



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Revisão

## A Dieta Mediterrânica na Prevenção Secundária da Síndrome Metabólica



Rita Aguiar Fonseca<sup>a</sup>, Luciana Couto<sup>a</sup>, Paulo Santos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 13 de setembro de 2016

Aceite a 01 de março de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Dieta Mediterrânica

Síndrome Metabólica/prevenção e controlo

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome metabólica representa um fator de risco *major* para a diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular. A crescente prevalência nos países ditos desenvolvidos vem alertar para a necessidade de adotar estilos de vida saudáveis capazes de reverter esta tendência. A dieta mediterrânica tem demonstrado benefícios na prevenção secundária desta síndrome, embora os mecanismos subadacentes não estejam completamente esclarecidos. Esta revisão pretende analisar a interação entre os alimentos-chave da dieta mediterrânica e as principais vias fisiopatológicas envolvidas tanto na síndrome metabólica, como nos seus componentes individualmente, contribuindo para a integração da evidência atual no contexto pré-existente.

**Material e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa eletrónica na base de dados PubMed de revisões sistemáticas, metanálises, estudos originais e orientações clínicas normas, publicados em português ou inglês, entre janeiro de 1991 e julho de 2016.

**Resultados:** A maioria das publicações encontrou uma associação negativa entre a dieta mediterrânica e a prevalência de síndrome metabólica, bem como das suas complicações cardiovasculares e metabólicas. As frutas e legumes, o azeite, os frutos secos, o peixe, a água, as especiarias e sementes e o vinho tinto em quantidades adequadas, consumidos isoladamente, mas sobretudo integrados na dieta mediterrânica, mostraram uma intervenção favorável ao nível das vias fisiopatológicas envolvidas na síndrome metabólica.

**Discussão e Conclusão:** A dieta mediterrânica é uma estratégia com resultados positivos comprovados na prevenção secundária desta síndrome como entidade, mas também dos seus componentes individualmente, contribuindo para o controlo ou regressão dos mesmos. Importa neste sentido revitalizar e aplicar esta dieta futuramente em termos de orientações preventivas e terapêuticas. método para purificar a insulina, que

## The Mediterranean Diet in Secondary Prevention of Metabolic Syndrome

### A B S T R A C T

**Introduction:** The metabolic syndrome is a major risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Its prevalence is alarming in the developed countries, and there is a need to adopt healthy lifestyles in order to reverse this trend. Mediterranean diet has proven benefits in secondary prevention of metabolic syndrome, even though subjacent mechanisms are not completely understood.

This article aims to review the interaction between the key nutrients of the Mediterranean diet and the main pathophysiological pathways of both metabolic syndrome, and its individual components, contributing to the integration of current evidence in the pre-existing context.

**Material and Methods:** We conducted an electronic search in PubMed database, in the period from

#### Keywords:

Mediterranean

Metabolic Syndrome X/prevention & control

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ritaaguiarfonseca@gmail.com](mailto:ritaaguiarfonseca@gmail.com) (Rita Fonseca)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Hernani Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

January 1991 to July 2016. Systematic reviews, meta-analysis, original studies and clinical guidelines, published in English or Portuguese, were included in the present paper.

**Results:** Most publications found a negative association between Dimed and the prevalence of metabolic syndrome, as well as its cardiometabolic complications. Fruits and vegetables, olive oil, nuts, fish, water, spices, seeds and red wine, have showed a favorable intervention in the pathophysiological of metabolic syndrome both alone but especially in a Mediterranean diet context.

**Discussion and Conclusion:** The Mediterranean diet is a strategy with proven results on the secondary prevention of metabolic syndrome and its independent components, with a view to their control or regression. It is therefore important to revitalize this diet, adjusting it properly to current preventive and therapeutic guidelines.

## Introdução

A síndrome metabólica (SMet) é uma complexa constelação de fatores de risco (FR) clínicos, bioquímicos, metabólicos e psicológicos que atuam sinergicamente, aumentando cinco vezes o risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e duas vezes a probabilidade de sofrer um evento cardiovascular, num período de 5 a 10 anos.<sup>1</sup> Em indivíduos com história, quer de DMT2, quer de doença cardiovascular (DCV), ou mesmo de ambas, a presença de SMet acelera a progressão da doença, associando-se a pior prognóstico.<sup>2</sup> Implica também aumento de risco a longo prazo para outras condições, desde fígado gordo, a apneia do sono e disfunção sexual.<sup>1</sup>

Os parâmetros que definem esta síndrome são a alteração do metabolismo da glicose, a obesidade abdominal, a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia aterogénica (elevação de lipoproteínas contendo apolipoproteína B, elevação dos triglicéridos (TG) e de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), e níveis diminuídos de lipoproteínas de elevada densidade (c-HDL)), a disfunção endotelial, o estado pró-trombótico (acompanhado por disfunção plaquetária e aumento de fatores pró-coagulantes e antifibrinolíticos) e o estado pró-inflamatório (com elevação de citocinas circulantes e marcadores de fase aguda).<sup>1,2</sup> O risco associado aumenta na presença de outros fatores, como o sedentarismo, a disfunção endócrina, a idade avançada e a suscetibilidade genética.<sup>2</sup> Apesar da intensa investigação realizada nos últimos anos, não é ainda claro se a SMet é uma simples agregação de anomalias cardiometabólicas ou, por outro lado, representa em si uma entidade clínica.

Também não há consenso quanto aos critérios de diagnóstico, aceitando-se mais frequentemente as classificações do *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III 2004* (NCEP - ATPIII), da International Diabetes Federation (IDF) e da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), na medida em que tomam em consideração parâmetros de fácil acessibilidade e adaptabilidade clínica e epidemiológica.<sup>1-3</sup>

A discrepância existente surgiu em consequência de diferentes teorias etiológicas que se foram desenvolvendo em torno da SMet. A primeira definição formalizada por uma instituição internacional surgiu em 1998, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que considerou, à semelhança da proposta de Reaven de 1988,<sup>4</sup> a insulinoresistência como causa primária da via fisiopatológica, estipulando que a sua evidência bioquímica, a par de dois outros FR, faria o diagnóstico.<sup>3</sup>

Entretanto, novas evidências propiciaram a formulação e aperfeiçoamento de outras teorias. A definição do NCEP-ATPIII (2004) foi amplamente adotada, sobretudo nos Estados Unidos da América, constando da associação de três ou mais FR dos seguintes: aumento do perímetro da cintura ( $H \geq 102$  cm e  $M \geq 88$  cm), dislipidemia aterogénica ( $TG \geq 150$  mg/dL; e  $c-HDL < 40$  mg/dL nos homens e  $< 50$  mg/dL nas mulheres), HTA (pressão arterial  $\geq$

130/85 mmHg) e alteração da glicemia em jejum ( $\geq 110$  mg/dL ou DMT2). Embora nenhum parâmetro seja obrigatório, a obesidade abdominal parece ter uma importância acrescida segundo esta entidade.<sup>2</sup> A classificação da AHA/NHLBI (2005) veio apoiar a publicação do NCEP-ATPIII, com pequenas variações, que passaram pela redução dos valores alvo de glicemia em jejum para 100 mg/dL, seguindo as recomendações da Associação Americana de Diabetes, e pela contabilização dos parâmetros, independentemente do seu valor, caso o doente se apresente sob terapêutica antidiabética, hipolipemiante ou antihipertensora.<sup>1</sup>

Em 2005, o IDF propôs novos critérios, com ligeiras alterações relativamente à formulação do NCEP-ATPIII, apontando a obesidade abdominal como parâmetro fundamental e adaptando os seus valores-limite para diferentes grupos étnicos e populacionais, com base em estudos que demonstram a associação de um aumento do perímetro da cintura ligeiro/moderado, em determinadas populações, com predisposição para a insulinoresistência. Segundo estas orientações, em indivíduos europeus, considera-se obesidade abdominal nos adultos com perímetro da cintura  $\geq 94$  cm nos homens e  $\geq 80$  cm nas mulheres.<sup>1</sup> Para o diagnóstico somar-se-ão mais dois parâmetros entre a dislipidemia aterogénica ( $TG \geq 150$  mg/dL;  $c-HDL < 40$  mg/dL (H),  $c-HDL < 50$  mg/dL (M)), HTA ( $PAS \geq 130/85$  mmHg) e glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL), contabilizando-se o FR mesmo que o indivíduo esteja sob terapêutica direcionada, independentemente do grau de controlo.<sup>5</sup>

Mais recentemente, o IDF e a AHA/NHLBI tentaram uniformizar a definição, dispensando a obrigatoriedade do aumento do perímetro da cintura. De facto, pensa-se hoje que as diversas vias fisiopatológicas contribuem autonomamente para a etiologia da SMet. Assim, quer a insulinoresistência, quer a obesidade, não serão necessariamente causas, mas possíveis consequências de uma cascata de eventos endócrinos e metabólicos.<sup>3</sup>

Torna-se evidente que o percurso se tem desenrolado numa tentativa de colmatar as falhas existentes, com constantes atualizações relativas ao diagnóstico e abordagem da SMet. Persistem algumas limitações, nomeadamente na definição dos limites do perímetro da cintura. Em ocidentais, uma variação de 14 cm entre ambos os sexos é discutível, podendo originar uma diluição da SMet em mulheres ou, pelo contrário, sobrediagnóstico de risco cardiometabólico em homens.<sup>3</sup>

Existe assim a necessidade de consensualizar critérios uniformes, aceites universalmente, indexados ao género, e aos grupos étnicos e populacionais, que permita a aplicação do conceito tanto na prática clínica e como na investigação.<sup>3</sup>

Independentemente da definição utilizada, a SMet é um crescente problema de saúde pública, fruto da generalização de estilos de vida urbanos, com deterioração da qualidade alimentar, aumento do consumo energético e sedentarismo. Nos últimos anos, tem-se assistido a um estudo intensivo dos potenciais benefícios cardiovasculares da dieta mediterrânica (DiMed), que parece reduzir substancialmente a progressão e prevalência da SMet. Contudo, os principais mecanismos através dos quais os elementos desta

dieta influenciam a fisiopatologia quer da SMet, quer dos seus componentes isoladamente, permanecem pouco claros.

O objetivo deste artigo é caracterizar o papel da DiMed na abordagem dos doentes com SMet, integrando a evidência atual no contexto pré-existente, com análise da interação entre nutrientes base da DiMed e a SMet.

A presente revisão foi baseada numa pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas, metanálises, estudos originais e orientações clínicas, publicados em português ou em inglês, entre janeiro de 1991 e julho de 2016 na base de dados PubMed. Os termos MeSH utilizados foram “mediterranean diet”, “metabolic syndrome”, “vegetables”, “fruit”, “fish”, “olive oil”, “nuts”, “dairy products”, “salt”, “cinnamon”, “flax seeds”, “intensive training”, “red wine”, e combinação dos mesmos. Foram selecionados os artigos que apresentaram uma descrição clara em relação, tanto aos processos de seleção e seguimento da população estudada, como aos critérios de utilização da DiMed; um tamanho amostral suficientemente representativo para a relação a estudar; e uma análise de dados consistente com as variáveis determinadas *a priori*.

### A dieta mediterrânica na síndrome metabólica

O termo dieta mediterrânica diz respeito a um modelo alimentar tradicional, originário de zonas de cultivo de oliveiras, na bacia do Mediterrâneo. Esta dieta era praticada, sobretudo em meios rurais. A globalização e industrialização alimentares, que dominaram a Europa nos anos 60, alteraram os hábitos alimentares e o estilo de vida destas populações,<sup>6</sup> o que contribuiu para o progressivo aumento dos fatores de risco e de DCV. A prevalência crescente da SMet atinge atualmente 0,2% - 45,7% de adultos jovens, e 25% - 55,2% de indivíduos com mais de 65 anos, em países do Mediterrâneo.<sup>6</sup>

A DiMed foi concretamente definida pelo estudo *Seven Countries Study*, em 1950, apesar das diferenças culturais que determinam ligeiras variações entre os países de origem.<sup>7</sup>

A base desta dieta é caracterizada por uma elevada ingestão de produtos de origem vegetal - legumes e frutas da época, cereais integrais, azeite, frutos secos e sementes, e, com menor frequência, de peixe e marisco. Por sua vez, as aves, os ovos e os laticínios (queijos e iogurtes), são alimentos que seguem um padrão de consumo moderado-baixo, assim como o álcool, sobretudo vinho, ingerido tipicamente durante as refeições. As carnes vermelhas e produtos de pastelaria, tão presentes na dieta ocidental, têm aqui uma presença escassa.<sup>8,9</sup>

As orientações mais recentes preferem a prática de aconselhamento segundo um padrão alimentar concreto, como a DiMed, em detrimento de planos baseados em proporções de nutrientes, pois parece haver benefícios cumulativos no padrão alimentar que compensam a eventual presença de alimentos nefastos com menor representatividade.<sup>10,11</sup> A pirâmide da DiMed é uma ilustração gráfica das recomendações alimentares para uma população adulta (18 - 65 anos), segundo o padrão da DiMed. (Fig. 1) Inclui na sua formulação, ideias-chave para a seleção dos alimentos, porções e frequência de ingestão e técnicas de confeção. Esta versátil pirâmide, reflete o processo dinâmico que é a DiMed, podendo adaptar-se a variações geográficas, socioeconómicas e culturais. Tem assim a particularidade de trabalhar o rico envolvimento cultural e social inevitavelmente associado à alimentação, enfatizando a importância da sazonalidade, das atividades culinárias e do convívio em volta da mesa durante as refeições, além da necessidade de atividade física regular e de descanso apropriados.<sup>8</sup>

A dieta e estilos de vida têm um papel central no desenvolvimento de doenças CV e metabólicas e são os principais alvos da

primeira linha terapêutica na SMet.<sup>12</sup> A DiMed tem demonstrado vários benefícios, quer no desenvolvimento da SMet, quer a nível dos seus componentes individualmente.<sup>6</sup> Numa metanálise de 50 estudos randomizados e controlados, envolvendo um total de 534 906 participantes, Kastorini (2011) verificou uma diminuição significativa do risco de SMet nos indivíduos aderentes à DiMed, com redução do perímetro da cintura, da glicemia, dos triglicérides, da pressão arterial sistólica e diastólica, e aumento dos níveis de c-HDL, quando comparados com outros regimes alimentares.<sup>13</sup>

A DiMed também não mostrou efeitos adversos em qualquer população, e apresentou taxas de adesão elevadas, suportadas pela sua sustentabilidade económica, social e ambiental, que contribuíram favoravelmente para a opção pela DiMed, em detrimento da dieta ocidental atualmente generalizada.<sup>14,15</sup>

Os mecanismos através dos quais a DiMed interage com a fisiopatologia da SMet são complexos, não estando totalmente esclarecidos. Sabe-se, contudo, que há particularidades da DiMed que parecem ter um papel-chave na regulação desta síndrome.

### Vegetais, fruta e cereais integrais

A DiMed assenta numa forte base de origem vegetal. Recomendações atuais<sup>8</sup> sugerem que legumes, vegetais, frutas e cereais integrais constituam o núcleo das principais refeições, complementados, em menor escala, por fontes de proteína animal. Na escolha de frutas e vegetais, é importante selecionar uma diversidade de cores e texturas, a fim de garantir o fornecimento de uma ampla variedade de antioxidantes e de outros nutrientes, evitando possíveis défices nutricionais.<sup>8</sup> Um consumo inferior a 400 g/dia de frutas e vegetais é considerado um dos dez principais condicionadores de risco para mortalidade global pela OMS.<sup>12</sup> São vários os estudos que apoiam esta premissa, apontando a estes alimentos vantagens ao nível do controlo glicémico, da insulinoresistência, dos níveis de pressão arterial e do excesso de peso, e consequentemente um papel protetor na SMet, DCV e DMT2.<sup>12,16,17</sup>

O consumo de fruta tem sido frequentemente associado a um menor risco de SMet.<sup>19</sup> Hosseinpour-Niaz *et al* (2015), num estudo prospetivo a três anos, de base populacional, envolvendo quase 3000 indivíduos, demonstraram uma diminuição do risco de SMet de 21% com a ingestão de fibras provenientes da fruta.<sup>18,19</sup> De facto, os principais benefícios da fruta, vegetais e legumes têm sido associados ao seu elevado teor de fibra dietética, embora outros elementos, como antioxidantes, possam também ser importantes.<sup>19,20</sup>

Estes dados confirmam o benefício da ingestão de fibras dietéticas totais, sejam solúveis ou insolúveis, na SMet, com variações em função da fonte e do tipo de fibras.<sup>18,19</sup> Um consumo superior a 30 g/dia de fibras alimentares está linearmente associado a uma redução do risco de SMet, com um efeito mais notório nas fibras solúveis (OR = 0,89; IC 95%: 0,83-0,96), do que nas insolúveis (OR = 0,93; IC 95%: 0,90-0,97),<sup>18</sup> corroborando outros estudos nesta área,<sup>21</sup> o que se deve provavelmente à textura viscosa das fibras solúveis que lentifica o esvaziamento gástrico<sup>19</sup> e diminui a absorção de carboidratos.<sup>18</sup> Durante o processo de digestão intestinal, estas fibras são fermentadas e levam à formação de ácidos gordos de cadeia curta, que por sua vez promovem a saciedade, a sensibilidade à insulina e a melhoria da captação de glucose pelo músculo-esquelético.<sup>19</sup>

No entanto, a questão do tipo de fibras não está encerrada visto haver resultados contraditórios demonstrando maior benefício das fibras insolúveis,<sup>18,22</sup> que atuam como facilitadores do trânsito intestinal, desfavorecendo a absorção de carboidratos no jejuno e

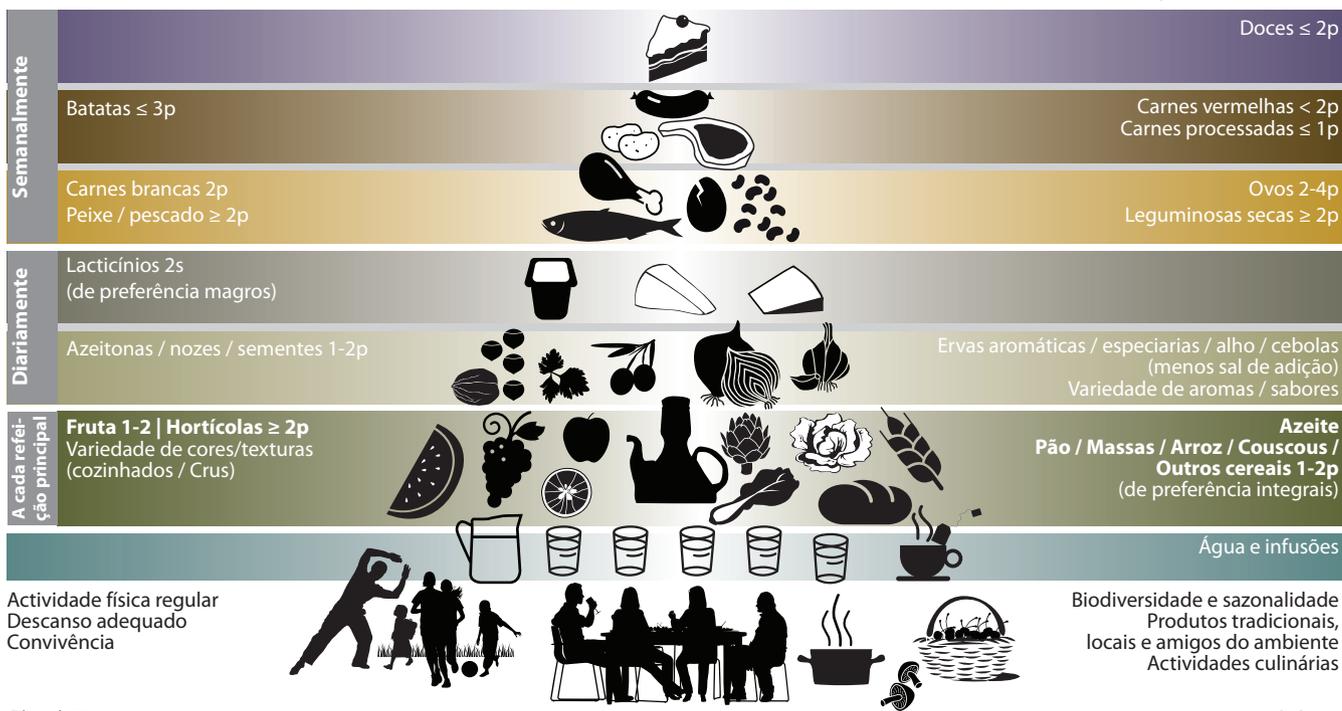
## A Pirâmide da Dieta Mediterrânea: um estilo de vida para os dias de hoje

Recomendações para a população adulta

Porções de alimentos baseadas na frugalidade e nos hábitos locais



Vinho em moderação e de acordo com as crenças sociais



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea  
O uso e promoção desta pirâmide é recomendado sem qualquer restrição



ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed  
Prevenção com Dieta Mediterránea



**Figura 1.** Pirâmide da Dieta Mediterrânea, versão em português, 2010

(disponível para consulta em [http://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide\\_PORTUGUES.pdf](http://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide_PORTUGUES.pdf))

reduzindo assim a necessidade de insulina.<sup>18</sup> A linhina pode ainda ter um papel no controlo da homeostasia da glicose, na insulino-resistência e na redução de peso.<sup>16</sup>

A fibra da fruta é também capaz de interferir na cascata inflamatória, central na fisiopatologia da SMet. De facto, parece reduzir as concentrações de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), o TNF- $\alpha$  e os seus níveis de mRNA, o fator nuclear  $\kappa$ B-1 (FN-kB) e as moléculas de adesão intercelular-1.<sup>19</sup>

Embora estejam já determinadas algumas vias de atuação dos componentes de frutas, legumes e vegetais, a evidência é ainda relativamente escassa e inconsistente.

Shin *et al* reviram os estudos randomizados e controlados publicados até 2013, envolvendo um total de 396 participantes, e encontraram apenas benefício da ingestão de frutas e vegetais na redução da pressão arterial diastólica. Contudo, os estudos apresentavam diversas limitações com potencial interferência nas conclusões: a ausência da correlação dos dados com a quantidade ou variedade de frutas e vegetais, com possível viés associado às condições e duração do armazenamento dos alimentos, o pequeno número de participantes incluídos, o limitado período de tempo de observação, a inexistência de enquadramento destes alimentos num padrões dietéticos, como a DiMed, não sendo possível avaliar um efeito global, e a ausência de ajuste para possíveis fatores

confundidores, nomeadamente a etnia e o género.<sup>23</sup> Há assim a necessidade de mais estudos nesta área, com controlo das variantes em amostragens significativas, permitindo estabelecer se há de facto benefício na ingestão de fibras vegetais, determinar uma relação dose-efeito, e compreender a interação dos principais componentes destes alimentos na fisiopatologia da SMet e dos seus componentes individualmente.<sup>14</sup>

Entre os cereais recomendam-se os integrais,<sup>8</sup> que incluem as partes exteriores perdidas durante o processamento industrial, particularmente ricas em vitaminas, minerais, fibras, fitoquímicos e outros nutrientes.<sup>9</sup>

Todos os carboidratos complexos presentes nos cereais integrais, à exceção do amido, constituem fibras dietéticas, capazes de diminuir os lípidos e a glicemia; de promover uma melhor gestão do peso com redução de leptina, insulina, e péptido-C, de reduzir a expressão de marcadores inflamatórios, como a IL-10, e de estimular a libertação de mediadores anti-inflamatórios, como as adiponectinas. Têm sido associados a um menor risco de doença cardiometabólica, como a HTA, acidente vascular cerebral (AVC), DMT2 e SMet.<sup>8,24</sup>

### Azeite

A ingestão moderada-alta de gorduras mono (MUFA) e polinsaturadas (PUFA), representando 30% - 40% do consumo energético

total,<sup>9</sup> com um rácio elevado de MUFA por ácidos gordos (AG) saturados, é uma das principais características que distingue a DiMed de outros regimes alimentares. De facto, embora o consumo de gordura assuma frequentemente uma conotação negativa, reconhece-se que o tipo de gordura selecionada se sobrepõe muitas vezes à própria quantidade, uma vez que determinados lípidos podem ajudar a reverter a inflamação e oxidação bem presentes na SMet.<sup>25</sup> Estudos no âmbito da DiMed registaram uma redução significativa da PCR, dos TG e do c-LDL, e um aumento do c-HDL.<sup>25-27</sup>

O azeite virgem extra é por excelência a principal fonte de gordura na DiMed, tratando-se de um produto regional do Mediterrâneo presente na gastronomia há vários séculos.<sup>9</sup> É obtido através da primeira pressão mecânica a frio das azeitonas, resultando num produto de cor verde escura, de sabor intenso, acidez inferior a 1%, rico em MUFA e em AG ómega-3. É o único azeite com concentrações substanciais de antioxidantes, polifenóis de baixo peso molecular, e outros compostos bioativos, que acabam por ser perdidos durante os processos de refinação.<sup>25,28,29</sup> Numa subanálise do estudo PREDIMED, que avaliou a introdução deste azeite na alimentação de 7216 indivíduos mediterrânicos com risco cardiovascular elevado, mostrou-se a diminuição de 48% no risco de morte cardiovascular, e a redução de 10% do risco de eventos CV e de 7% de mortalidade por cada aumento de 10 g/dia da ingestão.<sup>28,30</sup>

Maiores níveis de ácidos gordos ómega-3, presentes no azeite virgem extra e também no peixe, vegetais de folha verde e alguns frutos secos, aumentam a concentração ao nível das membranas celulares, designadamente do ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), do ácido eicosapentaenoico (EPA) e do ácido docosahexaenoico (DHA).<sup>25,29</sup> Esta incorporação confere efeito anti-inflamatório e antiaterogénico através da inibição da síntese de espécies reativas de oxigénio intracelulares e da sua posterior interação com a transcrição de fatores envolvidos na expressão de genes pró-inflamatórios, como o FN- $\kappa$ B, em monócitos e células endoteliais vasculares.<sup>25</sup>

Os AG ómega-3 modulam a oxidação de AG e a transcrição de proteínas fundamentais no metabolismo de TG, como proteínas de ligação a elemento regulador de colesterol (SREBP) e recetores ativados por proliferador de peroxissomas (PPAR) $\alpha$ . Promovem ainda a estabilidade do ritmo cardíaco através da regulação de canais iónicos, prevenindo arritmias cardíacas<sup>27</sup> e da atuação direta nos sistemas vagal e simpático, com impacto na frequência cardíaca, um importante preditor de morte súbita.<sup>23</sup> Por último, é de salientar a relação inversa já estabelecida entre AG ómega-3 e a prevalência de HTA.<sup>25</sup>

Outra via importante surge através da competição do EPA com o ácido araquidónico na sua habitual cascata, favorecendo a síntese de prostanóides da série-3 (PGE<sub>3</sub>, PGI<sub>3</sub> e TXA<sub>3</sub>), e de leucotrienos de série-5 e inibindo a atividade pró-inflamatória e vasoconstritora.<sup>29</sup>

Os produtos do metabolismo dos AG ómega-3 têm também uma ação benéfica. É o caso dos nitrolípidos, resultantes da nitratação dos AG, que vão atuar na via eletrofílica, estimulando o relaxamento do músculo liso e a inativação plaquetária e na via neutrofílica, com supressão global da inflamação.<sup>29</sup>

No conjunto, os AG ómega-3 inibem os processos inflamatórios fundamentais, através de todos estes mecanismos, e modulam os diferentes estádios do processo aterosclerótico.<sup>29</sup>

Componentes *minor* presentes no azeite contribuem ativamente para os seus benefícios cardiovasculares. Os compostos fenólicos participam na modulação de fatores de transcrição, nomeadamente do FN- $\kappa$ B e da proteína-quinase ativada por mitogénio

(MAP quinase), alterando a expressão de genes pró-inflamatórios, como a ciclooxigenase, a lipogenase, sintase de óxido nítrico e variadas citoquinas, com efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antitrombóticos. Verifica-se uma redução dos níveis plasmáticos da PCR, de IL6, IL7 e IL18, de moléculas aderentes e da expressão de mRNA do TNF- $\alpha$ . Os compostos fenólicos desempenham um papel ativo na regulação da lipídemia pós-prandial, da homeostasia da glucose e de insulinoresistência, com prevenção da redistribuição da gordura periférica para gordura abdominal, contribuindo para a redução da incidência e prevalência da SMet.<sup>31</sup>

A oleoletanolamida é outra substância de destaque no azeite que lhe confere um poder de promover a saciedade, através da ativação das fibras sensoriais intestinais do nervo vago e da ativação concomitante do PPAR- $\alpha$ .<sup>32</sup>

Assim, de forma global e no contexto da DiMed, o azeite virgem extra melhora o perfil lipídico, reduz a pressão arterial,<sup>25,33</sup> melhora a sensibilidade à insulina, o controlo glicémico e diminui a incidência de DMT2.<sup>28</sup> A ingestão de azeite está também associada a redução do risco cardiovascular, nomeadamente na doença cardíaca isquémica, no AVC e na mortalidade. Deve ser consumido na forma crua, ao invés de cozinhado, para que possa manter as suas propriedades nutricionais.<sup>34,35</sup>

### Frutos secos

Os frutos secos são outra importante fonte de gordura na DiMed e, apesar de bastante energéticos, quando consumidos de forma moderada, não se relacionam com um ganho de peso ou obesidade abdominal significativos.<sup>36</sup> Pelo contrário, vários benefícios advêm do seu elevado teor em MUFA, fibras, aminoácidos e minerais como o magnésio, cálcio e potássio.<sup>27, 36</sup>

De facto, a presença de MUFA promove a secreção do peptídeo semelhante a glucagon (GLP)-1, com melhoria do controlo da glicemia pós-prandial, da sensibilidade à insulina e dos valores de PA. A fibra presente nos frutos secos traduz-se num aumento da saciedade, com menor absorção de gordura e menor adiposidade, exacerbando o controlo a nível da glicemia pós-prandial. A riqueza em L-arginina, um precursor natural do óxido nítrico endógeno, contribui para reduzir a reatividade vascular.<sup>36</sup> O magnésio, por sua vez, é um dos minerais a destacar nos frutos secos, atuando por diferentes mecanismos, levando à produção de óxido nítrico e prostaglandinas vasodilatadoras, com redução da inflamação periférica e melhorando a insulinoresistência. O seu défice foi já correlacionado com o risco de SMet, DMT2 e DCV.<sup>36</sup> Por último, os polifenóis, fitosteróis e outros antioxidantes igualmente presentes, têm um poder neutralizante de espécies oxidantes reativas, diminuindo também a expressão de genes inflamatórios em células endoteliais e macrófagos.<sup>36</sup>

As nozes são um caso particular, uma vez que possuem maior teor de PUFA que os seus pares, cadeias longas mais facilmente oxidáveis. Contudo, o potencial dos seus compostos bioativos, como o ácido elágico, a L-arginina,<sup>36</sup> e o próprio ALA em quantidades superiores às presentes no azeite,<sup>27</sup> confere-lhes propriedades anti-inflamatórias que parecem contrabalançar a riqueza enquanto fonte de ácidos gordos.<sup>36</sup>

O estudo PREDIMED comparou também a suplementação com frutos secos *versus* a alimentação normal e concluiu por uma redução de 40% na mortalidade nos indivíduos com ingestão superior a três vezes por semana, com a diminuição dos TG, da pressão arterial e do perímetro da cintura, sem concomitante perda de peso ou atividade física.<sup>30</sup> Estes resultados sugerem que tanto o azeite, como os frutos secos, consumidos de forma moderada, são capazes de influenciar positivamente fatores centrais da

fisiopatologia da SMet, como a oxidação sistémica, a inflamação crónica, a dislipidemia e a distribuição da adiposidade,<sup>27</sup> com reflexo na DCV.<sup>37</sup>

### Peixe e outras proteínas animais

Alimentos ricos em proteínas animais não têm um papel central nas refeições da DiMed, sendo usados como complemento, com o intuito de diversificar sabores. A pirâmide da DiMed preconiza o seu consumo semanal em duas ou mais porções de peixe ou marisco, ricos em proteínas e lípidos saudáveis, duas porções de carne branca e duas a quatro porções de ovos. As carnes vermelhas e processadas são evitadas, com preferência se possível pelas partes magras do animal. Excetua-se os laticínios, cujo consumo diário está previsto, aconselhando-se as variantes magras de iogurte, queijo e outros produtos fermentados, pois caso contrário podem representar uma fonte importante de AG saturados.<sup>8</sup> Estudos recentes têm sugerido uma associação entre os laticínios e um menor risco cardiometabólico.<sup>9</sup>

O peixe é uma das principais fontes de proteínas animais na DiMed,<sup>8</sup> sendo a adesão flutuante conforme a proximidade geográfica a regiões costeiras.<sup>29</sup> Há evidência que associa a ingestão de peixe fresco, de óleo de peixe e de ómega-3 à prevenção de FR e de DCV,<sup>38</sup> embora vários estudos apontem uma superioridade do peixe integral no que concerne ao consumo isolado da suplementação com ómega-3.<sup>9</sup> Este benefício pode dever-se à presença de vários componentes protetores, como fibras, proteínas e minerais e do seu potencial efeito sinérgico, mas também ao papel substituto que o peixe desempenha em relação a outras fontes proteicas excessivamente industrializadas ou ricas em AG saturados, como carnes gordas e alimentos fritos.<sup>8,9</sup>

A evidência entre o consumo de peixe e o aparecimento da SMet é ainda controversa. Lai *et al* (2013) não encontraram relação entre o consumo de peixe e de ómega-3 e a prevalência de SMet, numa análise transversal de uma população norte-americana de quase cinco mil indivíduos participantes do NHANES, verificando níveis aumentados de triglicérides, embora admitindo a existência de possíveis confundidores, como diferentes processos de confeção do peixe ingerido.<sup>39</sup>

Num estudo Francês, realizado numa população exclusivamente masculina entre os 45 e os 64 anos, verificou-se um aumento de prevalência de SMet de 23,5% para 29%, quando a ingestão de peixe isoladamente era inferior à média (33 g/dia),<sup>20</sup> o mesmo acontecendo num outro estudo de coorte prospetivo a 4 anos, na Coreia, envolvendo homens dos 40 aos 69 anos, onde o risco ajustado de desenvolver SMet foi menos de metade em homens que consumiam peixe diariamente, em comparação com os que tinham uma ingestão inferior a uma vez por semana (OR = 0,43, IC 95%: 0,23-0,83).<sup>40</sup>

No entanto, a relação não é linear. Kouki *et al* (2011), na Finlândia, descreveram um risco inferior de desenvolver SMet nos homens do tercil superior de consumo de peixe comparativamente ao tercil inferior ( $p = 0,002$ ), mesmo após ajuste dos resultados para a idade, o tabagismo e o consumo de álcool. Porém, tal não se verificou após o ajuste dos resultados para *fitness* cardiorrespiratório ( $VO_{2max}$ ), deixando a associação de ter significado.<sup>38</sup>

Da mesma forma, na Noruega, num estudo de coorte envolvendo 23 907 indivíduos, entre os 26-70 anos, apenas se verificou uma relação significativa entre o consumo de peixe superior a uma vez por semana e o menor risco de desenvolvimento de SMet na faixa etária dos 60-70 anos. O benefício evidenciado neste estudo, que se revelou particularmente importante a nível do perfil lipídico, associou-se à escolha de peixe magro em detrimento do peixe

gordo. Esta diferença deve-se possivelmente ao maior conteúdo proteico do peixe magro, capaz de aumentar a saciedade, reduzir de peso, aumentar a sensibilidade à insulina e regular o metabolismo lipídico, com diminuição da absorção e síntese de lípidos e aumento da sua excreção.<sup>41</sup>

Nas publicações referidas, as associações feitas restringem-se ao sexo masculino, uma vez que nas mulheres os resultados não foram estatisticamente significativos. Num estudo exclusivamente feminino, realizado numa população de enfermeiras iranianas, o tercil mais elevado de consumo de peixe, quando comparado com o inferior, foi associado a uma prevalência 65% inferior de SMet (OR = 0,35, IC 95%: 0,14-0,88). O ajuste posterior para possíveis confundidores, como a dieta, índice de massa corpora (IMC) e variáveis sociodemográficas fortaleciam a associação (OR = 0,04, IC 95%: 0,004-0,610). Por outro lado, as alterações cardiometabólicas que mais beneficiaram do consumo de peixe, quando analisadas isoladamente, foram a hipertrigliceridemia, a diminuição do c-HDL e a HTA.<sup>42</sup>

De facto, das diferenças já conhecidas entre os géneros, a interferência de hormonas sexuais, e as distintas fases hormonais nas mulheres, são variáveis a ter presentes na avaliação da SMet. A multiparidade é um fator importante, uma vez que o número maior de filhos está associado a taxas mais elevadas de SMet.<sup>43,44</sup> Por sua vez, a sobrecarga metabólica causada pela lactação, e a importância que esta fase representa na reversão das alterações ocorridas durante a gravidez, como acumulação da gordura visceral e aumento de lípidos, devem ser tidas em linha de conta.<sup>45</sup> A própria menopausa e envelhecimento, que conduzem à perda do papel protetor propiciado pelos estrogénios, podem alterar o perfil lipídico, com destaque para a hipertrigliceridemia.<sup>39,43</sup>

Há assim evidência que a ingestão de peixe possa ter influência na prevalência da SMet, embora seja ainda inconsistente, havendo necessidade de mais estudos para conclusões mais robustas, sobretudo nas mulheres e em diferentes estratos etários.

### Água e minerais

O consumo recomendado de água na DiMed é de 1,5 a 2 L diários, embora possam existir variações interpessoais das necessidades de acordo com a idade, a atividade física, circunstâncias fisiológicas, e envolvimento climático.<sup>8</sup> Em situações de perda de peso considerável, é essencial garantir uma hidratação adequada no sentido de evitar diurese osmótica. Além disso, o consumo de água não acrescenta carga energética à dieta diária, podendo ser consumida durante as refeições ou fora delas.<sup>3</sup>

O sal é um mineral com uma presença significativa na dieta corrente. Segundo o estudo PHYSA publicado em 2014, em Portugal, o consumo médio situa-se na ordem dos 10,7 g/dia, quase o dobro do recomendado pela OMS.<sup>46</sup> São portanto valores preocupantes, dado que a elevada ingestão de sal conduz a um aumento dos valores da PA, independentemente do doente ser ou não hipertenso, e consequentemente a um maior risco de AVC, de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), de aumento da rigidez arterial, e de DMT2.<sup>46,47</sup> Restringir a ingestão diária de sódio para 3 a 6 g associa-se a uma diminuição significativa da pressão arterial<sup>48</sup> e a um menor risco de morte por DCV, que O'Donnell descreve como uma relação em curva J.<sup>49</sup>

É também conhecida e relação entre a redução da pressão arterial e a ingestão de outros minerais, nomeadamente do potássio.<sup>49</sup>

A introdução de ervas, especiarias, cebolas e alhos é estimulada, a fim de conferir uma variedade de sabores ao prato e de contrariar o consumo excessivo de sal.<sup>8</sup> Quando há um reajuste no

teor de sal para valores mais baixos, ocorre supressão dos recetores linguais para o sabor salgado e estimulação da sensibilidade dos mesmos, estabelecendo-se habituação num período de 1-2 meses.<sup>47</sup>

### Especiarias e sementes

As especiarias são uma forma saudável de diversificar e intensificar o sabor dos pratos, poupando o sal, e adicionando distintos benefícios para a saúde, consoante as escolhas. Desde o alecrim, coentro e sálvia, ao tomilho e manjerição, várias têm sido as especiarias estudadas pelo poder antioxidante associado aos compostos fenólicos, e outros atributos adicionais.<sup>50</sup> Um bom exemplo é a canela (*Cinnamon zeylanicum*), uma especiaria empregue há centenas de anos nos países mediterrâneos, que tem demonstrado intervir na manutenção dos lípidos, da glicemia e da pressão arterial, além de apresentar atividade antimicrobiana, antifúngica, antivírica, antioxidante, anticancerígena e protetora gastrointestinal.<sup>51</sup>

Vários são os mecanismos propostos em modelos animais para esta atuação tão vasta. Um deles baseia-se no aumento da captação da glucose nos tecidos periféricos através do transportador GLUT-4, na inibição da  $\alpha$ -glucosidase e na intervenção em vias de sinalização insulínica. Alguns dos seus compostos fenólicos, como a catequina, auxiliam também na inibição a formação de produtos terminais da glicação avançada. Assim, através destes mecanismos, a canela contribui para uma diminuição da glicemia pós-prandial e para a prevenção de complicações de DMT2.<sup>51</sup> Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, incluindo um total de 435 indivíduos com o objetivo de estudar o efeito da ingestão diária de 1-6 g de canela, após um seguimento que variou entre 40 dias a quatro meses, verificou uma diminuição significativa de HgA1c (0,09%; IC 95%: 0,04-0,14) e da glicemia em jejum (0,84 mmol/L; IC 95%: 0,66-1,02).<sup>52</sup>

As sementes têm igualmente um vasto potencial na adição de oligoelementos aos pratos confeccionados, enriquecendo também a sua textura. Os benefícios das sementes de linhaça, comparáveis aos dos seus pares, devem-se parcialmente ao teor de ALA e ao seu forte poder antioxidantes, tendo sido correlacionadas com uma diminuição de colesterol e triglicérides séricos, do risco de HTA e de DMT2.<sup>53</sup>

O consumo de três colheres de café de linhaça por dia durante três meses no contexto de DiMed associou-se a uma perda ponderal moderada, com redução da pressão arterial, do colesterol total (28%), dos triglicérides (28%), da glicemia (36%), da insulínia (22%), da HgA1c (32%) e aumento da sensibilidade à insulina (31%). Os autores deste estudo atribuíram à linhaça, um poder exacerbante do efeito base da DiMed nestes parâmetros.<sup>53</sup> No entanto apenas envolveu 36 doentes, pelo que é necessária mais evidência antes de uma recomendação formal, com estudos maiores e menos confundidores dietéticos.

### Álcool

Uma das particulares características da DiMed relativamente a outras dietas é a previsão de consumo moderado álcool, mais especificamente do vinho, de acordo com os hábitos sociais e culturais da região e sobretudo integrada no padrão de DiMed.<sup>8</sup>

O aconselhamento da ingestão de bebidas alcoólicas, com base nos seus possíveis benefícios cardiovasculares, tem levantado um debate aceso entre as comunidades científicas e vários são os estudos que surgem a debater o tema.<sup>54</sup>

Estima-se que os benefícios descritos das bebidas alcoólicas no aparelho cardiovascular, em particular do vinho tinto, se

devam sobretudo aos componentes *minor*, como os polifenóis. A sua ação repercute-se na redução da reatividade vascular, trombose, *stress* oxidativo, e ainda na lipídemia, glicemia, coagulação e efeito plaquetário.<sup>54,55</sup>

Alguns estudos epidemiológicos relacionam o consumo ligeiro-moderado de álcool com a menor morbidade e mortalidade cardiovascular, sobretudo pela redução do risco de doença coronária, e, em menor escala, de AVC isquémico e insuficiência cardíaca, podendo contudo provocar um risco aumentado de AVC hemorrágico, possivelmente pela sua atividade antiagregante.<sup>55</sup>

Recentemente, uma subanálise do PREDIMED envolvendo 5801 participantes idosos e com elevado risco cardiovascular, que relacionou a prevalência de SMet com a ingestão de vinho tinto, mostrou que em comparação com não consumidores, indivíduos que o fazem com moderação têm um risco reduzido de SMet (OR = 0,56, IC 95%: 0,45-0,68;  $p < 0,001$ ), com menor perímetro da cintura, menores níveis de c-HDL, menor risco de HTA e de hiperglicémias em jejum, sem efeito significativo nos níveis de triglicérides. Esta associação revelou-se ainda mais forte no sexo feminino até aos 70 anos, e em fumadores ou ex-fumadores.<sup>56</sup>

Importa salientar que este benefício é evidente em doses moderadas. Quantidades superiores aumentam o risco de carcinoma, cirrose e DCV. A escolha da bebida também não é aleatória, sendo importante evitar contaminantes com potencial risco para a saúde, como resíduos fungicidas e pesticidas, bactérias, fungos, micotoxinas e metanol.<sup>54</sup>

### Exercício físico e aspetos culturais

A DiMed constitui um modelo cultural, que não se restringe à alimentação. Na realidade, engloba uma diversidade vasta de disciplinas que compreende a agronomia, história, antropologia, sociologia, gastronomia e turismo. A par do aconselhamento alimentar, vários elementos devem ser considerados na adoção da DiMed que mais que um padrão alimentar, é um estilo de vida. O processo que vai da produção do alimento ao momento do seu consumo baseia-se numa filosofia de alimentação sustentável, com cultivo local e preferência por produtos de origem vegetal em detrimento da criação industrial de animais, permitindo uma melhor gestão de recursos naturais, com contenção dos gastos de água, e de poluentes emitidos. A seleção de alimentos frescos, regionais e da época, em porções moderadas, garante refeições mais rentáveis, nutritivas e saborosas, livres de tóxicos e outros contaminantes, assegurando sustentabilidade ecológica ao assegurar a renovação mineral dos terrenos e ao evitar a poluição associada ao transporte. A socialização durante a confeção e em volta da mesa, num ambiente leve e descontraído, o convívio, a partilha de sabores e de experiências adaptadas ao paladar e costumes dos países do Mediterrâneo e, claro, a atividade física regular, completam o enquadramento biopsicossocial próprio da DiMed capaz de catalisar os benefícios nutricionais.<sup>15</sup>

A intervenções ao nível do estilo de vida, associado ao aconselhamento alimentar, tem mostrado resultados na redução da prevalência da SMet. Um estudo prospetivo recente, realizado em Málaga, Espanha, com um seguimento de três anos, comparou os efeitos da DiMed em conjunto com um programa de exercício aeróbio regular em 298 indivíduos com SMet, versus os hábitos correntes, com melhoria do perímetro da cintura, da pressão arterial sistólica e diastólica, e dos níveis de c-HDL, sem alteração da glicemia ou dos triglicérides.<sup>57</sup>

Assim, os ganhos de uma dieta adequada podem ser potenciados com a adesão à prática regulares de atividade física,<sup>58</sup> resultando na melhoria do estado geral de saúde, da perceção de dores

corporais, da resposta fisiológica ao esforço físico e do bem-estar social.

## Conclusão

Independentemente da discussão à volta da sua definição, gênese e fisiopatologia, o foco atual da SMet centra-se no crescimento preocupante da sua prevalência, sobretudo em países ocidentais.

Por sua vez, a DiMed é uma estratégia com resultados positivos comprovados na prevenção secundária desta síndrome, mas também dos seus componentes individualmente, contribuindo para o controlo ou regressão dos mesmos. Mais do que a soma de benefícios associados a nutrientes específicos, a DiMed engloba um estilo de vida ativo, sustentável e saudável, onde a alimentação baseada em frutas e vegetais frescos, locais e da época, complementada por um conjunto de alimentos com propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e caracteristicamente pouco processados, tem reflexo na avaliação objetiva dos parâmetros analíticos.

Trata-se pois de um padrão alimentar que importa revitalizar e adaptar para orientações preventivas e terapêuticas, diminuindo assim a incidência de importantes complicações associadas ao SMet, tanto a curto como a longo prazo.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
2. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, National Heart L, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e13-8.
3. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*. 1993;44:121-31.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [accessed Jan 2016]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>
6. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:255-63.
7. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1313S-1320S.
8. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-84.
9. Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12:112.
10. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5:e008222.
11. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol*. 2012;110:307-13.
12. Hartley L, Igbinedion E, Thorogood M, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009874.
13. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299-313.
14. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsiki N, Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology*. 2015;66:304-18.
15. Rico-Cabanas L, Garcia-Fernández, EL, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet, the new pyramid and some insights on its cardiovascular preventive effect. *Rev Factores Risco*. 2014;31:30-47.
16. Sajjadi F, Gharipour M, Mohammadifard N, Nouri F, Maghroun M, Alikhasi H. Relationship between legumes consumption and metabolic syndrome: Findings of the Isfahan Healthy Heart Program. *ARYA Atheroscler*. 2014;10:18-24.
17. Jorshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2001;134:1106-14.
18. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Sohrab G, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Inverse association between fruit, legume, and cereal fiber and the risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:276-83.
19. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Mirzaei S, Azizi F. Cereal, fruit and vegetable fibre intake and the risk of the metabolic syndrome: a prospective study in the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28:236-45.
20. Park S, Ham JO, Lee BK. Effects of total vitamin A, vitamin C, and fruit intake on risk for metabolic syndrome in Korean women and men. *Nutrition*. 2015;31:111-8.
21. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:127-33.
22. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:622-9.
23. Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66:416-25.
24. Borneo R, Leon AE. Whole grain cereals: functional components and health benefits. *Food Function*. 2012;3:110-9.
25. Carrageta M. A dieta mediterrânica e as doenças cardiovasculares. *Rev Factores Risco*. 2014;31:24-29.
26. 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.
27. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:2449-58.
28. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Bullo M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014;12:78.
29. Scoditti E, Capurso C, Capurso A, Massaro M. Vascular effects of the Mediterranean diet-part II: role of omega-3 fatty acids and olive oil polyphenols. *Vascul Pharmacol*. 2014;63:127-34.
30. Guasch-Ferre M, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Ros E, Corella D, Estruch R, et al. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med*. 2013;11:164.
31. Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity,

- metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Des.* 2011;17:769-77.
32. Sarro-Ramirez A, Sanchez-Lopez D, Tejada-Padron A, Frias C, Zaldivar-Rae J, Murillo-Rodriguez E. Brain molecules and appetite: the case of oleoylethanolamide. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2013;13:88-91.
  33. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr.* 2004;92:311-9.
  34. Buckland G, Mayen AL, Agudo A, Travier N, Navarro C, Huerta JM, et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2012;96:142-9.
  35. Martinez-Gonzalez MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodriguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr.* 2014;112:248-59.
  36. Salas-Salvado J, Guasch-Ferre M, Bullo M, Sabate J. Nuts in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:399S-407S.
  37. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
  38. Kouki R, Schwab U, Hassinen M, Komulainen P, Heikkila H, Lakka TA, et al. Food consumption, nutrient intake and the risk of having metabolic syndrome: the DR's EXTRA Study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:368-77.
  39. Lai YH, Petrone AB, Pankow JS, Arnett DK, North KE, Ellison RC, et al. Association of dietary omega-3 fatty acids with prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr.* 2013;32:966-9.
  40. Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:1018-26.
  41. Torris C, Molin M, Cvancarova Smastuen M. Associations between fish consumption and metabolic syndrome. A large cross-sectional study from the Norwegian Tromso Study: Tromso 4. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:18.
  42. Zaribaf F, Falahi E, Barak F, Heidari M, Keshteli AH, Yazdannik A, et al. Fish consumption is inversely associated with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:474-80.
  43. Cho YA, Kim J, Cho ER, Shin A. Dietary patterns and the prevalence of metabolic syndrome in Korean women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:893-900.
  44. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Womens Health.* 2006;15:763-73.
  45. Torris C, Thune I, Emaus A, Finstad SE, Bye A, Furberg AS, et al. Duration of lactation, maternal metabolic profile, and body composition in the Norwegian EBBA I-study. *Breastfeed Med.* 2013;8:8-15.
  46. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens.* 2014;32:1211-21.
  47. Polonia J, Maldonado J, Ramos R, Bertoquini S, Duro M, Almeida C, et al. Estimation of salt intake by urinary sodium excretion in a Portuguese adult population and its relationship to arterial stiffness. *Rev Port Cardiol.* 2006;25:801-17.
  48. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.
  49. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371:612-23.
  50. Angelo P, Jorge N. Phenolic compounds in food - a brief review. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2007;66:1-9.
  51. Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine.* 2016;23:1134-44.
  52. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr.* 2012;31:609-15.
  53. Bekkouche L, Ait Yahia D. P1-01: Linseed consumption associated with mediterranean diet reduces hyperglycemia and blood pressure among west algerian patients with metabolic syndrome. *Ann Cardiol Angeiol.* 2015;64 Suppl 1:S23.
  54. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcoholism.* 2013;48:270-7.
  55. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015;278:238-50.
  56. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remon A, Lamuela-Raventos RM, Bullo M, Salas-Salvado J, Corella D, et al. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S121-30.
  57. Gomez-Huelgas R, Jansen-Chaparro S, Baca-Orsorio AJ, Mancera-Romero J, Tinahones FJ, Bernal-Lopez MR. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med.* 2015;26:317-23.
  58. Landaeta-Diaz L, Fernandez JM, Da Silva-Grigoletto M, Rosado-Alvarez D, Gomez-Garduno A, Gomez-Delgado F, et al. Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:555-64.