

Dieta y diabetes mellitus tipo 2

Javier Díez Espino

Médico de familia. EAP de Tafalla, Navarra. Servicio Navarro de Salud.

Coordinador del Grupo de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de Salud de Navarra, GedapsNa

INTRODUCCIÓN

El incremento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a nivel mundial se asocia con los rápidos cambios culturales y sociales, el envejecimiento de la población, la urbanización creciente, los cambios en la dieta, la menor actividad física y otros cambios en los estilos de vida y patrones de comportamiento. La DM2 se asocia a menudo, pero no siempre, con la obesidad, que por sí misma puede provocar el aumento de la resistencia a la insulina y la elevación de las cifras de glucosa. Entre los factores que se han relacionado con el aumento de su desarrollo se incluyen también: la inactividad física, la edad avanzada, el sexo, la presencia de resistencia a la insulina, la distribución abdominal de la grasa, la predisposición genética y la historia familiar de diabetes, las alteraciones en el desarrollo intrauterino, la etnia, las alteraciones del sueño, la enfermedad mental grave y el uso de neurolépticos, el nivel socioeconómico bajo, el consumo de tabaco, el uso de fármacos o la dieta.

Se ha relacionado a diversos alimentos, nutrientes y patrones dietéticos como protectores o inductores de DM2¹ (tabla 1). La predisposición genética modula el efecto que ejercen los diversos componentes de la dieta en el desarrollo de la obesidad y de la DM2 (figura 1)¹. A continuación revisaremos los principales determinantes dietéticos del desarrollo de DM2.

CONSUMO DE HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono (HC) de la dieta no constituyen un grupo homogéneo en lo que respecta a su estructura química y funciones biológicas. Tradicionalmente, se han clasificado en simples y complejos en base a su estructura química. Se ha recomendado el uso de HC complejos frente a los simples en la creencia de que estos últimos eran absorbidos más rápidamente y, por tanto, inducían una respuesta de glucemia posprandial más rápida. Pero hoy sabemos que muchos alimentos ricos en almidón, como las patatas asadas

o el pan blanco, producen respuestas glucémicas incluso superiores a las de azúcares simples².

Para cuantificar las diferentes respuestas glucémicas inducidas por distintos HC, se desarrolló el concepto de índice glucémico (IG)³. El IG se basa en el incremento de las concentraciones de glucemia plasmática (área bajo la curva) después de la ingesta de 50 g de HC de un alimento frente a una cantidad estándar (50 g) del HC de referencia (glucosa o pan blanco). El IG depende mucho del ritmo de digestión y de la rapidez de absorción del carbohidrato. Una absorción más lenta puede tener efectos favorables al reducir la glucemia posprandial, la insulinemia y los niveles de triglicéridos. Muchos factores pueden enlentecer la absorción de los HC. Así, los alimentos ricos en fibra viscosa y los alimentos resistentes a la gelatinización tienen unas tasas de digestión y absorción más lentas, efecto que también puede ser causado por inhibidores enzimáticos específicos, frecuencia de la ingesta, presencia de antinutrientes o el proceso de cocinado de los alimentos, entre otros⁴.

El impacto de los HC sobre la respuesta glucémica viene determinada por el valor de IG del alimento y también por el contenido total de HC en el mismo. Con el fin de representar ambos términos, se desarrolló el concepto de carga glucémica (CG) (producto del valor de GI y del contenido en HC del alimento).

El consumo de una dieta con IG elevado y mayor CG se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM2⁵⁻⁷. Por otra parte, las dietas con bajo IG o CG se asocian con un menor riesgo de DM2 (riesgo relativo [RR] 1,40 [IC 95 % 1,23-1,59] y RR 1,27 [IC 95 % 1,12-1,45], respectivamente)⁸. Asimismo, se ha observado que las dietas con bajo IG consiguen un mejor control de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y sensibilidad a la glucosa, así como una menor incidencia de hipoglucemia⁹.

En un estudio realizado en un subgrupo de pacientes ancianos con alto riesgo cardiovascular, procedente del ensayo de campo PREDIMED¹⁰, se sugiere que el consumo de dietas con bajos IG o CG, como la dieta mediterránea

Tabla 1. Influencia de alimentos, nutrientes y patrones dietéticos en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2

Disminuyen el riesgo de DM2	Aumentan el riesgo de DM2
Alimentos	
<ul style="list-style-type: none"> • Cereales integrales • Café y té • Lácteos desnatados • Consumo moderado de alcohol • Frutas y verduras • Legumbres • Frutos secos (mujeres) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bebidas azucaradas, zumos • Carne y carne procesada • Aceites hidrogenados y margarinas • Huevos
Nutrientes	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibra • AG no saturados • Antioxidantes • Magnesio 	<ul style="list-style-type: none"> • AG saturados • AG trans
Patrones dietéticos	
<ul style="list-style-type: none"> • Dietas con IG bajo • Dieta mediterránea • Dieta prudente baja en grasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Dietas con IG alto • Dieta «occidentalizada»

AG: ácidos grasos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IG: índice glucémico.
Modificado de Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, Ros E. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21 Suppl 2:32-481.

(DMedit), puede influir en un aumento de las concentraciones en plasma de leptina y adiponectina, ambas implicadas en el balance de energía y el riesgo cardiometabólico.

En pacientes obesos con prediabetes, una dieta con IG bajo y ejercicio reduce la secreción de insulina posprandial, mientras que con una de alto IG se produjo un deterioro de la función de las células β del páncreas y K del intestino, y por tanto de la secreción de insulina e incretinas¹¹.

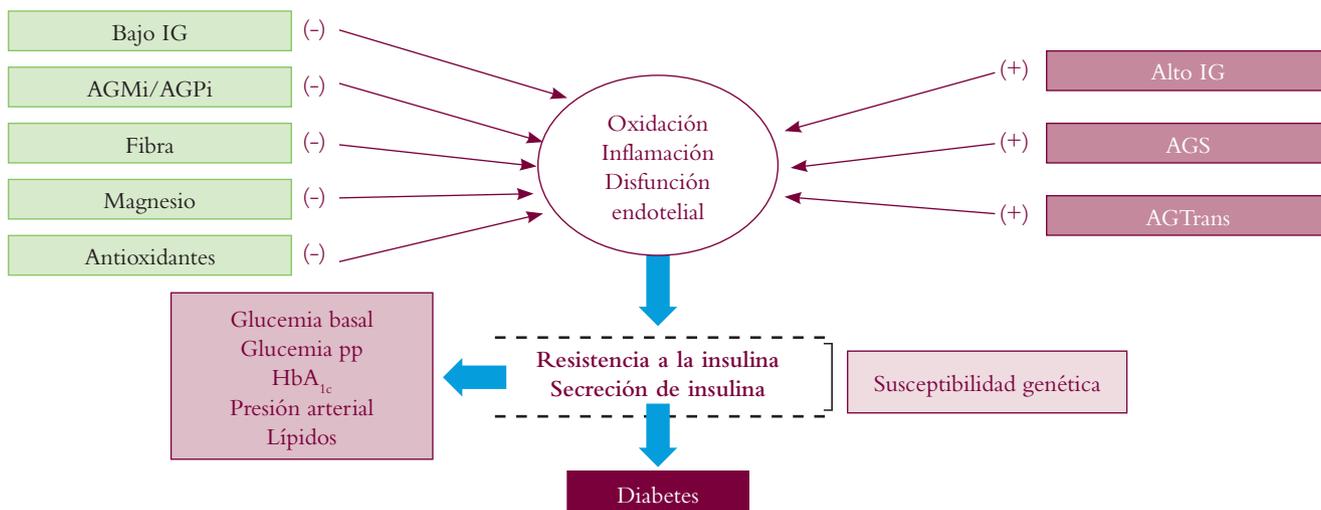
Probablemente las personas delgadas y activas pueden ajustar su sensibilidad a la insulina ante comidas con altos IG, mientras que las personas obesas e inactivas deben aumentar su secreción de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa¹².

En suma, una dieta con bajo IG, con un contenido elevado de fibra y cereales poco procesados reduce la respuesta glucémica e insulinémica y podría disminuir el riesgo de DM2, aunque esta afirmación sigue siendo controvertida. Las recomendaciones para prevenir la DM2 deben centrarse más en la calidad de los HC que en la cantidad, junto con un equilibrio entre la ingesta total de energía y el consumo de macronutrientes, con el fin de evitar o disminuir el sobrepeso y la obesidad¹³.

CONSUMO DE GRASAS

Como en el caso de los HC, las grasas de la dieta tampoco constituyen un grupo homogéneo en lo que respecta a su estructura química y funciones biológicas.

Figura 1. Acción de la dieta sobre los mecanismos de oxidación y disfunción endotelial, y su incidencia en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y en la homeostasis de la glucosa, presión arterial y lípidos



AGMi: ácidos grasos monoinsaturados; AGPi: ácidos grasos poliinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; AGTrans: ácidos grasos trans; glucemia pp: glucemia posprandial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IG: índice glucémico.

Modificado de Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, Ros E. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21 Suppl 2:32-48.

Los ácidos grasos (AG) de la dieta pueden influir en la resistencia insulínica de forma independiente de la obesidad, pero los mecanismos subyacentes no están claros. Los AG de la dieta podrían actuar a través de la composición de los AG de las membranas celulares¹⁴. Se ha demostrado que la composición en AG de los fosfolípidos de las membranas celulares del músculo esquelético se relaciona directamente con la sensibilidad a la insulina en humanos¹⁵. Un AG específico de la pared celular puede influir en la acción de la insulina a través de varios mecanismos potenciales, incluyendo la alteración de la afinidad de la insulina por su receptor o influyendo en el transporte iónico y en las vías de señalización intracelular. Debido a que este proceso tarda varios meses, es importante valorar los estudios de acuerdo a su duración antes de interpretar sus resultados.

Existe una considerable controversia sobre la relación de la grasa de la dieta, tanto cualitativa como cuantitativamente, y el riesgo de DM2. Al igual que en el caso de los HC, se considera que las recomendaciones para prevenir la DM2 deben centrarse más en la calidad de grasas que en la cantidad. Tres revisiones^{1,16,17} sobre los estudios realizados al respecto coinciden en considerar que, a pesar de las inconsistencias y contradicciones en los resultados de muchos de los trabajos revisados, una alta ingesta de grasa poliinsaturada y posiblemente AG omega-6 de cadena larga (aunque no los omega-3 marinos) podría ser beneficiosa, mientras que la alta ingesta de grasas saturadas y trans podría afectar negativamente al metabolismo de la glucosa y a la resistencia a la insulina. Respecto a los AG monoinsaturados, parece que tienen un efecto neutro sobre el riesgo de DM2.

LA INGESTA DE FIBRA

La fibra es el componente no digerible de los HC complejos. El consumo de fibra dietética (FD) enlentece el vaciado gástrico, reduce la glucemia posprandial tras la ingesta de comidas ricas en HC, controla la respuesta insulínica y la absorción de nutrientes en el intestino, y reduce los niveles de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad¹⁸. Estos efectos están bien establecidos en el caso de la FD soluble¹⁹, presente en frutas y verduras, pero es el alto consumo de FD no soluble de cereales y cereales integrales²⁰ el que se asocia de una manera más consistente a la prevención de DM2 (RR 0,67 [IC 95 % 0,62-0,72])²¹. Un incremento en dos raciones por día en el consumo de cereales integrales puede reducir en un 27 % el riesgo de diabetes²². Los mecanismos por los cuales la fibra reduce los requerimientos de insulina o la sensibilidad a la insulina son desconocidos. Probablemente sea debido a su estrecha relación con el consumo de cereales integrales y la presencia

de muchas sustancias fitoquímicas con potenciales efectos beneficiosos en el germen y en la piel de cereales, legumbres y frutos secos, y también a una menor densidad calórica de los alimentos que la contienen, el efecto masa, al aumento de la sensación de saciedad, un menor aumento de peso y la modulación de hormonas intestinales (GLP-1, GIP)²³, flora intestinal y marcadores de inflamación²⁴. De hecho, en un metaanálisis²⁵ que analizó el empleo de legumbres secas (garbanzos, judías, guisantes, lentejas, etc.), tanto solas como en el seno de una dieta alta en fibra o de dietas con bajo IG, se observó la mejoría de los parámetros de control glucémico tanto en personas con DM2 como en personas no diabéticas.

CONSUMO DE CARNES ROJAS Y PROCESADAS

Desde que en 1985 se publicó el primer estudio que relacionó el consumo de carnes y el riesgo de DM2²⁶, se han publicado otros trabajos que apuntan en la misma dirección. En un metaanálisis de 12 estudios de cohorte²⁷, el incremento de riesgo de DM2 se relacionó más específicamente con el consumo de carnes rojas (RR 1,21 [IC 95 % 1,07-1,38]) y de carnes procesadas (RR 1,41 [IC 95 % 1,25-1,60]). Los resultados de otro metaanálisis²⁸ y los de un reciente estudio de tres cohortes de adultos de Estados Unidos²⁹ apuntan en la misma dirección.

La relación entre las carnes procesadas y el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2 podría estar mediada por las nitrosaminas presentes en estos productos, con el fin de darles un aspecto apetecible^{30,31}.

CONSUMO DE FRUTAS Y VERDURAS

El consumo de frutas y verduras se considera una parte fundamental de una dieta equilibrada y sana, con una asociación inversa con la obesidad, los problemas cardiovasculares y el desarrollo de diversos tipos de cáncer³². Sin embargo, el incremento del consumo de verduras (salvo el de verduras de hoja), frutas o frutas y verduras combinadas no ha demostrado beneficios en la reducción del riesgo de padecer DM2³³.

CONSUMO DE LÁCTEOS

El consumo de productos lácteos se ha relacionado de forma inversa con el desarrollo de resistencia a la insulina y al riesgo de DM2³⁴, especialmente de lácteos bajos en grasa.

Diversos factores parecen influir en el grado en que la leche y los productos lácteos afectan a la resistencia a la insulina, incluyendo la ingesta de calcio, magnesio y vitamina

D, el índice de masa corporal, la etnia y la edad³⁵. No se han realizado estudios de intervención para comprobar el efecto de los productos lácteos sobre el riesgo de DM2.

CONSUMO DE CAFÉ, TÉ, REFRESCOS AZUCARADOS O ALCOHOL

En estudios observacionales, el consumo de café, café descafeinado y té verde a largo plazo disminuye el riesgo de DM2 (7 % de reducción de riesgo por cada taza de café/día o 20 % con más de cuatro tazas de té/día), si bien no se considera probada una relación causa-efecto para recomendar su consumo como estrategia preventiva³⁶.

El consumo de bebidas comerciales que contienen azúcares simples, como los refrescos, las colas y los zumos de frutas naturales o comerciales, a menudo con azúcares añadidos, se asocia a mayor riesgo de DM2³⁷. Lo hacen a través del incremento de peso que provoca su consumo habitual, dado su elevado contenido energético y su efecto escasamente saciante (ya que no contienen fibra), así como a la inducción al aumento de los niveles de glucemia posprandial e insulinemia en relación con otros alimentos y bebidas³⁸.

Respecto al consumo de alcohol, parece que su influencia sobre la incidencia de DM2, respecto a los no bebedores, podría asemejarse a una curva en «J», con efectos protectores a bajas dosis (< 22 g de alcohol/día en varones y < 24 g de alcohol/día en mujeres), aunque es más evidente en estas últimas, y un incremento del riesgo a dosis altas (> 60 g de alcohol/día en varones y > 50 g de alcohol/día en mujeres), aunque sin significación estadística³⁹.

CONSUMO DE FRUTOS SECOS

Los frutos secos se consideran alimentos con un alto valor nutricional. En términos generales, tienen una alta densidad calórica (23,4-26,8 kJ/g) y un bajo contenido en AC saturados (4-16 %) pero muy alto en AG no saturados (40-60 %), mayoritariamente AC poliinsaturados en el caso de nueces y piñones, y AG monosaturados en el de almendras, avellanas, pistachos y cacahuetes. Además, son una excelente fuente de fibra, proteínas vegetales, antioxidantes, vitaminas, minerales y numerosas sustancias bioactivas, como los flavonoides y los fitoesteroles, entre otros, con posibles efectos beneficiosos para la salud⁴⁰.

Paradójicamente, a pesar de su elevado contenido calórico y en grasa, su consumo no se ha podido relacionar con aumento de peso en una revisión de estudios en los que se

consumieron como alimentos de sustitución⁴¹, y tampoco en los que se añadieron a la dieta habitual con una consiguiente ingesta calórica superior⁴².

Algunos mecanismos biológicos podrían explicar la falta de ganancia de peso observada en asociación con el consumo de frutos secos y que serían comunes a la reducción de la incidencia de DM2. El aumento de energía proveniente de los frutos secos puede ser compensado por una reducción de ingesta de energía de otros alimentos en esa comida y en las comidas siguientes⁴³. Esta propiedad se atribuye a su perfil de macronutrientes (rico en proteínas y fibra), y también a sus características físicas, que obligan a un aumento de la masticación⁴⁴ y con un aumento de GLP-1 y colecistocinina, hormonas intestinales con efecto saciante⁴⁵. Datos preliminares también sugieren que el consumo habitual de nueces o cacahuetes puede estar asociado a un aumento en el gasto de energía en reposo o de la termogénesis⁴⁶. El alto contenido en fibra de los frutos secos se relaciona también con un enlentecimiento del vaciado gástrico y reducción de la absorción⁴⁷. La masticación incompleta de los frutos secos es habitual y favorece las pérdidas fecales de energía proveniente de los macronutrientes⁴⁸. Por otra parte, los AG poli y monoinsaturados presentes en los frutos secos son más rápidamente oxidados que las grasas saturadas y AG trans, favoreciendo una reducción de la acumulación de grasa⁴⁹. También mejoran la resistencia a la insulina⁵⁰ y su consumo reduce los marcadores inflamatorios⁵¹. La inflamación crónica se considera un factor patogénico de DM2, por lo que este mecanismo también podría contribuir a la reducción de su incidencia.

El consumo de grasas no saturadas se asocia con menor incidencia de DM2⁵² y mejor control glucémico en pacientes con DM2⁵³. Los frutos secos tienen un alto contenido en grasas no saturadas, por lo que podrían tener efectos beneficiosos para la homeostasis de la glucosa. Asimismo, son ricos en fibra y magnesio, lo que también se ha asociado con una reducción de la incidencia de DM2⁵⁴. En individuos de alto riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED⁵⁵, un patrón de DMedit suplementada diariamente con 30 g de frutos secos durante un año produjo efectos beneficiosos respecto a la presencia de síndrome metabólico, condición íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina. En el seguimiento durante cuatro años de este mismo estudio, se redujo la incidencia de DM2 frente a una dieta baja en grasas (*hazard ratio* [HR] 0,48 [IC 95 % 0,24-0,96])⁵⁶.

CONSUMO DE ACEITE DE OLIVA VIRGEN

El aceite de oliva es la principal fuente de AG monoinsaturados en la DMedit, con un 55-85 % constituido por ácido

oleico⁵⁷. El ácido oleico contenido en el aceite de oliva suele representar el 60-80 % de toda la ingesta de este AG⁵⁸. Pero, además, el aceite de oliva contiene antioxidantes entre los que destacan la vitamina E, los carotenos y los compuestos fenólicos, entre los que se encuentran el hidroxitirosol y el tirosol entre otros⁵⁷.

Los componentes fenólicos biológicamente activos presentes en el aceite de oliva virgen de manera natural han demostrado, en estudios animales *in vivo* e *in vitro*, efectos positivos en ciertos parámetros fisiológicos, como las lipoproteínas plasmáticas, el estrés oxidativo, los marcadores inflamatorios, la función plaquetar y celular, la actividad antimicrobiana y el metabolismo óseo⁵⁹. Estos fenoles, microconstituyentes del aceite de oliva, también son importantes en el desarrollo de la insulinoresistencia y, finalmente, del síndrome metabólico⁶⁰.

Se ha observado una reducción en la actividad inflamatoria de algunas enfermedades crónicas con un trasfondo inmunológico tras la administración de aceite de oliva⁶¹. En dos submuestras con un seguimiento a tres meses y a un año del estudio PREDIMED, se observó un efecto antiinflamatorio en los grupos de intervención de DMedit con aceite de oliva virgen extra (AOVE) y frutos secos respecto al grupo de dieta baja en grasa, con una reducción, entre otros, de IL-6, proteína C reactiva y factores de necrosis tumoral relacionados con la aterosclerosis⁶².

Algunos estudios han valorado el consumo de aceite de oliva como principal fuente de AG monoinsaturados y su relación con el metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina^{63,64}, la sensibilidad a la insulina⁶⁵ y con los niveles de incretinas⁶⁶, pero no de forma directa con el desarrollo de DM2 como entidad clínica de nuevo diagnóstico en un seguimiento prospectivo. En la cohorte española SUN⁶⁷ se evaluó el efecto específico del consumo de aceite de oliva sobre el riesgo de desarrollar DM2. No se pudo demostrar una asociación estadísticamente significativa, probablemente porque se trataba de una cohorte sana, relativamente joven (edad media de $38,9 \pm 11,4$ años), con un seguimiento corto y, como consecuencia de ello, un número de casos incidentes de DM2 muy bajo. Es posible que solo el AOVE, que es muy rico en polifenoles, sea capaz de conseguir estos efectos, pero en este estudio no se pudo diferenciar el consumo entre las diferentes variedades de AOVE.

Hasta la publicación del trabajo realizado en el nodo de Reus⁵⁶, perteneciente al ensayo de campo PREDIMED, no disponíamos de ningún estudio de intervención que valorara el efecto específico del AOVE y su relación con la incidencia de DM2 en el seno de una intervención de promoción de un

patrón de DMedit. En uno de los brazos de este estudio, la DMedit enriquecida con aceite de oliva virgen extra *ad libitum* y tras una mediana de seguimiento de cuatro años redujo la incidencia de DM2 (HR 0,49 [IC 95 % 0,25-0,97]), en comparación con los participantes que seguían una dieta baja en grasa.

ESTUDIOS BASADOS EN PROGRAMAS ESTRUCTURADOS DE INTERVENCIÓN EN DIETA PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En contraposición con el abordaje analítico tradicional en epidemiología nutricional (alimento por alimento o nutriente por nutriente), el análisis de patrones de alimentación considera más el conjunto que los nutrientes o alimentos por separado. Es una aproximación más cercana al mundo real, donde la ingesta de nutrientes se produce conjuntamente a partir de diversos alimentos. El patrón, en definitiva, es más que la simple suma de las partes. También debemos tener en cuenta las complejas interacciones entre sustancias nutrientes y no nutrientes en la dieta. Además, debido a que hay muchas diferencias potenciales en nutrientes entre patrones dietéticos, esta aproximación puede no ser específica acerca de nutrientes concretos, y las diferencias observadas en el riesgo de padecer una enfermedad pueden ser poco fiables para establecer relaciones biológicas entre los componentes de la dieta y el riesgo de enfermar.

Dietas con restricción calórica bajas en grasa y ejercicio

Para la prevención de la DM2, y en ausencia de otras claves que nos permitan un acercamiento específico para cada una de las variantes genéticas que pueden condicionar su aparición, las investigaciones se han centrado en las personas con glucemia basal alterada (GBA) e intolerancia a la glucosa (ITG), incidiendo en el efecto de la reducción del sobrepeso y el sedentarismo. Sobre personas con ITG disponemos de cinco grandes estudios aleatorizados y controlados, realizados en población europea, china, japonesa e hindú⁶⁸⁻⁷². Estos trabajos han demostrado reducir la incidencia de DM2 en casi un 50 % mediante programas estructurados basados en la dieta (baja en grasas y alta en HC complejos, con restricción calórica) y el ejercicio, frente a una intervención convencional⁷³, y los beneficios se mantuvieron con el paso del tiempo⁷⁴. Una revisión sistemática de la literatura⁷⁵ confirmó que el cambio de estilos de vida puede reducir entre un 28 y un 59 % la incidencia de DM2 en personas con ITG o GBA, con un número de pacientes a tratar para prevenir un caso de 6,4 (IC 95 % 5,8-8,4) individuos.

Una revisión sistemática de revisiones de los componentes asociados con el incremento de la eficacia en intervenciones sobre la dieta y el ejercicio físico⁷⁶, realizada sobre otras 30 revisiones, confirma la eficacia de las intervenciones en la reducción de peso y el incremento de la actividad física. La consecución de estos objetivos se asoció con un mayor soporte social, con el establecimiento de objetivos de peso y ejercicio, con la utilización de técnicas de modificación de comportamiento bien definidas y también con una mayor frecuencia de contactos directos con los sujetos del estudio.

Las intervenciones basadas solo en dieta, solo en ejercicio o ambas combinadas producen similares reducciones en el riesgo de desarrollar DM2⁷⁷. De hecho, con una reducción del peso del 5-7 %, el riesgo de diabetes se reduce hasta en un 67 %⁷⁸.

Diets basadas en un patrón de dieta mediterránea e incidencia de diabetes mellitus tipo 2

El patrón de DMedit podría describirse como aquel que hallamos en las áreas del Mediterráneo en las que crece el olivo, y tradicionalmente se caracteriza por un alto consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales, aceite de oliva (junto con una baja ingesta de grasas saturadas), pescado (en zonas cercanas al mar) y aves, un bajo o moderado consumo de lácteos (básicamente queso o yogur), un bajo consumo de carnes y un consumo regular pero moderado de alcohol, generalmente en forma de vino durante las comidas⁷⁹. Por otra parte, el consumo de aceite de oliva (rico en AC monoinsaturados), característico de la DMedit, y las técnicas culinarias tradicionales contribuyen a que se incremente el consumo de vegetales y, por tanto, de fibra, al mejorar su palatabilidad.

No existe un único patrón de DMedit. Puede presentar variaciones cualitativas y cuantitativas en sus componentes entre los países que rodean el Mediterráneo, condicionadas por diferencias sociales, religiosas, políticas o económicas.

Una elevada adhesión a un patrón de DMedit puede tener efectos positivos en la prevención de la DM2, como se ha observado en estudios de cohorte⁸⁰⁻⁸³ y también en estudios de intervención, como los estudios PREDIMED, EGABRO-PIZARRA y PREDICE, todos ellos realizados en nuestro país y que comentaremos a continuación.

En el estudio perteneciente al ensayo de campo PREDIMED⁵⁶, ya comentado anteriormente, con una mediana de seguimiento de cuatro años y con un diseño de intervención en pacientes de alto riesgo cardiovascular, se observó que la DMedit enriquecida con aceite de oliva vir-

gen extra o frutos secos y sin una acción específica sobre ejercicio físico redujo la incidencia de DM2 (HR 0,49 [IC 95 % 0,25-0,97] y HR 0,48 [IC 95 % 0,24-0,96], respectivamente), en comparación con los participantes que seguían una dieta baja en grasa, y ello se consiguió sin una modificación sustancial del peso.

El proyecto EGABRO-PIZARRA⁸⁴ se realizó en Andalucía con el objetivo de prevenir el desarrollo de DM2 en pacientes con GBA o intolerancia a la glucosa (tolerancia a la glucosa alterada [TAG]). En unos datos preliminares obtenidos al año de seguimiento, se observó que, de las personas con GBA o TAG, el 9,1 % desarrollaron DM2 en el grupo de control, frente a un 4,7 % en el grupo de intervención intensiva.

En Cataluña se realizó el proyecto PREDICE, cuyo objetivo era analizar la efectividad y eficiencia de una actividad encaminada a la prevención de la DM2 en individuos de alto riesgo de 45-75 años de edad desde Atención Primaria. Los resultados demostraron que, tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, se redujo la incidencia de DM2 en el grupo de intervención en un 36,5 %, frente al grupo de control con medidas convencionales (*odds ratio* 0,54 [IC 95 % 0,37-0,79])⁸⁵.

Finalmente, cabe destacar que en ninguno de los estudios comentados se observó que la DMedit provocara un empeoramiento en el metabolismo glucémico, incremento de la incidencia de DM2 o aumento de peso significativo.

Diets basadas en un patrón de dieta mediterránea y control de la diabetes mellitus tipo 2

Algunos estudios han hallado una relación inversa entre el grado de adhesión a un patrón de DMedit y los niveles de HbA_{1c} y glucemia posprandial en pacientes con DM2⁸⁶, menor necesidad de tratamiento farmacológico y mejor control de la presión arterial y de los lípidos⁸⁷.

Aunque desconocemos todos los mecanismos implicados, diversos estudios sugieren la existencia de un efecto beneficioso del patrón de DMedit sobre el control del peso corporal⁸⁸, los niveles de glucemia, de insulinemia y de resistencia a la insulina⁸⁹, los niveles de adiponectina⁹⁰ y los marcadores de inflamación vascular⁹¹. Por otro lado, la DMedit es rica en alimentos con baja CG (legumbres, verduras, frutos secos), relacionados con un mejor control de la glucemia posprandial, HbA_{1c} y menos episodios de hipoglucemia. La DMedit también contribuye a un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos^{92,93} y del síndrome metabólico, que se encuentran asociados a la DM2^{94,95}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 2:B32-48.
2. Wolever TM, Miller JB. Sugars and blood glucose control. *Am J Clin Nutr* 1995;62(1 Suppl):212S-215.
3. Jenkins DJ, Wolever TM, Buckley G, Lam KY, Giudici S, Kalmusky J, et al. Low-glycemic-index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 1988;48:248-54.
4. Jenkins DJ, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Rao AV, Thompson LU, et al. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr* 1994;59(Suppl):706S-9S.
5. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997;20:545-50.
6. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277:472-7.
7. Sluijs I, van der Schouw YT, van der ADL, Spijkerman AM, Hu FB, Grobbee DE, et al. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:905-11.
8. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87:627-37.
9. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. CD006296.
10. Bulló M, Casas R, Portillo MP, Basora J, Estruch R, García-Arellano A, et al. Dietary glycemic index/load and peripheral adipokines and inflammatory markers in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Dec 30. [Epub ahead of print].
11. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Filion J, Rocco M, et al. A low-glycemic index diet combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1359-68.
12. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Riccardi M, Rocco M, et al. Randomized trial on the effects of a 7-d low glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1222-9.
13. Spence M, McKinley MC, Hunter SJ. Diet, insulin resistance and diabetes: the right (pro)portions. *Proc Nutr Soc* 2010;69:61-9.
14. Vessby B, Gustafsson IB, Tengblad S, Boberg M, Andersson A. Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:183-95.
15. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328:238-44.
16. Risérus U, Willett WC, Hu FB. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res* 2009;48:44-51.
17. 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.
18. Slavin JL, Martini MC, Jacobs Jr DR, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr* 1999;70:459S-63S.
19. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439-42.
20. Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. CD006061.
21. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and Magnesium Intake and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:956-65.
22. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Med* 2007;4:e261.
23. Cummings DE, Overhuin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13-23.
24. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olenzki BC, Jackson E, Stanek 3rd EJ, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-6.
25. Sievenpiper JL, Kendall CWC, Esfahani A, Wong JMW, Carleton AJ, Jiang HY, et al. Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1479-95.
26. Snowdon DA, Phillips RL. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Public Health* 1985;75:507-12.
27. Aune D, Ursin G, Veierød MB. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2009;52:2277-87.
28. 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 metaanalysis. *Circulation* 2010;121:2271-83.
29. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1088-96.
30. de la Monte SM, Tong M, Lawton M, Longato L. Nitrosamine exposure exacerbates high fat diet-mediated type 2 diabetes

- mellitus, non-alcoholic steatohepatitis, and neurodegeneration with cognitive impairment. *Mol Neurodegener* 2009;4:54.
31. Tong M, Longato L, de la Monte SM. Early limited nitrosamine exposures exacerbate high fat diet-mediated type 2 diabetes and neurodegeneration. *BMC Endocr Disord* 2010;10:4.
 32. Pomerleau J, Lock K, McKee M. The burden of cardiovascular disease and cancer attributable to low fruit and vegetable intake in the European Union: differences between old and new member states. *Public Health Nutr* 2006;9:575-83.
 33. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4229. doi: 10.1136/bmj.c4229.
 34. Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, Fehily AM, Pickering JE, Gallacher J. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr* 2008;27:723S-34S.
 35. Tremblay A, Gilbert JA. Milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl 1:91S-102S.
 36. Jing Y, Han G, Hu Y, Bi Y, Li L, Zhu D. Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *J Gen Intern Med* 2009;24:557-62.
 37. 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;33:2477-83.
 38. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008;31:2281-3.
 39. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-32.
 40. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr* 2008;138:1746S-51S.
 41. García-Lorda P, Megias Rangil I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S8-11.
 42. Morgan WA, Clayshulte BJ. Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc* 2000;100:312-8.
 43. Mattes RD, Kris-Etherton PM, Foster GD. Impact of peanuts and tree nuts on body weight and health weight loss in adults. *J Nutr* 2008;138:1741Se5S.
 44. Mattes RD, Dreher ML. Nuts and healthy body weight maintenance mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:137e41.
 45. Mattes RD, Dreher ML. Nuts and healthy body weight maintenance mechanisms. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:137e41.
 46. Casas-Agustench P, López-Urriarte P, Bulló M, Ros E, Gómez-Flores A, Salas-Salvadó J. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 2009;28:39-45.
 47. Salas-Salvadó J, Bulló M, Pérez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl 2):S46-51; Erratum in: *Br J Nutr* 2008;99:447-8.
 48. Casas-Agustench P, Bulló M, Ros E, Basora J, Salas-Salvadó J. Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:518-25.
 49. Rajaram S, Sabaté J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr* 2006;96:S79-86. Erratum in: *Br J Nutr* 2008;99:447-8.
 50. Ros E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1649S-56S.
 51. Casas-Agustench P, López-Urriarte 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;21:126-35.
 52. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Dietary fat and incidence of type 2 diabetes in older Iowa women. *Diabetes Care* 2001;24:1528-35.
 53. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421-8.
 54. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1716-31.
 55. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al; PREDIMED Study Investigators. Effect of Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 2008;168:2449-58.
 56. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
 57. James WP, Duthie GG, Wahle KW. The Mediterranean diet: protective or simply non-toxic? *Eur J Clin Nutr* 1989;43(Suppl 2):31-41.
 58. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.
 59. Ciceralo S, Lucas L, Keast R. Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. *Int J Mol Sci* 2010;11:458-79.
 60. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.

61. Puertollano MA, Puertollano E, Álvarez de Cienfuegos G, de Pablo Martínez MA. Aceite de oliva, sistema inmune e infección. *Nutr Hosp* 2010;25:1-8.
62. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, Romero-Mamani ES, Valderas-Martínez P, Arranz S, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2012;65:577-83.
63. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008;88:638-44.
64. Soriquer F, Esteva I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana MS, Dobarganes MC, García-Almeida JM, et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). *Eur J Endocrinol* 2004;150:33-9.
65. Rojo-Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, García-Almeida JM, Tinahones F, Cardona F, et al. Dietary fatty acids and insulin secretion: a population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:1195-200.
66. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007;26:434-44.
67. Mari-Sanchís A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Basterra Gortariz FJ, Serrano-Martínez M, et al. Consumo de aceite de oliva e incidencia de diabetes mellitus en la cohorte española Seguimiento Universidad de Navarra (SUN). *Nutr Hosp* 2011;26:137-43.
68. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
69. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
70. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
71. Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
72. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
73. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;24;37:1783-9.
74. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
75. Walker KZ, O'Dea K, Gomez M, Girgis S, Colagiuri R. Diet and exercise in the prevention of diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2010;23:344-52.
76. Greaves CJ, Sheppard KE, Abraham C, Hardeman W, Roden M, Evans PH, et al.; The IMAGE Study Group. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public Health* 2011;11:119.
77. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
78. Liberopoulos EN, Tsouli S, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Preventing type 2 diabetes in high risk patients: an overview of lifestyle and pharmacological measures. *Curr Drug Targets* 2006;7:211-28.
79. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-6S.
80. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.
81. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, Silletta MG, Tavazzi L, Tognoni G, et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007;370:667-75.
82. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Lentzas Y, Stefanadis C. Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: findings from the ATTICA study. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:691-8.
83. InterAct Consortium. Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project. *Diabetes Care* 2011;34:1913-8.
84. Rojo-Martínez G, Valdés-Hernández S, Corpas MS, Rubio-Martín E, Chicano A, Leña M, et al. Proyecto Egabro-Pizarra. Un estudio de prevención primaria de diabetes con dieta mediterránea y ejercicio físico. Comunicación al XXIII congreso de la Sociedad Española de Diabetes. Vigo 2012. *Av Diabetol* 2012;28:13.

85. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al.; The DE-PLAN-CAT Research Group. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
86. Esposito K, Maiorino MI, Di Palo C, Giugliano D; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2009;26:900-7.
87. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306-14.
88. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008;9:582-93.
89. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Toussoulis D, et al. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA Study. *J Am Coll Nutr* 2007;26:32-8.
90. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JE, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:328-35.
91. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults. The ATTICA study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152-8.
92. Fitó M, Guzens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al.; PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet in lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203.
93. Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension. The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) study. *Am J Epidemiol* 2009;169:339-46.
94. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
95. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.