- B. *Calidad de vida*. La escala única de calidad de vida relacionada con la salud (*Short-Form Health Survey* o SF-36) se realizará al inicio del estudio y en años impares (1, 3, 5 y 7 años de seguimiento) [352-354].
- C. *Psicopatología*. Se compone de los siguientes tests: 1) *Inventario de Depresión de Beck* (BDI-II) [355-356]; 2) Escala multidimensional de Locus de Control sobre el peso [357]; 3) Screening para descartar Trastornos de Conducta Alimentaria comórbido según criterios diagnósticos (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV-TR; APA, 2000). Estos cuestionarios se recogerán basalmente y con carácter anual.

Todos los instrumentos incluidos en la batería cognitiva (A), de calidad de vida (B) y psicopatológicos (C) han sido normalizados en población española para el rango de edad de la muestra de estudio [358, 359].

B) Grupo control

Los participantes asignados al grupo control recibirán consejo de baja intensidad sobre la MedDiet y también, recomendaciones generales sobre estilo de vida en el manejo del SMet en reuniones semestrales. El/la dietista-nutricionista no debe recomendar la pérdida de peso o aumento de la actividad física, sino que estos participantes recibirán la atención habitual por parte del personal sanitario de los Centros de Salud.

Durante el primer año de seguimiento, estos participantes mantendrán dos sesiones grupales y dos visitas individuales.

Después del primer año y durante los demás años a los participantes del grupo control se les ofrecerá una sesión grupal cada seis meses y una visita anual con el/la dietista-nutricionista (**Figura 15**).

En el grupo control no se realizará la intervención de actividad física aunque sí se realizará la cuantificación al inicio del estudio, 6 meses y anualmente mediante el cuestionario de Minnesota LTPA [337-339] y el acelerómetro. Asimismo, se les deberá realizar una valoración de los diferentes cuestionarios comentados anteriormente (RAPAI, RAPA2 [343] NHS [344] y test de la silla [340, 341]).

En el grupo control tampoco se realizará la intervención conductual aunque sí que se hará la valoración neuropsicológica y de calidad de vida, mediante batería de tests comentados anteriormente.

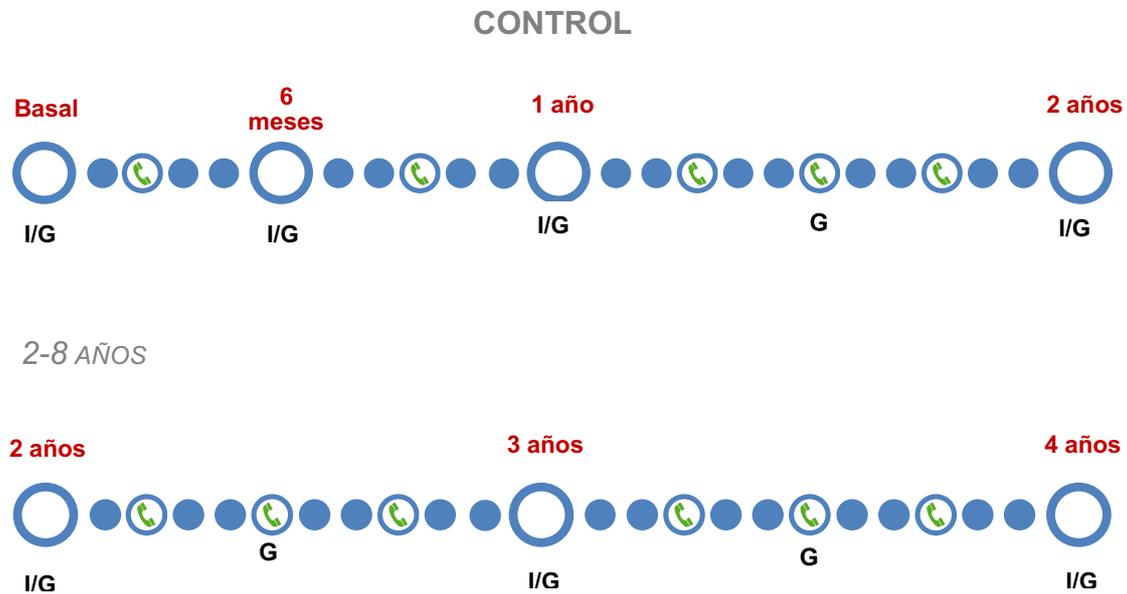


Figura 15. Visión esquemática del seguimiento del grupo control en el ensayo PREDIMED-Plus (I, visita individual; G, visita grupal).

C) Cuestionarios de evaluación

Durante la intervención, el/la dietista-nutricionista experimentado e instruido asesorará a los participantes para aumentar progresivamente el cumplimiento de los objetivos de la pauta dietética entregada. Para la valoración de los hábitos alimentarios e ingesta dietética se utilizarán dos cuestionarios de interés:

I. Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de 146 alimentos (*Food Frequency questionnaire-FFQ*). Evalúa los hábitos alimentarios durante los 12 meses anteriores, validado repetidamente en España [360]. La información detallada sobre el desarrollo, la reproducibilidad y la validez de FFQ en la cohorte PREDIMED se ha informado previamente [360-362]. Las frecuencias de consumo se registran en 9 categorías que van desde "nunca o casi nunca" hasta "6 veces/día". La ingesta de energía y nutrientes se calcula como la frecuencia multiplicada por la composición de nutrientes del tamaño de porción especificado para cada alimento, utilizando un programa informático basado en la información

disponible en las tablas de composición de alimentos [363]. Se rellenará al inicio del estudio y en cada visita anual de seguimiento.

2. Cuestionario de Dieta Mediterránea de 17 puntos (MDS). Se otorgará un punto por cada uno de los siguientes objetivos que el participante cumpla:

1	• ¿Usa usted el aceite de oliva virgen extra como principal grasa para cocinar?	sí
2	• ¿Cuántas acciones de verdura u hortalizas consume al día (al menos 1 de ellas en crudo)?	≥2
3	• ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	≥3
4	• ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas, jamón o embutidos consume a la semana? <i>1 ración = 100-150g</i>	≤1
5	• ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume a la semana? <i>1 porción individual = 12g</i>	<1
6	• ¿Cuántas bebidas azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter, zumos de frutas con azúcar añadido) consume a la semana?	<1
7	• ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? <i>1 plato o ración = 150g</i>	≥3
8	• ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? <i>1 plato, pieza o ración = 100-150g de pescado o 4-5 piezas o 200g de marisco</i>	≥3
9	• ¿Cuántas veces consume repostería tal como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	≥3
10	• ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? <i>1 ración = 30g</i>	≥3
11	• ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? <i>1 pieza o ración de carne de pollo = 100-150g</i>	sí
12	• ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezado con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva?	≥2
13	• ¿Añade usted azúcar a las bebidas (café, té)? <i>Poner edulcorantes = NO</i>	NO
14	• ¿Cuántas raciones de pan blanco consume al día? <i>1 ración = 75g</i>	<1
15	• ¿Cuántas raciones de cereales y alimento integrales (pan, arroz, pasta) consume a la semana?	≥5
16	• ¿Cuántas raciones de pan, arroz y/o pasta refinados consume a la semana?	<3
17	• ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? (<i>Hombre: 2-3 vasos/día; mujeres: 1-2 vasos/día</i>)	sí

Una mayor puntuación indica una mayor adherencia a la intervención. Se cumplimentará en cada visita individual en ambos grupos de intervención (basal, 6 meses, al año y cada año a lo largo de todo el estudio). En el grupo control se utilizará además el cuestionario de 14 ítems de adhesión a la MedDiet sin restricción calórica, que se usó en el estudio PREDIMED I [364], a efectos comparativos.

1.5 Evaluación Clínica y Bioquímica

- Datos sociodemográficos y estilo de vida

Datos sociodemográficos. En la visita basal a través de un cuestionario general, se recopilará información adicional relacionada con aspectos sociodemográficos como

lugar de nacimiento (definido como procedente de alguna de las 18 provincias españolas u otro país, en el caso de ser extranjero), estado civil (definido como soltero, casado, viudo, divorciado, separado o religioso), nivel educativo (definido como primaria, secundaria y universitario o graduado) y situación laboral actual (activo, parado, baja laboral o incapacidad, jubilado y ama de casa).

Estilo de vida. En este caso se obtendrá información sobre el perfil de fumador (definido como fumador, exfumador y nunca fumador) y el consumo de alcohol.

Estado de salud. Se obtendrá información sobre antecedentes individuales y familiares y uso de la medicación actual.

- **Medidas antropométricas y tensión arterial**

En la visita basal y de seguimiento, el/la dietista-nutricionista realizará, según el cuaderno de recogida de datos, las mediciones antropométricas de peso, talla, perímetro de la cintura, y de la cadera y tensión arterial. Todas las variables antropométricas se determinarán por duplicado, excepto la tensión arterial (por triplicado) y se utilizará la media de los valores.

Peso. El peso y la grasa corporal se determinarán usando un analizador de la composición corporal por segmentación de alta calidad (*Tanita BC-418, Tanita, Tokio, Japón*). Se pesará a los participantes con los pies descalzos y ropa ligera (se restaron 0.6 kg por su ropa). El IMC se calculará como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2).

Altura. La altura se determinará utilizando un estadiómetro portátil (*Seca 213, SECA Deutschland, Hamburgo, Alemania*) (rango de medición: 20-205 cm; precisión: 1 mm). La medida se realizará siguiendo el protocolo establecido por la OMS como se detalla a continuación [365]: Sujeto en posición erecta, descalzo y con ropa ligera, con los talones, las nalgas y la parte media superior de la espalda en contacto con el eje vertical del tallímetro, los brazos extendidos paralelos al cuerpo con las palmas de las manos dirigidas hacia los muslos, con los pies unidos por los talones formando un ángulo de 45°, y con la cabeza colocada siguiendo el plano horizontal de Frankfort. Para proceder con la medición el sujeto hace una inspiración profunda, deslizándose la pieza horizontal y móvil del tallímetro hasta contactar con la cabeza, presionando ligeramente el pelo.

Perímetro de la cintura. El perímetro de la cintura se calculará con una cinta métrica no extensible. Para proceder con la medición se le pedirá al participante colocarse de pie, relajado, con las piernas juntas y libres de vestimenta en la zona a medir. El perímetro de la cintura se medirá entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca (cadera), sin comprimir la piel y en un plano horizontal.

Perímetro de la cadera. El perímetro de la cintura se calculará con una cinta métrica no extensible. La medición se realizará con el participante de pie con las piernas juntas, y los brazos relajados al costado del cuerpo. El perímetro de la cadera se mide rodeando con la cinta métrica el trocánter mayor del fémur o hueso más prominente de la parte superior del muslo.

Tensión arterial. La tensión arterial se medirá utilizando un monitor oscilométrico validado (*Omron HEM-705CP, Holanda*) (precisión $\pm 1\text{mmHg}$ de presión y $\pm 5\%$ en pulso) según el procedimiento de la *European Society of Hypertension*. El participante debe permanecer sentado y relajado durante 5 min antes de la medición. La determinación de la presión arterial se realizará con los brazos al descubierto y los codos apoyados en la mesa a la altura del corazón, dejando una pausa de 5 minutos entre mediciones.

- **Análisis y Recolección de muestras biológicas**

Las obtención de muestras de sangre y orina en ayunas se recogerán por el personal de enfermería de cada centro reclutador en las visitas de inicio (basal), 6 meses, al año, a los 3, 5 y 7 años, y en la visita final de seguimiento. Se realizarán los análisis convencionales [concentraciones séricas de lípidos (colesterol total, HDL-c, VLDL-c, TG), glucemia plasmática en ayunas, hemograma, ionograma y concentraciones séricas de Ca, ácido úrico, urea, creatinina y proteína C reactiva, así como velocidad de sedimentación globular, HbA1c y pruebas de función hepática en laboratorios locales. Asimismo, los valores LDL-c se calcularon por aplicación de la fórmula establecida por Friedewald et al. (1972) [366]: $[\text{LDL-c} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{VLDL-c})]$ [367].

El posterior procesamiento, envío, almacenamiento y conservación, así como de mantener el registro y la base de datos de muestras recogidas y analíticas se realizará por el personal de laboratorio.

I.6 Seguimiento y retención

La visita de seguimiento de los participantes con el/la dietista-nutricionista durará aproximadamente 1 hora y se tratarán las posibles dificultades o dudas de la intervención. Cada una de las visitas individuales debe ser adaptada a las condiciones de los mismos en relación a su situación clínica, preferencias y creencias, introduciendo los cambios dietéticos pertinentes dirigidos a lograr el cambio de patrón de dieta aconsejada, así como los cambios de estilo de vida. Es importante tener en cuenta los logros conseguidos (pérdida de peso, disminución de los perímetros, mejora de la calidad de la dieta, etc.) por el participante en los meses anteriores.

Por otra parte, se recogerán los eventos clínicos que pudieran haber sucedido entre visitas y la información actualizada sobre la prescripción de medicamentos que cada participante ha recibido.

Con el objetivo de fidelizar a los participantes en el ensayo, en la visita inicial y en las sesiones grupales semestrales se les proporcionará de forma gratuita AOVE (6 litros cada 6 meses) y frutos secos (3kg cada seis meses). Estas entregas se condicionarán a que asistan a estas sesiones.

Los resultados principales del estudio PREDIMED-Plus están previstos para 2020, aunque recientemente han sido publicados resultados preliminares que evalúan el efecto de la intervención sobre la pérdida de peso y los factores de riesgo cardiovascular después de un año de intervención [368].

La **Tabla 7** muestra el tiempo específico para la recopilación de datos en el ensayo PREDIMED-Plus.

Tabla 7. Recogida de datos en las visitas del ensayo PREDIMED-Plus

	S1	S2	S3	00	66m	01a	02a	03a	04a	05a	06a	07a	08a
Cuestionario de elegibilidad	◆												
Mediciones antropométricas ¹	◆		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cuestionario general				◆									
143-item FFQ			◆		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
17/14-items MDS ²				◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cuestionarios de AF [†]			◆‡	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cuestionario de seguimiento					◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Mediciones TA	◆		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Muestras de sangre				◆	◆	◆		◆		◆		◆	◆

Abreviaturas: a, año; AF, actividad física; TA: tensión arterial.

¹Las mediciones antropométricas incluyen: peso, talla, circunferencia de la cintura y circunferencia de la cadera.

[†]Cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota en su versión reducida, y los cuestionarios RAPA (RAPA 1 y RAPA2). [‡]Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota largo.

²Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea: cuestionario de 14 ítems (Grupo Control) y cuestionario de 17 ítems (Grupo Control e Intervención).

2. ESTUDIO POBLACIONAL DE LAS ISLAS BALEARES

2.1 Descripción y Objetivos

Esta investigación también representa un estudio sobre datos de una población adulta de las Islas Baleares. Este estudio está diseñado como un estudio transversal con el objetivo de identificar factores de riesgo CV en adultos activos y sedentarios. Un total de 477 voluntarios fueron reclutados en centros cívicos municipales, centros de salud de atención primaria y gimnasios.

2.2 Participantes y Reclutamiento

Los participantes elegidos son adultos, hombres entre 55-80 años y mujeres entre 60-80 años, sin ECV previamente documentada. El 48% de la población del estudio fueron mujeres.

En cambio, los voluntarios fueron excluidos cuando cumplían al menos uno de los siguientes criterios:

- Institucionalización del participante.
- Historia documentada de ECV previa.
- Consumo de alcohol crónico o drogodependencia.
- Haber sido incluido en un ensayo clínico con fármacos durante los 12 meses previos.
- Incapacidad física o mental que limite su participación para realizar actividad física o responder a los cuestionarios.

2.3 Evaluación dietético-nutricional, clínica y bioquímica

La evaluación dietética también se realizó mediante el cuestionario FFQ de 137 alimentos, descrito previamente.

La evaluación clínica y bioquímica llevada a cabo es la misma que la descrita en el proyecto anterior.

2.4 Ética del estudio

Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el protocolo y los procedimientos del estudio fueron aprobados de acuerdo a los

estándares éticos de la Declaración de Helsinki y por el Comité de Ética de Investigación de las Islas Baleares (referencia CEIC-IB2251/14PI y CEIC-IB1295/09PI).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa informático *Statistical Package for Social Sciences* versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables cualitativas fueron expresadas como número de sujetos (n) y porcentaje, y la comparación de prevalencias entre grupos se realizó utilizando la prueba de χ^2 de Pearson. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), o como mediana y rango intercuartílico. La normalidad de las variables cuantitativas fue evaluada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En las variables con distribución normal, las diferencias entre las medias de dos o más grupos fueron evaluadas mediante la prueba *t* de Student y el ANOVA de un factor, respectivamente. La homogeneidad de varianzas se evaluó mediante la prueba de *Levene*. En las variables que no presentaban una distribución normal, las medianas fueron comparadas mediante el test *U* de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. La corrección de Bonferroni se utilizó como prueba *post-hoc* de comparación de medias. La asociación entre variables también fue analizada mediante Modelos de Regresión Logística Binaria, a partir de los cuales se calculó la correspondiente *Odds Ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%. Estos modelos fueron ajustados por posibles variables de confusión (i.e., sexo, edad, IMC, ingesta energética, actividad física expresada en METs, etc.). Las variables dependientes e independientes se especifican en cada uno de los análisis del estudio (véanse los manuscritos en la sección de Resultados). Finalmente, en el estudio longitudinal, se utilizó el Modelo Lineal Generalizado, mediante el análisis ANCOVA de medidas repetidas de dos factores, para comparar los cambios durante el año de seguimiento en las características patológicas del SMet según el cambio en el consumo de frutos secos (tertiles) y sus interacciones, ajustando por las variables sexo, edad, ingesta energética, consumo de AOVE, adherencia a la MedDiet y actividad física total. La prueba *post-hoc* de Bonferroni se utilizó para comparar las diferencias intra- e inter-grupos. Además, se evaluó mediante ANCOVA de un factor las diferencias a 1 año según el consumo de frutos secos, después de un ajuste adicional con el valor basal de cada variable. El nivel de significación aceptado en todas las pruebas estadísticas fue de $P < 0.05$.

RESULTADOS

MANUSCRITO I

Dietary fat intake and metabolic syndrome in adults: A systematic review

Julibert A, Bibiloni MDM, Tur JA.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019 Sep; 29 (9): 887-905

DOI: 10.1016/j.numecd.2019.05.055

Factor de impacto (2018): 3.340

33/87 Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, Q2

MANUSCRITO II

Dietary Fat Intake and Metabolic Syndrome in Older Adults

Julibert A, Bibiloni MDM, Mateos D, Angullo E, Tur JA.

Nutrients. 2019 Aug 14;11(8)

DOI: 10.3390/nu11081901

Factor de impacto (2018): 4.171

16/87 Nutrients, Q1

MANUSCRITO III

**Total and Subtypes of Dietary Fat Intake and Its Association with
Components of the Metabolic Syndrome in a Mediterranean
Population at High Cardiovascular Risk**

Julibert A, Bibiloni MDM, Bouzas C, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Corella D,
et al.

Nutrients. 2019 Jun 29; 11(7)
DOI: 10.3390/nu11071493
Factor de impacto (2018): 4.171
I6/87 Nutrients, Q1

MANUSCRITO IV

Nut Consumptions as a Marker of Higher Diet Quality in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk

Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al.

Nutrients. 2019; 11(4)
DOI: 10.3390/nu11040754
Factor de impacto (2018): 4.171
16/87 Nutrients, Q1

MANUSCRITO V

**One-year changes in nut consumption and associated features of
Metabolic Syndrome in the PREDIMED-Plus study**

Julibert A, Bibiloni MDM, Gallardo-Alfaro L, Abbate M, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, et al.

Submitted article AJCN-D-20-00352

RECAPITULACIÓN

La importancia del SMet, una condición clínica que implica anomalías metabólicas relacionadas con la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la resistencia a la insulina, radica en su asociación con un mayor riesgo de DMT2 y ECV [164, 369]. La prevalencia de SMet sigue creciendo junto con las tasas de obesidad en todo el mundo. Se estima que alrededor del 20-30% de la población mundial tiene SMet [177, 370, 371] y aumenta con la edad de una manera específica por sexo; de hecho, por debajo de los 50 años predomina en los hombres y, se invierte después de los 50 años, debido a cambios fisiológicos a nivel hormonal durante y después de la menopausia [372, 373]. Los últimos datos más recientes indican con una alta precisión que para 2030 casi 1 de cada 2 adultos tendrá obesidad (48.9%) y casi 1 de cada 4 adultos tendrá obesidad severa (24.2%) [374]. Este importante aumento global del exceso de peso corporales uno de los retos más difíciles en salud pública que debe afrontar la sociedad actual [375]. Las consecuencias de la obesidad a medio-largo plazo sobre el riesgo y muerte CV son devastadoras e insostenibles para el sistema sanitario, limitando cualquier posibilidad de crecimiento económico.

Un estilo de vida saludable es crucial para prevenir o retrasar la aparición de SMet en individuos susceptibles y para prevenir la ECV y la DMT2 en aquellas personas con SMet [328]. Existe una constelación de factores asociados que pueden verse influenciados por la sobrenutrición y el estilo de vida sedentario. De hecho, varios estudios demuestran cómo el aumento de ejercicio físico, la adherencia a un patrón de alimentación saludable, la pérdida de peso y/o dejar de fumar están asociados con la reversión del SMet y sus componentes [226-232]. La dieta es una de las herramientas más importantes disponibles para mejorar los factores relacionados con el SMet, así como en otras afecciones crónicas.

I. Evidencia del efecto de la ingesta de grasa sobre el SMet y sus componentes

Teniendo en cuenta el valor de la evidencia científica en la asociación de la ingesta dietética de grasa con la ECV [180, 292, 376] y que las guías dietéticas están cambiando las recomendaciones de grasa en la dieta [284], mediante la revisión sistemática de la bibliografía científica existente, se obtuvo un estado al día de los hallazgos que evalúan la asociación de la ingesta dietética de grasa sobre la aparición y reversión del SMet (incluidos todos sus componentes) en adultos. Para ello, se incluyeron 14 estudios

observacionales que analizaron la asociación entre la ingesta de grasa de la dieta con el SMet y/o sus componentes (IMC, colesterol, hipertensión arterial y diabetes), y 16 ensayos clínicos que compararon los efectos de diferentes intervenciones, en relación al papel de la grasa dietética, sobre el SMet y/o sus componentes. Los estudios revisados fueron clasificados según la edad de los sujetos de estudio como adultos ≥ 40 años o ≥ 18 años (estudios de amplio rango). La prevalencia de SMet fue mayor en adultos ≥ 40 años [109, 170].

Ingesta de AGS y SMet. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión proporcionaron evidencia de una asociación positiva entre la ingesta de AGS y los componentes del SMet [377-381]. Sin embargo, un meta-análisis reveló la falta de asociación entre el papel nocivo de los AGS en la dieta *per se* y la ECV [321]. Además, también se observó que la ingesta total de grasa y AGS no difiere entre sujetos con y sin SMet [382]. Lo cierto es que la concepción dietética de los AGS se ha modificado mucho en los últimos años. De hecho, varios estudios evidencian que ni los huevos ni los lácteos (ricos en colesterol y AGS) o el aceite de coco (rico en AGS vegetales) tienen un impacto negativo sobre el perfil lipídico, la salud CV [279, 383-385] o el SMet [386]. Por otra parte, se han observado beneficios CV escasos o nulos cuando los AGS se reemplazan por hidratos de carbono [180, 387, 388]. En consonancia, la evidencia más reciente considera reemplazar los AGS y los AGTrans por macronutrientes en el contexto de un patrón dietético que enfatice vegetales, pescado, frutos secos y cereales enteros vs. alimentos procesados como base de la alimentación saludable [180, 376].

Ingesta de AGM y AGP y SMet. La evidencia de los estudios observacionales y de intervención presentes respaldaron los beneficios de los AGP ω -3 y ω -6 en la reducción del SMet [377; 381, 389], aunque otros reflejaron lo contrario [382, 378, 390]. En consonancia, la mayoría de los estudios han encontrado una reducción significativa sobre la ECV y/o el SMet cuando los AGS se reemplazan por AGM y/o AGP [180, 387; 388]. Sin embargo, los hallazgos del estudio *Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)* reflejan que la ingesta de grasa total y los diferentes tipos (AGS, AGM y AGP) no se asocian con mortalidad por ECV o ECV, mientras que los AGS se relacionan, de forma inversa, con el accidente cerebrovascular [391]. También, un análisis transversal del estudio PURE demostró que el reemplazo de AGS con AGM o

AGP mejora el riesgo de varios marcadores cardiovasculares (LDL-c y tensión arterial) pero parece empeorar otros (HDL-c y TG).

Estrategias dietéticas y SMet. En relación a las estrategias de intervención con dietas bajas en grasa, se observó una disminución del peso corporal y/o de la CC independientemente de la ingesta de ácidos grasos [388, 381, 392]. De hecho, un meta-análisis Cochrane que compara los efectos de pérdida de peso de una dieta baja en grasas frente a los de una dieta habitual, observa una disminución del peso corporal de 1.5 kg [393]. Por otra parte, los artículos presentes revisados también observaron que las dietas bajas en grasa enriquecidas con AGP o reemplazadas por fuentes saludables de grasa (pescado, aguacate, frutos secos, brócoli, cardo, aceite de oliva, de canola y de linaza, etc.) o fuentes saludables de hidratos de carbono (granos enteros), legumbres, verduras y frutas, disminuyeron los niveles de TG plasmáticos [381, 387, 388, 394].

Por el contrario, el enfoque perpetuado durante los últimos años por las sociedades científicas de seguir una dieta baja en grasa (productos “bajo en grasa” o “sin grasa”) con altas cantidades de cereales refinados y azúcares añadidos, conlleva a efectos potencialmente adversos sobre la salud CV. Por tanto, en lugar de sustituir los AGS poco saludables, como el aceite de palma o las salchichas o las carnes de animales de cría industrial por hidratos de carbono, o reducir su presencia en la dieta, la recomendación sería reemplazarlas por otras grasas saludables [284]. De hecho, el ensayo PREDIMED [155] refleja que una MedDiet que contiene alimentos ricos en AGM y AGP, como el AOVE o los frutos secos, no aumenta el peso corporal, pero ambos grupos observan un aumento menor de la CC. También, el AOVE proporciona un efecto protector contra el aumento de peso, la adiposidad central, la oxidación de LDL-c y el aumento de HDL-c [261].

2. Ingesta de macronutrientes y tipos específicos de grasa en una población con y sin SMet.

Factores sociodemográficos y estilo de vida. Al comparar las características sociodemográficas y estilo de vida entre los dos grupos de población (con y sin SMet) estratificados por sexo, no se encontraron diferencias en relación a la edad, el hábito tabáquico y el nivel educativo, pero sí en el IMC y la actividad física. Los sujetos con SMet presentaron un IMC más alto y una actividad física total más baja que los sujetos

sin SMet ($p < 0.001$). Cabello-Saavedra et al. (2010) [395] también observó valores más altos para el IMC en los sujetos con SMet, y Al-Daghri et al. (2013) [311] observó un mayor nivel de actividad física en el grupo control en comparación con el grupo de SMet, aunque esta diferencia desapareció cuando los sujetos fueron separados por sexo y ajustados por la ingesta total de energía. Asimismo, otro estudio observó que en los sujetos con sobrepeso u obesidad, los niveles más bajos de actividad física fueron asociados con mayor riesgo CV. En consecuencia, el impacto de la actividad física sobre la ECV podría ser mayor que el IMC en adultos mayores [396]. De hecho, existe evidencia de que las intervenciones que incluyen la práctica regular de actividad física en sujetos con SMet mejoran los factores de riesgo de SMet [332, 397-403].

Ingesta dietético-nutricional de la población con SMet vs. sin SMet. Entre la población con y sin SMet se observaron diferencias en la energía total y la ingesta de macronutrientes, así como en la ingesta de los diferentes tipos de grasa. En los sujetos con SMet se observó una dieta más baja en calorías e hidratos de carbono, pero más alta en grasa total que aquellos sin SMet. La ingesta de hidratos de carbono de los sujetos con SMet estuvo por debajo de las recomendaciones (45-65% de la ingesta total de energía) y, en cambio, la ingesta total de grasa estuvo por encima de los límites recomendados (20-35% de la ingesta total de energía). En cuanto a la ingesta de proteínas, solo las mujeres con SMet tuvieron una mayor ingesta que las que no tenían SMet (18.0% vs. 16.9%; $p < 0.01$), pero ambos grupos estuvieron dentro de los rangos recomendados (10-20% de la ingesta total de energía) [405]. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios realizados en población española con SMet [406] y adultos sanos [305]. Por otra parte, en un estudio realizado por Cabello-Saavedra et al. (2010) [395] dirigido a evaluar el papel de los macronutrientes (incluyendo la fibra y los ácidos grasos) en la aparición de las comorbilidades del SMet, se observaron diferencias entre la población con SMet y sin SMet en cuanto a la energía total, la ingesta de proteína, AGP, fibra y azúcar. En los resultados actuales también se observó que los sujetos con SMet consumieron menos fibra dietética respecto a las cantidades establecidas como recomendaciones nutricionales (35 g para hombres y 25 g para mujeres de este grupo de edad), lo que puede estar relacionado con la baja ingesta de frutas y verduras en nuestra población de estudio. Estos resultados van en concordancia con un meta-análisis previo que estableció una relación negativa entre el consumo de fibra y los factores de riesgo del SMet [407]. Estudios

anteriores también observaron un efecto protector de la ingesta de fruta sobre el desarrollo del SMet [312, 408-410], así como un papel protector en el desarrollo de la ECV [411].

Por otro lado y en relación al consumo de azúcar, cuando se evaluaron los Objetivos Nutricionales para la población española [405], tampoco hubo diferencias en la ingesta de alimentos azucarados (los cuales incluyen: repostería, postres lácteos, refrescos, zumos de frutas, “cereales de desayuno”, mermelada, helados, chocolate y comidas preparadas) entre los dos grupos de población. El estudio ANIBES también evaluó el consumo de azúcar obteniendo un mayor consumo en niños (17.18%) y adolescentes (16.33%) y notablemente menor en adultos (15.34%) y adultos mayores (12.97%). Teniendo en cuenta el área geográfica de España entre la población adulta con SMet, la población del Norte, especialmente los hombres, consumieron más azúcar y dulces que los adultos de otras regiones [406]. Sin embargo, la OMS recomienda que, si se ingieren azúcares libres, aporten menos del 10% de las necesidades energéticas totales [412]; aunque sugiere que se reduzca aún más la ingesta a menos del 5%, tal como tienen establecido algunos países como Reino Unido [413]. La evidencia actual asocia significativamente el consumo de azúcares simples con un mayor riesgo de desarrollar SMet, incluyendo tensión arterial elevada, obesidad abdominal y niveles plasmáticos elevados de glucosa y TG [414-416]. Además, el consumo frecuente de alimentos azucarados puede incrementar el riesgo de caries dental [417].

También, vale la pena señalar que en los sujetos con SMet se observó una dieta más alta en grasa total y AGM que aquellos sin SMet. En cambio, no se observaron diferencias entre los sujetos de estudio respecto al consumo de AGS y grasa animal, a pesar de que los sujetos sin SMet reportaron un mayor consumo de repostería (sólo las mujeres) y comidas preparadas (sólo los hombres). En consonancia, los dos grupos de estudio estuvieron por encima de las recomendaciones de AGTrans ($p = 0.001$). Por ello, actualmente las Guías Dietéticas para americanos 2015-2020 y el IOM recomiendan que la población deba limitar al máximo la ingesta de AGTrans para evitar sus efectos adversos sobre la salud [284, 335].

Este estudio también demostró una asociación por género e ingesta de grasa sobre el riesgo de SMet. Las mujeres mostraron una asociación inversa entre la ingesta de grasa y el SMet, independientemente del tipo de ácido graso. Las mujeres sin SMet

consumieron más *AGTrans* que aquellas con *SMet* (7.8% vs. 6.4%, respectivamente; $p < 0.005$), tal vez por el alto consumo de repostería comentado anteriormente. Además, las mujeres con *SMet* tuvieron una menor ingesta de AGP ω -3 (ALA, ω -3 marinos y no marinos) y ω -6 (ácido linoleico-LA), lo que podría estar relacionado con el menor consumo de frutos secos observado en este grupo. De hecho, en el punto 4 se comentará la ingesta de nutrientes entre sujetos consumidores de frutos secos vs. los que no consumen. De acuerdo con estos datos, una revisión sistemática observó que las recomendaciones de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) para LA, ALA y EPA+DHA, no se cumplían en aproximadamente la mitad, un cuarto y tres cuartos de los países europeos, respectivamente [418]. De hecho, otros estudios también concluyeron que la mitad de los países del mundo reportan una media de ingesta de AGP inferior al rango recomendado de 6 a 11% del valor energético total [296, 419, 420]. Además, resultados del estudio NHANES 2007-2014 demostraron que la ingesta de ácidos grasos ω -3 y ω -6 se asocia de forma inversa con la prevalencia del *SMet* en mujeres [421].

3. Ingesta total de grasa y componentes del *SMet* según la ingesta de grasa en la población con *SMet*

Factores sociodemográficos y estilo de vida. En relación a las características sociodemográficas y de estilo de vida de la población de estudio con *SMet* según los quintiles de ingesta dietética de grasa, un mayor porcentaje de mujeres tuvieron una mayor ingesta de grasa total, AGP, LA, ALA y AGS, pero menor consumo de *AGTrans*, respecto al porcentaje de hombres [422]. Aquellos sujetos con ingestas más altas de grasa total y AGS tuvieron el IMC significativamente mayor, contrariamente a los sujetos con una ingesta más alta de AGP (LA y ALA). También, los sujetos con una alta ingesta de AGS y *AGTrans* fueron menos activos físicamente. En cambio, aquellos con un consumo más alto de AGM y AGP (ω -3 y ALA) reportaron ser más activos. Resultados similares se han observado en participantes del estudio PREDIMED [422].

Ingesta dietético-nutricional y su asociación con los componentes del *SMet* acorde a la ingesta de grasa. La asociación entre la probabilidad de presentar las características patológicas de *SMet* y la ingesta de macronutrientes en la dieta, relacionó de forma inversa la hipertensión con la ingesta AGP (LA y ALA), AGS y *AGTrans* y, de manera positiva, la obesidad abdominal con la ingesta de AGP y grasa

vegetal. No se encontraron otras relaciones entre otros componentes del SMet y la ingesta de macronutrientes. Sin embargo, cuando se valoró en este estudio la asociación entre el riesgo de prevalencia de los componentes del SMet según la ingesta de grasa, los resultados obtenidos reflejaron un aumento significativo del riesgo de hiperglucemia entre los sujetos con una mayor ingesta de grasa total, AGS, AGM y AGP ω -3; un aumento del riesgo de tener los niveles de HDL-c bajos entre los sujetos con mayor ingesta de LA; y, por otro lado, una disminución del riesgo de tener los TG plasmáticos elevados entre aquellos con mayor ingesta de AGS y AGP ω -3. Es importante destacar que no se observó asociación entre la ingesta de AGTrans y los componentes del SMet en nuestra población de estudio; quizás, debido a que el consumo de este tipo de grasas es bajo en esta población de este rango de edad, quienes reportan un bajo consumo de alimentos procesados [423]. Sin embargo, en un estudio previo, las concentraciones plasmáticas de AGTrans se asociaron de forma significativa con la prevalencia de SMet y sus componentes individuales, a excepción de la tensión arterial [424]. Otro estudio reflejó cómo la reducción de la ingesta de AGTrans durante un año se asocia significativamente con una disminución del número de partículas de LDL (LDL-P), un nuevo marcador de riesgo de ECV [425]. La ingesta de AGTrans es un factor de riesgo importante y modificable para la enfermedad coronaria [426]. La evidencia reciente sugiere que los AGTrans están asociados con todas las causas de mortalidad y enfermedad coronaria total, probablemente debido al aumento de consumo de AGTrans industriales (productos obtenidos por hidrogenación parcial de aceites vegetales) más que de AGTrans de rumiantes (carnes y productos lácteos de vaca, oveja y cabra) [376].

Hiperglucemia. Existen resultados controvertidos en relación a la hiperglucemia y su asociación con la ingesta de grasa total. La cantidad ideal de grasa en la dieta para personas con diabetes también es controvertida [212]. Nuestros resultados fueron acorde a aquellos estudios que informan que la ingesta de grasa se asocia positivamente con la prevalencia de glucosa en ayunas alterada [427, 428] y DMT2 [427, 429, 430]. Sin embargo, varios estudios no observaron ninguna asociación entre la ingesta total de grasa y el riesgo de DMT2 [431-435]. La mayoría de los países reportaron una ingesta media de AGS más alta que el 10% del valor energético total recomendado [296, 419, 420]. Un estudio prospectivo con una población española de adultos mayores con alto riesgo de ECV, también observó una ingesta media de AGS

más alta que la recomendada (10.3%) [436]. Sin embargo, existe evidencia de que la ingesta de estas grasas es menor en los adultos y adultos mayores entre la población mediterránea, ya que consumen bajas cantidades de alimentos procesados; en cambio, el aceite de oliva y la carne son los principales responsables [305].

Por otro lado, los resultados de nuestro estudio también reflejaron que el alto consumo de AGS se asoció, de forma positiva, con la hiperglucemia [380]. Una revisión sistemática señaló a través de estudios observacionales, una asociación positiva entre la ingesta de AGS y la sensibilidad a la insulina, pero ninguna asociación entre la ingesta de AGS y la incidencia de DMT2 en los estudios prospectivos [180], mientras que otra revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales tampoco encontró asociación entre AGS y DMT2 [376]. Contrariamente, el ensayo PREDIMED reflejó que la ingesta de AGS y grasa animal al año de la intervención, estaba asociada con el riesgo de DMT2. Más concretamente, la ingesta de mantequilla y queso, alimentos ricos en AGS, estaba asociado con una mayor incidencia de DMT2, mientras que la grasa entera del yogur estaba asociada con una incidencia más baja. Estos resultados sugieren que posiblemente los AGS tengan un riesgo sobre la DMT2 dependiendo de la matriz del alimento que se consume [435].

El estudio *Lipids, Genes and Metabolic Syndrome* (LIPGENE) también señaló que sujetos con SMet respondieron de manera diferente a la modificación de la ingesta de grasa según el estado de HOMA-IR. Así, sujetos con SMet y resistencia a la insulina con niveles altos de HOMA-IR, disminuyeron la insulina en ayunas y las concentraciones de HOMA-IR después de una dieta alta en AGM y una dieta alta en hidratos de carbono complejos suplementada con AGP ω -3. Contrariamente, las concentraciones de HOMA-IR y la insulina en ayunas incrementaron en el grupo menos resistente a la insulina después de una dieta alta en AGS [381]. Otra revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados también reflejó efectos beneficiosos en el consumo de AGM y AGP sobre la homeostasis glucosa-insulina. Un reemplazo del 5% de la energía de hidratos de carbono o AGS por AGM o AGP redujo la HbA1c y HOMA-IR. También, el 5% de reemplazo de hidratos de carbono, AGS o AGM por AGP tuvo efectos positivos sobre la capacidad de secreción de insulina [437]. Sin embargo, los resultados de nuestro estudio reflejaron un aumento significativo en la prevalencia de la hiperglucemia con un mayor consumo de AGM y AGP ω -3. Tal vez,

estos resultados se atribuyen al menor consumo de frutas, verduras, legumbres y fibra, y al mayor consumo de carne, que se observó entre los sujetos con mayor ingesta de AGM, si bien los sujetos con menor ingesta de AGP ω -3 tuvieron el mismo patrón de consumo de alimentos. En cualquier caso, la modificación de un patrón dietético personalizado que incluya regularmente alimentos ricos en AGM y AGP, como la MedDiet, puede beneficiar a personas con SMet e hiperglucemia o DMT2 [438, 439].

Niveles de TG elevados. La probabilidad de TG plasmáticos elevados fue menor en los quintiles superiores (Q3-Q5) de ingesta de AGS. Contrariamente a nuestros resultados, hay estudios que observan una asociación positiva entre la ingesta de AGS y TG plasmáticos [377-380], mientras que otros estudios no encuentran una asociación significativa entre los AGM y el SMet, como la hipertrigliceridemia [378, 440]. No obstante, una revisión sistemática señaló que el reemplazo del 1% de la energía de AGS por AGM o AGP reduce los niveles de TG plasmáticos [441]. Por tanto, nuestros resultados pueden atribuirse al efecto sinérgico del alto consumo de aceite de oliva (una fuente saludable de AGM) observada entre los sujetos con una mayor ingesta de AGS.

En el presente estudio, la probabilidad de TG plasmáticos elevados fue también menor en el quintil superior (Q5) de ingesta de AGP ω -3. En consonancia, algunos estudios han observado que la ingesta de AGP ω -3, EPA y DHA, es efectiva en reducir las concentraciones plasmáticas de TG [180, 378, 442, 443]. Como se ha comentado anteriormente, la elección de un patrón de alimentación con fuentes saludables de grasa o hidratos de carbono complejos, disminuye los TG plasmáticos [381, 387, 388, 394, 444-446].

Niveles de HDL-c bajos. Según nuestros resultados, una mayor ingesta de LA fue asociado con niveles bajos de HDL-c. En cambio, no se observó relación con ningún otro ácido graso. Una revisión sistemática previa de ensayos clínicos observó que algunos estudios han relacionado isómeros de LA conjugado, administrados como suplementos o productos enriquecidos con LA conjugado, con una disminución de HDL-c [447]. Además, otra revisión sistemática reflejó una asociación inversa entre la ingesta de LA y el riesgo de cardiopatía coronaria [448]. A pesar de no haberse encontrado asociación alguna en nuestro estudio entre los niveles de HDL-c y otros ácidos grasos, Yanai et al. (2015) [449] concluyó que los AGTrans se asocian de forma

significativa con la reducción de los niveles de HDL-c y el aumento de los riesgos coronarios, mientras que el consumo de aceites de pescado, especialmente el consumo de DHA, puede asociarse favorablemente con el metabolismo de HDL-c, y los AGM, los esteroides vegetales y la ingesta de estanoles (excepto policosanol) pueden no afectar a los niveles de HDL-c. También, otros estudios reflejan que un aumento de AGP ω -3 en la dieta y/o el consumo de AOVE tiene efectos sinérgicos beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos, disminuyendo el colesterol total/HDL-c y el LDL-c/HDL-c [450] y/o aumentando el HDL-c [381, 394, 450, 451].

Obesidad abdominal e Hipertensión. No hubo asociación entre el riesgo de padecer cada uno de estos dos componentes y los quintiles de ingesta grasa total y sus tipos, probablemente debido a la alta prevalencia de ambos componentes en nuestra población de estudio, como se ha comentado anteriormente. Sin embargo, un estudio reflejó un aumento significativo en el riesgo de obesidad abdominal (OR 1.61, IC 1.23–2.13) e hipertensión (OR 1.39, IC 1.06–1.81) con el aumento de la ingesta de grasa [452]. También, resultados del estudio Food4Me reflejaron una fuerte asociación entre el consumo de grasa (total, AGM y AGS) y el riesgo de obesidad [453]. También, dos meta-análisis Cochrane [393, 426], que compararon los efectos de pérdida de peso de una dieta baja en grasas con una dieta habitual, se observó una reducción de 1.5 kg, -0.5 kg/m² de IMC y -0.3 cm de CC. En cambio, un patrón de alimentación moderadamente alto en grasas de calidad (AGM y AGP), como la MedDiet, tuvo efectos beneficiosos sobre el peso corporal y la obesidad [436]. Un meta-análisis de Siri-Tarino et al. (2015) [180] también proporcionó evidencia de que las dietas altas en AGM, así como la DASH, la MedDiet, y la suplementación con ω -3 (EPA + DHA), efectivamente reducen la tensión arterial. Por otro lado, no hay evidencia de que haya que reducir la ingesta de AGS en la hipertensión arterial [426]. En relación a nuestros resultados, la evaluación de adherencia a la MedDiet reveló que los sujetos en el quintil más alto de grasa total y tipos de grasas tuvieron una puntuación significativamente más alta, excepto en la ingesta de AGS y AGTrans.

4. Adecuación dietético-nutricional y calidad de la dieta según el consumo de frutos secos.

Características dietéticas y estilo de vida. El 82% de los sujetos ($n = 6060$) consumieron frutos secos, un porcentaje más alto que el reportado en informes anteriores, como NHANES 2005-2010 ($n = 14.386$; consumidores de frutos secos 5.2%) [454], NHANES 2001-2010 ($n = 24.808$; consumidores de frutos secos 1.6%) [455] y *New Zealand Adult Nutrition Survey (NZANS) 2008/09* ($n=4721$; consumidores de nueces: 28.9%) [456]; sin embargo, la media de consumo fue solo de 12.6 g/día.

Los consumidores de frutos secos tuvieron un IMC más bajo [453], eran más activos físicamente y menos propensos a fumar que los no consumidores de frutos secos. En relación a los componentes del SMet, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Sin embargo, una revisión sistemática y meta-análisis concluyó que el consumo diario de frutos secos tiene un beneficio metabólico, disminuyendo los TG plasmáticos y la glucosa en ayunas y, preservando la CC, el HDL-c y la tensión arterial en personas con dislipidemia, criterios de SMet o DMT2 [327]. En cambio, una revisión sistemática más reciente de ensayos clínicos en población de mediana edad, indicó una asociación causal entre una mayor ingesta de frutos secos y niveles más bajos de colesterol total, LDL-c, no HDL-c, TG y ApoB, todos marcadores de morbilidad y mortalidad CV. También se observaron efectos beneficiosos en el metabolismo de la glucosa y parámetros antropométricos (IMC y CC) [457]. Por otro lado, la tensión arterial es también un factor de riesgo importante para la ECV. Un ensayo clínico muy reciente en una cohorte de ancianos (69 años) concluyó que el consumo de 42.5 g/día de nueces reduce la PAS comparado con un grupo control. Sin embargo, no hubo cambios en la PAD [458].

Ingesta de micronutrientes de los dos grupos según los EAR, IA e IDR. Los resultados del presente estudio reflejaron que los consumidores de frutos secos tenían menos probabilidad de estar por debajo de los EAR para algunos nutrientes (B1, B2, B6, B9, A, C, D, E, and Ca, Mg, Se and Zn) y, por encima de la IA para otros (K, Cr), que los sujetos que no consumían frutos secos. En un estudio previo, Roman-Viñas et al. (2011) [459] analizó la prevalencia de ingesta inadecuada de algunos micronutrientes (vitamina B12, C, D, B9, Ca, Fe, Se, I y Cu) en población europea adulta (19-64 años) y ancianos (>64 años). Concluyó una prevalencia de insuficiencia $\leq 10\%$ para Zn, Fe y

vitamina B12 (solo en población de edad avanzada); una prevalencia entre el 11-20% para Cu (adultos y ancianos), para B12 (sólo en adultos) y para vitamina C (sólo en ancianos); y una prevalencia superior al 21% para vitamina D, C (sólo en adultos), B9, Ca, Se y I [459]. Sin embargo, según la evidencia actual, solo dos estudios realizados por O'Neil et al. (2015, 2016) [454, 455], con datos de NHANES, han analizado las asociaciones entre el consumo de frutos secos y la adecuación nutricional. Al analizar los datos de NHANES 2005–2010, O'Neil. (2015) [454] observó una menor prevalencia de insuficiencia de vitaminas (A, C, E y B9) y minerales (Ca, Mg, Fe, Zn y K) entre los consumidores de frutos secos vs. los no consumidores. En 2016, al analizar los datos de NHANES 2001-2010 sobre la prevalencia de ingestas inadecuadas de micronutrientes entre consumidores de almendras vs. los no consumidores, observó una menor prevalencia de insuficiencia de vitaminas A, B2, C y E y, minerales (Ca, Mg, P, Zn y Cu) en los consumidores de almendras [455].

Los frutos secos son una fuente rica de vitamina E y B9 y minerales, como Ca y Mg. En nuestro estudio, las proporciones de ingesta inadecuada para estos cuatro micronutrientes fueron altas, especialmente en el grupo no consumidor de frutos secos; en ellos, dichas proporciones estuvieron entre el 37-92% por debajo de las EAR vs. el 20-72% de los consumidores de frutos secos. O'Neil et al. (2015) [454] también encontró una alta proporción de sujetos no consumidores de frutos secos con ingestas por debajo de EAR: un 94.2% de vitamina E, un 44.3% de Ca y un 60.1% de Mg; en comparación con los consumidores de frutos secos: 37.7%, 26.9% y 8.2%, respectivamente. Por otro lado, Serra-Majem et al. (2009) [460], al evaluar la relación entre la adecuación nutricional y el patrón dietético Mediterráneo y Occidental definido *a posteriori* en la cohorte Seguimiento Universidad de Navarra (SUN), también encontró que entre el 89-94% de los sujetos de estudio no cumplían con la ingesta recomendada de vitamina E. Además, las proporciones de ingestas inadecuadas de B9 y Mg también fueron mayores en el primer quintil de adherencia al patrón dietético mediterráneo (19% y 21%, respectivamente) que en el quinto quintil (10% y 2%, respectivamente) [460]. Zazpe et al. (2014) [461] también encontró una asociación inversa entre el riesgo de no cumplir con ≥ 4 IDR y la adherencia a la MedDiet en los participantes de la cohorte SUN.

La ingesta diaria recomendada de Ca en España es de 900 mg para adultos y de 1.000 mg para hombres a partir de 60 años y mujeres a partir de 50 [462]. En EE.UU., por ejemplo, la recomendación para adultos es superior a la española, de 1.000 mg diarios. En otro país del primer mundo como es Reino Unido, la recomendación para adultos es de 700 mg/día [463], es decir, un 30% por debajo de la de EE.UU. Por otro lado, la recomendación de la EFSA del 2015 sobre recomendaciones de ingesta de Ca para la población europea es de 950 mg/día para mayores de 25 años, sin modificaciones en embarazo ni lactancia [464]. A pesar de que los frutos secos son una fuente rica de Ca, sabemos que del Ca total que ingerimos solo absorbemos alrededor del 25% del total de la dieta y entre un 30-33% de los lácteos. La cantidad que necesitamos absorber ronda los 250 mg [465], por tanto la cantidad total ingerida debe ser mucho mayor para poder llegar a la ingesta dietética recomendada. Sin embargo, la biodisponibilidad del Ca en la dieta está ligada a otros factores igual de importantes que la cantidad ingerida, como la vitamina D, la actividad física, la vitamina K, la sal y el Mg.

En relación a la vitamina D, los frutos secos son alimentos pobres en vitamina D. De acuerdo a los resultados de O'Neil et al. (2015, 2016) [454, 455], observamos una prevalencia de insuficiencia muy alta de esta vitamina en ambos grupos (es decir, un 86% en consumidores de frutos secos vs. 90% en no consumidores). Sin embargo, una parte de la vitamina D se sintetiza a través de la piel gracias a la exposición solar. Por tanto, la proporción que debe obtenerse de los alimentos es desconocida [466, 467]. También destacar que atendiendo a las horas de sol de las que disfrutamos, que son considerablemente más que las que se disfrutaban en Reino Unido o en gran parte de EE.UU., podríamos llegar a pensar que tampoco en España se encontrarían datos de insuficiencia de vitamina D con más frecuencia que en el resto de la población. Según el documento de posicionamiento sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y Sociedades Afines publicado en 2011, la población española no alcanza niveles óptimos de vitamina D en un alto porcentaje, oscilando la prevalencia de déficit de vitamina D entre el 30 % (jóvenes), el 50-70% en edades intermedias y, el 87% en ancianos institucionalizados [468]. Esto puede deberse a que tanto en EE.UU. como en Reino Unido la fortificación de los alimentos con vitamina D está bastante más extendida que en España. Es importante, por tanto, mirar que los niveles séricos de vitamina D sean

adecuados, mediante la ingesta, la exposición solar y la toma de suplementos si fuese necesario, a juzgar por la prevalencia de la deficiencia en nuestro país [469].

En general, los frutos secos (almendras, piñones, nueces, etc.) también tienen un alto contenido en K. A pesar de que en los estudios de O'Neil et al. (2015, 2016) [454, 455] la proporción de ingesta inadecuada de K estuvo por debajo del 12% en consumidores y no consumidores de frutos secos, la prevalencia de insuficiencia de K en nuestro estudio fue superior al 21% en ambos grupos. Sin embargo, no solo los frutos secos, sino también las frutas, las verduras, las legumbres y los productos lácteos, son alimentos con alto contenido en K y, a su vez, estos alimentos fueron consumidos con mayor frecuencia por los consumidores de frutos secos que por los no consumidores.

Finalmente, los consumidores de frutos secos tuvieron una menor prevalencia de ingestas inadecuadas de micronutrientes [≥ 6 y ≥ 8 Ingesta Dietética de Referencia (IDRF)], y una mayor adherencia al MedDiet que los no consumidores de frutos secos. Sánchez-Tainta et al. (2016) [470] también reportaron una menor prevalencia de ingestas inadecuadas de micronutrientes (≥ 8 IDRF) en el quintil más alto de adherencia a la MedDiet. Sin embargo, este resultado podría explicarse debido al conocimiento existente entre la población española sobre que el consumo regular de frutos secos tiene beneficios sobre el riesgo CV, y por tanto, los consumidores de frutos secos pueden ser más conscientes de seguir un patrón de MedDiet. Aun así, el consumo medio de frutos secos fue de tan solo 12.6 g/día en ambos grupos, y las inadecuadas IDRF fueron < 6 y < 8 .

5. Modificación de los componentes del SMet según el cambio a 1 año en el consumo de frutos secos en la población con SMet

Según el cambio en el consumo de frutos secos a 1 año de seguimiento de la población de estudio con SMet y en relación a las características dietético-nutricionales y de estilo de vida, se observaron interacciones ($p < 0.001$) entre tiempo y grupo de cambio en el consumo de frutos secos (tertiles) en la energía total, el consumo de frutos secos y la adherencia a la MedDiet. Los principales cambios fueron un incremento en el consumo de frutos secos (excepto en el tercil I), AOVE, adherencia a la MedDiet y niveles de actividad física, y una disminución de la ingesta energética (solo en hombres)

($p < 0.05$). De hecho, resultados similares se han observado en el estudio PREDIMED, pues participantes con mayor cambio de densidad energética de la dieta se relacionaron con un mayor consumo de AOVE y frutos secos, y una disminución de la energía total [471]. También, se corrobora con los resultados del manuscrito IV, en el cual los consumidores de frutos secos tuvieron una mayor adherencia a la MedDiet.

Este estudio reflejó una pérdida de peso del 2-3% al año de seguimiento de los sujetos con SMet, y que un mayor consumo de frutos secos estaba inversamente asociado con las características patológicas del SMet. Los beneficios observados se atribuyeron a una reducción de la CC, los TG, la PAS, el peso corporal y el IMC, y a un incremento del HDL-c. En cambio, no se observó ninguna asociación entre el consumo de frutos secos y la glucemia y la PAD después del ajuste por las posibles variables de confusión (sexo, edad, ingesta energética, consumo de AOVE y nivel de actividad física).

Se postula que una pérdida de peso superior al 5% es un fuerte predictor de pérdida de peso a largo plazo, pero una pérdida de peso menor (entre el 2.5-5%) puede tener efectos beneficiosos sobre algunos factores de riesgo [472].

Estos resultados van acorde con otros estudios longitudinales que evalúan la relación entre el consumo de frutos secos y el SMet. En 13 años de seguimiento en una cohorte iraní, el riesgo y la severidad del SMet disminuyeron en aquellos individuos con mayor consumo de frutos secos [324]. De manera similar, el informe NHANES 1999-2004 reportó que el consumo de frutos secos/nueces se asoció con una disminución de la prevalencia de factores de riesgo relacionados con la ECV, la DMT2 y el SMet [325]. También, una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados concluyó que el consumo de frutos secos puede disminuir o preservar algunos componentes del SMet [327]; y la evidencia de estudios observacionales reflejó que el consumo de frutos secos se asoció negativamente con el SMet [473].

Una revisión sistemática sugiere que el consumo de frutos secos puede preservar la CC [327]. No obstante, y en consonancia con nuestros resultados, diversos estudios informan que el consumo de frutos secos está inversamente asociado con la CC [325, 474, 475]. En una cohorte iraní, tras 13 años de seguimiento también se observó una tendencia decreciente de la obesidad abdominal en las mujeres ($p = 0.015$) con el consumo de frutos secos, aunque fue creciente en los hombres ($p = 0.001$) [324]. Los

resultados del estudio de Gulati et al. (2014) [475], tras la recomendación de consumir un 20% de la ingesta energética total en forma de pistachos durante 24 semanas, también reflejaron una disminución en la CC, sin una reducción significativa del peso corporal. Contrariamente, nuestros resultados reflejaron además un menor peso corporal e IMC en los tertiles superiores de consumo de frutos secos. En relación a ello, un meta-análisis concluye que cada aumento de 1 ración a la semana de frutos secos reduce el riesgo de SMet, de exceso de peso corporal (sobrepeso + obesidad), y de obesidad en 4%, 3% y 5%, respectivamente [476].

En relación al consumo de frutos secos sobre el perfil lipídico, una revisión sistemática de Blanco-Mejía et al. (2014) [327] concluyó que el consumo de frutos secos puede disminuir los TG plasmáticos y preservar el HDL-c. De hecho, estos resultados son consistentes con los del presente estudio, excepto por un aumento en el HDL-c. También, otros autores reportaron que el consumo de frutos secos y/o nueces se asoció con una menor prevalencia de HDL-c bajo para ambos sexos [325, 326]. Similar a los resultados del presente estudio, otros estudios sobre el consumo de frutos secos mixtos (30g/día) en población con SMet del Mediterráneo [474, 477], de Irán [326] y de Corea [478], también encontraron una mejora o disminución significativa del colesterol total [477, 478], de los TG [326, 477], del LDL-c [474] (solo en mujeres) [478] y un cambio en el tamaño de partículas LDL a un patrón menos aterogénico [474]. Por el contrario, durante 12 semanas de seguimiento en sujetos con SMet y con un consumo diario de 30g de frutos secos, almendras y avellanas, no se observaron cambios en el LDL-c, el HDL-c y los TG plasmáticos [479].

Por otro lado, la efectividad del consumo de frutos secos se reflejó en una reducción significativa de la PAS. En consonancia, un estudio anterior también observó una disminución de la PAS en los consumidores de frutos secos vs los no consumidores [325]. Además, después de 3 meses de seguimiento en el ensayo PREDIMED, se demostró que una MedDiet suplementada con frutos secos reducía la tensión arterial más que una dieta baja en grasas [477]. Sin embargo, algunos estudios no observaron ninguna asociación entre el consumo de frutos secos y la hipertensión [327, 480, 481]. Del mismo modo, una revisión sistemática y meta-análisis concluyó que el consumo de frutos secos no tenía efecto significativo sobre la PAS. Sin embargo, un análisis de subgrupos basado en el tipo de frutos secos, observó que los pistachos reducían significativamente tanto la PAS como la PAD, mientras que los frutos secos mixtos

redujeron solo la PAD [482]. En contrapartida, una revisión sistemática y meta-análisis refleja que en los grupos de intervención consumidores de frutos secos una mayor ingesta de fibra consigue mayor reducción en la PAS; al igual que el reemplazo de los carbohidratos y la menor ingesta de AGS [327].

También vale la pena señalar que en el presente estudio no se observaron diferencias entre el consumo de frutos secos y la glucosa en sangre. Otro estudio tampoco encontró cambios en la glucosa, pero sí que observó una disminución de los niveles de insulina en individuos con un consumo diario de frutos secos [479]. En contraposición a los resultados aportados, la evidencia de ensayos controlados y aleatorizados concluye que el consumo de frutos secos disminuye la glucemia en ayunas [327]. Así, sujetos con SMet que consumieron 3 raciones de frutos secos a la semana, la prevalencia de diagnóstico de diabetes fue un 22% menor en comparación a aquellos que consumieron 1 ración a la semana [480]. El informe NHANES 1999-2004 también reportó que el consumo de frutos secos o nueces se asoció con una menor prevalencia de diabetes con niveles más bajos de glucosa en ayunas [325] y HbA1c [483]. En cambio, el meta-análisis de Tindall et al. [484] estableció que el consumo de cacahuetes o frutos secos disminuyó significativamente la insulina en ayunas y HOMA-IR, pero, no tuvo efecto sobre la HbA1c o la glucosa en ayunas.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La presente Tesis Doctoral cuenta con numerosas fortalezas. Los manuscritos II, III, IV y V, incluidos en esta Tesis Doctoral, son resultados de un ensayo clínico con un diseño aleatorizado y multicéntrico, considerado el estándar de oro para evaluar un tratamiento de intervención; el ensayo PREDIMED-Plus. También, cumple con las guías CONSORT [485], con el fin de mejorar el informe de validez de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Además, el uso de un protocolo estandarizado reduce el sesgo de información sobre la evaluación dietética, las variables socioeconómicas y de estilo de vida. A su vez, el tamaño muestral es altamente representativo de adultos mayores españoles con SMet, a pesar de que en el manuscrito II de comparación entre sujetos con y sin SMet, el relativo bajo número de individuos sin SMet impide generalizar los resultados a la población general basándose únicamente en este estudio. Por otro lado, como la población diana de nuestros manuscritos son adultos con sobrepeso u obesidad, que representan una fracción cada vez mayor de la población general, los presentes resultados dan un halo de luz a un tema prioritario para la salud pública, pues afronta tanto la principal epidemia de nuestros días (sobrepeso/obesidad) como la principal causa de muerte en el mundo (ECV). Así, se ha demostrado la relevancia tanto de la calidad como de la cantidad de grasa en la dieta y su relación con el SMet y los factores de riesgo cardiometabólico, y se proporciona información sobre la ingesta dietética de grasas en comparación a las recomendaciones nacionales e internacionales, que puede ser útil para proporcionar referencias en futuras políticas públicas.

No obstante, también se deben considerar algunas limitaciones. En primer lugar, los resultados del manuscrito I se obtuvieron de estudios diseñados de manera diferente, incluyendo la definición de SMet. Los estudios incluidos utilizaron la definición de SMet según el NCEP/ATPIII (2001) [395], (2002) [378, 379], (2004) [384, 442, 484, 487] y 2005 [380, 440, 421, 450, 488] y también sus variaciones [381, 389, 394, 410, 443, 489, 490] y otras definiciones [155, 377, 388, 392, 395, 439, 451, 491, 492]. Aunque la definición de SMet ha sido objeto de controversia, los criterios mundiales han sido acordados por sociedades académicas internacionales [164]. Sin embargo, algunas sociedades profesionales han considerado también limitaciones clínicas y epidemiológicas del SMet [493-495].

Además, en el manuscrito I, la heterogeneidad de las intervenciones dietéticas para alterar la ingesta de grasa dificultó explicar completamente los efectos de los diferentes cambios en la dieta. Por otro lado, la información de las variables obtenida a través del FFQ u otros métodos auto-reportados son una de las principales fuentes de error de evaluación dietética, tanto por la sobreestimación como subestimación. En nuestro estudio, el FFQ, método utilizado para evaluar la ingesta de grasa en la dieta, se realizó por dietistas-nutricionistas entrenados, reduciendo cualquier posible sesgo de clasificación errónea (en comparación al auto-declarado). También, en los manuscritos II, III, IV y V se excluyeron a los individuos con ingestas energéticas fuera de los rangos predefinidos (<500 o >3500 kcal/día en mujeres; <800 o >4000 kcal/día en hombres), para evitar el sesgo de información [470, 496]. En el manuscrito II y en relación a la valoración nutricional de la ingesta alimentaria, la carencia de datos perdidos o no calculados para varios ácidos grasos y contenido de grasas debido a la falta de bases de datos de composición de alimentos estandarizadas, completas y actualizadas. Asimismo, estos datos son inferiores al 5% de todos los alimentos analizados (para el contenido total de grasas, AGS, AGM, AGP y colesterol) y menos del 10% de los alimentos (LA, ALA, AGTrans, EPA, DHA y DPA; el contenido de EPA y DHA de las distintas especies marinas varía en función de la estacionalidad, de si es salvaje o procede de piscifactoría y del método de cocinado) [462].

En relación al análisis estadístico de los resultados, cabe destacar que la confusión residual por factores no medidos es siempre una posibilidad en una investigación observacional, aunque todos los resultados principales presentados están ajustados por los principales factores de riesgo conocidos. A su vez, la naturaleza transversal de los manuscritos II, III y IV no permite establecer inferencias causales, solo observacionales. En el V manuscrito, y a pesar de que utilizamos una gran muestra longitudinal de 1 año de seguimiento, estos resultados se basan en análisis preliminares dentro del contexto de los principales resultados generales de un ensayo aún en curso. Por tanto, aún se desconoce si estos resultados pueden estar relacionados con los resultados CV y de salud a largo plazo y de qué manera. Finalmente, la estrategia de proporcionar de forma gratuita alimentos, como el AOVE y los frutos secos, se utilizó como un incentivo para asistir a las sesiones grupales con el objetivo de potenciar la MedDiet y fidelizarlos al ensayo. Sin embargo, esta estrategia también puede representar una limitación con respecto a la generalización de estos resultados a poblaciones en las que

el acceso o la asequibilidad del AOVE y los frutos secos de alta calidad podrían ser una barrera. A su vez, la población diana está formada por personas adultas (55-80 años) con sobrepeso u obesidad, SMet y/o alto riesgo CV, limitando la generalización de nuestros hallazgos a otros grupos de población, como individuos jóvenes o sanos.

CONCLUSIONES

1. La ingesta del tipo de ácidos grasos se asocia al riesgo de presentar SMet. Reemplazar AGS por AGM y/o AGP se asocia a una disminución del SMet, siempre en el contexto de un patrón dietético que enfatice vegetales, pescado, frutos secos y cereales enteros vs. los alimentos procesados como base de una alimentación saludable.
2. Los sujetos con SMet presentan mayor IMC y menor actividad física que quienes no presentan esta patología. En sujetos con SMet, el IMC es más alto cuanto mayor es la ingesta de grasa total y AGS, y más bajo cuanto mayor es la ingesta de AGP (LA y ALA). La actividad física es menor en aquellos con alta ingesta de AGS y AGTrans, y mayor en aquellos con ingesta elevada de AGM y AGP (ω -3 y ALA).
3. Los sujetos con SMet reportan una ingesta de hidratos de carbono y fibra más baja y una ingesta de grasa total más alta que los sujetos sin SMet. Sólo el 5.7% de los sujetos con SMet cumple con las recomendaciones para hidratos de carbono y el 48% para la fibra, mientras que el 75.1% de la misma supera ampliamente los límites recomendados para la ingesta de grasa total.
4. El 85% de los sujetos estudiados, con o sin SMet, superan las recomendaciones para la ingesta de AGP. Los sujetos con SMet presentan mayor ingesta de AGM y, en mujeres, menor ingesta de AGP. Las mujeres con SMet reportan menor ingesta de AGP ω -3 (ALA, ω -3 marinos y no marinos) y ω -6 (LA) que aquellas sin la enfermedad, lo que se relaciona con su menor consumo de frutos secos. Todos los sujetos estudiados, con o sin SMet, presentan una ingesta de AGTrans superior a las recomendaciones, que es mayor en sujetos sin SMet, debido, probablemente, al mayor consumo de repostería y comida preparada.
5. En los sujetos con SMet, el consumo de ingesta dietética de grasa se ve influido por el sexo, siendo las mujeres quienes presentan mayor ingesta de grasa total, AGP, LA, ALA y AGS, y menor ingesta de AGTrans. En relación con los componentes del SMet, se observa que:
 - a. La hiperglucemia se asocia con una mayor ingesta de grasa total, AGS, AGM y AGP ω -3, lo que se relaciona con un menor consumo de alimentos de bajo índice glucémico y ricos en fibra, así como con un mayor consumo de carne y derivados.

- b. Los niveles bajos de HDL-c se asocian con una menor ingesta de LA, lo que se relaciona con un menor consumo de frutos secos.
 - c. Los niveles elevados de TG se asocian con una menor ingesta de AGS, probablemente atribuido al efecto sinérgico del alto consumo de AOVE, y de AGP ω -3, debido a un menor consumo de frutos secos y pescado.
 - d. No hay asociación entre la hipertensión y la obesidad abdominal y la ingesta de grasa total y sus tipos, probablemente debido a la alta prevalencia de ambos componentes en nuestra población de estudio.
 - e. Tampoco hay asociación entre la ingesta de *AGTrans* y los componentes del SMet en nuestra población de estudio, probablemente debido al menor consumo de alimentos procesados observado en esta población.
6. Al iniciar el estudio, el 82% de los sujetos con SMet consumían frutos secos. Si bien la proporción es mayor que en estudios anteriores, el consumo diario medio de frutos secos era bajo (12.6 g/día). Los consumidores de frutos secos muestran mejor adecuación nutricional (lo cual se traduce con una menor probabilidad de estar por debajo de las EAR para la mayoría de los nutrientes evaluados –B1, B2, B6, B9, A, C, D, E, and Ca, Mg, Se and Zn–, y por encima de los IA para K, Cr), una mejor calidad de la dieta y una mayor adherencia a la MedDiet que los no consumidores.
7. Al año de seguimiento de los sujetos con SMet, se observa que un mayor consumo de frutos secos está inversamente asociado con los componentes del SMet. Los beneficios observados se atribuyen a una reducción de CC, TG, PAS, peso corporal e IMC, y a un incremento de HDL-c. En cambio, no se observa ninguna asociación entre el consumo de frutos secos y la glucemia y la PAD.
8. La ingesta dietético-nutricional en sujetos adultos con SMet se aleja de las recomendaciones dietético-nutricionales actuales y de un patrón de alimentación saludable. La Tesis actual y el futuro trabajo de intervención del ensayo PREDIMED-Plus contribuirán a una mejor comprensión y diseño del perfil de ácidos grasos de una dieta saludable para revertir las comorbilidades del SMet en individuos de edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity and overweight. [Internet]. 2018 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:1-17.
3. Encuesta Nacional de Salud España 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet]. 2017 [03 de julio de 2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf.
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
5. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J: Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1431–1437.
6. Sacks G, Swinburn B, Lawrence M. Obesity Policy Action framework and analysis grids for a comprehensive policy approach to reducing obesity. *Obes Rev*. 2009; 10(1):76-86.
7. Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, Civeira F, Moure R, Marrugat J. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev EspCardiol (Engl Ed)*.2019;72(11):916-924.
8. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii, 1-253.
9. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J ClinNutr*. 2002;76(4):743-9.
10. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J ClinNutr*. 2013; 67(6):573-85.

11. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y la actividad física. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2018; XII (3): 128-139.
12. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol*. 2006; 35(1):83-92.
13. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Berry JD, Rohatgi A, Das SR, Khera A, Vega GL, McGuire DK, Grundy SM, de Lemos JA. Body fat distribution and incident cardiovascular disease in obese adults. *J Am CollCardiol*. 2015; 65(19):2150-1.
14. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; 61(2):103-113.
15. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):959-66.
16. Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(3):381-7.
17. Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(12):1164-71.
18. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1):71-82.
19. Heymsfield SB, Cefalu WT. Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA*. 2013; 309(1):87-8.
20. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015; 125(5):1790-2.
21. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299(3): E506-15.

22. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol.* 2015; 208(5):501-12.
23. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide definition of the Metabolic Syndrome. [Internet]. 2015 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.
24. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of obesity in adults: the Evidence Report. *Obes Res*, 6 (1998), pp. 51S-183S.
25. Bray GA. Don't throw the baby out with the bath water. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3):347-9.
26. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y, Hennekens CH, Hurley DL, McGill J, Palumbo P, Umpierrez G; The AACE Obesity Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014; 20(9):977-89.
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491):1059-62.
28. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012; 13(3):275-86.
29. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61(7):646-53.
30. InterAct Consortium, Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, Rolandsson O, Overvad K, Forouhi NG, Spranger J, Drogan D, Huerta JM, Arriola L, de Lauzon-Guillan B, Tormo MJ, Ardanaz E, Balkau B, Beulens JW, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Clavel-Chapelon F, Crowe FL, Franks PW, Gonzalez CA, Gioni S, Halkjaer J, Hallmans G, Kaaks R, Kerrison ND, Key TJ, Khaw KT, Mattiello A, Nilsson P, Norat T, Palla L, Palli D, Panico S, Quirós JR, Romaguera D, Romieu I, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Sluijs I, Spijkerman AM, Teucher B, Tjonneland A, Tumino R, van der A DL, van der Schouw YT, Feskens EJ, Riboli E,

- Wareham NJ. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med.* 2012; 9 (6): e1001230.
31. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010; 23(2):247-69.
 32. Lam BC, Koh GC, Chen C, Wong MT, Fallows SJ. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PLoS One.* 2015;10(4): e0122985.
 33. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-9.
 34. Obesity update 2017. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. [Internet]. 2017 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
 35. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390(10113):2627-2642.
 36. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016 Apr; 387(10026):1377-1396.
 37. Final report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; [Internet]. 2016 [18 de junio de 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204176/9789241510066_eng.pdf?sequence=1.
 38. WHO. The Global Health Observatory. Map Gallery. [Internet]. [18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/map-gallery-search-results?&maptopic=1a7eb31d-4803-42d1-9c92-2890bf9b2c48>.
 39. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization; 2018.

40. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr.* 2015; 54(5):679-89.
41. Webber L, Divajeva D, Marsh T, McPherson K, Brown M, Galea G, Breda J. The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study. *BMJ Open.* 2014;4(7): e004787.
42. World Health Organization. Data and statistics. [Internet]. 2018 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
43. Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8:200.
44. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012; 13(4):388-92.
45. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev EspCardiol (Engl Ed).* 2016; 69(6):579-87.
46. Alonso-Pérez M, Furió-Blasco E. Los costes económicos de la obesidad y el sobrepeso. 2018.
47. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053):1659-1724.
48. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Berrington de Gonzalez A, Cairns BJ, Huxley R, Jackson ChL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Jung KJ, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O'Keeffe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Sofianopoulou E, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Yun YD, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Zh, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB.

- Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016; 388(10046):776-86.
49. Viaje al centro de la alimentación que nos enferma. *Justica Alimentaria*. [Internet]. 2016 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <https://justiciaalimentaria.org/actualidad/viaje-al-centro-de-la-alimentacion-que-nos-enferma>.
50. Corella D, Ordovás JM. Relación entre el estado socioeconómico, la educación y la alimentación saludable (27). [Internet]. 2015 [03 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.publicacionescajamar.es/publicacionescajamar/public/pdf/publicaciones-periodicas/mediterraneo-economico/27/27-736.pdf>.
51. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346(8):591-602.
52. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366(9492):1197-209.
53. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A BigPicture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
54. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006; 27(7):710-18.
55. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1083:77-110.
56. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298.
57. Hebebrand J, Volckmar AL, Knoll N, Hinney A. Chipping away the 'missing heritability': GIANTsteps forward in the molecular elucidation of obesity - but stilllots to go. *ObesFacts*. 2010;3(5):294-303.
58. Speliotes, E. K. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Lango Allen H, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010 Nov; 42(11):937-48.
59. Kopelman PG. Obesity as a medicalproblem. *Nature*. 2000;404(6778):635-43.
60. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2015; 26(9):493-501.
61. Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutr Rev*.2015;73(6):376-85.

62. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1671-1678.
63. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JL, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58-65.
64. Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):160-8.
65. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, Ferraro S, Di Renzo L, De Lorenzo A. Obesity and body composition in man and woman: associated diseases and new role of gut microbiota. *Curr Med Chem*. 2019.
66. Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Aug; 28(4):585-97.
67. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
68. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
69. Faith JJ, McNulty NP, Rey FE, Gordon JL. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science*. 2011;333(6038):101-4.
70. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol*. 2006 Aug; 329(8):570-7; discussion 653-5.
71. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
72. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013;14(5):10497-538.
73. Salmon AB. Beyond Diabetes: Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process? *Antioxidants (Basel)*. 2016;5(3). pii: E24.

74. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004; 114(12):1752-61.
75. Lee H, Lee YJ, Choi H, Ko EH, Kim JW. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion. *J Biol Chem*. 2009; 284(16):10601-9.
76. Higuchi M, Dusting GJ, Peshavariya H, Jiang F, Hsiao ST, Chan EC, Liu GS. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev*. 2013; 22(6):878-88.
77. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*. 2014; 383(9933):1999-2007.
78. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. *FAO Food and Nutrition Paper 91*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2010.
79. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. *WHO Technical Report Series, No. 916*. Geneva: World Health Organization; 2003.
80. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NR, Johnston BC. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2016 Oct; 17(10):945-59.
81. Gilbert-Diamond D, Emond JA, Lansigan RK, Rapuano KM, Kelley WM, Heatherton TF, Sargent JD. Television food advertisement exposure and FTO rs9939609 genotype in relation to excess consumption in children. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41(1):23-29.
82. WHO Guideline: sugars intake in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015.
83. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*. 2012; 346:e7492.
84. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages,

- and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015; 351:h3576.
85. InterAct Consortium, Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, Drogan D, et al. Consumption of sweet beverages and type2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*.2013; 56(7):1520-30.
 86. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després 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):2477-83.
 87. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T (eds): The challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response: Summary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007.
 88. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008;263(4):336-52.
 89. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; [Internet]. 2013 [16 de julio de 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1.
 90. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization. [Internet]. 2014 [17 de julio de 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1.
 91. Sallis JF, Bull F, Guthold R, Heath GW, Inoue S, Kelly P, Oyeyemi AL, Perez LG, Richards J, Hallal PC; Lancet PhysicalActivity Series 2 Executive Committee. Progress in physicalactivityover the Olympicquadrennium.*Lancet*. 2016;388(10051):1325-36.
 92. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev CardiovascTher*. 2014; 12(9):1099-110.
 93. Hall JE, doCarmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.
 94. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E, Raz I, Comlekci A, Jacob S, van Gaal L, Baeres FM, Marso SP, Eriksson M; LEADER investigators. LEADER 5:

- prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADERtrial. *CardiovascDiabetol*. 2016; 15:29.
95. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(1):24-33.
96. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(8):1869-75.
97. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med*. 2010 Jul; 51(1):18-23.
98. American Institute for Cancer Research. Updated Estimate on Obesity-Related Cancers. [Internet]. 2017 [9 de julio de 2019]. Disponible en:http://www.aicr.org/cancerresearch-update/2014/march_19/cru-updated-estimate-onobesity-related-cancers.html.
99. The U.S. National Cancer Institute. Obesity and Cancer Risk. [Internet]. 2017 [9 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/obesity>.
100. American Cancer Society. Does body weight affect cancer risk? [Internet]. 2018 [9 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/body-weight-and-cancer-risk/effects.html>.
101. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1625-38.
102. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
103. Engeland A, Bjørge T, Sjøgaard AJ, Tverdal A. Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls. *Am J Epidemiol*. 2003; 157(6):517-23.

104. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec; 363(23):2211-9.
105. Boggs DA, Rosenberg L, Cozier YC, Wise LA, Coogan PF, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. General and abdominal obesity and risk of death among black women. *N Engl J Med*. 2011 Sep; 365(10):901-8.
106. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12(9):1099-110.
107. Harvie M, Howell A, Vierkant RA, Kumar N, Cerhan JR, Kelemen LE, Folsom AR, Sellers TA. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(3):656-61.
108. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB, Giovannucci EL. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(2).
109. Grundy SM. Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome. 2011. Ninth Edition. Dallas Texas. USA. Springer
110. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016; 388:1545–1602.
111. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007; 356 (3):213-5.
112. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2287-323.

113. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, Mente A, Yusuf S. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part I: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res.* 2017; 121(6):677-694.
114. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17(1):83.
115. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007; 29:115-28.
116. Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet.* 2010; 375(9712):408-18.
117. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, Lowensteyn I. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(2):114-22.
118. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JJ, Singh JA,

- Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
119. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [Internet]. [17 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
120. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603-1658.
121. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053):1459-1544.
122. National Heart, Lung, and Blood Institute. [Internet]. 2017 [10 de septiembre de 2019]. Disponible en: [“What Are the Risk Factors for Heart Disease?”](#)
123. Kannel WB, Dawber TR, Thomas HE Jr, Mcnamara PM. Comparison of Serum Lipids in the Prediction of Coronary Heart Disease: Framingham Study Indicates that Cholesterol Level and Blood Pressure are Major Factors in Coronary Heart Disease; Effect of Obesity and Cigarette Smoking also noted. *R I Med J*. 1965;48:243-50.
124. Keys A. Coronary Heart Disease in Seven Countries. *Circulation*. 1970; 41(1): 186±195.
125. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1990; 120(4):963-9.
126. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152(1):56-64.

127. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991; 338(8765):464-8.
128. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *Engl J Med*. 1990;322(13):882-9.
129. Donahue RP, Abbott RD. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*. 1987 Nov 21;2(8569):1215.
130. Keil U. Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95 Suppl 1:152-8.
131. Allport SA, Kikah N, Abu Saif N, Ekokobe F, Atem FD. Parental Age of Onset of Cardiovascular Disease as a Predictor for Offspring Age of Onset of Cardiovascular Disease. *PLoS One*. 2016 Dec 21;11(12):e0163334.
132. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease—recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):75-9.
133. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L; American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129(12):1350-69.
134. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S, Doyle F, Schmid JP, von Känel R; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(10):1290-306.
135. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass

- index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):55-61.
136. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006;368(9536):666-78.
137. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(2):442-50.
138. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120(10):863-70.
139. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):581-91.
140. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, Golden SH, Liu K, Mukamal KJ, Campbell-Jenkins B, Dyer AR. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA.* 2012;308(6):581-90.
141. Zafir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox". *Respir Med.* 2013;107(1):139-46.
142. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013; 309(1):71-82.
143. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(7):891-8.
144. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ.* 2016;353:i2156.

145. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(12):944-953.
146. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):280-287.
147. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, Khan SS, Mookadam F, Krasuski RA, Ahmed H. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7): e183788.
148. Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(6):437-449.
149. Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med.* 2014; 127(5):364-9.
150. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ, Kendall KA, Morgan LC, Trisolini MG, Velasco G, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129(25 Suppl 2): S76-99.
151. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009; 169(7):659-69.
152. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, Crowe F, Ward HA, Johnson L, Franco OH, Butterworth AS, Forouhi NG, Thompson SG, Khaw KT, Mozaffarian D, Danesh J, Di Angelantonio E. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):398-406.

153. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000252.
154. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1):111-188.
155. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Fitó M, Chiva-Blanch G, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Pintó X, Buil-Cosiales P, Sorlí JV, Muñoz MA, Basora-Gallisá J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Mir M, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(8):666-676.
156. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365(9468):1415-28.
157. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37(12):1595-607.
158. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15(7):539-53.
159. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16(5):442-3.
160. 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):3143-421.
161. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel

- JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9(3):237-52.
162. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23(5):469-80.
163. Wen J, Yang J, Shi Y, Liang Y, Wang F, Duan X, Lu X, Tao Q, Lu X, Tian Y, Wang N. Comparisons of different metabolic syndrome definitions and associations with coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a rural Chinese population. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0126832.
164. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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.* 2009; 120(16):1640-5.
165. Rowley WR, Bezold C, Arkan Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends. *Popul Health Manag.* 2017; 20(1):6-12.
166. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(9):1431-1437.
167. RTI International. Projections of cardiovascular disease prevalence and costs: 2015-2035. [Internet]. [15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Projections-of-Cardiovascular-Disease.pdf>.
168. Zimmet P, M M Alberti KG, Serrano Ríos M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(12):1371-6.
169. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004 Jun; 33(2):351-75.

170. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009; 5 (13):1-7.
171. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011; 14(10):1702-13.
172. Buckland G, Salas-Salvadó J, Roure E, Bulló M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr*. 2008; 11(12):1372-8.
173. Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol*. 2004; 23(1):45-52.
174. Magi L, Stramenga C, Morosini P; Gruppo di Studio SIMAP. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Findings from the SIMAP study. *Recenti Prog Med*. 2005; 96(6):280-3.
175. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002; 28(5):364-76.
176. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28(11):2745-9.
177. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes* 2010;2(3):180e93.
178. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1).
179. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res*. 2009; 88(6):503-18.
180. Siri-Tarino PW, Chiu S, Bergeron N, Krauss RM. Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Ann Rev Nutr* 2015; 35:517-43.
181. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33(2):405-15.

182. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307(23):2499-506.
183. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81.
184. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(12):1289-97.
185. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. I. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32):2459-2472.
186. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493):1267-78.

187. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753):1670-81.
188. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(16):1666-75.
189. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very low LDL-C levels may safely provide additional clinical cardiovascular benefit: the evidence to date. *Int J Clin Pract*. 2016; 70(11):886-897.
190. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*. 2009; 55(3):473-80.
191. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(2): e000759.
192. World Health Association. [Internet]. [15 de septiembre de 2019]. Disponible en https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/.
193. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, De Backer G, Guallar E, Perk J, Hajage D, Henriksson KM, Borghi C. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160.
194. Organización Mundial de la Salud. Hipertension. [Internet]. [15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/hypertension/es/>
195. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder

- RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; TaskForce Members. 2013ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31(7):1281-357.
196. Casey DE Jr, Thomas RJ, Bhalla V, Commodore-Mensah Y, Heidenreich PA, Kolte D, Muntner P, Smith SC Jr, Spertus JA, Windle JR, Wozniak GD, Ziaeian B. 2019 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With High Blood Pressure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2661-2706
197. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in out patients with atherothrombosis. *JAMA.* 2006; 295(2):180-9.
198. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension.* 2005; 45(6):1072-7. Epub 2005 May 2.
199. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanus F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310(9):959-68.
200. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danishmen (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390(10109):2256-2265.
201. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, Whelton PK. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation.* 2018; 137(2):109-118.
202. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais P, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P,

- McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanas F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388(10046):761-75.
203. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455):217-23.
204. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; TaskForce Members. 2013ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281-357.
205. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29):2315-2381.
206. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10022):957-967.

207. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. I. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014; 32(12):2285-95.
208. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(1):28-36.
209. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1):S38-S50.
210. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019. Worldwide toll of diabetes. [Internet]. 2019 [15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
211. American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1): S62–S69.
212. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42(Suppl 1):S13-S28.
213. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. [Internet]. [14 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
214. World Health Organization. Use of Glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. . [Internet]. [14 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf.
215. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
216. Araneta MR, Kanaya AM, Hsu WC, Chang HK, Grandinetti A, Boyko EJ, Hayashi T, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Onishi Y, Sato KK, Fujimoto WY. Optimum

- BMI cut points to screen asian americans for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(5):814-20.
- 217.Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care*. 2015; 38(1):150-8.
- 218.WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004; 363 (9403):157-63.
- 219.Erickson SC, Le L, Zakharyan A, Stockl KM, Harada AS, Borson S, Ramsey SD, Curtis B. New-onset treatment-dependent diabetes mellitus and hyperlipidemia associated with atypical antipsychotic use in older adults without schizophrenia or bipolar disorder. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(3):474-9.
- 220.4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1): S38-S50.
- 221.Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1: S120-43.
- 222.Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun; 35(6):1364-79.
- 223.Orchar TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):611-9.
- 224.Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, de Bruin TW, Feskens EJ. Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. *Obes Res* 2003; 11(12):1588-96.
- 225.Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group.Reduction in the

- incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
226. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:138.
227. Earnest CP, Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Dose effect of cardiorespiratory exercise on metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2013; 111:1805–11.
228. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:2823–31.
229. Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Tabak AG, Jokela M, Virtanen M, Ferrie JE, Marmot MG, Shipley MJ, Kivimaki M. Overall diet history and reversibility of the metabolic syndrome over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2339–41.
230. Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4:407–14.
231. Lofgren IE, Herron KL, West KL, Zern TL, Brownbill RA, Ilich JZ, Koo SI, Fernandez ML. Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic syndrome in premenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:486–93.
232. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, Martinez JA, Zulet MA. A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the METabolic Syndrome REDuction in NAVarra (RESMENA) project. *Br J Nutr* 2014; 111: 643–52.
233. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, James WP, Finer N. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016; 17(10):1001-11.
234. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166(3):285-93.
235. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992 Aug; 56(2):320-8.

236. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; 42(5):878-84.
237. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, Amann-Gassner U, Simpson AE, Fuller NR, Pearson S, Lau NS, Mander AP, Hauner H, Caterson ID. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9801):1485-92.
238. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, Reppert A, Robinson M. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017; 117(10):1637-1658.
239. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, Ali MK. Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Med*. 2016; 13(7): e1002095.
240. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 163(6):437-51.
241. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, El-Sayed N, Goebel-Fabbri A, Arathuzik G, Shahar J, Kirpitch A, Zrebiec J. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017; 5(1): e000259.
242. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115(9):1447-63.
243. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. Noncommunicable diseases and their risk factors WHO. [Internet]. 2018 [14 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/ncds/prevention/physical-activity/global-action-plan-2018-2030/en/>.
244. Batsis JA, Gill LE, Masutani RK, Adachi-Mejia AM, Blunt HB, Bagley PJ, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A

- Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(2):257-268.
245. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J.* 2012; 164(1):117-24.
246. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Börjesson M, Bjarnason-Wehrens B, Björnstad HH, Cohen-Solal A, Conraads V, Corrado D, De Sutter J, Doherty P, Doyle F, Dugmore D, Ellingsen Ø, Fagard R, Giada F, Gielen S, Hager A, Halle M, Heidbüchel H, Jegier A, Mazic S, McGee H, Mellwig KP, Mendes M, Mezzani A, Pattyn N, Pelliccia A, Piepoli M, Rauch B, Schmidt-Trucksäss A, Takken T, van Buuren F, Vanuzzo D. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19(5):1005-33.
247. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjønneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AM, Monninkhof EM, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Castaño JM, Gallo V, Boeing H, Nöthlings U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012; 172(17):1285-95.
248. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305(17):1790-9.
249. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(20):2253-62.

250. Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109767.
251. Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2017; 54(10):895-904.
252. Pai LW, Li TC, Hwu YJ, Chang SC, Chen LL, Chang PY. The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 113:77-85.
253. Lee MS, Jun JH, Lim HJ, Lim HS. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas*. 2015; 80(1):14-23.
254. Cui J, Yan JH, Yan LM, Pan L, Le JJ, Guo YZ. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2017; 8(2):201-209.
255. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Fallucca F, Pugliese G; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. 2010; 170(20):1794-803.
256. Qiu S, Cai X, Chen X, Yang B, Sun Z. Step counter use in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2014; 12:36.
257. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018; 33(2):157-170.
258. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola 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(5):306-14.
259. Boucher JL. Mediterranean Eating Pattern. *Diabetes Spectr*. 2017; 30(2):72-76.
260. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011; 124(9):841-51.e2.

261. 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, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378(25):e34.
262. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 2001; 344(1):3-10.
263. Cespedes EM, Hu FB, Tinker L, Rosner B, Redline S, Garcia L, Hingle M, Van Horn L, Howard BV, Levitan EB, Li W, Manson JE, Phillips LS, Rhee JJ, Waring ME, Neuhouser ML. Multiple Healthful Dietary Patterns and Type 2 Diabetes in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol*. 2016; 183(7):622-33.
264. Campbell AP. DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes Spectr*. 2017; 30(2):76-81.
265. Rinaldi S, Campbell EE, Fournier J, O'Connor C, Madill J. A Comprehensive Review of the Literature Supporting Recommendations From the Canadian Diabetes Association for the Use of a Plant-Based Diet for Management of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016; 40(5):471-477.
266. Pawlak R. Vegetarian Diets in the Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Spectr*. 2017; 30(2):82-88.
267. Yokoyama Y, Nishimura K, Barnard ND, Takegami M, Watanabe M, Sekikawa A, Okamura T, Miyamoto Y. Vegetarian diets and blood pressure: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(4):577-87.
268. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, Riccardi G, Rivellese AA. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32(12):2168-73.
269. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC. Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(3):560-6.

270. 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):1146-55.
271. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P, Hecht FM. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes.* 2017;7(12):304.
272. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, Hazbun TL, Volk BM, McCarter JP, Phinney SD, Volek JS. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. *Diabetes Ther.* 2018; 9(2):583-612.
273. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 139:239-252.
274. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type2diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017; 5(1): e000354.
275. Van Wyk HJ, Davis RE, Davies JS. A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type2diabetes. *Diabet Med.* 2016; 33(2):148-57.
276. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 131:124-131.
277. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, Yancy WS Jr, Brinkworth GD. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102(4):780-90.
278. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, Folsom AR, Rimm EB, Willett WC, Solomon SD. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2018;3(9): e419-e428.

279. Dehghan M, Mente A, Rangarajan S, Sheridan P, Mohan V, Iqbal R, Gupta R, Lear S, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Mony P, Varma RP, Kumar R, Chifamba J, Alhabib KF, Mohammadifard N, Oguz A, Lanas F, Rozanska D, Bostrom KB, Yusoff K, Tsolkile LP, Dans A, Yusufali A, Orlandini A, Poirier P, Khatib R, Hu B, Wei L, Yin L, Deereaili A, Yeates K, Yusuf R, Ismail N, Mozaffarian D, Teo K, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Association of dairy intake with cardiovascular disease and mortality in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2018; 392(10161):2288-2297.
280. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014; 30(5):503-10.
281. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, Hatcher B, Cox CL, Dyachenko A, Zhang W, McGahan JP, Seibert A, Krauss RM, Chiu S, Schaefer EJ, Ai M, Otokozawa S, Nakajima K, Nakano T, Beyesen C, Hellerstein MK, Berglund L, Havel PJ. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*. 2009; 119(5):1322-34.
282. Taskinen MR, Söderlund S, Bogl LH, Hakkarainen A, Matikainen N, Pietiläinen KH, Räsänen S, Lundbom N, Björnson E, Eliasson B, Mancina RM, Romeo S, Almérás N, Pepa GD, Vetrani C, Prinster A, Annuzzi G, Rivellese A, Després JP, Borén J. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017; 282(2):187-201.
283. Stanhope KL, Medici V, Bremer AA, Lee V, Lam HD, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ. A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(6):1144-54.
284. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans 2015-2020, Eighth Edition [Internet], 2015. [14 de junio de 2019]. Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
285. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(3 Suppl):617S-625S.

286. Forouhi NG, Imamura F, Sharp SJ, Koulman A, Schulze MB, Zheng J, Ye Z, Sluijs I, Guevara M, Huerta JM, Kröger J, Wang LY, Summerhill K, Griffin JL, Feskens EJ, Affret A, Amiano P, Boeing H, Dow C, Fagherazzi G, Franks PW, Gonzalez C, Kaaks R⁸, Key TJ, Khaw KT, Kühn T, Mortensen LM, Nilsson PM, Overvad K, Pala V, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rodriguez-Barranco M, Rolandsson O, Sacerdote C, Scalbert A, Slimani N, Spijkerman AM, Tjønneland A, Tormo MJ, Tumino R, van der A DL, van der Schouw YT, Langenberg C, Riboli E, Wareham NJ. Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: The EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *PLoS Med.* 2016; 13(7):e1002094.
287. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Association of Specific Dietary Fats With Total and Cause-Specific Mortality. *JAMA Intern Med.* 2016; 176(8):1134-45.
288. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, D'Alessio DA. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(2):215-20.
289. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008; 359(3):229-41
290. Brunerova L, Smejkalova V, Potockova J, Andel M. A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2007; 24(5):533-40.
291. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016; 165(7):491-500.
292. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, Miller M, Rimm EB, Rudel LL, Robinson JG, Stone NJ, Van Horn LV; American Heart Association. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 136(3):e1-e23.
293. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, Wild RA, Grundy SM, Daviglius M,

- Ferdinand KC, Vijayaraghavan K, Deedwania PC, Aberg JA, Liao KP, McKenney JM, Ross JL, Braun LT, Ito MK, Bays HE, Brown WV, Underberg JA; NLAExpert Panel. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part2. *Clin Lipidol*. 2015; 9(6 Suppl): S1-122.e1.
294. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS Jr. Macronutrients, foodgroups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35(2):434-45.
295. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, Rimm EB, Wang M, Siscovick DS. Plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013; 158(7):515-25.
296. Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Fahimi S, Lim S, Andrews KG, Engell RE, Powles J, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group NutriCoDE. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*. 2014; 348:g2272.
297. Schwingshackl L, Bogensberger B, Benčić A, Knüppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *J Lipid Res*. 2018; 59(9):1771-1782.
298. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(12):968-79.
299. Steffen LM, Van Horn L, Daviglus ML, Zhou X, Reis JP, Loria CM, Jacobs DR, Duffey KJ. A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Br J Nutr*. 2014; 112(10):1654-61.
300. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Gea A, Martinez-Gonzalez MÁ. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(6):250-256.
301. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11 Suppl 1): S9-30.

302. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):289-98.
303. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015; 16(1):1-12.
304. Godos J, Zappalà G, Bernardini S, Giambini I, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68(2):138-48.
305. Ruiz E, Ávila JM, Valero T, Del Pozo S, Rodriguez P, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G. Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients.* 2016; 8(3):177.
306. McKeown, N.M.; Meigs, J.B.; Liu, S.; Saltzman, E.; Wilson, P.W.; Jacques, P.F. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004, 27, 538–546.
307. Freire, R.D.; Cardoso, M.A.; Gimeno, S.G.; Ferreira, S.R. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care* 2005, 28, 1779–1785.
308. Bruscato NM, Vieira JL, do Nascimento NM, Canto ME, Stobbe JC, Gottlieb MG, Wagner MB, Dalacorte RR. Dietary intake is not associated to the metabolic syndrome in elderly women. *N Am J Med Sci.* 2010;2(4):182-8.
309. Guo XF, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017; 9(7): pii: E703.
310. da Cunha AT, Pereira HT, de Aquino SL, Sales CH, Sena-Evangelista KC, Lima JG, Lima SC, Pedrosa LF. Inadequacies in the habitual nutrient intakes of patients with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *DiabetolMetabSyndr.* 2016; 8:32.
311. Al-Daghri NM, Khan N, Alkharfy KM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alfawaz HA, Alothman A, Vanhoutte PM. Selected dietary nutrients and the prevalence of metabolic syndrome in adult males and females in Saudi Arabia: a pilot study. *Nutrients.* 2013; 5(11):4587-604.
312. de Oliveira EP, McLellan KC, Vaz de Arruda Silveira L, Burini RC. Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults. *Nutr J.* 2012; 11:3.
313. Zhao M, Chiriboga D, Olendzki B, Xie B, Li Y, McGonigal LJ, Maldonado-Contreras A, Ma Y. Substantial Increase in Compliance with Saturated Fatty Acid Intake

- Recommendations after One Year Following the American Heart Association Diet. *Nutrients*. 2018;10(10).
314. Zhang L, Pagoto S, May C, Olendzki B, L Tucker K, Ruiz C, Cao Y, Ma Y. Effect of AHA dietary counselling on added sugar intake among participants with metabolic syndrome. *Eur J Nutr*. 2018; 57(3): 1073-82.
315. Rodríguez-Monforte M, Sánchez E, Barrio F, Costa B, Flores-Mateo G. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr*. 2017; 56(3):925-47.
316. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 2002 Nov; 288(20):2569-78.
317. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984 Mar;13(2):141-54.
318. Kato H, Tillotson J, Nichaman MZ, Rhoads GG, Hamilton HB. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Epidemiol*. 1973 Jun; 97(6):372-85.
319. Mozaffarian D, Ludwig DS. The 2015 US dietary guidelines: lifting the ban on total dietary fat. *JAMA* 2015; 313(24):2421e2.
320. Harcombe Z, Baker JS, Di Nicolantonio JJ, Grace F, Davies B. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016; 3(2):e000409.
321. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3):535-46.
322. Bloomfield HE, Greer N, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake. *Ann Intern Med*. 2017;166(5):378-379.
323. 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.

324. Hosseinpour-Niazi S, Hosseini S, Mirmiran P, Azizi F. Prospective Study of Nut Consumption and Incidence of Metabolic Syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrients*. 2017; 9(10).
325. 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):502-10.
326. Hassannejad R, Mohammadifard N, Kazemi I, Mansourian M, Sadeghi M, Roohafza H, Sarrafzadegan N. Long-term nuts intake and metabolic syndrome: A 13-year longitudinal population-based study. *Clin Nutr*. 2019; 38(3):1246-1252.
327. Blanco Mejia S, Kendall CW, Viguiliouk E, Augustin LS, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Maroleanu A, Chivaroli L, Leiter LA, de Souza RJ, Jenkins DJ, Sievenpiper JL. Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open*. 2014; 4(7): e004660
328. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, de Koning L, Delgado-Lista J, Díaz-López A, Dreven CA, Estruch R, Esposito K, Fitó M, Garaulet M, Giugliano D, García-Ríos A, Katsiki N, Kolovou G, Lamarche B, Maiorino MI, Mena-Sánchez G, Muñoz-Garach A, Nikolic D, Ordovás JM, Pérez-Jiménez F, Rizzo M, Salas-Salvadó J, Schröder H, Tinahones FJ, de la Torre R, van Ommen B, Wopereis S, Ros E, López-Miranda J. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017; 75(5):307-326.
329. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. 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(11):1299-313.
330. 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(22):2449-2458.
331. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-

- González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(1):1-10.
332. Fernández JM, Rosado-Álvarez D, Da Silva Grigoletto ME, Rangel-Zúñiga OA, Landaeta-Díaz LL, Caballero-Villarraso J, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Fuentes-Jiménez F. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome. *ClinSci (Lond).* 2012; 123(6):361-73.
333. Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF, Laforge RG, Prochaska JO. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *Gerontologist.* 1999;39(4):473-82.
334. Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Ros E, Fernández-Aranda F, Botella C, Portillo-Baquedano MP, Lamuela-Raventós RM, Marcos A, Sáez G, Gómez-Gracia E, Ruiz-Canela M, Toledo E, Alvarez-Alvarez I, Díez-Espino J, Sorlí JV, Basora J, Castañer O, Schröder H, Navarrete-Muñoz EM, Zulet MA, García-Rios A, Salas-Salvadó J; PREDIMED-Plus Investigators. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *Int J Epidemiol.* 2018.
335. Institute of Medicine. 2005. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: TheNationalAcademiesPress. [Internet]. [20 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/10490>
336. Gea A, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Garcia-Lopez M, Beunza JJ, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean alcohol-drinking pattern and mortality in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project: a prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2014;111(10):1871-80.
337. 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):1197-209.
338. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *MedSciSportsExerc.* 2000;32(8):1431-7.

339. Molina L, Sarmiento M, Peñafiel J, Donaire D, Garcia-Aymerich J, Gomez M, Ble MI, Ruiz S, Frances A, Schröder H, Marrugat J, Elosua R. Validation of the Regicor Short Physical Activity Questionnaire for the Adult Population. *PLoS One* 2017; 12(1): e0168148.
340. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. 1999;70(2):113-9.
341. Bohannon RW. Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscles. *Percept Mot Skills*. 1995 Feb;80(1):163-6.
342. Adams R. Revised Physical Activity Readiness Questionnaire. *Can Fam Physician*. 1999; 45:992, 995, 1004-5.
343. Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, Williams B, Walwick J, Patrick MB. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Prev Chronic Dis* 2006;3(4): A118.
344. Martínez-González MA, López-Fontana C, Varo JJ, Sánchez-Villegas A, Martínez JA. Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *PublicHealthNutr*. 2005 Oct;8(7):920-7.
345. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, Greer JL, Vezina J, Whitt-Glover MC, Leon AS. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(8):1575-81.
346. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
347. Ramier AM, Hécaen H. Role Respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la fluence verbale. *Rev Neurol (Paris)* 1970;123:17-22.
348. Ramier AM, Hécaen H. Les déficits au test de "fluence verbale" chez les sujets guachers avec lésions hémisphériques unilatérales. *Rev Neurol (Paris)* 1977;133: 571-4.
349. Benton AL, Hamsher, K, Sivan AB. *Multilingual Aphasia Examination* (3rd ed.). San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1994.
350. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1997a.

351. Reitan RM. Trail Making Test: Manual for a administration and scoring. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992.
352. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 healthquestionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
353. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodriguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410-6.
354. Ware JE, Gandek B, Gandek B Jr. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51:903-12.
355. Beck, A. T., Steer, R. A., y Brown, G. K. BDI-II. Beck Depression Inventory-Second Edition manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1996.
356. Sanz, Navarro y Vázquez, Adaptación española para el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). I. Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y modificación de conducta* 2003; 29 (124): 239-288.
357. Wallston, Wallston, & DeVellis, 1978, *Health Education Monographs*, 6, 160-170.
358. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. for the NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009a;24:395-411.
359. Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. for the NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol.* 2009b;24:321-41.
360. Fernández-Ballart, J.D.; Piñol, J.L.; Zazpe, I.; Corella, D.; Carrasco, P.; Toledo, E.; Pérez-Bauer, M.; Martínez-González, M.A.; Salas-Salvadó, J.; Martín-Moreno, J.M. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br. J. Nutr.* 2010, 103, 1808–1816.
361. Martín-Moreno, J.M.; Boyle, P.; Gorgojo, L.; Maisonneuve, P.; Fernandez-Rodriguez, J.C.; Salvini, S.; Willett, W.C. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int. J. Epidemiol.* 1993, 22, 512–519.

362. de la Fuente-Arrillaga, C.; Ruiz, Z.V.; Bes-Rastrollo, M.; Sampson, L.; Martínez-González, M.A. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr.* 2010, 13, 1364–1372.
363. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Las tablas. In: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C, eds. *Tabla de composición de alimentos*. Madrid, Spain: Pirámide; 2007:37-46.
364. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverría I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011; 141(6):1140-5.
365. Organización Mundial de la Salud. Manual STEPS. Guía para mediciones físicas (STEP 2). [Internet]. [11 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Parte3_Seccion4.pdf.
366. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18(6):499-502.
367. Asociación Española de Biopatología Médica (AEBM). Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia. *Métodos Estadísticos en la Comparación de Equipos de Laboratorio*. Madrid: AEBM medicina de laboratorio; 2013.
368. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, Serra-Majem L, Wärnberg J, Romaguera D, Estruch R, Vidal J, Martínez JA, Arós F, Vázquez C, Ros E, Vioque J, López-Miranda J, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Tinahones FJ, Martín V, Lapetra J, Pintó X, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Gómez-Gracia E, Díez-Espino J, Babio N, Castañer O, Sorlí JV, Fiol M, Zulet MÁ, Bulló M, Goday A, Martínez-González MÁ; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):777-788.
369. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(11):1070-7.

370. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National cholesterol educational program and International diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1157e9.
371. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;120:34-42.
372. Krieger N. Genders, sexes, and health: what are the connections--and why does it matter? *Int J Epidemiol*. 2003; 32(4):652-7.
373. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, Maas AH, Kautzky-Willer A, Knappe-Wegner D, Kintscher U, Ladwig KH, Schenck-Gustafsson K, Stangl V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37(1):24-34.
374. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, Long MW, Gortmaker SL. Projected U.S. State-Level Prevalence of Adult Obesity and Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450.
375. WHO. Global Status Report on non-communicable diseases 2014. Ginebra: World Health Organization; [Internet]. 2014 [20 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
376. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, Uleryk E, Budylowski P, Schünemann H, Beyene J, Anand SS. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;351:h3978.
377. Shab-Bidar S, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Azizi F. Metabolic syndrome profiles, obesity measures and intake of dietary fatty acids in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Hum Nutr Diet* 2014; 27(Suppl 2):98-108.
378. Ebbesson SO, Tejero ME, Nobmann ED, Lopez-Alvarenga JC, Ebbesson L, Romenesko T, Carter EA, Resnick HE, Devereux RB, MacCluer JW, Dyke B, Laston SL, Wenger CR, Fabsitz RR, Comuzzie AG, Howard BV. Fatty acid consumption and metabolic syndrome components: the GOCADAN study. *J Cardiometab Syndr* 2007;2(4):244-9.

379. Hekmatdoost A, Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Dietary fatty acid composition and metabolic syndrome in Tehranian adults. *Nutrition* 2011;27(10):1002-7.
380. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Fallah-ghohroudi A, Azizi F. Combined effect of unsaturated fatty acids and saturated fatty acids on the metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study. *J Health Popul Nutr* 2015;33:5.
381. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Tierney AC, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Castaño JP, Tinahones FJ, Drevon CA, Defoort C, Blaak EE, Dembinska-Kiec A, Risérus U, Lovegrove JA, Perez-Jimenez F, Roche HM, Lopez-Miranda J. Insulin resistance determines a differential response to changes in dietary fat modification on metabolic syndrome risk factors: the LIPGENE study. *Am J Clin Nutr* 2015;102(6):1509-17.
382. Ahola AJ, Harjutsalo V, Thorn LM, Freese R, Forsblom C, Mäkimattila S, Groop PH. The association between macronutrient intake and the metabolic syndrome and its components in type 1 diabetes. *Br J Nutr* 2017;117(3):450-456.
383. Kratz M, Baars T, Guyenet S. The relationship between high-fat dairy consumption and obesity, cardiovascular, and metabolic disease. *Eur J Nutr* 2013;52(1):1-24.
384. Kurotani K, Nanri A, Goto A, Mizoue T, Noda M, Oba S, Sawada N, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Cholesterol and egg intakes and the risk of type 2 diabetes: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2014;112(10):1636-43.
385. Alexander DD, Miller PE, Vargas AJ, Weed DL, Cohen SS. Meta-analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J Am Coll Nutr* 2016;35(8):704-716.
386. Drehmer M, Pereira MA, Schmidt MI, Alvim S, Lotufo PA, Luft VC, Duncan BB. Total and Full-Fat, but Not Low-Fat, Dairy Product Intakes are Inversely Associated with Metabolic Syndrome in Adults. *J Nutr* 2016;146(1):81-9.
387. Wang DD, Hu FB. Dietary Fat and Risk of Cardiovascular Disease: Recent Controversies and Advances. *Annu Rev Nutr* 2017; 37:423-446.
388. Paniagua JA, Pérez-Martinez P, Gjelstad IM, Tierney AC, Delgado-Lista J, Defoort C, Blaak EE, Risérus U, Drevon CA, Kiec-Wilk B, Lovegrove JA, Roche HM, López-Miranda J; A low-fat high-carbohydrate diet supplemented with long-chain n-3 PUFA reduces the risk of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2011;218(2):443-50.

389. Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc* 2010;110(7):1018-26.
390. Lai YH, Petrone AB, Pankow JS, Arnett DK, North KE, Ellison RC, Hunt SC, Djoussé L. Association of dietary omega-3 fatty acids with prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr* 2013;32(6):966-9.
391. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, Iqbal R, Kumar R, Wentzel-Viljoen E, Rosengren A, Amma LI, Avezum A, Chifamba J, Diaz R, Khatib R, Lear S, Lopez-Jaramillo P, Liu X, Gupta R, Mohammadifard N, Gao N, Oguz A, Ramli AS, Seron P, Sun Y, Szuba A, Tsolekile L, Wielgosz A, Yusuf R, Hussein Yusufali A, Teo KK, Rangarajan S, Dagenais G, Bangdiwala SI, Islam S, Anand SS, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. 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(10107):2050-2062.
392. Poppitt SD, Keogh GF, Prentice AM, Williams DE, Sonnemans HM, Valk EE, Robinson E, Wareham NJ. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;75(1):11-20.
393. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011834.
394. Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, Gulseth HL, Helal O, Saris WHM, Paniagua JA, Gołabek-Leszczynska I, Defoort C, Williams CM, Karström B, Vessby B, Dembinska-Kiec A, López-Miranda J, Blaak EE, Drevon CA, Gibney MJ, Lovegrove JA, Roche HM. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome FLIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *Int J Obes* 2011;35(6):800-9.
395. Cabello-Saavedra E, Bes-Rastrollo M, Martinez JA, Diez-Espino J, Buil-Cosiales P, Serrano-Martinez M, Martinez-Gonzalez MA. Macronutrient intake and metabolic syndrome in subjects at high cardiovascular risk. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56(2):152-9.
396. Koolhaas CM, Dhana K, Schoufour JD, Ikram MA, Kavousi M, Franco OH. Impact of physical activity on the association of overweight and obesity with cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(9):934-41.

397. Martinez-Gomez D, Lavie CJ, Hamer M, Cabanas-Sanchez V, Garcia-Esquinas E, Pareja-Galeano H, Struijk E, Sadarangani KP, Ortega FB, Rodríguez-Artalejo F. Physical activity without weight loss reduces the development of cardiovascular disease risk factors - a prospective cohort study of more than one hundred thousand adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019. pii: S0033-0620(19)30144-6.
398. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(12):1440-6.
399. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*. 2006;174(6):801-9.
400. Aizawa K, Shoemaker JK, Overend TJ, Petrella RJ. Effects of lifestyle modification on central artery stiffness in metabolic syndrome subjects with pre-hypertension and/or pre-diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 83(2):249-56.
401. Gremeaux V, Drigny J, Nigam A, Juneau M, Guilbeault V, Latour E, Gayda M. Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012; 91(11):941-50.
402. Gomez-Huelgas R, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ, Mancera-Romero J, Tinahones FJ, Bernal-López MR. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(5):317-23.
403. Lee G, Choi HY, Yang SJ. Effects of Dietary and Physical Activity Interventions on Metabolic Syndrome: A Meta-analysis. *J Korean Acad Nurs*. 2015;45(4):483-94.
404. The National Academies of Sciences Engineering Medicine. Institute of Medicine (US). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRIs): Acceptable Macronutrient Distribution Ranges. [Internet]. [11 de abril de 2019]. Disponible en: <http://nationalacademies.org/HMD/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx>.
405. SENC. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Rev Esp Nutr Com* 2011; 17(4):178-199. [Internet]. [11 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia/guias-alimentarias-senc-2016>.

406. Cano-Ibáñez N, Bueno-Cavanillas A, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Zomeño MD, García-de-la-Hera M, Romaguera D, Martínez JA, Barón-López FJ, García-Ríos A, Estruch R, García-Molina L, Alonso Gómez Á, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Cubelos-Fernández N, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía P, Ros E, Diez-Espino J, Fernández-Carrión R, Basora J, Fitó M, Zazo JM, Colom A, Toledo E, Díaz-López A, Muñoz MÁ, Ruiz-Canela M, Gea A. Dietary Intake in Population with Metabolic Syndrome: Is the Prevalence of Inadequate Intake Influenced by Geographical Area? Cross-Sectional Analysis from PREDIMED-Plus Study. *Nutrients*. 2018;10(11).
407. Chen JP, Chen GC, Wang XP, Qin L, Bai Y. Dietary Fiber and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis and Review of Related Mechanisms. *Nutrients*. 2017;10(1).
408. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(1):127-33.
409. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(6):1489-97.
410. Shin A, Lim SY, Sung J, Shin HR, Kim J. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109(4):633-40
411. Zhu Y, Bo Y, Liu Y. Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1):91.
412. WHO. Sugars intake for adults and children-Guideline. [Internet]. 2015 [03 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/.
413. Tedstone A, Targett V, Allen R. Public Health England- Sugar reduction. The evidence for action 2015. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/sugar-reduction-from-evidence-into-action>. [Accessed May 2019].
414. Barrio-Lopez MT, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Montero A, Beunza JJ, Zazpe I, Bes-Rastrollo M. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic syndrome and its components: the SUN cohort. *Br J Nutr*. 2013; 110(9):1722-31.

- 415.Chan TF, Lin WT, Huang HL, Lee CY, Wu PW, Chiu YW, Huang CC, Tsai S, Lin CL, Lee CH. Consumption of sugar-sweetened beverages is associated with components of the metabolic syndrome in adolescents. *Nutrients*. 2014;6(5):2088-103.
- 416.Abdelmagid SA, Clarke SE, Roke K, Nielsen DE, Badawi A, El-Soheemy A, Mutch DM, Ma DW. Ethnicity, sex, FADS genetic variation, and hormonal contraceptive use influence delta-5- and delta-6-desaturase indices and plasma docosahexaenoic acid concentration in young Canadian adults: a cross-sectional study. *NutrMetab (Lond)*. 2015;12:14.
- 417.Burt BA, Pai S. Sugar consumption and caries risk: a systematic review. *J Dent Educ*. 2001; 65(10):1017-23.
- 418.Sioen I, van Lieshout L, Eilander A, Fleith M, Lohner S, Szommer A, Petisca C, Eussen S, Forsyth S, Calder PC, Campoy C, Mensink RP. Systematic Review on N-3 and N-6 Polyunsaturated Fatty Acid Intake in European Countries in Light of the Current Recommendations - Focus on Specific Population Groups. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):39-50.
- 419.Harika RK, Eilander A, Alsema M, Osendarp SJ, Zock PL. Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):229-38.
- 420.Eilander A, Harika RK, Zock PL. Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations? *Eur J Lipid Sci Technol*. 2015; 117 (9): 1370-7.
- 421.Park S, Ahn J, Kim NS, Lee BK. High carbohydrate diets are positively associated with the risk of metabolic syndrome irrespective to fatty acid composition in women: the NHANES 2007-2014. *Int J Food SciNutr*. 2017; 68(4):479-487.
- 422.Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Santos-Lozano JM, Serra-Majem L, Bulló M, Toledo E, Barragán R, Fitó M, Gea A, Salas-Salvadó J; PREDIMED StudyInvestigators. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(6):1563-73.

423. 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;121:2271–2283.
424. Zhang Z, Gillespie C, Yang Q. Plasma trans-fatty acid concentrations continue to be associated with metabolic syndrome among US adults after reductions in trans-fatty acid intake. *Nutr Res*. 2017; 43:51-9.
425. Garshick M, Mochari-Greenberger H, Mosca L. Reduction in dietary trans fat intake is associated with decreased LDL particle number in a primary prevention population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(1):100-6.
426. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
427. Feskens EJ, Virtanen SM, Räsänen L, Tuomilehto J, Stengård J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D. 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):1104-12.
428. Narasimhan S, Nagarajan L, Vaidya R, Gunasekaran G, Rajagopal G, Parthasarathy V, Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V, Sudha V. Dietary fat intake and its association with risk of selected components of the metabolic syndrome among rural South Indians. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(1):47-54.
429. Thanopoulou AC, Karamanos BG, Angelico FV, Assaad-Khalil SH, Barbato AF, Del Ben MP, Djordjevic PB, Dimitrijevic-Sreckovic VS, Gallotti CA, Katsilambros NL, Migdalis IN, Mrabet MM, Petkova MK, Roussi DP, Tenconi MT. 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):302-7.
430. van de Laar FA, van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Tigchelaar JM, Meyboom S, Mulder J, van den Hoogen HJ, Rutten GE, van Weel C. 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):177-82.
431. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44:805–17.
432. Salmerón J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1019–26.

433. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528–35
434. Alhazmi A, Stojanovski E, McEvoy M, Garg ML. Macronutrient intake and type 2 diabetes risk in middle-aged Australian women. Results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Public Health Nutr* 2014; 17:1587–94.
435. Guasch-Ferré M, Becerra-Tomás N, Ruiz-Canela M, Corella D, Schröder H, Estruch R, Ros E, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Serra-Majem L, Lapetra J, Basora J, Martín-Calvo N, Portoles O, Fitó M, Hu FB, Forga L, Salas-Salvadó J. Total and subtypes of dietary fat intake and risk of type 2 diabetes mellitus in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105(3):723-735.
436. Beulen Y, Martínez-González MA, van de Rest O, Salas-Salvadó J, Sorlí JV, Gómez-Gracia E, Fiol M, Estruch R, Santos-Lozano JM, Schröder H, Alonso-Gómez A, Serra-Majem L, Pintó X, Ros E, Becerra-Tomas N, González JI, Fitó M, Martínez JA, Gea A. Quality of Dietary Fat Intake and Body Weight and Obesity in a Mediterranean Population: Secondary Analyses within the PREDIMED Trial. *Nutrients*. 2018;10(12).
437. Imamura F, Micha R, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med*. 2016;13(7):e1002087.
438. Via MA, Mechanick JI. Nutrition in Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2016; 100(6):1285-1302.
439. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, Bulló M, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Sorlí JV, Salas-Salvadó J; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 2014;186(17):E649-57.
440. Noel SE, Newby PK, Ordovas JM, Tucker KL. Adherence to an (n-3) fatty acid/fish intake pattern is inversely associated with metabolic syndrome among Puerto Rican adults in the Greater Boston area. *J Nutr* 2010;14 (10):1846-54.

441. Mensink RP. Effects of Saturated Fatty Acids on Serum Lipids and Lipoproteins: A Systematic Review and Regression Analysis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
442. Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, Bove M, Gaddi AV, Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *ClinExpHypertens* 2010;32(2):137-44.
443. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Naderi Z, Bahadoran Z, Sadeghi M, Azizi F. Association between interaction and ratio of ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acid and the metabolic syndrome in adults. *Nutrition* 2012;28(9):856-63.
444. Jiménez-Gómez Y, Marín C, Peérez-Martínez P, Hartwich J, Malczewska-Malec M, Golabek I, Kiec-Wilk B, Cruz-Teno C, Rodríguez F, Gómez P, Gómez-Luna MJ, Defoort C, Gibney MJ, Pérez-Jiménez F, Roche HM, López-Miranda J. A low-fat, high-complex carbohydrate diet supplemented with long-chain (n-3) fatty acids alters the postprandial lipoprotein profile in patients with metabolic syndrome. *J Nutr* 2010;140 (9):1595-601.
445. Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, Tschoepe D, Wahrburg U. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of α -linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012;108(4):682-91.
446. Miller M, Sorkin JD, Mastella L, Sutherland A, Rhyne J, Donnelly P, Simpson K, Goldberg AP. Poly is more effective than monounsaturated fat for dietary management in the metabolic syndrome: The muffin study. *J ClinLipidol* 2016;10(4):996-1003.
447. Salas-Salvadó J, Márquez-Sandoval F, Bulló M. Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food SciNutr* 2006;46(6):479-88.
448. Farvid MS, Ding M, Pan A, Sun Q, Chiuve SE, Steffen LM, Willett WC, Hu FB. Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014; 130(18):1568-78.
449. Yanai H, Katsuyama H, Hamasaki H, Abe S, Tada N, Sako A. Effects of Dietary FatIntake on HDL Metabolism. *J Clin Med Res.* 2015; 7(3):145-9.

450. Venturini D, Simão AN, Urbano MR, Dichi I. Effects of extra virgin olive oil and fish oil on lipid profile and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition* 2015;31(6):834-40.
451. Ortega JF, Morales-Palomo F, Fernandez-Elias V, Hamouti N, Bernardo FJ, Martin-Doimeadios RC, Nelson RK, Horowitz JF, Mora-Rodriguez R. Dietary supplementation with omega-3 fatty acids and oleate enhances exercise training effects in patients with metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(8):1704-11.
452. Narasimhan S, Nagarajan L, Vaidya R, Gunasekaran G, Rajagopal G, Parthasarathy V, Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V, Sudha V. Dietary fat intake and its association with risk of selected components of the metabolic syndrome among rural South Indians. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016; 20(1):47-54.
453. Celis-Morales C, Livingstone KM, Affleck A, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Martinez JA, Marsaux CFM, Saris WHM, O'Donovan CB, Forster H, Woolhead C, Gibney ER, Walsh MC, Brennan L, Gibney M, Moschonis G, Lambrinou CP, Mavrogianni C, Manios Y, Macready AL, Fallaize R, Lovegrove JA, Kolossa S, Daniel H, Traczyk I, Drevon CA, Mathers JC; Food4Me Study. Correlates of overall and central obesity in adults from seven European countries: findings from the Food4Me Study. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72(2):207-19.
454. O'Neil CE, Nicklas TA, Fulgoni VL 3rd. Tree nut consumption is associated with better nutrient adequacy and diet quality in adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010. *Nutrients* 2015;7(1):595-607.
455. O'Neil CE, Nicklas TA, Fulgoni VL 3rd. Almond Consumption Is Associated with Better Nutrient Intake, Nutrient Adequacy, and Diet Quality in Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2010. *FNS* 2016;7:504-15.
456. Brown RC, Tey SL, Gray AR, Chisholm A, Smith C, Fleming E, Parnell W. Nut consumption is associated with better nutrient intakes: results from the 2008/09 New Zealand Adult Nutrition Survey. *Br J Nutr*. 2016;115(1):105-12.
457. Rusu ME, Mocan A, Ferreira ICFR, Popa DS. Health Benefits of Nut Consumption in Middle-Aged and Elderly Population. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(8).
458. Domènech M, Serra-Mir M, Roth I, Freitas-Simoes T, Valls-Pedret C, Cofán M, López A, Sala-Vila A, Calvo C, Rajaram S, Sabaté J, Ros E. Effect of a Walnut Diet on Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Elderly Individuals. *Hypertension*. 2019; 73(5):1049-1057.

459. Roman Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC, van't Veer P, Matthys C, Serra Majem L. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann NutrMetab* 2011;59(2-4):84–95.
460. Serra-Majem L, Bes-Rastrollo M, Román-Viñas B, Pfrimer K, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *Br J Nutr* 2009;101Suppl 2:S21–8.
461. Zazpe I, Sánchez-Taínta A, Santiago S, de la Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, Martínez JA, Martínez-González MÁ; SUN Project Investigators. Association between dietary carbohydrate intake quality and micronutrient intake adequacy in a Mediterranean cohort: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project. *Br J Nutr* 2014;111(11):2000–9.
462. Dietary Reference Intakes (DRI) for the Spanish Population. FESNAD; 2010.
463. Calcium Food Fact Sheet. The Association of UK Dietitians; 2014.
464. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium | European Food Safety Authority 2016 [Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4101>].
465. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Disponible en: The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.
466. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. *Nutrients* 2014;6(1):231–48.
467. Mensink GB, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, Szponar L, Tetens I, Verkaik-Kloosterman J, Baka A, Stephen AM. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br J Nutr* 2013;110(4):755–73.
468. Gómez de Tejada Romero MJ SHM, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno T, Quesada Gómez JM, Canelo Hidalgo MJ, Díaz Curiel 7, Mesa Ramos M, Muñoz Torres M, Carpintero Benítez P, Navarro Ceballos C, Valdés y Llorca C, Giner Ruíz V, Blázquez Cabrera JA, Garcá Vadillo JA, Martínez Rodríguez ME, Peña Arrebola A, Palacios Gil-Antuñano S. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. 2016

469. Lucía Martínez Argüelles. Vegetarianos con ciencia. España: Arcopress; 2016. Vol. 6. Te van a faltar nutrientes.
470. Sánchez-Tainta A, Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Salas-Salvadó J, Bullo M, Sorlí JV, Corella D, Covas MI, Arós F, Gutierrez-Bedmar M, Fiol M, de la Corte FG, Serra-Majem L, Pinto X, Schröder H, Ros E, López-Sabater MC, Estruch R, Martínez-González MA; PREDIMED study investigators. Nutritional adequacy according to carbohydrates and fat quality. *Eur J Nutr* 2016;55(1):93–106.
471. Razquin C, Sanchez-Tainta A, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, Fito M, Ros E, Estruch R, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Schröder H, Tur J, Sorlí JV, Lamuela-Raventós RM, Bulló M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, PREDIMED GROUP. Dietary energy density and body weight changes after 3 years in the PREDIMED study. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(7):865-872.
472. Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. *Obesity* 2014; 22(S2):S1-S410
473. Zhang Y, Zhang DZ. Relationship Between Nut Consumption and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Coll Nutr*. 2019; 38(6):499-505.
474. Damasceno NR, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, Martínez-González MÁ, Corella D, Arós F, Estruch R, Ros E. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2013 Oct; 230(2):347-53.
475. Gulati S, Misra A, Pandey RM, Bhatt SP, Saluja S. Effects of pistachio nuts on body composition, metabolic, inflammatory and oxidative stress parameters in Asian Indians with metabolic syndrome: a 24-wk, randomized control trial. *Nutrition*. 2014; 30(2):192-7.
476. Li H, Li X, Yuan S, Jin Y, Lu J. Nut consumption and risk of metabolic syndrome and overweight/obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:46.
477. 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):1-11.
478. Lee YJ, Nam GE, Seo JA, Yoon T, Seo I, Lee JH, Im D, Bahn KN, Jeong SA, Kang TS, Ahn JH, Kim DH, Kim NH. Nut consumption has favorable effects on lipid profiles of Korean women with metabolic syndrome. *Nutr Res.* 2014; 34(9):814-20.
479. Casas-Agustench P, López-Uriarte P, Bulló M, Ros E, Cabré-Vila JJ, Salas-Salvadó J. 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.* 2011;21(2):126-35.
480. 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, Salas-Salvadó J; PREDIMED Study Investigators. Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors: the PREDIMED study. *PLoS One.* 2013; 8(2):e57367.
481. Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Sabaté J. Tree nuts are inversely associated with metabolic syndrome and obesity: the Adventist health study-2. *PLoS One.* 2014; 9(1):e85133.
482. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Humphries K, Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(5):966-82.
483. Arab L, Dhaliwal SK, Martin CJ, Larios AD, Jackson NJ, Elshoff D. Association between walnut consumption and diabetes risk in NHANES. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Oct; 34(7):e3031.
484. Tindall AM, Johnston EA, Kris-Etherton PM, Petersen KS. The effect of nuts on markers of glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(2):297-314.
485. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263):1191-4.
486. Lee TC, Ivester P, Hester AG, Sergeant S, Case LD, Morgan T, Kouba EO, Chilton FH. The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease

- biomarkers in a metabolic syndrome/diabetes population. *Lipids Health Dis* 2014;16;13:196.
- 487.Lai YH, Petrone AB, Pankow JS, Arnett DK, North KE, Ellison RC, Hunt SC, Djoussé L. Association of dietary omega-3 fatty acids with prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr* 2013;32(6):966-9.
- 488.Ebrahimi M, Ghayour-Mobarhan M, Rezaiean S, Hoseini M, Parizade SM, Farhoudi F, Hosseinezhad SJ, Tavallaei S, Vejdani A, Azimi-Nezhad M, Shakeri MT, Rad MA, Mobarra N, Kazemi-Bajestani SM, Ferns GA. Omega-3 fatty acid supplements improve the cardiovascular risk profile of subjects with metabolic syndrome, including markers of inflammation and auto-immunity. *Acta Cardiol* 2009;64(3):321-7.
- 489.Lee KW, Cho Y, Jo G, Park YK, Shin MJ. Association of dietary intakes of total and subtypes of fat substituted for carbohydrate with metabolic syndrome in Koreans. *Endocr J* 2016;63(11):991-999.
- 490.Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Shaw DI, Helal O, Hees AM, Delgado-Lista J, Leszczynska-Golabek I, Karlström B, Lovegrove J, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Dembinska-Kiec A, Risérus U, Roche HM, Birkeland KI, Drevon CA. Dietary fat modifications and blood pressure in subjects with the metabolic syndrome in the LIPGENE dietary intervention study. *Br J Nutr* 2010;104(2):160-3.
- 491.Rajaie S, Azadbakht L, Khazaei M, Sherbafchi M, Esmailzadeh A. Moderate replacement of carbohydrates by dietary fats affects features of metabolic syndrome: a randomized crossover clinical trial. *Nutrition* 2014;30(1):61-8.
- 492.Brady LM, Williams CM, Lovegrove JA. Dietary PUFA and the metabolic syndrome in Indian Asians living in the UK. *Proc Nutr Soc* 2004;63(1):115-25.
- 493.Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2289-304.
- 494.Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, BrajkovichMirchov I, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010; 53(4):600-5.

495. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol.* 2012; 49(2):89-95.
496. Willet W (1998) Issues in analysis and presentation of dietary data. In: Willet W (ed) *Nutritional epidemiology*, 2nd edn. Oxford University Press, New York, p 332.