



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

MÁSTER EN METABOLISMO Y NUTRICIÓN

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER:

**Efectos de la Dieta Mediterránea sobre el perfil glucémico y
lipídico en adultos españoles. Estudio de Casos y
Controles**

CINTHIA SARAHI ARADILLAS GUZMÁN

Tutores Académicos

Dr. Josep Ribalta Vives

Dra. Montserrat Guardiola Guionnet

Reus, Tarragona España

10 junio 2024

Título del Trabajo: Efectos de la Dieta Mediterránea sobre el perfil glucémico y lipídico en adultos españoles. Estudio de Casos y Controles

Autor: Cinthia Sarahi Aradillas Guzmán

Tutores Académicos: Josep Ribalta Vives

Montserrat Guardiola Guionnet

Máster: Metabolismo y Nutrición.

Centro: Unidad de Investigación de Lípidos y Arteriosclerosis. Departamento de Medicina y Cirugía. Universidad Rovira i Virgili.

Resumen

Antecedentes: La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad altamente prevalente con gran repercusión en la salud cardiovascular. Las modificaciones en el estilo de vida y en el patrón dietético son factores claves para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Hipótesis: Una mayor adherencia a la dieta mediterránea (DMet) mejora el perfil glucémico y lipídico, disminuyendo el riesgo cardiovascular (RCV).

Objetivo: Evaluar la asociación entre la adherencia a la DMet, el perfil glucémico y lipídico en una cohorte representativa de la población española.

Diseño: Estudio de casos y controles anidado de una cohorte poblacional de adultos españoles. Se evaluaron en 1540 participantes normo glucémicos aspectos clínicos, antropométricos, bioquímicos y nutricionales al inicio y a los 8 años de seguimiento. Se evaluó el perfil lipoproteico por espectroscopía por resonancia magnética nuclear. Se seleccionaron como casos aquellos sujetos con un perfil glucémico alterado en el seguimiento (glucosa plasmática >110mg/dL) y se emparejaron con aquellos que mantuvieron un perfil glucémico normal, en una proporción 1:1, dando un total de 213 casos y controles. La asociación entre la adherencia a la DMet y el riesgo de tener un perfil glucémico alterado se analizó mediante modelos de regresión logística.

Resultados: Los sujetos con un perfil glucémico anormal presentaron mayor circunferencia de cintura, niveles más elevados de triglicéridos y menores concentraciones de HDL-C. Tener una adherencia subóptima a la DMet al inicio del estudio (puntuación <9) incrementó casi tres veces la probabilidad de tener un perfil glucémico alterado en el seguimiento (OR 2.7 [1.8, 4.1]). Dicha probabilidad fue mayor en mujeres que en hombres (3.1 [1.6, 5.9] vs 2.4 [1.3, 4.3]). Por el contrario, aquellos con una adherencia óptima a la DMet se caracterizaron por un mejor perfil lipoproteico (disminución en partículas de VLDL e incrementos de HDL), con respecto a los sujetos con adherencia subóptima. Al estratificar por sexo, no surgieron diferencias en la distribución del perfil metabólico.

Conclusión: Una adherencia óptima a la DMet mejora el perfil glucémico y lipídico disminuyendo el riesgo cardiovascular. Entre los posibles mecanismos implicados con dicha mejora se encuentran la gran variedad de componentes bioactivos presentes en la DMet.

Palabras clave: Dieta Mediterránea, diabetes mellitus tipo 2, lipoproteínas.

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a highly prevalent disease with great impact on cardiovascular health. Lifestyle and dietary pattern modifications are key factors in the prevention of diabetes mellitus type 2 (T2DM).

Hypothesis: Greater adherence to the Mediterranean diet (MetD) improves the glycemic and lipid profile, decreasing cardiovascular risk.

Objective: To evaluate the association between adherence to the MetD, glycemic and lipid profile in a representative cohort of the Spanish population.

Design: Nested case-control study of a population-based cohort of Spanish adults. Clinical, anthropometric, biochemical, and nutritional aspects were evaluated in 1540 normoglycemic participants at baseline and at 8 years of follow-up. The lipoprotein profile was evaluated by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Those subjects with an altered glycemic profile at follow-up (plasma glucose >110mg/dL) were selected as cases and matched with those who maintained a normal glycemic profile, in a 1:1 ratio giving a total of 213 cases and controls. The association between adherence to MetD and the risk of having an altered glycemic profile was analyzed using logistic regression models.

Results: Subjects with an abnormal glycemic profile had higher waist circumference, higher triglyceride levels and lower HDL-C concentrations. Having suboptimal adherence to MetD at baseline (score <9) increased the probability of having an altered glycemic profile at follow-up almost threefold (OR 2.7 [1.8, 4.1]). Such probability was higher in women than in men (3.1 [1.6, 5.9] vs. 2.4 [1.3, 4.3]). On the other hand, those with optimal adherence to the MetD were characterized by a better lipoprotein profile (decrease in VLDL and increases in HDL particles), with respect to subjects with suboptimal adherence. When stratified by sex, no differences emerged in the distribution of the metabolomic profile.

Conclusion: Optimal adherence to MetD improves the glycemic and lipid profile and decreases cardiovascular risk. Among the possible mechanisms involved in this improvement are the wide variety of bioactive components present in the MetD.

Keywords: Mediterranean diet, diabetes mellitus type 2, lipoproteins.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Unitat de Recerca de Lípidos i Arteriosclerosi
Department de Medicina i Cirurgia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut
Carrer Sant Llorenç, 21 43201 – Reus (977 759 348)

Josep Ribalta Vives y Montserrat Guardiola Guionnet, ambos “Professorat Agregat” en el Departamento de Medicina y Cirugía de la Universitat Rovira I Virgili, miembros de la Unitat de Recerca de Lípidos i Arteriosclerosi

CERTIFICAN

Que la tesis titulada, “Efectos de la Dieta Mediterránea sobre el perfil glucémico y lipídico en adultos españoles. Estudio de Casos y Controles” por Cinthia Sarahí Aradillas Guzmán, fue llevada a cabo bajo su supervisión en el Departamento de Medicina y Cirugía de la Universitat Rovira I Virgili, y cumple con todos los requerimientos para la obtención del título de Máster.

Reus, 10 junio de 2024



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Josep Ribalta Vives
(TCAT)
2024.06.10 11:30:34
+02'00'

Dr. Josep Ribalta Vives



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Montserrat
Guardiola Guionnet
(TCAT)
2024.06.10 11:26:28
+02'00'

Dra. Montserrat Guardiola Guionnet

Cinthia Sarahi Aradilla Guzmán
S
Firmado digitalmente por
Cinthia Sarahi
Aradillas Guzmán
Fecha: 2024.06.10
12:01:54 +02'00'

Cinthia Sarahi Aradillas Guzmán

Índice

1	<i>Introducción</i>	1
1.1	Diabetes Mellitus	1
1.2	Prevalencia de Diabetes Mellitus.....	2
1.3	Dislipidemia	3
1.4	Espectroscopía por resonancia magnética nuclear.....	3
1.5	Dieta Mediterránea	4
1.6	Composición de la Dieta Mediterránea	5
1.7	Evaluación del consumo de la Dieta Mediterránea	5
1.8	Hipótesis.....	5
2	<i>Objetivo</i>	5
3	<i>Materiales y métodos</i>	6
3.1	Diseño del estudio	6
3.2	Selección de participantes	6
3.3	Recolección de datos.....	7
3.4	Análisis lipídico por resonancia magnética nuclear	8
3.5	Cuestionario de adherencia.....	8
3.6	Análisis estadístico	8
4	<i>Resultados</i>	9
5	<i>Discusión</i>	12
6	<i>Conclusión</i>	20
7	<i>Referencias bibliográficas</i>	20
8	<i>Anexos</i>	25

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AOVE, Aceite de oliva virgen extra

DA, Dislipidemia aterogénica

DE, Desviación estándar

DM, Diabetes mellitus

DM1, Diabetes mellitus tipo 1

DM2, Diabetes mellitus tipo 2

DMet, Dieta mediterránea

ECV, Enfermedad cardiovascular

FID, Federación Internacional de Diabetes

HDL, Lipoproteína de alta densidad

IDL, Lipoproteína de densidad intermedia

IMC, Índice de masa corporal

LDL, Lipoproteína de baja densidad

OMS, Organización Mundial de la Salud

PA, presión arterial

PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa

RCV, Riesgo cardiovascular

TG, triglicéridos

VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad

1 Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por una hiperglucemia crónica, resultado de una insuficiencia en la secreción, acción o ambas, de insulina. Dicho estado hiperglucémico es causante de daño, disfunción o falla en distintos órganos y tejidos microvasculares (retinopatía, neuropatía, nefropatía) y macrovasculares (enfermedad cardiovascular, arteriopatía periférica), afectando la salud y la calidad de vida de los pacientes (1).

En los últimos años, gracias al envejecimiento poblacional, la creciente urbanización, el consumo de alimentos ricos en productos ultra procesados y el sedentarismo; la prevalencia de la DM en población adulta va en aumento (2). Se estima que para el año 2045, se incremente un 46% las cifras actuales, lo que representa un problema actual prioritario de salud pública (3).

Múltiples estudios observacionales y de intervención, han demostrado que las modificaciones en los estilos de vida y las mejoras de los patrones dietéticos, son factores clave para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y, por consiguiente, una disminución en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (4,5).

Por otro lado, evidencia científica demuestra que existe una asociación inversa entre la adherencia a dieta mediterránea (DMet) y riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) y DM2. Algunas de las razones que explican dichos efectos sería la disminución de los procesos inflamatorios, la mejora del perfil lipídico, la sensibilidad de la insulina y de la función endotelial. Dichos efectos estarían mediados por distintos compuestos bioactivos presentes en la DMet (6).

1.1 Diabetes Mellitus

La DM es un grupo de enfermedades crónicas caracterizadas por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) causado por una insuficiencia en la cantidad, acción, o ambas de la insulina (1).

La DM2 es la más común, representando el 90% de todas las diabetes en el mundo según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) (3). En dicha condición, las células del cuerpo tienen una incapacidad inicial a responder a niveles fisiológicos de insulina (resistencia a la insulina), lo que conllevará un aumento en la producción de esta. Con el tiempo, las células beta pancreáticas no podrían satisfacer dichas demandas, perpetuando un estado hiperglucémico e inflamatorio, provocando daño en múltiples órganos y tejidos (1,7), incrementando el riesgo y la mortalidad por ECV, principalmente en mujeres (8,9).

Aunque las causas exactas se desconocen, se sabe que se relacionan con ciertos factores como son los antecedentes familiares, el sobrepeso, la obesidad, la edad, el origen étnico y un estilo de vida desfavorable (3). Por lo tanto, promover cambios en el estilo de vida, el cual incluya una dieta saludable, una actividad física regular, dejar de fumar y mantener un peso corporal dentro de los rangos de normalidad, son la piedra angular de la prevención, control y remisión de la DM2, así como de las complicaciones asociadas (10).

1.2 Prevalencia de Diabetes Mellitus

Según el Atlas de la Diabetes de la FID del año 2021, 536.6 millones de personas en el mundo vivían con DM, lo que representaba una prevalencia mundial del 10.5%, siendo en adultos ligeramente menor en mujeres que en hombres (10.2% frente al 10.8%). España era el segundo país europeo con mayor prevalencia (10.3%), por debajo únicamente de Turquía. Europa en su conjunto, reportaba una prevalencia combinada del 9% y tenía el segundo coste medio más alto por persona al año, cercano a los 3000 dólares americanos (3,11).

Al igual, se reportó que poco menos de la mitad de las personas con DM desconocían previamente su estado e informaron 6.7 millones de muertes por complicaciones directas asociadas a la DM. Estimaron que para el año 2045, el número de personas con DM aumentaría a poco más de 783 millones, lo que representaría una prevalencia mundial del 12.2% y del 13% para la Unión Europea (3).

1.3 Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración cuantitativa, cualitativa o ambas de las lipoproteínas plasmáticas. Las alteraciones en las lipoproteínas están relacionadas con el desarrollo de ECV. En las personas con DM2, se ha evidenciado una elevación de triglicéridos, un aumento de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), una eliminación deficiente de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (pequeñas y densas) y bajas concentraciones del colesterol de alta densidad (HDL).

Esto condiciona un fenómeno de dislipidemia aterogénica (DA), la cual se caracteriza por el desequilibrio entre lipoproteínas anti-aterogénicas, antioxidantes y antiinflamatorias que contienen apo-A1 y lipoproteínas aterogénicas que contienen apo-B (ricas en triglicéridos). Dicha entidad es altamente prevalente en la DM2 (40%) e incrementa los riesgos de ECV, la cual representa la principal causa de mortalidad en dicha población (12–14).

De forma breve, la pared arterial intacta puede ser atravesada libremente por las partículas LDL y otras lipoproteínas asociadas a la apo-B (IDL, VLDL) cuyo diámetro sea inferior a 70 nm, siendo susceptibles de quedar retenidas en la zona subendotelial, depositando el colesterol que transportan en la capa íntima vascular. Esto constituye el evento primario del proceso aterogénico, lo cual desencadena una serie de modificaciones y respuestas locales aumentando el reclutamiento de monocitos (que formarán las células espumosas), la reacción inflamatoria y su mayor susceptibilidad al proceso oxidativo. En su conjunto resulta en una aterosclerosis acelerada (12,15–17).

1.4 Espectroscopía por resonancia magnética nuclear

En los últimos años han surgido nuevas técnicas en el análisis de suero sanguíneo que permiten comprender mejor el perfil lipoproteico, una de ellas sería la espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN). La prueba Liposcale® consiste en el análisis de la atenuación de las señales de los picos lipídicos al someterse a un gradiente de campo magnético conocido. Bajo la influencia de los pulsos de radiofrecuencia, las lipoproteínas resuenan a frecuencias ligeramente diferentes según el tamaño de las partículas que transportan, generando un espectro

de estas frecuencias (18). Por tanto, dicha herramienta determina las características propias de las lipoproteínas como el tamaño, la cantidad y la composición (colesterol y TG). Todo esto con la finalidad de realizar una adecuada clasificación y determinar el potencial aterogénico y el riesgo cardiovascular (RCV) (12,15,19,20).

Se ha observado en grupos de pacientes de alto riesgo, que distintas intervenciones terapéuticas en el estilo de vida y nutricionales, modulan el fenotipo de las lipoproteínas (21,22) y reducen potencialmente las tasas de resultados adversos de las ECV (16).

1.5 Dieta Mediterránea

Considerada patrimonio cultural inmaterial de la humanidad por la UNESCO por su ámbito cultural, histórico, social, territorial y ambiental (23). Los orígenes de la DMet se basan en la antigua tradición romana, que tiene como característica el consumo preferente de pan, vino, aceite, verduras, olivas, pescado y marisco; sobre el consumo de carne roja (24).

Los beneficios para la salud atribuidos a la DMet fueron descritos por primera vez por el investigador Ancel Keys en el “Estudio de los siete países” en el cual, relacionó la nutrición y el estilo de vida, con las ECV en diferentes poblaciones. Observó que aquellos que adoptaban una dieta basada en la DMet presentaban un mejor perfil lipídico y una menor tasa de enfermedad coronaria (24).

La DMet tradicional está caracterizada por el consumo de productos locales y de temporada. Presentan mayores ingestas de ácidos grasos insaturados, en su mayoría monoinsaturados (MUFAs), provenientes de frutos secos, semillas y aceite de oliva; un alto consumo de carbohidratos complejos, proveniente de fuentes no refinadas como vegetales, cereales y leguminosas, las cuales tienen un alto aporte en fibra dietética. Al igual, reportan un consumo de proteínas de alto valor biológico como pescado graso, pollo y conejo; fruta fresca como postre, moderado consumo de vino con comidas y un bajo consumo de alimentos refinados, lácteos, carne roja y bebidas azucaradas (4,6,25)

1.6 Composición de la Dieta Mediterránea

En términos de macronutrientes, la DMet reporta una ingesta promedio de 2200kcal/día. En general, un 43% de la energía proviene de carbohidratos (350g/día de cereales y legumbres, con 30gr/día de fibra); 15% de proteínas (90gr/día) y 37% de los lípidos (90 gr/día; 19% MUFAs, 5% ácidos grasos poliinsaturados [PUFAs] y 9% de grasas saturadas). Sin embargo, existe una gran variabilidad en las cantidades de los alimentos que constituyen la DMet. Estudios demuestran que la ingesta de verduras puede oscilar entre 210 a 680 g/día (promedio de 375gr/día), el de legumbres entre 5.5 a 60.5 g/día (35g/día) o el aceite de oliva entre 16 y 80 ml/día (promedio 48ml/día) (26).

1.7 Evaluación del consumo de la Dieta Mediterránea

Existen diferentes métodos validados para evaluar el patrón de consumo de alimentos en la DMet y su adherencia, siendo los cuestionarios breves de aplicación corta como el Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)(27), una herramienta valiosa por su fácil aplicabilidad y por tener adecuada correlación a los tradicionales cuestionarios de consumo de alimentos de varios ítems. Se establece un puntaje de cumplimiento en relación con la mayor ingesta de alimentos que promueven la salud y una menor ingesta de aquellos que la dañan.

1.8 Hipótesis

Una mayor adherencia a la DMet mejora los niveles de glucosa y el perfil lipídico, disminuyendo el riesgo cardiovascular.

2 Objetivo

Evaluar la asociación entre la adherencia a la DMet, el perfil glucémico y lipídico en una cohorte representativa de población española.

3 Materiales y métodos

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles anidado de una cohorte poblacional española extraída del estudio Di@bet.es (28). Brevemente, el estudio Di@bet.es es una cohorte prospectiva de base poblacional que se diseñó para conocer las prevalencias e incidencias de DM y enfermedades metabólicas relacionadas, así como estudiar los factores de riesgo implicados. Se realizó una encuesta nacional entre los años 2009 y 2010 junto con la recolección de muestras iniciales y una re-evaluación de la cohorte a los 8 años (29).

Para la selección aleatoria de los posibles participantes, se realizó un muestreo por conglomerados. Del total de adultos elegibles, el 55.8% participó en el estudio, sin embargo, un 9.9% de los participantes fueron excluidos por protocolo (pacientes institucionalizados, con enfermedades graves, embarazo o parto recientes), dando una muestra final de 5072 individuos mayores de 18 años (41.6% hombres y 58.4% mujeres). El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de Málaga y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

3.2 Selección de participantes

Se seleccionaron aquellos sujetos que presentaron un perfil glucémico normal al inicio del estudio (glucosa sérica basal $<110\text{mg/dl}$), con información disponible durante el seguimiento ($n=1540$). El 81.3% ($n=1252$) mantuvieron un perfil glucémico normal después del seguimiento. Un 14% ($n=215$) presentó una glucosa en ayuno alterada (glucosa sérica $>110\text{mg/dL}$ y $<126\text{mg/dL}$), una intolerancia a la glucosa (glucosa posprandial $>140\text{mg/dL}$ y $<200\text{mg/dL}$) o una combinación de ellas. Solo el 4.7% ($n=73$) desarrolló DM (glucosa sérica en ayunas $>126\text{mg/dL}$ o glucosa posprandial $>200\text{mg/dL}$). Se seleccionaron como casos todos los sujetos que desarrollaron un perfil glucémico alterado en el seguimiento. Se construyó un conjunto de controles emparejados por edad (± 5), sexo e índice de masa corporal (IMC) (± 3) (proporción 1:1). Se emparejaron con éxito un total de 213 casos y controles.

3.3 Recolección de datos

Se invitó a los participantes a una visita de examinación en su centro de salud correspondiente. Se recopiló información mediante un cuestionario estructurado administrado por un entrevistador, seguido de un examen físico. Se registraron datos como la edad, sexo, nivel educativo, tabaquismo, nivel de actividad física diaria, deportes en el tiempo libre y antecedentes familiares de DM (primer y/o segundo grado).

Mediciones de peso, talla, circunferencia de cintura y cadera se obtuvieron utilizando métodos estándar y se calculó el IMC. La presión arterial (PA) se midió mediante un baumanómetro (Hem-703 C, Omron, Barcelona, España) después de varios minutos en posición sentada. Se utilizó la media de dos mediciones tomadas con 1 a 2 minutos de diferencia. Se consideró como hipertensión si los participantes ingerían medicación antihipertensiva y/o tenían PA sistólica ≥ 140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg. Se consideró PA bien controlada si las cifras eran $\leq 140/90$ mmHg (población general) o $< 130/80$ mmHg (pacientes con diabetes, nefropatía o enfermedad cardiovascular conocida).

Posterior a la entrevista y a la exploración física, se obtuvo una muestra de sangre venosa y capilar en ayunas. A los sujetos con una glucosa capilar inferior a 140 mg/dL (7.8 mmol/l) y que no recibían tratamiento para DM se les realizó una PTOG estándar. Las muestras se centrifugaron inmediatamente y el suero se congeló hasta su análisis. La glucosa sérica, triglicéridos y el colesterol se midieron enzimáticamente y el colesterol HDL mediante método directo. El colesterol LDL se estimó mediante la fórmula de Friedewald. Los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) de 1999 (30), fueron los usados para el diagnóstico y clasificación de la DM. En el caso del síndrome metabólico se utilizaron los criterios propuestos en el ATP III (31).

3.4 Análisis lipídico por resonancia magnética nuclear

El perfil avanzado de lipoproteínas de las muestras de plasma se realizó mediante espectroscopia bidimensional de $^1\text{H-NMR}$ ordenada por difusión (2D DOSY) Liposcale®. Se evaluaron nueve subclases de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) según su tamaño (grandes, medianas y pequeñas), su número y la concentración de lípidos (triglicéridos y colesterol).

3.5 Cuestionario de adherencia

Se aplicó el cuestionario PREDIMED modificado de 14 ítems (**Ver Tabla Suplementaria 1**), el cual es un cuestionario de ingesta dietaria corto, previamente validado en la población (32), para evaluar la adherencia a la DMet. Se da un punto por cada elemento del cuestionario.

3.6 Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de chi-cuadrado o test de Fisher. Se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para evaluar la distribución de variables continuas. Las variables con distribución normal se muestran como media y desviación estándar (DE) y se compararon mediante la prueba T-student. Las variables con distribución no normal se muestran como mediana, percentiles 25-75 y se compararon mediante pruebas de rango con signo de Wilcoxon.

La asociación entre la adherencia a la DMet y el riesgo de tener un perfil glucémico alterado se analizó mediante modelos de regresión logística (odds ratio [OR] e intervalos de confianza del 95% [IC 95%]). Se comparó la distribución de todas las variables de lipoproteínas derivadas de RMN entre sujetos que tenían o no una adherencia óptima a la DMet. La significancia estadística se fijó $p < 0.05$ para cada análisis realizado. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SAS (Statistical Analysis System) versión 9.4 (SAS. Institute, Inc. Carolina del Norte).

4 Resultados

Las características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los individuos incluidos en el estudio se resumen en la **Tabla 1**. Los sujetos con y sin perfil glucémico alterado en el seguimiento fueron emparejados exitosamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la edad, el IMC o sexo entre los grupos.

Tabla 1. Características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los individuos agrupados por la presencia (casos) o ausencia (controles) de un perfil glucémico alterado en el seguimiento.

Características basales	Controles (n=213)	Casos (n=213)	p-valor
Edad ¹ , años	54.5 (13.0)	55.2 (13.6)	0.58
Sexo femenino, %	49.3 (42.7, 56.0)	49.3 (42.7, 56.0)	1.00
IMC ¹ , kg/m ²	28.2 (3.9)	28.9 (4.0)	0.07
Peso ¹ , kg	76.3 (12.4)	77.1 (13.6)	0.49
Circunferencia de cintura ¹ , cm	94.8 (11.3)	97.5 (10.4)	0.01
Circunferencia de cadera ¹ , cm	105.0 (7.9)	105.7 (8.2)	0.36
Uso de hipolipemiantes, %	18.3 (13.7, 24.0)	17.8 (13.3, 23.5)	0.90
Creatinina ¹ , mg/dL	0.8 (0.2)	0.8 (0.1)	0.20
Insulina basal ¹ , mU/ml	8.0 (3.9)	9.3 (4.6)	<0.01
Glucosa basal ¹ , mg/dl	91.3 (9)	95.3 (9.5)	<0.001
Glucosa post PTOG (2h) ¹ , mg/dL	95.6 (23.5)	104.4 (20.2)	<0.001
Índice HOMA	1.8 (0.9)	2.2 (1.2)	<0.001
Síndrome Metabólico, %	28.2 (22.6, 34.6)	46.0 (39.4, 52.7)	<0.001
Obesidad abdominal, %	34.3 (28.2, 40.9)	43.2 (36.7, 49.9)	0.06
HTA (PA ≥ 140/90mmHg), %	42.3 (35.8, 49.0)	54.4 (48.7, 61.9)	0.01
Act. física MET ² ·min/semana	1546.5 [405, 3588]	1039.5 [346.5, 3360]	0.22
Tabaquismo, %			
Anterior	26.8 (21.3, 33.1)	24.9 (19.6, 31.1)	0.76
Actual	20.7 (15.8, 26.6)	23.5 (18.3, 29.6)	
Colesterol total ¹ , mg/dL	208.7 (36.7)	206.5 (40.3)	0.57
HDL-C ¹ , mg/dL	53.6 (12.8)	51.1 (12.2)	0.04
LDL-C ¹ , mg/dL	114.1 (27.5)	112.2 (29.1)	0.48
TG ² , mg/dL	108.5 [79.7, 144.4]	117.8 [86.8, 157.7]	0.01

Los datos son presentados como % (IC 95%) para las variables categóricas, ¹medias (DE) o ²medianas [P25-P75] para variables continuas según normalidad. Análisis estadístico de chi-cuadrada para variables categóricas, prueba de T student o pruebas de rango con signo de Wilcoxon para las variables continuas. IMC, índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; PA, presión arterial; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa; HOMA, evaluación de modelo de homeostasis.

Los individuos que presentaron una alteración en el perfil glucémico en el seguimiento presentaron un incremento de 3 cm de media en la circunferencia de cintura, 12% mayor prevalencia de hipertensión arterial y casi un 20% más de síndrome metabólico que aquellos con un perfil glucémico normal. Al igual, a nivel bioquímico, presentaron 10% más de triglicéridos, mayores niveles de glucosa basal e insulina (95.3mg/dL y 9.3mU/ml vs 91.3mg/dL y 8.0mU/ml, respectivamente), con un incremento de media de 0.4 decimales en el índice HOMA y una disminución de 2.5mg/dl de HDL-C.

En la **Tabla 2**, se observan las puntuaciones de adherencia y el patrón de alimentos consumidos de los participantes en función de la presencia o no, de un perfil glucémico alterado en el seguimiento.

Tabla 2. Puntuación de adherencia y patrón de consumo en función de la presencia o ausencia de un perfil glucémico alterado en el seguimiento.

	Controles (n=213)	Casos (n=213)	<i>p</i> -valor
Puntuación de adherencia, basal ¹	9.1 (1.5)	8.0 (1.7)	<0.001
seguimiento ¹	10.8 (1.3)	8.7 (1.8)	<0.001
Optima adherencia (≥9 puntos), %	67.6. (61.1, 73.5)	40.8 (34.5, 47.6)	<0.001
Consumo:			
Aceite de oliva			
Vegetales (≥2 veces al día), %	39.0 (32.7, 45.7)	22.1 (17.0, 28.1)	<0.01
Fruta (≥3 veces al día), %	28.6 (23.0, 35.0)	22.1 (17.0, 28.1)	0.12
Carne (< 1 vez al día), %	89.2 (84.3, 92.7)	81.7 (76.0, 86.3)	0.03
Salchicha (< 1 vez al día), %	88.3 (83.2, 91.9)	82.2 (76.5, 86.7)	0.08
Mantequilla o crema (< 1 vez al día), %	90.6 (85.9, 93.8)	87.3 (82.2, 91.1)	0.28
Bebidas carbonatadas (< 1 vez al día), %	94.4 (90.4, 96.7)	90.1 (85.4, 93.5)	0.10
Vino (≥3 veces por semana), %	38.0 (31.8, 44.7)	29.6 (23.9, 36.0)	0.07
Legumbres (≥3 veces por semana), %	6.1 (3.6, 10.2)	6.1 (3.6, 10.2)	1
Pescado (≥3 veces por semana), %	29.6 (23.9, 36.0)	13.6 (9.6, 18.9)	<0.001
Repostería industrializada (< 3 veces por semana), %	67.6 (61.1, 73.5)	65.7 (59.1, 71.8)	0.68
Frutos secos (≥3 vez por semana), %	62.4 (55.8, 68.7)	46.0 (39.4, 52.7)	<0.01

Los datos son presentados como % (IC95%) para las variables categóricas y ¹medias (DE) para variables continuas con distribución normal. Análisis estadístico de chi-cuadrada para variables categóricas y prueba de T student para variables continuas.

Los sujetos que tenían un perfil normo glucémico durante el seguimiento, presentaron una mayor puntuación de adherencia al inicio (9.1 vs 8.0 puntos) y en el seguimiento del estudio (10.8 vs 8.7 puntos), en comparación con aquellos que presentaban un perfil alterado. Al igual, en cuanto al ingesta de alimentos, reportaban un 16% de mayor prevalencia de consumo de frutos secos, pescado y vegetales y un 7.5% menor consumo de carne, en comparación con el grupo con perfil de glucosa alterado.

Los resultados de los modelos de regresión logística se presentan en la **Tabla 3**. El tener una adherencia subóptima a la DMet (puntaje < 9) incrementa 2.7 veces el riesgo de desarrollar un perfil glucémico alterado en el seguimiento. Al estratificarlo por sexo, se observó que el riesgo (OR[IC95%]) era mayor en mujeres (OR 3.12 [1.65, 5.93]) que en hombres (OR 2.39 [1.33, 4.28]).

Tabla 3. Probabilidades de tener un perfil glucémico alterado en el seguimiento como consecuencia de una adherencia subóptima a la DMet estratificada por sexo.

	Odds Ratio (IC 95%)		
	Todos	Hombre	Mujeres
Puntuación <9 vs ≥9	2.70 (1.77, 4.12)	2.39 (1.33, 4.28)	3.12 (1.65, 5.93)
Incremento en circunferencia de cintura	1.00 (0.97, 1.02)	1.00 (0.96, 1.03)	1.00 (0.97, 1.03)
HTA ≥140/90 (si/no)	1.40 (0.90, 2.19)	1.31 (0.71, 2.42)	1.71 (0.86, 3.39)
Incremento en HDL-C	0.99 (0.97, 1.01)	0.97 (0.94, 1.01)	0.99 (0.96, 1.02)
Incremento en TG	1.00 (1.00, 1.01)	1.00 (1.00, 1.00)	1.01 (1.00, 1.01)
Incremento en la glucosa sérica basal	1.04 (1.02, 1.07)	1.03 (1.00, 1.07)	1.06 (1.02, 1.11)
Síndrome metabólico (si/no)	1.23 (0.73, 2.06)	1.56 (0.74, 3.25)	0.74 (0.33, 1.68)

Los modelos de regresión logística se ajustaron por aquellos factores que presentaron diferencias de distribución entre casos y controles en evaluaciones previas: circunferencia de la cintura, HTA, HDL-C, TG, glucosa sérica basal y síndrome metabólico. HTA, hipertensión arterial; HDL-C, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos.

Por último, evaluamos la asociación del beneficio derivado de una adherencia óptima a la DMet en el perfil metabólico por RMN (**Tabla 4**). Los sujetos con una adherencia óptima a la DMet se caracterizaron por niveles más bajos del colesterol y triglicéridos transportados por las VLDL y una menor concentración de partículas de VLDL de todos los tamaños determinadas por RMN (total, grande, mediano y pequeño, $p < 0.05$), con respecto a los sujetos con adherencia subóptima. Al igual, la adherencia óptima se asoció con un aumento en el HDL-C y en las partículas de HDL (totales y pequeñas). Incluso la relación entre HDL-TG y HDL-C fue estadísticamente menor en los sujetos que presentaban una puntuación ≥ 9 . Al estratificar por sexo, no surgieron diferencias en la distribución del perfil metabólico de mujeres y hombres.

5 Discusión

Principales hallazgos

Se compararon características clínicas, antropométricas y bioquímicas entre participantes que tuvieron o no, un perfil glucémico alterado en el seguimiento. Los individuos con alteración glucémica presentaron mayor circunferencia de cintura, mayores concentraciones de TG y menores niveles de HDL, que aquellos con normo glucemia en el seguimiento.

La adherencia a la DMet fue un factor clave en el perfil glucémico y lipídico de los participantes. Tener una adherencia subóptima a la DMet duplicó el riesgo de presentar un perfil glucémico alterado, siendo este mayor en las mujeres. Por el contrario, una mayor adherencia a la DMet se asoció con un mejor perfil lipídico, sin diferencias entre sexos.

Comparación con estudios previos

Los hallazgos presentes en el estudio concuerdan con nuestra hipótesis y con la literatura previa. El estudio ATTICA, en el cual incluyeron poco más de 3000 participantes, describió que la adherencia a la DMet estaba relacionada con un mejor perfil glucémico (menores niveles de glucosa e insulina y menor resistencia a la insulina), tanto en individuos con normo glucemia como con diabetes (33).

Tabla 4. Concentraciones de lipoproteínas medidas por RMN agrupados por nivel de adherencia a la DMet, estratificados por sexo.

Puntuación basal	Todos		Mujeres		Hombres	
	<9	≥9	<9	≥9	<9	≥9
<i>n</i>	195	231	99	111	96	120
Colesterol (mg/dl)						
VLDL-C	16.9 [11.2, 25.0]	13.2 [9.0, 21.1]**	14.6 [9.8, 20.5]	12.2 [8.1, 19.9]*	21.2 [12.1, 27.8]	17.3 [9.9, 24.1]*
IDL-C	12.2 [9.5, 15.5]	11.7 [9.1, 15.2]	12.5 [9.6, 15.4]	11.5 [8.7, 14.9]	11.5 [9.4, 15.7]	11.8 [9.4, 15.3]
LDL-C	139.9 [124.8, 157.6]	143.8 [126.8, 162.7]	141.6 [124.9, 161.1]	145.7 [129.2, 162.8]	137.2 [124.0, 155.9]	141.6 [126.4, 161.0]
HDL-C	51.7 [46.2, 57.2]	54.2 [47.8, 62.8]**	55.4 [49.7, 63.8]	60.7 [53.6, 71.2]*	48.0 [43.3, 52.5]	50.4 [46.0, 55.4]*
Triglicéridos (mg/dl)						
VLDL-TG	60.9 [44.0, 89.2]	54.7 [39.2, 73.8]**	56.6 [42.4, 72.8]	47.2 [35.9, 67.7]*	72.0 [48.7, 103.5]	61.2 [42.6, 81.9]*
IDL-TG	12.4 [10.1, 15.4]	12.1 [9.7, 14.5]	12.6 [10.3, 15.4]	11.7 [9.7, 14.2]	11.9 [9.8, 15.7]	12.2 [9.9, 14.8]
LDL-TG	17.6 [14.3, 21.1]	17.2 [14.6, 21.8]	18.3 [14.9, 22.0]	17.2 [15.2, 21.8]	16.8 [13.7, 20.5]	17.1 [14.2, 21.6]
HDL-TG	16.2 [13.5, 19.9]	15.9 [12.8, 19.1]	17.2 [14.5, 21.1]	16.6 [13.4, 19.4]	15.3 [12.8, 18.2]	15.5 [12.4, 18.1]
HDL-TG/ HDL-C	0.3 [0.2, 0.4]	0.3 [0.2, 0.4]**	0.3 [0.2, 0.4]	0.3 [0.2, 0.3]*	0.3 [0.2, 0.4]	0.3 [0.2, 0.4]
Número de partículas (VLDL; LDL: nmol/l; HDL: μmol/l)						
VLDL-P	46.3 [32.8, 70.4]	40.0 [29.1, 56.7]**	42.8 [30.7, 54.2]	35.9 [27.2, 52.3]*	53.8 [36.1, 82.5]	46.8 [31.6, 64.9]*
L, VLDL-P	1.3 [1.0, 1.8]	1.1 [0.8, 1.5]**	1.2 [0.9, 1.5]	1.0 [0.7, 1.4]*	1.5 [1.0, 2.0]	1.2 [0.9, 1.7]*

Tabla 4. Continuación.

Puntuación basal Número de partículas (VLDL; LDL: nmol/l; HDL: μ mol/l)	Todos		Mujeres		Hombres	
	<9	\geq 9	<9	\geq 9	<9	\geq 9
M, VLDL-P	4.4 [3.2, 5.9]	3.9 [2.9, 5.3]*	4.3 [3.1, 5.4]	3.8 [2.8, 5.3]	4.6 [3.3, 6.5]	4.0 [3.0, 5.4]*
S, VLDL-P	40.7 [28.2, 63.0]	34.3 [25.1, 50.1]**	37.2 [26.7, 46.9]	30.6 [22.9, 45.7]*	47.9 [31.2, 72.6]	39.8 [27.5, 56.6]*
LDL-P	1433.6 [1273.5, 1621.9]	1447.3 [1280.8, 1656.2]	1442.9 [1269.2, 1663.0]	1454.7 [1289.0, 1646.6]	1420.9 [1276.8, 1604.8]	1441.7 [1276.7, 1671.1]
L, LDL-P	197.0 [170.0, 219.9]	196.1 [177.0, 222.5]	202.0 [182.2, 224.2]	201.8 [175.8, 224.1]	188.1 [167.0, 212.8]	194.1 [178.0, 215.1]
M, LDL-P	420.9 [342.0, 517.4]	436.9 [361.4, 533.5]	457.7 [377.8, 547.5]	469.3 [392.8, 552.1]	389.1 [303.9, 466.7]	407.7 [338.4, 508.2]
S, LDL-P	800.0 [719.9, 904.0]	798.4 [726.4, 895.1]	789.6 [707.6, 848.2]	785.6 [723.3, 877.6]	824.2 [742.9, 952.3]	815.9 [739.8, 962.0]
HDL-P	27.0 [25.0, 30.8]	28.9 [25.7, 32.2]**	29.4 [26.1, 33.0]	31.2 [28.4, 35.2]*	25.9 [24.2, 28.0]	27.3 [24.7, 29.2]*
L, HDL-P	0.3 [0.2, 0.3]	0.3 [0.2, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	0.3 [0.3, 0.3]	0.3 [0.2, 0.3]	0.3 [0.2, 0.3]
M, HDL-P	9.0 [8.1, 10.0]	9.1 [8.2, 10.1]	9.5 [8.8, 10.6]	9.8 [9.0, 10.7]	8.6 [7.7, 9.2]	8.6 [8.0, 9.2]
S, HDL-P	18.3 [15.7, 21.2]	19.5 [16.8, 22.2]**	19.3 [17.0, 22.2]	21.0 [18.6, 23.6]	17.4 [14.9, 19.5]	18.6 [16.0, 20.3]
S, VLDL-P/ VLDL-P	0.9 [0.9, 0.9]	0.9 [0.8, 0.9]	0.9 [0.8, 0.9]	0.9 [0.8, 0.9]	0.9 [0.9, 0.9]	0.9 [0.9, 0.9]
S, LDL-P/ LDL-P	0.6 [0.5, 0.6]	0.6 [0.5, 0.6]	0.5 [0.5, 0.6]	0.5 [0.5, 0.6]	0.6 [0.5, 0.6]	0.6 [0.5, 0.6]

Tabla 4. Continuación.

Puntuación basal	Todos		Mujeres		Hombres	
	<9	≥9	<9	≥9	<9	≥9
Número de partículas (VLDL; LDL: nmol/l; HDL: μmol/l)						
S, HDL-P/	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
HDL-P	[0.6, 0.7]	[0.6, 0.7]	[0.6, 0.7]	[0.6, 0.7]	[0.6, 0.7]	[0.6, 0.7]
Tamaño de partículas (nm)						
VLDL-Z	42.0 [41.7, 42.2]	42.0 [41.7, 42.3]	42.0 [41.9, 42.3]	42.1 [41.8, 42.3]	41.9 [41.6, 42.2]	42.0 [41.6, 42.2]
LDL-Z	21.0 [20.7, 21.3]	21.1 [20.9, 21.2]	21.1 [20.9, 21.4]	21.1 [20.9, 21.3]	20.9 [20.6, 21.2]	21.0 [20.8, 21.1]
HDL-Z	8.3 [8.2, 8.3]	8.2 [8.2, 8.3]	8.3 [8.2, 8.3]	8.2 [8.2, 8.3]	8.3 [8.2, 8.3]	8.2 [8.2, 8.3]

Los datos se presentan como medianas [P25-P75]. Análisis estadístico: pruebas de rango con signo de Wilcoxon. P-valores *<0.05, ** <0.01. C, colesterol; TG, triglicéridos; P, partículas; Z, tamaño; L, grande; M, medio; S, pequeño; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

Al igual, un ensayo clínico con 322 participantes asignados al azar a tres intervenciones nutricionales diferentes (bajo en carbohidratos y sin restricción calórica; hipocalórico mediterráneo; bajo en grasas e hipocalórico) encontró resultados concordantes en el perfil glucémico en aquellos asignados a una DMet (34).

En cuanto al consumo de alimentos, se observó que una mayor ingesta de verduras, pescado y nueces, junto con un menor consumo de carne roja, se asoció con un mejor control glucémico. Un estudio sueco en adultos jóvenes informó que el consumo recomendado de pescado, frutas y verduras estuvo asociado con menor de resistencia a la insulina (HOMA-IR), en comparación con aquellos que ingirieron por debajo de lo recomendado (35). Por otro lado, un metaanálisis de 25 estudios de cohortes prospectivas encontró una asociación positiva entre los altos consumos de carne roja, carne procesada, papas fritas y granos refinados con el desarrollo de DM2(36).

La adherencia a la DMet también se asoció con un patrón lipídico menos aterogénico, evaluado por RMN. Una mayor adherencia a la DMet se relacionó con una disminución del VLDL-C, VLDL-TG y de partículas VLDL de todos los tamaños, con un aumento de HDL-C, sin encontrar asociación con las sub-fracciones de LDL. En una gran cohorte de mujeres sanas observaron una asociación similar entre la DMet y la reducción del riesgo cardiovascular mediado por cambios en las concentraciones de HDL y VLDL (37).

No obstante, la relación existente entre patrones dietéticos y el perfil lipoproteico avanzado es controvertida (38). Ya que estudios previos observaron que los cambios lipoproteicos eran principalmente sobre las partículas de LDL. Sujetos alimentados con una DMet suplementada con frutos secos tuvieron una reducción del número total de partículas LDL, de las concentraciones de LDL de tamaño medio y pequeñas, pero un incremento de las concentraciones LDL grandes (39). Al igual, el consumo de la DMet tradicional enriquecida con aceite de oliva virgen también se asoció con un aumento el tamaño de las partículas LDL(40). Aun así, dichos perfiles están asociados a una disminución del potencial aterogénico y del riesgo de ECV.

Datos de la cohorte PREDIMED (7447 participantes) demostraron la superioridad de la DMet para reducir el riesgo de ECV y mortalidad en personas con factores de riesgo iniciales, pero sin ECV. La intervención con DMet suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos durante 5 años, redujo en un 30% la incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en comparación con una dieta control (consejos sobre una dieta baja en grasas)(41). Al igual, dicha asociación con la DMet también se ha observado en pacientes con enfermedad coronaria estable(42) y mortalidad por cardiopatía en población general (43).

En una revisión sistemática realizada por Sleiman et al. sugieren que la reducción del estrés oxidativo y el proceso inflamatorio, así como la mejora en la sensibilidad a la insulina; son posibles mecanismos por los cuales la DMet se define como un patrón dietético protector (44).

Fisiopatología y posibles mecanismos implicados.

Entre los principales procesos fisiopatológicos asociados a la DM2 se encuentran la glucolipototoxicidad, la activación de vías inflamatorias, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la disminución del efecto incretina en las células. Todos estos en su conjunto contribuyen a la alteración en la secreción o acción de la insulina.

Los cambios observados en el perfil glucémico y lipídico ejercidos por la DMet podrían atribuirse a la variedad e integración de los alimentos consumidos, ricos en compuestos bioactivos. Los componentes bioactivos son un grupo de sustancias no nutritivas con beneficios para la salud por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas (45). Entre los compuestos bioactivos se encuentran los polifenoles, los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), poliinsaturados (PUFA), ácidos grasos omega-3, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), carotenoides, fitoesteroles, tocoferoles, entre otros. Dichos componentes se pueden encontrar en el aceite de oliva, las frutas, verduras, frutos secos, pescados, el vino tinto, entre otros alimentos presentes en la DMet (26).

Uno de los alimentos mejor estudiados es el aceite de oliva debido a la gran variedad de compuestos bioactivos que presentan como son los polifenoles (al menos 30 compuestos fenólicos como la oleuropeína, hidroxitirosol, flavonoides y lignanos), los cuales han demostrado mejoras en el metabolismo lipídico (6). Se ha observado que, a mayores concentraciones de fenoles, se mejoran las proporciones, distribución y subclases de las lipoproteínas aterogénicas, disminuyendo los TG y el colesterol LDL e incrementando el colesterol HDL, mejorando la función endotelial (23). También se ha demostrado eficacia en la prevención de DM2, al asociarse a una reducción en la liberación de glucosa hepática y una mayor absorción de glucosa en los tejidos periféricos(5,46) disminuyendo los niveles de HbA1c (6,47).

Al igual, estudios in vitro de flavonoides y ácidos fenólicos (ejemplos: ácidos clorogénico, ferúlico, cafeico y tánico), en su capacidad para inhibir las enzimas α -amilasa, α -glucosidasa y el transporte de glucosa mediado por SGLT1 dependiente de sodio; influyen potencialmente en el metabolismo de la glucosa al inhibir la digestión y absorción de carbohidratos (47).

Un estudio realizado por Carnevale et al, en sujetos sanos demostró mejoras en la glucemia plasmática posprandial (disminución de 14mg/dL) con el consumo de 20mg de oleuropeína (lo que corresponde a 10g de aceite de oliva extra virgen). Este efecto se asoció por un aumento de las incretinas plasmáticas (péptido similar al glucagón-1 [GLP-1] y GIP) coincidiendo con una disminución de la actividad de DPP-4, atribuido a sus propiedades antioxidantes (46). En otro estudio en este caso un metaanálisis con 13 estudios de cohorte prospectivos también demostró que el consumo de aceite de oliva ha demostrado mejorar los factores de riesgo metabólicos en pacientes con DM2 y en reducir todas las causas de mortalidad, accidente cerebrovascular y eventos cardiovasculares(48).

Otros alimentos claves de la DMet son las leguminosas, las verduras, frutas, y los cereales enteros; los cuales son fuentes de fibra soluble. El consumo de estos está relacionado con mejoras en el perfil glucémico y lipídico. Un metaanálisis con 165 estudios clínicos aleatorizados reportó que el consumo de 5-10g al día de fibra viscosa, disminuye los niveles de LDL-C de 5.5 a 11mg/dL en personas con niveles previos mayores a 120 mg/dL (49).

Al igual, se asoció con incrementos en los niveles séricos de insulina y péptidos C en pacientes con DM2 (45). Un posible mecanismo de acción de la fibra dietética es por su función prebiótica, aumentando los ácidos grasos de cadena corta producidos por el metabolismo de los oligosacáridos y el almidón resistente, por el microbiota intestinal. Dichos ácido grasos de cadena corta han demostrado inducir saciedad, al retrasar el vaciamiento gástrico, aumentando la producción de GLP1 y el péptido-YY (5).

En relación con el consumo de frutos secos, una revisión reciente sugiere que el consumo de frutos secos puede tener un papel potencial en la prevención y el tratamiento de la DM2 (50). Al igual, estudios han demostrado que alimentos con gran cantidad de proteína de origen vegetal, proveniente de nueces, semillas, legumbres; tienen efectos favorables en los niveles de LDL-C y colesterol no-HDL (49).

Para finalizar, se observó una diferencia entre la adherencia a la DMet y los perfiles glucémicos según el sexo asignado. Un ensayo clínico reciente del 2023, observaron que las mujeres son más sensibles a los efectos metabólicos de una DMet que tenga un alto índice glucémico que los hombres(51). Por otro lado, distintos estudios han demostrado que durante la menopausia se producen cambios en la composición corporal, con pérdida de masa magra, acumulación de masa grasa y la redistribución del tejido adiposo en el área abdominal. Un estudio con 1102 mujeres evaluó la asociación entre menopausia y el metabolismo posprandial. Observaron que existe una asociación positiva entre el estado posmenopáusico con cambios desfavorables en la composición corporal, los perfiles sanguíneos en ayunas y posprandial (incluidos los niveles de insulina, HOMA IR, glucosa basal y HbA1c, y la glucemia posprandial), la dieta, el sueño y el microbioma intestinal (52)

Fortalezas y limitaciones

El presente estudio tiene varias fortalezas. El estudio proviene de una gran cohorte nacional lo que permitió poder realizar un adecuado emparejamiento entre casos y controles. Con la muestra resultante fue posible observar una asociación entre la adherencia a la DMet y las mejoras en los perfiles glucémicos y lipídicos. En segundo lugar, se evaluaron los perfiles de lipoproteínas por espectrometría por RMN, lo que proporciona una visión amplia y detallada del estado metabólico de nuestros pacientes

al inicio del estudio. Una limitación es el estudio es que solo se tenía información de la ingesta de alimentos al inicio y al final del seguimiento, por lo que se contó con los posibles cambios en los hábitos alimentarios que pudieron haber ocurrido con el tiempo. Finalmente, por la naturaleza del estudio, la capacidad de evaluar causalidad es limitada.

6 Conclusión

Una mayor adherencia a la DMet se asoció con una mejora en el perfil lipídico (cambios de las sub-fracciones de lipoproteínas hacia un patrón menos aterogénico) y glucémico de los participantes, lo que podría disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares a corto, medio y largo plazo. Se requieren de futuras investigaciones para obtener una comprensión más profunda de los mecanismos que subyacen a los efectos beneficiosos de la DMet.

7 Referencias bibliográficas

1. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(2):136–49.
2. Diabetes [Internet]. [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 HHS Public Access. *Diabetes Res Clin Pr.* 2022:109119.
4. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 8 de mayo de 2024];12(8):1–15. Disponible en: </pmc/articles/PMC7468821/>
5. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg* [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 8 de mayo de 2024];63(2 Suppl 3):E36. Disponible en: </pmc/articles/PMC9710405/>
6. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients* [Internet]. el 1 de noviembre de 2019 [citado el 8 de mayo de 2024];11(11). Disponible en: </pmc/articles/PMC6893438/>

7. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res* [Internet]. 2020 [citado el 8 de mayo de 2024];2020. Disponible en: </pmc/articles/PMC7424491/>
8. Guías de práctica clínica de manejo de la dislipemia en diabéticos y otros grupos de riesgo [Internet]. [citado el 6 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S1131358715701184>
9. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. *Rev Española Cardiol* [Internet]. el 1 de febrero de 2014 [citado el 6 de junio de 2024];67(2):136.e1-136.e56. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-guia-practica-clinica-esc-sobre-articulo-S0300893214000323>
10. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS, Forouhi NG. Food for Thought: Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* [Internet]. el 7 de julio de 2021 [citado el 8 de mayo de 2024];374(9). Disponible en: </pmc/articles/PMC8261662/>
11. IDF Diabetes Atlas 10th edition. [citado el 6 de junio de 2024]; Disponible en: www.diabetesatlas.org
12. Pintó X, Masana L, Civeira F, Real J, Ibarretxe D, Candas B, et al. Documento de consenso de un grupo de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) sobre el uso clínico de la resonancia magnética nuclear en el estudio del metabolismo lipoproteico (Liposcale). *Clínica e Investig en Arterioscler*. el 1 de septiembre de 2020;32(5):219–29.
13. Elaborada Por I, Pita F, Joaquim C, Zugasti A. www.seen.es | TuendocrinoSEEN. [citado el 8 de mayo de 2024]; Disponible en: www.seen.es
14. Martín Enguix D, Hidalgo Rodríguez A, Sánchez Cambronero M, Aguirre Rodríguez JC. Aplicación de los objetivos individualizados definidos por la guía europea 2019 de lípidos en pacientes con diabetes tipo 2. *Clínica e Investig en Arterioscler*. el 1 de enero de 2022;34(1):19–26.
15. Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. el 1 de diciembre de 2014 [citado el 8 de mayo de 2024];52(12):1695–727. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2013-0358/html>
16. Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, Ahima R, Echouffo-Tcheugui JB. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. el 4 de abril de 2021 [citado el 8 de mayo de 2024];10(7):16947. Disponible en: </pmc/articles/PMC8174364/>
17. Dayi T, Ozgoren M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. *J Prev Med Hyg* [Internet]. el 1 de junio de 2022 [citado el 28 de mayo de 2024];63(2 Suppl 3):E56. Disponible en: </pmc/articles/PMC9710414/>
18. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res* [Internet]. el 1 de marzo de 2015 [citado el 6 de junio de 2024];56(3):737. Disponible en: </pmc/articles/PMC4340320/>
19. Supplementary key words low density lipoprotein particle number •

- cardiovascular risk • nuclear magnetic resonance • two-dimensional. 2015 [citado el 8 de mayo de 2024]; Disponible en: <http://www.jlr.org>
20. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. 2012;
 21. Paz-Graniel I, García-Gavilán JF, Ros E, Connelly MA, Babio N, Mantzoros CS, et al. Adherence to the Mediterranean diet and nuclear magnetic resonance spectroscopy biomarkers in older individuals at high cardiovascular disease risk: cross-sectional and longitudinal analyses. *Am J Clin Nutr.* el 1 de enero de 2024;119(1):108–16.
 22. Rodriguez-Garcia E, Ruiz-Nava J, Santamaria-Fernandez S, Carlos Fernandez-Garcia J, Vargas-Candela A, Yahyaoui R, et al. Characterization of lipid profile by nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H NMR) of metabolically healthy obese women after weight loss with Mediterranean diet and physical exercise. 2017 [citado el 6 de junio de 2024]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000007040>
 23. Mediterranean diet - intangible heritage - Culture Sector - UNESCO [Internet]. [citado el 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>
 24. Altomare R, Cacciabaudo F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, et al. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iran J Public Health* [Internet]. 2013 [citado el 8 de mayo de 2024];42(5):449. Disponible en: </pmc/articles/PMC3684452/>
 25. Scoditti E, Tumolo MR, Garbarino S. Mediterranean Diet on Sleep: A Health Alliance. *Nutrients* [Internet]. el 1 de julio de 2022 [citado el 8 de mayo de 2024];14(14). Disponible en: </pmc/articles/PMC9318336/>
 26. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients* [Internet]. el 5 de noviembre de 2015 [citado el 8 de mayo de 2024];7(11):9139. Disponible en: </pmc/articles/PMC4663587/>
 27. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. noviembre de 2004 [citado el 6 de junio de 2024];58(11):1550–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15162136/>
 28. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* [Internet]. enero de 2012 [citado el 6 de junio de 2024];55(1):88–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987347/>
 29. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep* [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 6 de junio de 2024];10(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066839/>
 30. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus [Internet]. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/66040>
 31. 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.

32. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* [Internet]. el 1 de junio de 2011 [citado el 6 de junio de 2024];141(6):1140–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508208/>
33. 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* [Internet]. el 1 de febrero de 2007 [citado el 28 de mayo de 2024];26(1):32–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17353581/>
34. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* [Internet]. el 17 de julio de 2008 [citado el 28 de mayo de 2024];359(3):229–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635428/>
35. Fernström M, Fernberg U, Hurtig-Wennlöf A. Insulin resistance (HOMA-IR) and body fat (%) are associated to low intake of fruit and vegetables in Swedish, young adults: the cross-sectional lifestyle, biomarkers and atherosclerosis study. *BMC Nutr* [Internet]. el 26 de noviembre de 2019 [citado el 28 de mayo de 2024];5(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32153928/>
36. Jannasch F, Dietrich S, Bishop TRP, Pearce M, Fanidi A, O'Donoghue G, et al. Associations between exploratory dietary patterns and incident type 2 diabetes: a federated meta-analysis of individual participant data from 25 cohort studies. *Eur J Nutr* [Internet]. el 1 de octubre de 2022 [citado el 8 de mayo de 2024];61(7):3649. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36492416/>
37. Ahmad S, Moorthy MV, Demler O V., Hu FB, Ridker PM, Chasman DI, et al. Assessment of Risk Factors and Biomarkers Associated With Risk of Cardiovascular Disease Among Women Consuming a Mediterranean Diet. *JAMA Netw open* [Internet]. el 7 de diciembre de 2018 [citado el 28 de mayo de 2024];1(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646282/>
38. Rojo-López MI, Castelblanco E, Real J, Hernández M, Falguera M, Amigó N, et al. Advanced Quantitative Lipoprotein Characteristics Do Not Relate to Healthy Dietary Patterns in Adults from a Mediterranean Area. *Nutrients* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 28 de mayo de 2024];13(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959921/>
39. Damasceno NRT, Sala-Vila A, Cofán M, Pérez-Heras AM, Fitó M, Ruiz-Gutiérrez V, et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* [Internet]. octubre de 2013 [citado el 28 de mayo de 2024];230(2):347–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075767/>
40. Hernáez Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. el 1 de septiembre de 2017 [citado el 28 de mayo de 2024];61(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371298/>
41. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr* [Internet]. el 1 de junio de 2011 [citado el 28 de mayo de 2024];141(6):1140–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508208/>

42. Stewart RAH, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagström E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. el 1 de julio de 2016 [citado el 28 de mayo de 2024];37(25):1993–2001. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109584/>
43. Turati F, Dilis V, Rossi M, Lagiou P, Benetou V, Katsoulis M, et al. Glycemic load and coronary heart disease in a Mediterranean population: the EPIC Greek cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015 [citado el 28 de mayo de 2024];25(3):336–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638596/>
44. Sleiman D, Al-Badri MR, Azar ST. Effect of mediterranean diet in diabetes control and cardiovascular risk modification: a systematic review. *Front public Heal* [Internet]. el 28 de abril de 2015 [citado el 28 de mayo de 2024];3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973415/>
45. Chen L, Liu B, Ren L, Du H, Fei C, Qian C, et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. el 30 de enero de 2023 [citado el 8 de mayo de 2024];13. Disponible en: </pmc/articles/PMC9922700/>
46. Prof C, Violi F, Carnevale R, Silvestri R, Loffredo L, Novo M, et al. Oleuropein, a component of extra virgin olive oil, lowers postprandial glycaemia in healthy subjects WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT. *Br J Clin Pharmacol* *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:1566.
47. Alkhatib A, Tsang C, Tuomilehto J. Olive Oil Nutraceuticals in the Prevention and Management of Diabetes: From Molecules to Lifestyle. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 12 de julio de 2018 [citado el 8 de mayo de 2024];19(7). Disponible en: </pmc/articles/PMC6073199/>
48. Xia M, Zhong Y, Peng Y, Qian C. Olive oil consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Nutr* [Internet]. el 18 de octubre de 2022 [citado el 29 de mayo de 2024];9:1041203. Disponible en: </pmc/articles/PMC9623257/>
49. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson CA, Aspry KE, Bolick JP, et al. Clinical Perspective Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association R. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2023 [citado el 8 de mayo de 2024];17:428–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.099>
50. Nishi SK, Vigiouliouk E, Kendall CWC, Jenkins DJA, Hu FB, Sievenpiper JL, et al. Nuts in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes. *Nutrients* [Internet]. el 1 de febrero de 2023 [citado el 29 de mayo de 2024];15(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36839236/>
51. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Differential Effects of Red Meat/Refined Grain Diet and Dairy/Chicken/Nuts/Whole Grain Diet on Glucose, Insulin and Triglyceride in a Randomized Crossover Study. *Nutrients* [Internet]. el 1 de noviembre de 2016 [citado el 29 de mayo de 2024];8(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809219/>
52. Bermingham KM, Linenberg I, Hall WL, Kadé K, Franks PW, Davies R, et al. Menopause is associated with postprandial metabolism, metabolic health and lifestyle: The ZOE PREDICT study. *eBioMedicine* [Internet]. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 29 de mayo de 2024];85. Disponible en: </pmc/articles/PMC9669773/>

8 Anexos

Tabla Suplementaria 1. Cuestionario de frecuencia de alimentos de 14 ítems.

1	¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? Sí = 1 punto
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? 4 o más cucharadas = 1 punto
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g. 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? 3 o más al día = 1 punto
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g). menos de 1 al día = 1 punto
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual: 12 g) menos de 1 al día = 1 punto
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? menos de 1 al día = 1 punto
8	¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? 7 o más vasos a la semana = 1 punto.
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g) 3 o más a la semana = 1 punto
10	¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) 3 o más a la semana = 1 punto
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? menos de 2 a la semana = 1 punto
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g) 3 o más a la semana = 1 punto
13	¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g) Sí = 1 punto
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? 2 o más a la semana = 1 punto.