



Artículo especial

Quinta Lección Jesús Culebras; los frutos secos: efectos sobre la salud, la obesidad y el síndrome metabólico

Jordi Salas-Salvadó^{1,2}

¹Human Nutrition Unit, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus, Faculty of Medicine and Health Sciences, IISPV (Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili), Universitat Rovira i Virgili, Reus. ²CIBERobn (Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición), Institute of Health Carlos III, Madrid, España.

Resumen

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de frutos secos (FS) se asocia a un menor riesgo cardiovascular, mortalidad por diferentes causas y mortalidad total. Los ensayos clínicos de intervención han demostrado que los FS protegen del riesgo cardiovascular a través de diferentes mecanismos: regulan los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo y la función endotelial, mejorando de esta manera diferentes factores de riesgo cardiovascular. En el contexto de comidas altas en hidratos de carbono, los FS reducen los picos de glucosa postprandial, mejorando la resistencia a la insulina. El consumo frecuente de FS se ha visto se asocia a un menor riesgo de diabetes en mujeres, efecto aún no dilucidado en hombres. Aunque es un alimento densamente energético y alto en grasa, el consumo de FS no comporta una ganancia de peso apreciable o se asocia a un mayor riesgo de obesidad abdominal. El consumo de FS reduce los niveles de colesterol LDL, pero sus efectos sobre la dislipemia aterógena asociada al síndrome metabólico (SMet) son menos claros. El efecto del consumo de FS sobre el colesterol LDL en sujetos con SMet tampoco no ha estado bien establecido, aunque parece ser que en estos pacientes podría disminuir los niveles de triglicéridos. Algunos estudios sugieren una asociación inversa entre el consumo de FS y la presión arterial o la función endotelial, especialmente en individuos no diabéticos. El consumo de FS se ha relacionado inversamente con la prevalencia e incidencia de SMet. Incluir FS en el contexto de un patrón de dieta saludable como es el mediterráneo podría incrementar sus beneficios para la salud. Se ha observado una prevalencia menor del SMet

FIFTH JESÚS CULEBRAS LECTURE; TREE NUTS: EFFECTS ON HEALTH, OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Abstract

Several epidemiological studies have shown that consumption of tree nuts is associated with lower cardiovascular risk, specific cause of mortality and total mortality. Clinical feeding trials have demonstrated that tree nuts protect from cardiovascular disease risk through different mechanisms: regulating inflammatory processes, oxidative stress and endothelial function, thereby improving various cardiovascular risk factors. In the context of meals high in carbohydrates, tree nuts reduce the postprandial glucose peaks, improving insulin resistance. Frequent consumption of nuts has been associated with a lower risk of diabetes in women, but the effect was not yet elucidated in men. Although tree nuts are energetically dense and they are high in fat, nut consumption does not imply appreciable weight gain nor has been associated with a higher risk of abdominal obesity. Tree nut consumption reduces LDL cholesterol levels, but its effects on atherogenic dyslipidemia associated to metabolic syndrome (MetS) are less clear. The effect of consumption of nuts on LDL cholesterol in subjects with MetS neither has been well established, but it seems that in these patients could lower plasma triglyceride levels. Some studies suggest an inverse association between tree nut consumption and blood pressure or endothelial function, especially in non-diabetic individuals. Nut consumption was inversely related to the prevalence and incidence of MetS. Including tree nuts in the context of a healthy dietary pattern

Correspondencia: Jordi Salas-Salvadó, PhD.
Human Nutrition Unit,
Faculty of Medicine and Health Sciences,
Universitat Rovira i Virgili,
C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus (SPAIN)
E-mail: jordi.salas@urv.cat

Recibido: 6-XI-2014.
Aceptado: 12-XI-2014.

*Galardonado con el premio "Quinta Lección Jesús Culebras, SENPE 2014". Conferencia dictada en el XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), Murcia, 15-17 de mayo, 2014.

y una menor incidencia de diabetes en aquellas personas que siguen una dieta mediterránea suplementada con FS. Se necesitan futuros estudios de intervención nutricional realizados sobre grandes muestras de sujetos y de larga duración para poder afirmar que el consumo de FS tiene efectos beneficiosos sobre la prevención y el tratamiento del SMet.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:519-527)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8533

Palabras clave: *Frutos secos. Obesidad. Diabetes. Circunferencia de la cintura. Hipertensión dislipemia.*

Introducción

En primer lugar quiero dar las gracias por la concesión del mejor premio que otorga la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). La SENPE fue la primera Sociedad Científica a la que me afilié, habiendo participado activamente en muchos de sus congresos y actividades. Además de haber sido Presidente del Comité Científico de uno de sus congresos, fui vocal de la Junta durante varios años, y he coordinado hasta la actualidad su página web, el aparador de la sociedad. Por ello pueden entender mi emoción cuando me comunicaron que me habían concedido tal honor. Quiero agradecer especialmente a la Junta de la Sociedad, su comité Científico, a Jesús Culebras y a todos aquellos queridos amigos que decidieron este galardón. Muchas gracias también a todos los que hoy habéis podido asistir a este acto.

Podría hablar sobre diferentes aspectos de la alimentación o la nutrición humana, a la cual me dedico plenamente desde hace más de treinta años, pero he elegido hablar de los beneficios para la salud atribuidos a los frutos secos (FS), y de la importancia de romper el mito de que los FS engordan o pueden ser perjudiciales para los diabéticos o para las personas que tienen colesterol, como hace unos cuarenta años se pensaba.

Como sabéis, yo nací en Reus, una ciudad de unos 100.000 habitantes de Catalunya situada a pocos kilómetros del Mediterráneo. Reus fue a principios de siglo XX la segunda ciudad de Catalunya, con un gran comercio y de donde han salido grandes personajes entre los que destacan Joan Prim (1814-1870), que llegó a ser Presidente del Consejo de Ministros de España, Mariano Fortuny (1838-1874), pintor que muchos coinciden fue uno de los grandes impulsores del impresionismo, o Antoni Gaudí (1852-1926) un arquitecto que revolucionó la arquitectura de la época y que nos dejó un legado patrimonio de la humanidad. Reus era una ciudad vanguardista, de excelencia cultural, internacional e influyente. De aquí la frase “Reus, París y Londres”, frase debida a que estas tres ciudades eran las que marcaban el precio del alcohol en el mundo hasta que llegó la “filoxera”, una enfermedad de la vid que marcó un punto de inflexión en el crecimiento de la ciudad.

way increase the health benefits. It has been observed a lower prevalence of MetS and a lower incidence of diabetes in people who adhered to a Mediterranean diet supplemented with nuts. Future nutrition intervention studies are needed on large samples of subjects and long follow-up to affirm that tree nut consumption has beneficial effects on the prevention and treatment of MetS.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:519-527)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8533

Key words: *Tree nuts. Obesity. Diabetes. Waist circumference. Hypertension. Dyslipidemia*

Otro personaje reusense menos conocido fue el Dr. Alexandre Frias i Roig (1878-1963). Alexandre fue sin lugar a dudas el padre de la puericultura, impulsando la creación de la “Gota de la llet”, un centro donde se daban cuidados y educación a la madre antes y después del parto. Se pesaba a los bebés y se promocionaba a toda costa la lactancia materna. No creo que sea por este antecedente que yo me dedicara a la nutrición, aunque tengo que reconocer que yo también empecé formándome en nutrición al lado de otro pediatra célebre, Carles Martí Henneberg quién fue mi director de tesis marcando tremendamente mi interés por la nutrición y mi futuro profesional. Tuve la posibilidad de realizar mi postdoc en el Hôpital des Enfants Malades en París junto al profesor Claude Ricour, padre de la nutrición artificial pediátrica. Allí aprendí el método de calorimetría indirecta y me formé en nutrición clínica pediátrica. A mi vuelta al país, contra viento y marea pude crear mi propio grupo de investigación, estudiando el metabolismo energético en diferentes situaciones: recuperación nutricional, infecciones oportunistas y finalmente la obesidad. Debo reconocer que he aprendido muchísimo de todas las personas que me han acompañado todos estos años, tanto a nivel profesional como personal, a los que le debo no solamente este premio sino todo lo que soy.

Mi interés por los Frutos secos (FS) empezó el año 1992 después de leer un par de estudios realizados en la Universidad de Loma Linda (California), donde un investigador catalán, Joan Sabaté, demostró por primera vez en la cohorte de miembros de la iglesia adventista, que aquellas personas que consumían frecuentemente FS tenían unos menores niveles de colesterol en sangre. La lectura de aquellos dos artículos separados por menos de tres años y publicados por una persona cercana a mi edad fue, sin duda, lo que me impresionó. ¿Cómo un alimento rico en grasa y relativamente poco consumido podía tener efectos tan importantes sobre la salud? Ocho años después, tuve la ocasión de conocer al señor Antoni Pont, un reconocido emprendedor empresario catalán establecido en Reus que después de hacer un balance de su vida me propuso ser el director científico de una fundación llamada Nucis. Esta fundación se proponía promocionar la investigación en relación con los beneficios sobre la salud de los FS y, al mismo tiempo, difundir los resultados.

A partir de ese momento, hace doce o trece años aproximadamente, mi interés por los FS se incrementó gradualmente. Cuanto más estudiaba el tema, la composición nutricional de los FS, los mecanismos a través de los cuales actúan y los beneficios de consumirlos diariamente... más sorprendido y más ligado a él me quedaba, y más preguntas sin respuesta me surgían. La investigación es así: el intento de responder una pregunta tras otra, sin que haya un final.

Podríamos comparar la investigación a un puzzle, del cual es difícil tener una visión global si sólo se está interesado en cómo se colocan cuatro piezas. Aunque es cierto que cuantas más piezas se colocan más fácil resulta ubicar las que faltan, y al final se obtiene una visión global más rápida de su significado. Mi vida profesional se parece a lo que acabo de describir, aunque muchas veces cuando casi tienes el puzzle acabado, se produce un temblor y tienes que volver a empezar a montarlo, pero no desde el principio y tampoco a la misma velocidad. Puede ser por ello que cuantas más preguntas uno se va haciendo, más escéptico es en el momento de responderlas.

Pero bien, como decía, mi interés por los FS ha aumentado con los años y me interesa apasionadamente todo de ellos.

¿Desde cuándo los frutos secos han sido un alimento básico para el hombre?

Los FS forman parte de nuestra alimentación desde tiempos muy remotos. Hace unos cuantos años, investigadores de Harvard descubrieron la presencia de diferentes FS y de utensilios hechos de piedra para romperlos en las excavaciones de Gesher Benot Ya'aqov (Israel, Fig. 1), datados de más de 780.000 años atrás, demostrando que los primeros homínidos ya utilizaban las almendras o los pistachos para alimentarse^{1,2}. Diferentes hallazgos arqueológicos revelaron que, durante el Mesolítico, los FS formaban parte importante de la alimentación del hombre, igual que ahora. Los restos

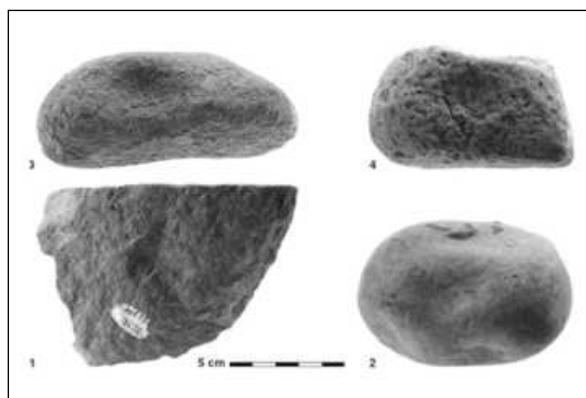


Fig. 1.—Selección de piedras trabajadas de yacimientos arqueológicos de Gesher Benot Ya'aqov que se encontraron junto con restos de frutos secos como los pistachos o almendras.

de piñones encontrados en las cuevas de Nerja (España) y Lattes (Francia), o bien los depósitos de cáscaras de avellana calcinadas y encontradas junto a utensilios hechos posiblemente para romperlos en la isla de Colonsay, cerca de Glasgow (Fig. 2), nos demuestran la capacidad humana de procesar este alimento³. Existen múltiples evidencias de que el consumo de FS ha sido importante en algunas zonas del Mediterráneo y que ha estado un bien altamentepreciado y comercializado durante algunas épocas de la historia⁴. Tenemos evidencias de la importancia, por ejemplo, en las culturas mesopotámicas, del antiguo Egipto, de la Grecia clásica, de los romanos o al-Ándalus. Durante el transcurso de la historia, a los FS se les han atribuido múltiples propiedades medicinales para prevenir o tratar la enfermedad^{4,5}. Se les han otorgado propiedades nutricionales, antitérmicas, antiálgicas, digestivas y antiinfecciosas⁴. Por ejemplo, Averroes, filósofo, médico y sabio de la cultura andalusí decía que “su aceite cura de manera equilibrada, endureciendo el estómago y el hígado por el conjunto de su naturaleza. En general es uno de los medicamentos considerados de más utilidad”. Arnau de Vilanova, considerado el médico más importante del mundo latino medieval, afirmaba que “los pistachos son buenos para los fríos del hígado, y ofenden el estómago menos que las otras frutas”. También, los FS han sido símbolo de fecundidad, o bien se le han atribuido propiedades afrodisiacas⁵. Actualmente, prácticamente nadie pone en duda que el consumo regular de FS disminuye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), la glucemia postprandial, y se les asocia a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Importancia de los frutos secos en la prevención de la enfermedad

Gracias a su exclusiva composición nutricional los FS son ampliamente reconocidos como alimentos saludables. A pesar de ser ricos en grasa, la grasa que



Fig. 2.—Restos de avellanas encontrados junto con herramientas de piedra en una excavación llevada a cabo en una isla cercana a Escocia (8.500 AC) que demuestra el procesamiento masivo de frutos secos hechos por los primeros colonos.

contienen es de origen vegetal, y por tanto podríamos decir que tienen un perfil lipídico equilibrado. Son muy ricos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados que se ha visto son beneficiosos para la salud. En la mayoría de los FS, predominan los ácidos grasos monoinsaturados; en cambio, las nueces son más ricas en poliinsaturados. Los FS también contienen cantidades considerables de fibra dietética especialmente insoluble⁶, algunos minerales como el magnesio y el potasio, vitaminas y otros componentes como los fitoesteroles, los tocoferoles, los polifenoles y otros antioxidantes. En esta última década, se ha estudiado con más profundidad la importancia de consumir FS y el efecto que tienen en la prevención de enfermedades crónicas. En este artículo expondré los beneficios que pueden tener los FS en la prevención de la enfermedad cardiovascular y especialmente en la prevención y tratamiento del síndrome metabólico (SMet), una constelación de factores metabólicos asociados a la obesidad abdominal.

Actualmente existe evidencia epidemiológica consistente del efecto beneficioso que tiene el consumo de FS sobre la salud cardiovascular. Deferentes estudios epidemiológicos observacionales han demostrado que los individuos que frecuentemente consumen FS tienen aproximadamente un 35% menor riesgo de sufrir de enfermedad cardiovascular. Recientemente diferentes estudios han demostrado que el consumo de FS no sólo se asocia a un menor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, sino también a un menor riesgo de muerte súbita, algunos tipos de cáncer y mortalidad por cualquier causa. Nuestro grupo, en el contexto del estudio PREDIMED ha demostrado que aquellas personas que consumían más de tres raciones a la semana de FS presentaban un 40% menor riesgo de mortalidad por cáncer, un 55% menor riesgo de mortalidad cardiovascular y un 39% menor riesgo de mortalidad por todas las causas⁷. Recientemente el grupo de epidemiología nutricional de Harvard ha demostrado también en tres cohortes independientes (estudios de las enfermeras I y II y estudio de los médicos) que el consumo frecuente de FS se asocia a un menor riesgo de mortalidad total⁸.

Se han postulado diversos mecanismos por los que los FS pueden ejercer un efecto protector hacia las enfermedades cardiovasculares. Su capacidad en reducir el colesterol LDL es el efecto más estudiado y reconocido⁹⁻¹¹. Este efecto ha sido demostrado en distintos grupos de población, utilizando diferentes diseños y para todos los FS. De hecho, un análisis combinado de veinticinco estudios de intervención realizado por el Dr. Joan Sabaté de la Universidad de Loma Linda ha evidenciado que el consumo medio de 67 gramos de FS al día reduce los niveles de colesterol LDL hasta un 7,4%¹². Tener las concentraciones de colesterol LDL elevadas se considera un factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular; por eso, si la ingesta de FS reduce los lípidos plasmáticos, podemos esperar que también ejerza un papel importante en la prevención

de la enfermedad coronaria. De hecho, se ha demostrado que por cada 1% de reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol, el riesgo de enfermedad coronaria disminuye en un 2%¹³.

Pero la protección cardiovascular asociada a los FS no sólo se puede atribuir al efecto que tiene para disminuir el colesterol LDL. Sin duda existen otros posibles mecanismos que también se han visto podrían influir. Entre estos, se ha demostrado que los FS pueden mejorar los procesos de inflamación¹⁴, el estrés oxidativo¹⁵ y la función endotelial¹⁶; modulado de esta manera el riesgo de obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes y la hipertensión¹⁷.

Aun así, existe la falsa creencia popular que los FS, al ser un grupo de alimentos energéticamente densos y muy ricos en grasa, podrían engordar y en consecuencia aumentar el riesgo de resistencia a la insulina y otras enfermedades. Sin embargo, las evidencias que disponemos muestran que el consumo de FS no se asocia a un mayor riesgo de ganancia de peso, obesidad o resistencia a la insulina^{14,18,19}. Además, aunque los FS son consumidos frecuentemente como *snacks* salados, su ingesta se ha asociado a un riesgo menor de hipertensión²⁰.

Efecto del consumo de frutos secos sobre los componentes del síndrome metabólico

Resistencia a la insulina y diabetes

Hasta ahora, se han publicado los resultados de cinco estudios prospectivos de cohortes en los que se evaluó la relación existente entre el consumo de FS y la incidencia de la diabetes. En tres de estos estudios realizados en mujeres, se observó una asociación inversa entre el consumo de FS y el riesgo de desarrollar diabetes, después de haber ajustado los análisis por diversas variables confusoras²¹⁻²³. Por otro lado, no se encontraron asociaciones significativas ni en el estudio de las Mujeres de Iowa, ni en el estudio de salud de los médicos en Harvard^{24,25}.

Aunque los resultados de los estudios de cohortes puedan parecer controvertidos, los FS podrían reducir el riesgo de diabetes controlando crónicamente los incrementos en la glicemia postprandial, mejorando así la sensibilidad a la insulina a través de diferentes mecanismos, especialmente en individuos con prediabetes, como se ha probado en diversos estudios clínicos agudos²⁶⁻³⁰. También se han demostrado efectos positivos sobre el metabolismo de la glucosa del consumo de FS³¹⁻³⁴ en diversos estudios realizados a medio o largo plazo sobre sujetos sanos, obesos y diabéticos. Recientemente el grupo de Toronto ha evidenciado mediante una revisión sistemática y meta-análisis de estudios clínicos que el consumo de FS se asocia a una disminución modesta de la glucemia³⁵ y que en pacientes con diabetes, el consumo medio de 56 gramos de FS durante una media de 8 semanas reduce la hemog-

lobina glicosilada (HbA1c), mejorando el control metabólico de esta enfermedad³⁶.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado mediante un estudio aleatorizado y cruzado realizado en paciente prediabéticos, que el consumo de pistachos tiene un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina mejorando la captación de glucosa a nivel celular y la expresión de diferentes genes leucocitarios relacionados con el metabolismo de la glucosa o la inflamación³⁷.

Los efectos beneficiosos de los FS en la prevención de la diabetes se han puesto de manifiesto también en individuos de alto riesgo cardiovascular. Los resultados de un estudio publicado por nuestro grupo en la cohorte de un gran estudio de intervención realizado en España, el estudio *Prevención con dieta mediterránea* (PREDIMED), demostraron que los participantes asignados aleatoriamente a una intervención con dieta mediterránea suplementada con FS tienen menor riesgo de desarrollar diabetes tipos 2 que los participantes asignados al grupo que recibió recomendaciones de reducir la grasa de la dieta³⁸. Estos datos preliminares observados en la cohorte de Reus, han sido confirmados recientemente (especialmente en el grupo que recibió aceite de oliva virgen) cuando se ha estudiado toda la cohorte de participantes PREDIMED seguidos durante casi 5 años³⁹.

Frutos secos, sobrepeso y obesidad

Pocos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre la ingesta de FS y la obesidad abdominal. En cambio, existen algunos estudios que han estudiado la asociación entre la ingesta de FS y el índice de masa corporal (IMC) o el riesgo de obesidad general⁴⁰. Diversos estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que el consumo frecuente de FS se asocia a un menor riesgo de ganancia ponderal⁴¹, o desarrollar obesidad⁴². También se ha visto una relación inversa entre el consumo de FS y el IMC⁴³.

Existen también diversos estudios de intervención clínica que han evaluado la asociación entre los FS y el peso corporal. De estos, algunos evaluaron la pérdida de peso como variable principal del estudio, pero otros evaluaron el efecto de los FS en relación a diferentes factores de riesgo cardiovascular, recogiendo el perímetro de la cintura o el peso corporal como variables secundarias. Un meta-análisis realizado por nuestro grupo de investigación en el que se incluyeron 31 ensayos clínicos aleatorizados que relacionaban la ingesta de FS, el peso corporal, el IMC y la circunferencia de la cintura, ha demostrado que no hay un efecto significativo en ninguno de estos parámetros si se comparan las dietas que incluyen FS con las dietas control⁴⁴.

Con este amplio abanico de evidencias, y en contra de lo que se suele pensar, podríamos concluir que, a pesar de que los FS son alimentos altamente energéticos,

los estudios científicos han demostrado que en cantidades de 30 a 90 gramos al día no tienen efectos nocivos ni en el peso corporal, ni en la circunferencia de la cintura.

La explicación de este fenómeno no es fácil, y posiblemente hay diferentes factores que explicarían por qué los FS dentro del contexto de una dieta saludable no engordan. En primer lugar, se ha visto que la grasa contenida en el fruto seco es menos accesible a los enzimas intestinales, estando ésta menos disponible, produciéndose una malabsorción. De hecho, diferentes estudios han demostrado un aumento del contenido en grasa de las heces en aquellos individuos que estaban tomando FS⁴⁵. También, a los FS se le han atribuido un efecto termogénico por su alto contenido en grasas poliinsaturadas. Por ejemplo, en nuestro laboratorio de fisiología hemos podido observar que después de la ingesta de un desayuno rico en grasa monoinsaturada y poliinsaturada (suplementados con aceite de oliva o FS), se produce una pérdida de calor (termogénesis) superior a la que se produce después de la toma de un desayuno isocalórico en el que las grasas insaturadas se substituyen por grasa saturada de origen láctico⁴⁶. Otros estudios sugieren que los FS producirían un mayor efecto saciante que otros alimentos o *snacks* altamente consumidos ricos en carbohidratos u otro tipo de grasa⁴⁷.

Es que no todas las calorías son iguales para el mantenimiento del equilibrio energético, éste balance depende de muchos aspectos, así que el tema es mucho más complejo del que hasta el momento intuíamos. Las proteínas son más saciantes y termogénicas que los carbohidratos o las grasas. Las grasas de origen vegetal son más termogénicas y posiblemente más saciantes que las grasas de origen animal. De hecho, recientemente han sido descubiertos receptores específicos para las grasas monoinsaturadas en el intestino delgado que son capaces de estimular la producción de hormonas gastrointestinales que producen saciedad⁴⁸. Además, en la saciedad, intervienen otros factores no nutricionales, como la textura del alimento, la viscosidad... ¡Quién iba a decir que el peso corporal depende de tantos factores relacionados con la dieta! ¿Si ingiero dos comidas de mismo contenido calórico, pero una es rica en proteínas y fibra, y de baja carga glucémica (con FS y cereales integrales), y la otra es pobre en proteínas, rica en carbohidratos refinados y de alta carga glucémica (con bollería, azúcar y zumo de fruta), tendríamos el mismo efecto sobre el equilibrio energético del individuo? ¿Y esto, llevado a largo plazo, qué consecuencias podría tener?

Durante los últimos años, hemos recomendado consumir más carbohidratos y menos grasa, mientras que la prevalencia de obesidad ha ido creciendo año tras año. Con estas recomendaciones no hemos frenado la pandemia de obesidad. Y no es extraño: la recomendación de reducir el consumo de grasa se ha acompañado en los países ricos de un aumento de la ingesta de carbohidratos de alto índice glucémico (pan, pasta, bolle-

ría, bebidas azucaradas, zumos de fruta con azúcares añadidos arroz y pasta de sopa), y no de hidratos de carbono complejos (cereales integrales, arroz integral, pan moreno, pasta integral, legumbres...), lo que ha contribuido a aumentar de manera importante la carga glucémica de la dieta. Esto ha comportado posiblemente menos estímulos de saciedad, y se traduce en una inhibición de la lipólisis, que favorece el almacenamiento de energía en forma de grasa (sobrepeso y obesidad).

Frutos secos, hipertensión arterial y disfunción arterial

Dos estudios prospectivos de cohortes investigaron la asociación entre el consumo de FS y la aparición de hipertensión. El primero, realizado en los individuos de la cohorte de los médicos de Harvard, demostró que consumir FS más de siete veces a la semana se asociaba a un 18% menos de riesgo de desarrollar hipertensión. No obstante, esta asociación sólo fue observada en individuos sin sobrepeso, y no en personas con obesidad²⁰. En otro estudio, realizado en la cohorte Seguimiento de la Universidad de Navarra (SUN), no se encontró una asociación significativa entre el consumo de FS y la incidencia de hipertensión⁴⁹. Hay que mencionar que en estos dos estudios, como en muchos otros estudios epidemiológicos, no se diferenciaron los efectos del tipo de FS (salados o sin salar) que consumían los participantes.

Tal y como ha sido revisado por nuestro grupo de investigación¹⁶, diversos estudios clínicos de intervención han evaluado los efectos que tienen los FS sobre la presión arterial. Éstos fueron realizados sobre diferentes poblaciones (con obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, SMet...), evaluado el efecto de diferentes tipos de FS o mezclas de ellos a dosis de 30 a 108 gramos/día. Muchos de los estudios han evaluado el efecto del consumo de FS crudos y sin salar. En algunos se ha demostrado una reducción en la presión tras seguir una dieta enriquecida con FS en comparación con el grupo control¹⁶. En otros no se han observado diferencias significativas entre los grupos, y sólo un estudio reportó un aumento de la presión arterial⁵⁰ tras el consumo de FS. Recientemente hemos podido observar mediante un meta-análisis de estudios clínicos un efecto beneficioso del consumo de FS sobre la presión arterial sistólica solo en aquellos individuos que no presentaban diabetes. Este efecto fue especialmente superior para los pistachios que para otros FS (datos no publicados).

De hecho existen diferentes trabajos que han demostrado que el consumo de frutos secos, y especialmente nueces podría mejorar la función endotelial determinada mediante marcadores en plasma o determinada con pruebas in vivo. Por tanto, actualmente, la evidencia científica en relación con los FS y la presión arterial es aún limitada, aunque se sugiere un efecto beneficioso de los FS en la disminución de la presión arterial.

Frutos secos y dislipemia aterógena

Muchos estudios clínicos han demostrado que los FS disminuyen el colesterol total y el colesterol LDL. No obstante, el impacto de los FS sobre los niveles de colesterol HDL y los triglicéridos (los dos componentes del SMet), ha sido menos estudiado y reconocido.

En un análisis (realizado por el Dr. Joan Sabaté de la Universidad de Loma Linda) de veinticinco estudios clínicos evaluando la relación existente entre el consumo de diferentes tipos de FS y el perfil lipídico en individuos normolipídicos y hipercolesterolémicos, se observó que la ingesta 67 g/d de FS no tuvo efecto ni en los niveles de colesterol HDL ni de triglicéridos, excepto en los individuos hipertriglicéridémicos, en los que se vio una reducción aproximada de 20 mg/dL en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos¹². Debemos recordar que los individuos con SMet normalmente son hiperinsulinémicos e hipertriglicéridémicos. Así pues este estudio sugiere que el consumo de FS podría tener un efecto beneficioso en la reducción de los niveles de triglicéridos en pacientes con SMet. De hecho, en un reciente metanálisis de estudios clínicos se ha demostrado que el consumo de FS produciría un descenso modesto de los niveles de triglicéridos, aunque no afectaría los niveles de colesterol HDL³⁵.

Consumo de frutos secos y síndrome metabólico

Aunque los estudios científicos han relacionado los FS con los diferentes componentes del SMet, existen pocos estudios que hayan evaluado el efecto de los FS sobre el SMet en su conjunto.

Prevención del síndrome metabólico

Los resultados de los estudios epidemiológicos sugieren que los FS pueden ser útiles en la prevención del SMet. En un análisis transversal recientemente publicado por nuestro grupo realizado sobre una muestra de 7.210 participantes del estudio PREDIMED, demostramos que el consumo frecuente de FS se relacionaba con un 26% menor prevalencia del SMet y un 32% menor prevalencia de obesidad abdominal, en comparación con el grupo de participantes que no consumía FS⁵¹. En otro estudio transversal, realizado en 13.292 participantes de la cohorte del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), se observó una asociación inversa entre aquellos que consumían FS y la incidencia de SMet y cuatro de sus componentes (obesidad abdominal, hipertensión, glucosa plasmática y colesterol HDL bajo)⁵². También recientemente se ha demostrado una relación inversa entre el consumo de FS y la prevalencia de SMet en la cohorte de los Adventistas⁵³. Estos resultados concuerdan con el único estudio epidemiológico prospectivo que ha evaluado la asociación entre FS e incidencia del SMet⁵⁴.

Sólo un estudio clínico de intervención ha evaluado el efecto de la suplementación con FS de una dieta mediterránea sobre la incidencia del SMet en individuos libres de esta enfermedad. En el estudio PREDIMED, se observó una reducción no significativa de la incidencia del SMet después de un año de intervención en aquellos individuos asignados a una dieta mediterránea con FS, en comparación con los asignados a una dieta baja en grasa⁵⁵.

Estudios clínicos realizados en sujetos con síndrome metabólico

Diferentes estudios de intervención han evaluado el efecto de los FS sobre factores de riesgo cardiovascular en individuos con SMet^{45,56-61}. En 4 de ellos no se observaron efectos beneficiosos sobre los lípidos, la presión arterial o el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, los resultados de un estudio reciente realizado por nuestro grupo de investigación sobre cincuenta participantes con SMet demostraron que seguir una dieta saludable incluyendo 30 g/d de FS reducía los niveles de insulina plasmática y la resistencia a la insulina en comparación con aquellos que no tomaron FS.

Sin embargo, la mejor evidencia de los beneficios del consumo de FS sobre el SMet la tenemos con un estudio aleatorizado y controlado en paralelo comparando tres intervenciones (dieta baja en grasa, nueces o aceite de lino), donde se incluyeron 283 pacientes orientales con SMet. En este estudio el número de componentes alterados del SMet se redujo significativamente en el grupo suplementado con nueces en comparación con el grupo de control, a expensas especialmente del perímetro de la cadera⁵⁷.

En el estudio PREDIMED se ha demostrado tras un año de intervención, que las personas asignadas aleatoriamente a una dieta mediterránea enriquecida con FS redujeron en mayor medida la prevalencia del SMet y algunos de sus componentes (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia e hipertensión), que los participantes del grupo control después de un año de intervención. Además, la reversión del SMet fue superior en los individuos que siguieron una dieta mediterránea suplementada con FS⁵⁵. Se debe recalcar que más del 60% de los participantes en el PREDIMED tenían SMet al inicio. En este estudio, la reversión del SMet se podría explicar especialmente por la disminución observada en la circunferencia de la cintura y la hipertrigliceridemia. Estos beneficios asociados a los FS se observaron sin que hubiera cambios significativos en el peso corporal y la actividad física, la cual cosa sugiere que los efectos eran producidos principalmente por FS y no eran derivados de otros cambios en el estilo de vida o de una posible pérdida de peso. Recientemente nuestro grupo ha publicado los resultados los resultados definitivos de las tres intervenciones PREDIMED sobre el SMet, confirmandose el efecto

positivo que tiene la dieta mediterránea enriquecida con FS o aceite de oliva virgen sobre la reversión del SMet⁶².

Si tenemos en cuenta todas estas evidencias, los resultados sugieren que el consumo regular de FS puede mejorar alguno de los componentes del SMet, como la hipertrigliceridemia, la resistencia y secreción de la insulina, la presión arterial y la obesidad; pero el efecto de los FS sobre el colesterol LDL y el colesterol total aún no ha estado suficientemente evidenciado. Uno de los componentes principales en el SMet es la obesidad abdominal. Está claramente demostrado que las personas obesas responden menos a las interacciones dietéticas para bajar el colesterol en comparación con individuos sanos⁶³, a causa, principalmente de la menor reducción de la absorción intestinal de colesterol que se ha visto en personas obesas o con estados de insulinoresistencia⁶⁴. Como el SMet está estrechamente relacionado con la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina, podemos esperar que los FS sean menos efectivos reduciendo las concentraciones de colesterol LDL y colesterol total en personas con SMet que no en personas sanas y sin sobrepeso.

Agradecimientos

A Dolors, que cada día representa el puntal de mi existencia y con estimación me ha dado los tres mejores hijos que podría tener y que no me merezco. Albert, mi gran y especial biólogo; Núria, la artista de artes escénicas que explota de vida, y mi pequeño gran Marc, que representa el equilibrio de nuestra casa. Todos ellos, muy diferentes, y por eso exclusivos. No puedo imaginar haber hecho nada en esta vida sin Dolors y ellos, a los cuales debo todo.

A mis padres, que me enseñaron lo fundamental para desarrollarse en nuestra sociedad, lo esencial de vivir en familia y la importancia de querer mi país.

A todas las personas de la Unidad de Nutrición Humana de la Facultat de Medicina de Reus y aquellos que han interactuado conmigo profesionalmente. El contenido de este discurso lo he hecho gracias a su complicidad y ayuda, estas palabras las dirijo especialmente a Carles, Mònica, Nancy, Marta, Andrés, Joan y todas las personas que han pasado por esta Unidad y el Hospital Universitari Sant Joan de Reus y que han soñado con lo mismo que yo he soñado.

Referencias

1. Goren-Inbar N, Sharon G, Melamed Y, Kislev M. Nuts, nut cracking, and pitted stones at Gesher Benot Ya'aqov, Israel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:24.
2. Gil L. Las transformaciones históricas del paisaje: la permanencia y la extinción local del pino piñonero. Los montes y su historia: Una perspectiva política, económica y social. Huelva: Universidad de Huelva. 1999.

3. Mithen S, Nyree F, Carruthers W, Carter S, Ashmore P. Plant use in the Mesolithic: evidence from Staosnaig. *J Archaeol Sci* 2001;28:223e34.
4. Salas-Salvado J, Casas-Agustench P, Salas-Huetos A. Cultural and historical aspects of Mediterranean nuts with emphasis on their attributed healthy and nutritional properties. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 1:S1-6.
5. Casas-Agustench P, Salas-Huetos A, Salas-Salvado J. Mediterranean nuts: origins, ancient medicinal benefits and symbolism. *Public Heal Nutr* 2011;14:2296-301.
6. Salas-Salvado J, Bullo M, Perez-Heras A, Ros E. Dietary fibre, nuts and cardiovascular diseases. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S46-51.
7. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Ros E, Corella D, Estruch R, Fitó M, Arós F, Wärnberg J, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutiérrez V, Basora J, Salas-Salvado J; PREDIMED study group. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med* 2013;11:164.
8. Bao Y, Han J, Hu FB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013;369(21):2001-11.
9. Ros E, Tapsell LC, Sabate J. Nuts and berries for heart health. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:397-406.
10. Sabate J, Ang Y. Nuts and health outcomes: new epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1643S-8S.
11. Kendall CW, Josse AR, Esfahani A, Jenkins DJ. Nuts, metabolic syndrome and diabetes. *Br J Nutr* 2010;104:465-73.
12. Sabate J, Oda K, Ros E. Nut consumption and blood lipid levels: a pooled analysis of 25 intervention trials. *Arch Intern Med* 2010;170:821-7.
13. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
14. Casas-Agustench P, Bullo M, Salas-Salvado J. Nuts, inflammation and insulin resistance. *Pac J Clin Nutr* 2010;19:124-30.
15. Lopez-Uriarte P, Bullo M, Casas-Agustench P, Babio N, Salas-Salvado J. Nuts and oxidation: a systematic review. *Nutr Rev* 2009;67:497-508.
16. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Ros E, Bullo M, Salas-Salvado J. Nuts, hypertension and endothelial function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 1:S21-33.
17. Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients* 2010;2:652-82.
18. Rajaram S, Sabate J. Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr* 2006;96 Suppl 2:S79-86.
19. Vadivel V, Kuyanga CN, Biesalski HK. Health benefits of nut consumption with special reference to body weight control. *Nutrition* 2012;28:1089-97.
20. Djousse L, Rudich T, Gaziano JM. Nut consumption and risk of hypertension in US male physicians. *Clin Nutr* 2009;28:10-4.
21. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Liu S, Willett WC, Hu FB. Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women. *JAMA* 2002;288:2554-60.
22. Villegas R, Gao YT, Yang G, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:162-7.
23. Pan A, Sun Q, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Walnut Consumption Is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes in Women. *J Nutr* 2013 (In press).
24. Parker ED, Harnack LJ, Folsom AR. Nut consumption and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2003;290:38,9; author reply 39-40.
25. Kochar J, Gaziano JM, Djousse L. Nut consumption and risk of type II diabetes in the Physicians' Health Study. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:75-9.
26. Node K, Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:23.
27. Jenkins DJ, Kendall CW, Josse AR, et al. Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr* 2006;136:2987-92.
28. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia—a dose-response study. *Metabolism* 2007;56:400-4.
29. Kendall CW, Josse AR, Esfahani A, Jenkins DJ. The impact of pistachio intake alone or in combination with high-carbohydrate foods on post-prandial glycemia. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:696-702.
30. Kendall CW, Esfahani A, Josse AR, Augustin LS, Vidgen E, Jenkins DJ. The glycemic effect of nut-enriched meals in healthy and diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21 Suppl 1:S34-9.
31. Wien M, Bleich D, Raghuvanshi M, et al. Almond consumption and cardiovascular risk factors in adults with prediabetes. *J Am Coll Nutr* 2010;29:189-97.
32. Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, Greenway FL, Rood JC. Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1000-6.
33. Li TY, Brennan AM, Wedick NM, Mantzoros C, Rifai N, Hu FB. Regular consumption of nuts is associated with a lower risk of cardiovascular disease in women with type 2 diabetes. *J Nutr* 2009;139:1333-8.
34. Jenkins DJ, Kendall CW, Banach MS, et al. Nuts as a replacement for carbohydrates in the diabetic diet. *Diabetes Care* 2011;34:1706-11.
35. Blanco Mejia S, Kendall CW, Viguioliouk E, Augustin LS, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Maroleanu A, Chivaroli L, Leiter LA, de Souza RJ, Jenkins DJ, Sievenpiper JL. Effect of tree nuts on metabolic syndrome criteria: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2014;4(7):e004660.
36. Viguioliouk E, Kendall CW, Blanco Mejia S, Cozma AI, Ha V, Mirrahimi A, Jayalath VH, Augustin LS, Chivaroli L, Leiter LA, de Souza RJ, Jenkins DJ, Sievenpiper JL. Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *PLoS One* 2014;9(7):e103376.
37. Hernández-Alonso P, Salas-Salvado J, Baldrich-Mora M, Juanola-Falgarona M, Bulló M. Beneficial effect of pistachio consumption on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and related metabolic risk markers: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014;37(11):3098-105.
38. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-9.
39. Salas-Salvado J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Romaguera D, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez-González MA. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160(1):1-10.
40. Casas-Agustench P, Bullo M, Ros E, Basora J, Salas-Salvado J, Nureta-PREDIMED investigators. Cross-sectional association of nut intake with adiposity in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:518-25.
41. Bes-Rastrollo M, Sabate J, Gomez-Gracia E, Alonso A, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: The SUN study. *Obes (Silver Spring)* 2007;15:107-16.
42. Bes-Rastrollo M, Wedick NM, Martinez-Gonzalez MA, Li TY, Sampson L, Hu FB. Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1913-9.
43. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
44. Flores-Mateo G, Rojas-Rueda D, Basora J, Ros E, Salas-Salvado J. Nut intake and adiposity: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2013;97:1346-55.

45. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Bullo M, Ros E, Cabe-Vila JJ, Salas-Salvado J. Effects of one serving of mixed nuts on serum lipids, insulin resistance and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:126-35.
46. Casas-Agustench P, Lopez-Uriarte P, Bullo M, Ros E, Gomez-Flores A, Salas-Salvado J. Acute effects of three high-fat meals with different fat saturations on energy expenditure, substrate oxidation and satiety. *Clin Nutr* 2009;28:39-45.
47. Sabate J. Nut consumption and body weight. *Am J Clin Nutr* 2003;78:647S-50S.
48. Schwartz GJ, Fu J, Astarita G, et al. The lipid messenger OEA links dietary fat intake to satiety. *Cell Metab* 2008;8:281-8.
49. Fernandez-Montero A, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, et al. Nut consumption and incidence of metabolic syndrome after 6-year follow-up: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra, University of Navarra Follow-up) cohort. *Public Heal. Nutr* 2012;1:9.
50. Ma Y, Njike VY, Millet J, et al. Effects of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2010;33:227-32.
51. Ibarrola-Jurado N, Bullo M, Guasch-Ferre M, et al. Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors: the PREDIMED study. *PLoS One* 2013;8:e57367.
52. O'Neil CE, Keast DR, Nicklas TA, Fulgoni VL, 3rd. Nut consumption is associated with decreased health risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome in U.S. adults: NHANES 1999-2004. *J Am Coll Nutr* 2011;30:502-10.
53. J aceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Sabaté J. Tree nuts are inversely associated with metabolic syndrome and obesity: the Adventist health study-2. *PLoS One*. 2014;9(1):e85133.
54. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117:754-61.
55. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, 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.
56. Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *Br J Nutr* 2007;97:1144-53.
57. Wu H, Pan A, Yu Z, et al. Lifestyle counseling and supplementation with flaxseed or walnuts influence the management of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010;140:1937-42.
58. Wang X, Li Z, Liu Y, Lv X, Yang W. Effects of pistachios on body weight in Chinese subjects with metabolic syndrome. *Nutr J* 2012;11:20.
59. Scott LW, Balasubramanyam A, Kimball KT, Aherns AK, Fordis CM, Jr, Ballantyne CM. Long-term, randomized clinical trial of two diets in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2481-2.
60. Pieters M, Oosthuizen W, Jerling JC, Loots DT, Mukuddem-Petersen J, Hanekom SM. Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:429-37.
61. Brennan AM, Sweeney LL, Liu X, Mantzoros CS. Walnut consumption increases satiation but has no effect on insulin resistance or the metabolic profile over a 4-day period. *Obes. (Silver Spring)* 2010;18:1176-82.
62. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, Bulló M, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Sorlí JV, Salas-Salvado J; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186(17):E649-57.
63. Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2005;82:957,63; quiz 1145-6.
64. Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 2000;72:82-8.