



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**Estudio del efecto de un portafolio dietario
(nopal, chía, soya y avena)
sobre parámetros asociados con el
síndrome metabólico**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
EL DOCTORADO EN:

CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

MARTHA GUEVARA CRUZ

TUTOR:

DR. ARMANDO ROBERTO TOVAR PALACIO

COTUTOR:

DRA. NIMBE TORRES Y TORRES
DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS



INCMNSZ

MÉXICO D. F.

ABRIL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la
Salud
Universidad Nacional Autónoma de México
Escuela de Medicina

Protocolo de investigación para la realización del Doctorado en Ciencias Médicas

Título

**Estudio del efecto de un portafolio dietario (nopal, chia, soya y avena)
sobre parámetros asociados con el síndrome metabólico**

Alumno

Martha Guevara Cruz

Aspirante al Grado Académico

Tutor:

Dr. Armando R. Tovar Palacio

Doctorado en Bioquímica Nutricional

Jefe del Departamento de Fisiología de la Nutrición ¹

Co-Tutor

Dra. Nimbe Torres y Torres

Doctorado en Investigación Biomédica Básica

Departamento de Fisiología de la Nutrición ¹

Co-Tutor

Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Subjefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo ¹

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Este proyecto fue financiado por donativos del Instituto de Ciencia y Tecnología
del Distrito Federal PICDS08-6 y el Grupo Produce

INDICE:

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 6 |
| Abreviaturas..... | 8 |
| Relación de Cuadro y Figuras | 11 |
| Introducción..... | 14 |
| - Síndrome metabólico..... | 14 |
| - Prevalencia del síndrome metabólico..... | 16 |
| - Plan de alimentación del síndrome metabólico. | 19 |
| - Portafolio dietario..... | 20 |
| o Nopal..... | 24 |
| o Semilla de chía..... | 27 |
| o Avena..... | 30 |
| o Soya..... | 32 |
| - Polimorfismos..... | 34 |
| o TCF7L2..... | 35 |
| o IRS1..... | 36 |
| o PPAR gamma..... | 37 |
| o ABCA1..... | 38 |
| - Resumen de antecedentes..... | 40 |
| Definición del problema y justificación..... | 42 |
| Hipótesis..... | 43 |
| Objetivos..... | 44 |
| Metodología..... | 45 |
| - Diseño de estudio..... | 45 |
| - Selección de pacientes..... | 45 |
| - Criterios de inclusión y exclusión..... | 46 |
| - Descripción de la maniobra..... | 48 |
| - Sorteo | 50 |
| - Programa de estudio..... | 51 |
| - Tamaño de muestra..... | 54 |

| | |
|---|-------|
| - Medidas para evitar perdidas durante el estudio..... | 56 |
| - Variables a medir..... | 56 |
| - Técnicas y aparatos que se utilizaron en la medición de las variables..... | 59 |
| o Medidas antropométricas..... | 59 |
| o Medidas bioquímicas..... | 59 |
| o Análisis de polimorfismos..... | 61 |
| o Evaluación clínica..... | 63 |
| o Cumplimiento del plan de alimentación..... | 63 |
| o Medición de la actividad física..... | |
| 64 | |
| Análisis estadístico..... | 65 |
| Preceptos éticos para investigación en humanos..... | 66 |
| Resultados..... | 67 |
| - Características basales de los pacientes..... | 67 |
| - Características clínicas y demográficas de los pacientes..... | 69 |
| - Consumo de energía y nutrimentos..... | 71 |
| - Medidas antropométricas y presión arterial..... | 73 |
| - Mediciones bioquímicas..... | 73 |
| - Pacientes con intolerancia a la glucosa | 79 |
| - Relación entre la respuesta al tratamiento dietario y la presencia de variantes genéticas..... | 80 |
| o ABCA1 R230C..... | 81 |
| o ABCA1 R219K..... | 84 |
| o TCF7L2 CT..... | 85 |
| o PPAR gamma P12A..... | 87 |
| o IRS 1 G972R..... | 88 |
| Discusión..... | 89 |
| Conclusión..... | 92 |
| Referencias..... | 93 |
| Anexos..... | 103 |

RESUMEN

Antecedentes: El aumento del síndrome metabólico (SM) es un fenómeno mundial. Este panorama alerta sobre la necesidad urgente de fortalecer e implementar estrategias dietarias nacionales, que permitan contener este importante problema de salud pública. El uso de la combinación de alimentos funcionales o portafolio dietario que contengan componentes como ácidos grasos omega 3, β -glucanos, proteína vegetal, fibra, antioxidantes, y polifenoles podría ayudar a la prevención y tratamiento del SM, debido al mejoramiento de algunas vías de señalización.

Objetivo: Evaluar el efecto de un portafolio dietario a base de proteína de soya, nopal deshidratado, avena y semilla de chía en pacientes con SM sobre los parámetros bioquímicos del SM y el área bajo la curva (ABC) de glucosa e insulina, en comparación con los pacientes que no consuman dicho portafolio.

Estrategia: Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado y paralelo, en dos etapas, una para estandarización de la dieta (dieta baja en grasa saturada y reducción de 500 calorías de su dieta habitual) y otra en asignación de tratamiento (placebo o portafolio dietario) por dos meses.

Se invitó a personas por medio de anuncios para participar en el estudio, recibiendo aproximadamente 950 llamadas telefónicas, de los cuales 283 sujetos fueron individuos en el estudio de los cuales se les realizó la historia clínica, medición antropométrica, medición de glucosa y perfil de lípidos, encontrándose 97 pacientes con SM.

Resultados: Terminaron el estudio 67 pacientes, 32 consumieron portafolio dietario y 35 placebo, teniendo como características basales: edad promedio (\pm DE) de 40.4 ± 10.0 años, peso 84.3 ± 12.0 kg, índice de masa corporal (IMC) 32.4 ± 3.8 kg/m², circunferencia de cintura 99.4 ± 8.08 cm, glucosa 82.8 ± 8.8 mg, insulina 24.9 ± 11.8 μ U/ml, colesterol total (CT) 195.2 ± 38 mg/dl, colesterol LDL 118.8 ± 32.2 mg/dl, colesterol HDL (C-HDL) 34.5 ± 6.7 , triglicéridos (TG) séricos 233 ± 73.8 mg/dl, presión arterial sistólica 109 ± 14.9 mmHg, y presión arterial

diastólica 79.2 ± 10.09 mmHg. El apego a la dieta fue de 84-86% y el cumplimiento al tratamiento fue de 94-96%. No hubo diferencias significativas observadas entre el consumo de nutrientes en ambos grupos. Los dos grupos, portafolio y placebo, disminuyeron significativamente peso, IMC, circunferencia de cintura y no se observaron cambios entre ambos grupos con respecto a glucosa, CT, C-HDL, C-LDL. Sin embargo, hubo una reducción significativa de TG, ABC de glucosa e insulina y disminución del porcentaje de pacientes con intolerancia a la glucosa en el grupo de portafolio dietario. Los sujetos con SM y el polimorfismo ABCA1 R230C en el grupo de portafolio dietario disminuyeron significativamente peso corporal, triglicéridos y proteína C reactiva y aumentaron adiponectina.

Conclusiones: El uso de portafolios dietarios diseñados para padecimientos específicos, pueden ser de gran impacto en el control de ciertas enfermedades relacionadas con la alimentación.

ABREVIATURAS

‰: porcentaje

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist

ABC o AUC: área bajo la curva

ABCA1: proteína transportadora con una caja que une ATP A1

ABI: Applied biosystem

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AHA/NHLBI: Asociación Americana del Corazón / Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre

Ala: alanina

Arg: arginina

ARNm. ácido ribonucleico mensajero

C de cintura: circunferencia de cintura

C: cisteína

C: citocina

cal: calorías

cm: centímetros

CT. colesterol total

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa por 2 horas

CV: coeficiente de variación

DE: desviación estándar

dNTPs = desoxirribonucleótidos trifosfato

DT2: diabetes tipo 2

ECV: enfermedad Cardiovascular

EDTA: ácido etilen-diamino-tetra-acético.

EGIR: Grupo Europeo de Estudios de Resistencia a la Insulina

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

g. gramo

Gly: glicina
HDL: lipoproteína de alta densidad
iAUC: incremento del área bajo la curva
IC: intervalo de confianza
IDF: Federación Internacional de Diabetes.
IECA: fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IG: índice glucémico
IMC: índice de masa corporal
IMEPLAM: Instituto Mexicano para el estudio de las plantas medicinales.
INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición, Salvador Zubiran
IRS1: substrato del receptor de insulina 1
K: lisina
Kg/m²: kilogramos por metro cuadrado
kg: kilogramos
LDL: lipoproteína de baja densidad
mcg: microgramos
mg/dl/2 hrs = miligramos por decilitro por 2 horas
mg/dl: miligramos por decilitro
mmHg: milímetros de mercurio
n = número de pacientes
NCEP/ATPIII: Programa Nacional de Educación del Colesterol, Tercer Panel de Tratamiento en Adultos (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: odds ratio
PPAR: receptor activado por proliferadores de peroxisomas
Pro: prolina
PUFA: ácidos grasos poliinsaturados
R = rojo
R: arginina
s = desviación estándar

SM: síndrome metabólico

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

SREBP-1. proteína de unión al elemento de respuesta a esteroides

T: timina

TCF7L2: factor de transcripción 7 tipo 2

TEAC: coeficiente de actividad antioxidante equivalente Trolox

TG: triglicéridos

V = verde

γ : gamma

Δ = delta o diferencia

RELACION DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1: comparación de diagnósticos del síndrome metabólico establecidos por diferentes organizaciones mundiales.

Cuadro 2: Prevalencia del síndrome metabólico en el mundo

Cuadro 3: Prevalencia del síndrome metabólico en México

Cuadro 4: dieta de NCEP/ATPIII

Cuadro 5: estudios de portafolio dietario

Cuadro 6: composición química promedio del nopal

Cuadro 7: composición de la chía (salvia hispánica) g/100g

Cuadro 8: composición química de la avena.

Cuadro 9: composición del plan de alimentación que consumieron los sujetos en el estudio

Cuadro 10: composición de la bebida del portafolio dietario o placebo usado durante el estudio

Cuadro 11: cálculo de tamaño de muestra (glucosa)

Cuadro 12: cálculo de tamaño de muestra (triglicéridos)

Cuadro 13: variables a medir

Cuadro 14: variables confusoras

Cuadro 15: frecuencia de las mediciones

Cuadro 16: características basales demográficas y clínicas

Cuadro 17: Promedio del consumo de nutrimentos durante el estudio (n= 67)

Cuadro 18: Características de los pacientes al inicio y dos meses después de la intervención

Cuadro 19: Diferencias de las características después de la intervención

Cuadro 20: Número de sujetos con distribución específica del genotipo de cada polimorfismo.

Cuadro 21: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia de ABCA1 R230R o ABCA1 R230C

Cuadro 22: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo ABCA1 R219R o ABCA1 R219K

Cuadro 23: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo TCF7L2 CC o el genotipo TCF7L2 CT/ TT

Cuadro 24: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo PPAR γ CC o el genotipo PPAR γ CT /TT

Cuadro 25: Frecuencia del polimorfismo de IRS1 G972R, de acuerdo al tratamiento dietario.

Figura 1: Prevalencia del síndrome metabólico en México.

Figura 2: Índice glucémico e índice insulinémico del nopal

Figura 3: Protección de la mortalidad cardiovascular con la suplementación de ácidos grasos omega 3 en el estudio de prevención GISSI.

Figura 4: Efecto hipolipidémico de ácidos grasos omega 3

Figura 5: Efecto hipolipidémico de la soya

Figura 6: Polimorfismos asociados a la predisposición a la diabetes tipo 2

Figura 7: Diseño del estudio

Figura 8: Igualdad de cantidad de calorías en ambos tratamientos

Figura 9: Discriminación alélica

Figura 10: Diagrama de flujo

Figura 11: Área bajo la curva de glucosa después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas, de acuerdo al consumo de placebo o portafolio dietario.

Figura 12: Área bajo la curva de insulina después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas, de acuerdo al consumo de placebo o portafolio dietario.

Figura 13: Área bajo la curva de triglicéridos después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas, de acuerdo al consumo de placebo o portafolio dietario.

Figura 14: Porcentaje de sujetos con intolerancia a la glucosa antes y después de cada intervención dietaria.

Figura 15: Respuesta al consumo del portafolio dietario o placebo, en la reducción de peso, triglicéridos y proteína C reactiva y el aumento de adiponectina, de acuerdo a la presencia del polimorfismo de ABCA1 R230C

INTRODUCCIÓN

SÍNDROME METABÓLICO:

El término síndrome metabólico (SM), se ha utilizado para describir un conjunto de características clínicas agrupadas en las personas que tienen riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 (DT2) ¹. Los factores de riesgo incluyen presión arterial elevada, dislipidemia (triglicéridos altos y colesterol HDL bajo), glucosa alta en ayuno y obesidad central. Varios criterios diagnósticos han sido propuestos por diferentes organizaciones en la última década, unos de los primeros fue propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, y considera el SM como una afección en la que se aumenta el riesgo cardiovascular, caracterizada por la asociación de varias enfermedades vinculadas fisiopatológicamente por medio de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo según la magnitud de la resistencia a la insulina². Posteriormente, surgieron los Criterios del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) en los cuales se incluyen criterios alternativos a los propuestos por la OMS, que son más clínicos y hacen mayor hincapié en la circunferencia de cintura³. El año 2003, la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) lista una serie de criterios para diagnóstico de síndrome de resistencia a la insulina, que son modificaciones a los criterios propuestos por el ATPIII y la OMS, sin embargo, se hace nuevamente énfasis en la medición de la resistencia a la insulina, además de la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa⁴. También se publicaron los criterios del Grupo Europeo de Estudio de Resistencia a la Insulina (EGIR), que en general coinciden en muchos puntos con los previos⁵. En 2005, se presentaron los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en donde sus observadores nuevamente regresaron a los criterios clínicos propuestos por el ATPIII, pero consideran como factor diagnóstico más importante la circunferencia de cintura⁶. En el 2004, se presentan los criterios para SM realizados por la American Heart Association/Nacional Heart, Lung and Blood Institute

(AHA/NHLBI), estos son modificaciones de los presentados por el ATPIII como por el IDF⁷. (Cuadro I)

Cuadro I: Comparación de diagnósticos establecidos por diferentes organizaciones mundiales.

| | ATPIII | AHA/NHLBI | OMS | IDF | AACE | EGIR |
|--|----------------------------|----------------------------|---|---|-----------------------------|---|
| Presión arterial | >130/85mmHg | >130/85mmHg | >140 /90mmhg | >130/85mmhg | >130/85mmHg | >140/90mmHg |
| Tratamiento | | si | si | si | | si |
| triglicéridos | >150mg/dl | >150mg/dl | >150mg/dl | >150mg/dl | >150mg/dl | >175mg/dl |
| Tratamiento | | si | | si | | si |
| Colesterol HDL | H: <40mg/dl M: <50mg/dl | H: <40mg/dl M: <50mg/dl | H: <35mg/d M: <45mg/dl | Disminución de los niveles de C-HDL | H. <40mg/dl M.< 50 mg/dl | H Y M < 39 mg/dl |
| Obesidad abdominal (circunferencia de cintura) | H: >102cm M: >88cm | H: >102cm M: >88cm | IMC >30kg/m ² Relación cintura cadera: H. >0.90 y M:>0.85 | H: >102cm M: >88cm | IMC > 25 kg/m ² | Circunferencia de cintura H > 94cm M > 80cm |
| Glucosa en ayuno | >110mg/dl | >100mg/dl | >111 a 125mg/dl DM2> 126mg/dl | >100mg/dl | alterada | >110mg/dl |
| Curva de tolerancia a la glucosa alterada | | | Si 140-199 mg/dl a las 2 horas | | Si | |
| Tratamiento hipoglucemiante | | si | DM > 200mg/d | | excluye la DM | excluyendo los diabéticos |
| Resistencia a la insulina | | | Definida por el HOMA | Resistencia a la insulina: insulina> percentil 75 | | |

Recientemente, se reunieron las principales organizaciones que han definido los criterios del SM, con el intento de unificarlos. La nueva definición incluye: circunferencia de cintura (específica para cada país o población), concentración sérica de triglicéridos mayor de 150 mg/dl, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) menor de 40 mg/dl en hombres y en mujeres menor de 50 mg/dl, glucosa en ayuno mayor de 100mg/dl y la presión arterial sistólica mayor de 130 mmHg y diastólica mayor de 85 mmHg. Se necesita de la presencia de al menos 3 criterios para diagnosticar el SM⁸.

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La prevalencia del SM va en aumento en todo el mundo, debido a un aumento paralelo de la prevalencia de la obesidad. Sin embargo, determinar la prevalencia de SM en las diferentes regiones depende de que criterios que lo definan. El SM se encuentra en la mayoría de los continentes del mundo. En América, Europa, India, al menos una cuarta parte de los adultos tienen SM ⁹. Cuadro 2.

Cuadro 2 . Prevalencia del Síndrome Metabólico en el mundo

| País | Rango de edad (n) | Criterios | Prevalencia de SM (% de la población) | | |
|-------------------|----------------------|----------------------------------|--|-------|-------|
| | | | Hombre | Mujer | Total |
| Francia | 35-64 (3359) | NCEP | 23 | 16.9 | |
| Francia | 50-59 (10592) | NCEP | 29.7 | | |
| | | IDF | 38.9 | | |
| | | OMS | 35.5 | | |
| Alemania | (4816 H, 2315M) | NCEP | 23.5 | 17.6 | |
| | | IDF | 31.6 | 22,5 | |
| Holanda | 50-75 (1364) | NCEP | 19.0 | 32.0 | |
| | | OMS | 26.0 | 26.0 | |
| Italia | 45-64 (1877) | NCEP | 24.1 | 23.1 | 22.2 |
| Italia | 40-79 (888) | NCEP | | | 17.8 |
| | | OMS | | | 34.1 |
| Italia | >19 | NCEP | 15 | 18 | |
| Italia | 65-84 (5632) | NCEP | 29.9 | 55.2 | |
| España | 35-64 (2540) | NCEP | 22.3 | 30.7 | |
| | | IDF | 27.7 | 33.6 | |
| Portugal | 18-90 (1436) | NCEP | 19.1 | 27.0 | 23.9 |
| Grecia | Adultos (9669) | NCEP | | | 24.5 |
| | | IDF | | | 43.4 |
| Croacia | 18-88 (996) | NCEP | | | 34.0 |
| Islas Canarias | >30 (1193) | NCEP | 20.3 | 21.1 | |
| | | OMS | 26.5 | 17.6 | |
| India | 20-70 (26001) | IDF | | | 25.8 |
| | | NCEP | | | 18.3 |
| | | OMS | | | 23.0 |
| Tailandia | 20-70 (1383) | NCEP | 15.7 | 11.7 | 12.8 |
| Singapur | Adultos (3954) | NCEP | 14.1 | 12.3 | |
| China | 25-64 (18630) | NCEP | | | 5.8 |
| | | NCEP modificada por asiáticos | | | 9.5 |
| Japón | 19-88 (8144) | NCEP | 19.0 | 7.0 | |

| | | |
|----------------------|------|------|
| Venezuela >20 (3108) | NCEP | 35.3 |
|----------------------|------|------|

Criterios del National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP); Federación Internacional de Diabetes (IDF); Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la última encuesta de ENSANUT 2006 en México, el SM de acuerdo a los criterios del ATP III, AHA/NHLBI Y FID, fue de 36.8%, 41.6% y 49.8%, respectivamente. En mujeres se observó 42.2%, 47.4 y 52.7% respectivamente de acuerdo a cada definición como se muestra en el Cuadro 3 ¹⁰.

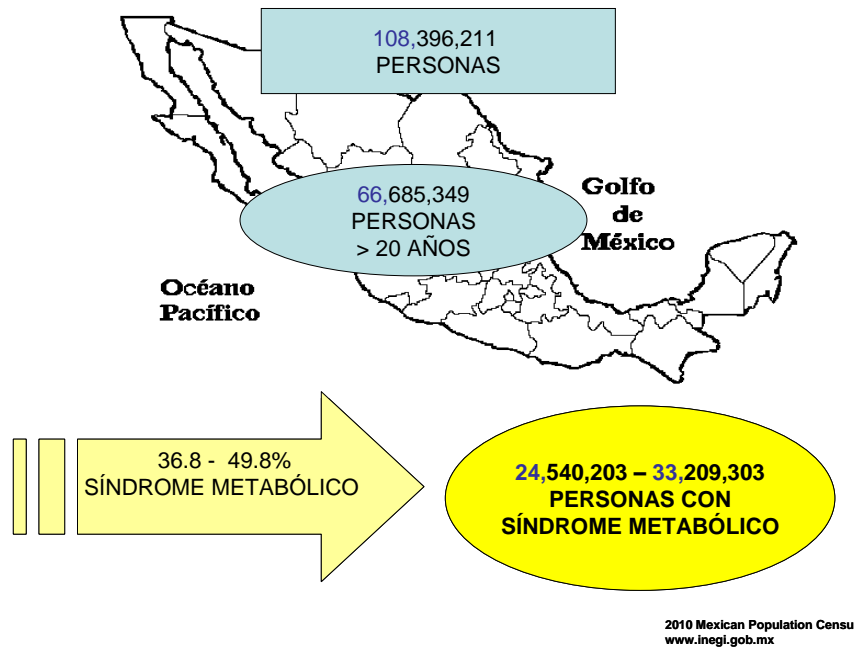
Cuadro 3: Prevalencia del Síndrome Metabólico en México

| Criterio | Hombre | Mujer | Total |
|-----------|-------------------|------------------|------------------|
| ATP III | *30.3 (27.3-33.5) | 42.2 (39.4-44.9) | 36.8 (34.6-39.0) |
| AHA/NHLBI | 34.7 (31.6-37.9) | 47.4 (44.6-50.2) | 41.6 (39.4-43.8) |
| FID | 46.4 (43.0-49.7) | 52.7 (49.9-55.5) | 49.8 (47.5-52.1) |

*% de la población (Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jimenez-Corona A, *et al.* Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 52 Suppl 1: S11-8.)

Considerando que en la última encuesta del Instituto Nacional de Estadística y Geografía existen 108,396,211 millones de habitantes en México¹¹, de los cuales 66,685,349 millones corresponden a mayores de 20 años y tomando en cuenta que la prevalencia del SM es de 36.8 – 49.8%, dependiendo la clasificación (ATP III, AHA o FID) ¹⁰, se puede llegar a la conclusión que de 24,540,208 a 33,209,303 millones de personas tienen SM por lo que se considera un problema de salud pública en México. (Figura 1)

Figura 1. Prevalencia de Síndrome Metabólico en México.



Este panorama alerta sobre la necesidad urgente de fortalecer e implementar estrategias nacionales que permitan contener este importante problema de salud pública, teniendo en consideración que existe una gran oportunidad de poder limitar las complicaciones tardías y el daño a órgano blanco, si se interviene de manera oportuna. De esta forma consideramos que la modificación del plan de alimentación es importante para la prevención y tratamiento del SM y para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (DT2), enfermedades cardiovasculares (ECV), e incrementar la probabilidad de morir por eventos coronarios.

PLAN DE ALIMENTACIÓN EN EL SÍNDROME METABÓLICO

La alimentación es uno de las estrategias mas importantes para el manejo efectivo del SM, pero aún existen controversias sobre el plan de alimentación óptimo para estos pacientes ¹². Se refiere que se disminuya la cantidad de calorías de la dieta habitual de 500 a 1000 calorías, con el fin de disminuir el 7-10% de su peso durante 6 a 12 meses ¹³, y con la distribución recomendada por el ATPIII que a continuación se mencionan ¹⁴.

Cuadro 4: Dieta de NCEP/ATPIII

| Componente | Cantidad |
|------------------------|---|
| Grasas saturadas | < 7% de las calorías totales |
| Grasas poliinsaturadas | Hasta un 10% de las calorías totales |
| Grasas monoinsaturadas | Hasta un 20% de las calorías totales |
| Grasas totales | Hasta un 25 a 35 % de las calorías totales |
| Hidratos de carbono | 50 a 60 % de las calorías totales |
| Fibra | 20 a 30 g/día. |
| Proteína | Aproximadamente 15% de las calorías totales |
| Colesterol | < 200 mg/día |

Es probable que la interacción entre muchos componentes de la dieta o la calidad de la dieta ofrezca protección contra el SM ¹⁵⁻¹⁷. Esta opinión, parece estar de acuerdo con los resultados de recientes estudios epidemiológicos, que indican la importancia de los hábitos alimentarios como factores de riesgo para la aparición del SM¹⁸⁻²⁰. Recientemente ha surgido el desarrollo de portafolios dietarios como un apoyo a los medicamentos para controlar la hipercolesterolemia produciendo una mejor reducción en las concentraciones de colesterol²¹, y con la ventaja de que el consumo de ciertos alimentos, no produce efectos colaterales.

PORTAFOLIO DIETARIO

Recientemente el uso de la combinación de alimentos funcionales o alimentos que contengan componentes para facilitar la disminución lípidos, denominado portafolio dietario, se ha considerado importante en el mundo moderno. El uso de un portafolio dietario, se inicia por una necesidad de incluir alimentos con todos sus componentes nutricios sin ser industrializados, que generen un beneficio sobre la salud ²² Organismos internacionales como la American Heart Association y el National Cholesterol Education Program ^{23, 24} recomienda el uso de portafolio dietarios para el control de lípidos ²⁵. De hecho, a partir del año 2000, al menos 15 estudios han utilizado un portafolio dietario para disminuir la concentración de lípidos, y el riesgo de enfermedad cardiovasculares (ECV). Las combinaciones incluyen, soya, fibra soluble, almendras y fitoesteroles entre otros alimentos, que disminuyen el LDL-C entre 4 a 35%. Las principales características de estos estudios se muestran en el cuadro 5 ²⁶.

Cuadro 5. Estudios de portafolio dietario

| Estudio | Sujetos n | Características | Intervención | Diseño de estudio | Duración | Cambio de LDL,% |
|----------------------------------|--------------|----------------------------|---|-------------------------|----------|-----------------------|
| Jenkins et al. ²⁷ | 31 | Hipercolesterolemia | 33g soya 9g fibra soluble | Cruzado | 1 mes | + 6.7% |
| Jenkins, et al. ²⁸ | 20 | Hipercolesterolemia | 12 g soya 5 g fibra soluble | Cruzado | 1 mes | - 4% |
| Cicero, et al ²⁹ | 20 | Hiperlipidemia moderada | 8 g soya 2 g fitoesteroles | Antes- después | 40 días | -9% |
| Jenkins, et al ³⁰ | 13 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000cal 1g fitoesteroles 23g soya 9g fibra soluble 14g almendras | Antes- después | 1 mes | -29% |
| Jenkins, et al ³¹ | 13 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 cal 1.2g fitoesteroles 16.2 g soya 8.3 g fibra soluble | Paralelo | 1 mes | -35% |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|-------|------------------------------|---|---------------|------------------|--------|
| Jenkins, et al 32 | 46 | Hiperlipidemia | 16.6g almendras Por c/ 1000 cal 1 g fitoesteroles 21.4 g soya 10 g fibra soluble 14g almendras | Paralelo | 1 mes | -28.6% |
| Cicero, et al ³³ | 36 | Hipercolesterolemia moderada | 8g soya 2g fitoesteroles | Antes-después | 40 días | -11.6% |
| Gardner, et al 34 | 120 | Normal a leve Hiperlipidemia | 16g soya 1.4 ajos 5g fibra soluble | Parelelo | 1 mes | -9.3% |
| Jenkins, et al 35 | 34 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 cal 1 g fitoesteroles 21.4 g soya 10 g fibra soluble 14g almendras | Cruzado | 1 mes por fase | -29.6% |
| Shrestha, et al 36 | 33 | Individuos sanos | 7.8g psyllium 2.6g fitoesteroles | Cruzado | 1 mes por fase | -9.8% |
| Yoshida, et al 37 | 18/16 | No DT2 vs DT2 | 10g B-glucanos 1.8g fitoesteroles | Cruzado | 21 dias por fase | -17.5% |
| Lukaczer, et al 38 | 59 | Hipercolesterolemia leve | 30g soya 4g fitoesteroles | Paralelo | 12 semanas | -14.8% |
| Jenkins, et al 39 | 66 | Hiperlipidemia | Por c/ 1000 cal 1 g fitoesteroles 22.5 g soya 10 g fibra soluble 23g almendras | Antes-después | 1 año | -12.8% |
| Theuwissen et al ⁴⁰ | 40 | Hipercolesterolemia leve | 5g β-glucanos (avena) 1.5 g fitoesteroles | Cruzado | 1 mes por fase | -9.6% |
| Torres et al ⁴¹ | 43 | Hipercolesterolemia moderada | 25g de soya 15 de fibra soluble | Antes-después | 3 meses | -19.8% |
| Guevara-Cruz, et al ⁴² | | | | | | |

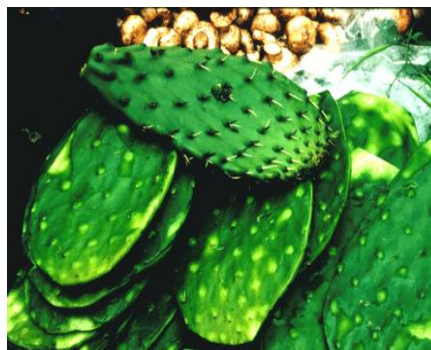
Un portafolio dietario se puede considerar como un conjunto de alimentos con un beneficio en la salud para un padecimiento específico²¹. Por esta razón, el propósito de este estudio fue diseñar y probar un portafolio dietario para SM sobre las anormalidades de los parámetros bioquímicos. Es importante que este portafolio fuera de fácil acceso y económico. En este caso, el portafolio dietario estuvo compuesto de nopal deshidratado, semilla de chía, avena y aislado de proteína de soya. Las características de cada componente se describen a continuación.

NOPAL. (Opuntia, sp).

El nopal pertenece a la familia de las cactáceas, que son plantas carnosas engrosadas y espinosas, y el género *Opuntia*, que se caracteriza por presentar tepalcos extendidos con tallo articulado. Su composición química se refiere en el Cuadro 6. Contiene de 1 a 2 gramos de fibra por 100 gramos de nopal en base húmeda, la fibra soluble que contiene son pectinas y mucílagos y la fibra insoluble esta compuesta de ligninas, celulosa y hemicelulosa. Otra propiedades importantes del nopal es su actividad antioxidante, considerando que tiene alta cantidad de vitamina C (7 a 22 mg /100g), beta carotenos (11.3-53.5 µg/100g) y polifenoles como la quercetina y camferol⁴³

Cuadro 6: Composición química promedio del nopal

| | Nopal en base seca g/100g | Nopal en base húmeda/100g |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| Agua | - | 88-95 |
| Hidratos de carbono | 64-71 | 3-7 |
| Cenizas | 19-23 | 1-2 |
| Fibra | 18 | 1-2 |
| Proteína | 4-10 | 0.5-1 |
| Lípidos | 1-4 | 0.2 |



Cuadro modificado de Stintzing⁴³

El nopal es uno de los alimentos naturales típicos de México, del cual diversos estudios efectuados han demostrado que cuenta con una gran cantidad de propiedades⁴³. En la literatura se ha reportado el efecto del nopal sobre las concentraciones sanguíneas de glucosa que avalan el uso racional del nopal en DT2. En 1979 se inicia el estudio del nopal como agente hipoglucemiante por el Instituto Mexicano para el Estudio de las Plantas Medicinales (IMEPLAM) ⁴⁴ y se encontró que diferentes preparados de nopal licuado producen efectos hipoglucemiantes. Estudios en sujetos obesos y con DT2 han demostrado que el consumo de nopal produce una disminución significativa en el colesterol total, triglicéridos y glucosa en plasma ⁴⁵. Posteriormente, otros estudios mostraron que

el consumo de 100 g de nopal asado, impide la elevación de la glucemia a 120 y 180 minutos, y que persiste el efecto hipoglucemiante de 3-6 horas después de su administración, así como también disminuye la concentración de insulina sanguínea^{46 47}. En otros estudios se ha demostrado que el consumo de nopal por individuos sanos no modifica la concentración basal de la glucosa o de la insulina sanguínea, en contraste, se describe una acción antihiperoglucemiante en individuos sanos con hiperoglucemia inducida por vía oral, pero no por vía intravenosa. Lo anterior sugiere que el nopal sólo tendría efecto antihiperoglucémico si se consume previamente a los alimentos⁴⁸. Por otra parte el mismo grupo de investigación decidió incrementar la dosis de nopal a 500g y comparar sus efectos con la actividad de 500g de calabaza. La fibra contenida en la calabaza asada no poseía el efecto hipoglucemiante del nopal en pacientes diabéticos⁴⁹.

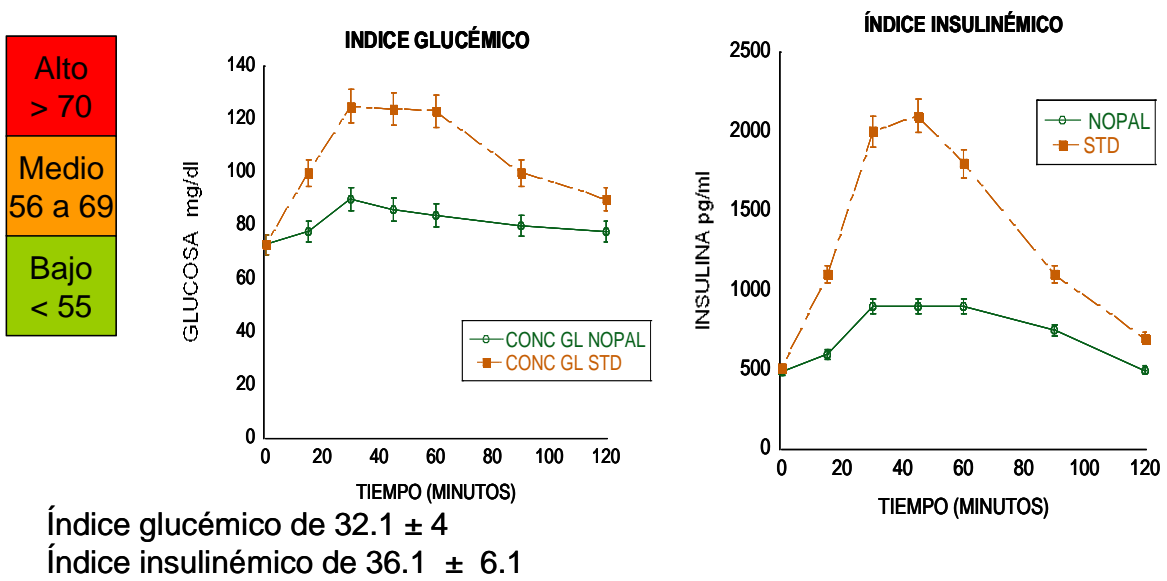
En un estudio cruzado cegado, la administración de cápsulas de 335mg de nopal deshidratado, por una semana, se observó una discreta disminución de la concentración de glucosa y colesterol en sangre⁵⁰. Otro estudio reporta que la administración de 250 gramos de pulpa de nopal por 8 semanas, produce en pacientes no diabéticos disminución de la concentración de colesterol total, colesterol-LDL, glucosa e insulina en suero⁵¹. Por otro lado, un estudio en pacientes prediabéticos controlado, aleatorizado doble ciego en dos fases, una fase aguda y otra fase crónica por 16 semanas, se administraron cápsulas de 400mg de nopal 30 minutos antes de una prueba de tolerancia a la glucosa por 2 horas en la fase aguda, o antes del consumo de los alimentos una vez al día, en la fase crónica. Se observó una disminución de la concentración de glucosa en la primera fase, y se comprobó la seguridad del consumo del nopal durante periodos prolongados, apoyando así el uso tradicional del nopal a largo plazo⁵².

Estos efectos han sido asociados en algunos casos a su contenido de fibra; sin embargo, el componente responsable y el mecanismo real aún no han sido elucidados. Estudios previos en nuestro laboratorio han demostrado que el índice

glucémico y el índice insulinémico del nopal es 32.1 ± 4 y 36.1 ± 6.1 respectivamente, los cuales se consideran bajos (figura 2) ⁵³.

Figura 2: Índice glucémico e índice insulinémico del nopal

$$\text{Índice} = \frac{\text{IAUC alimento prueba}}{\text{IAUC de 50g de glucosa}} \times 100$$



CHÍA. (Salvia hispánica)

Las semillas de una planta llamada Salvia hispánica (Chía) tienen su origen en el Valle central de México. La chía formó parte de la dieta azteca y maya. La semilla de chía es una de las pocas fuentes de origen vegetal, que contiene una alta concentración de ácidos grasos de tipo omega-3 (63.5 g/100g de lípidos en la semilla). Además es una fuente excelente de proteína vegetal, fibra, calcio, hierro, folato y antioxidantes ⁵⁴.

Cuadro 7: Composición de la semilla de chía (salvia hispánica) g/10g de producto seco

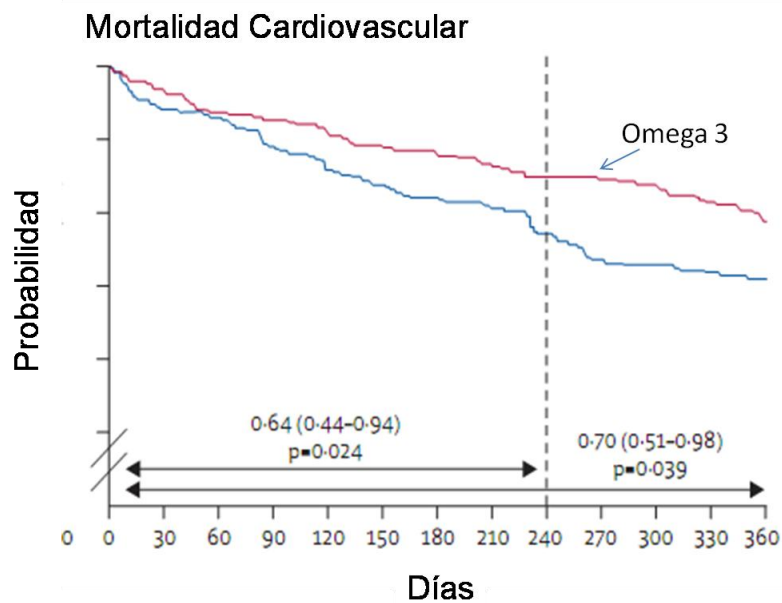
| Componente | Chía |
|------------------------|----------------------|
| Proteína | 28.14 ± 0.36 |
| Fibra | 29.56 ± 0.07 |
| Grasa | 0.46 ± 0.00 |
| Cenizas | 6.51 ± 0.04 |
| Actividad antioxidante | 488.8 (TEAC μmol/g) |



TEAC (Coeficiente de actividad antioxidante equivalente Trolox) ⁵⁴

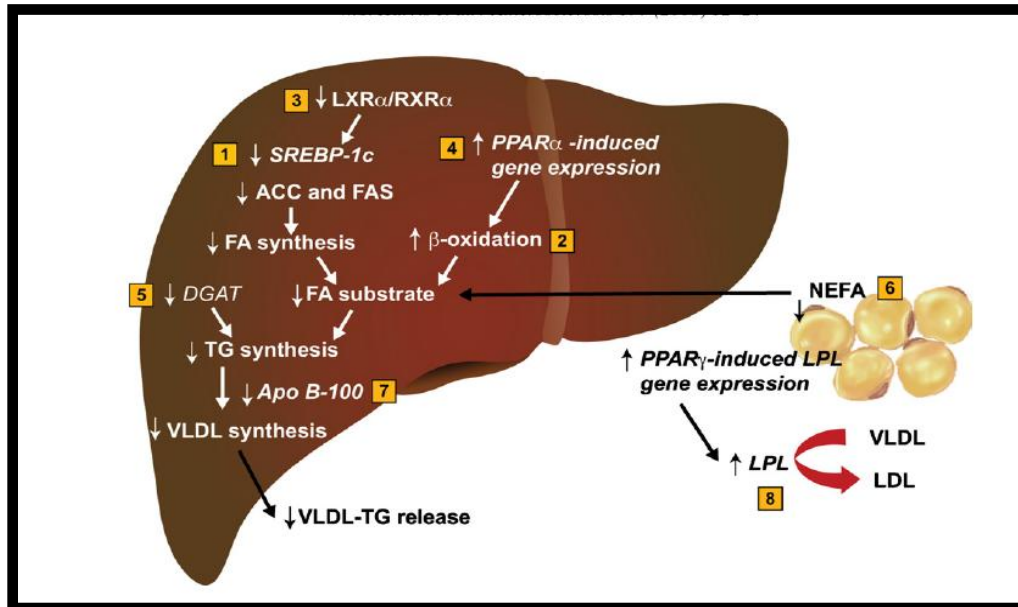
Por otra parte, existe evidencia que sugiere que el aumento del consumo de los ácidos grasos omega-3 disminuye el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en personas con SM y mortalidad ECV (Fig. 3), y reduce el riesgo de la conversión de intolerancia a la glucosa a DT2 ⁵⁵⁻⁵⁷.

Figura 3: Protección de la mortalidad cardiovascular con la suplementación de omega-3 en el estudio de prevención GISSI. La probabilidad es presentada en riesgo relativo (IC 95%). (Modificado del artículo Marchioli R⁵⁸ y Saravanan, P⁵⁹)



Actualmente se sabe que el consumo de 1 a 2 g/ día de ácidos grasos omega 3, o de 2 a 3 porciones de pescado por semana beneficia a los pacientes con DT2 sin afectar negativamente el control de glucosa^{57, 60-62}. Un meta-análisis de 26 estudios en pacientes con DT2 mostró que el uso de omega 3 disminuye las concentraciones de triglicéridos casi el 30%⁶³. Estos resultados y otros reportados por otros investigadores indican que el efecto hipolipidémico y el aumento en la sensibilización a la insulina de los ácidos grasos omega-3 se han atribuido a su acción sobre los factores de transcripción PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), e inhibiendo la acción del factor de transcripción SREBP-1 (siglas en inglés sterol regulatory element binding proteína)⁶⁴. (Fig. 4)

Figura 4: Potenciales mecanismos de los ácidos grasos omega-3 sobre la reducción de triglicéridos. (figura del artículo de Harris, WS, y colaboradores / *Atherosclerosis* 2008 ⁶⁵)



Jenkins y colaboradores, estudiaron en pacientes con DT2 el consumo de 37g/día de semilla de chía, presentaban una mejora de los factores de riesgo cardiovasculares: presión arterial y marcadores inflamatorios de la coagulación ⁶⁶; posteriormente el mismo autor estudió el consumo de diferentes dosis de semilla de chía sobre la concentración de glucosa en sangre y la saciedad del sujeto en 11 pacientes sanos, en un estudio doble ciego, controlado, placebo aleatorizado y cruzado. Estos autores reportaron una reducción del incremento del área bajo la curva (iAUC) de glucosa en sangre fue de 41, 28 y 21% después de una dosis alta, media y baja dosis de chía, respectivamente. El iAUCs la glucosa se asoció significativamente con la dosis de chía ($p= 0.002$, $r=0.45$)⁶⁷.

AVENA. (Avena sativa)

La avena es un cereal que tiene un perfil nutricional importante, ya que sus componentes son una buena fuente de fibra dietética, especialmente β -glucanos, minerales y otros nutrimentos. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Composición química de la avena en base seca.

| Componente | Grano(%) |
|-----------------------|-----------------|
| Humedad | 13.3 |
| Proteína | 13 |
| Lípidos | 7.5 |
| Fibra | 10.3 |
| Cenizas | 3.1 |
| Calcio (mg/100g) | 60 |
| Fósforo (mg/100g) | 372 |
| Hierro (mg/100g) | 3.8 |
| Zinc (mg/100g) | 3.9 |
| Yodo (mg/100g) | 16 |
| Tiamina (mg/100g) | 0.50 |
| Riboflavina (mg/100g) | 0.14 |
| Niacina (mg/100g) | 1.3 |
| B-glucanos | 16 |



El efecto hipocolesterolemia del β -glucanos de la avena se ha demostrado en muchos ensayos clínicos ⁶⁸⁻⁷¹. El mecanismo principal de los β -glucanos es el de secuestrar a los ácidos biliares en el intestino y aumentar así la excreción de ácidos biliares en las heces ⁷². En segundo lugar, la absorción de colesterol en la pared intestinal es inhibida por el β -glucano ⁷³. En tercer lugar, los β -glucanos al someterse a un proceso de fermentación producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y ácidos carboxílicos (ácidos acético y propiónico) ⁷⁴. Estos compuestos pueden inhibir la síntesis de colesterol al disminuir la acción de la enzima hidrox-

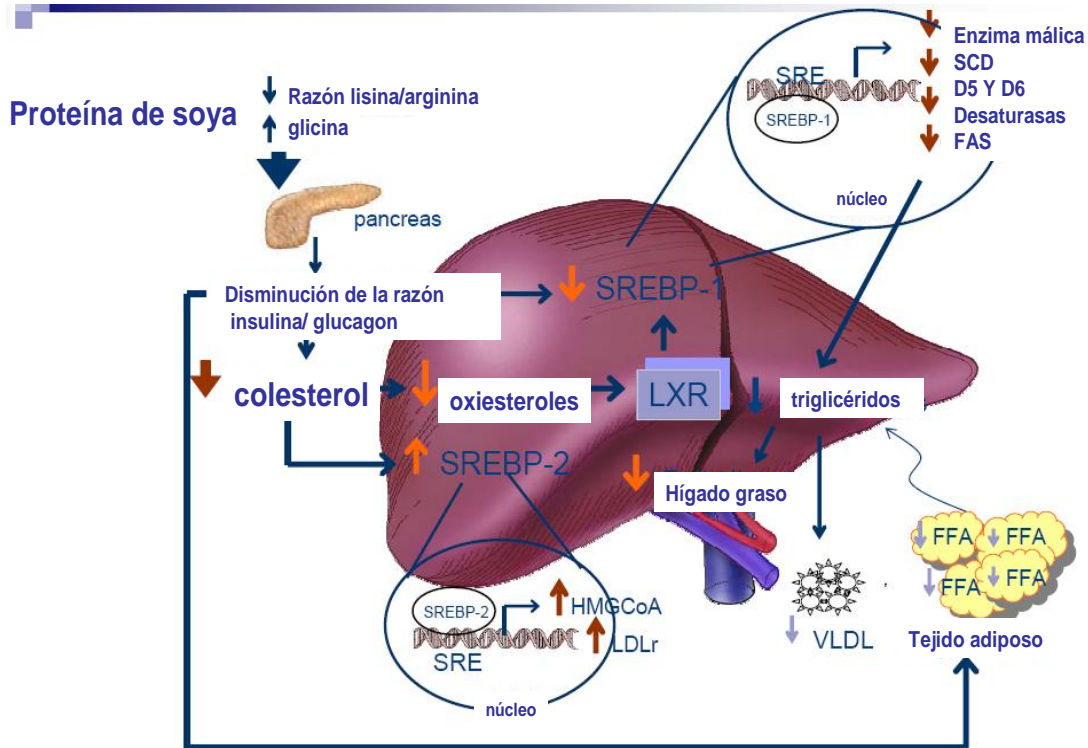
metil-glutaril coenzima A reductasa. Otro efecto de los β -glucanos es que el peso molecular y la viscosidad se asocia a un efecto hipocolesterolemiante, disminución del tránsito intestinal y vaciamiento gástrico, mejorando la saciedad del individuo ⁷⁵. Por otro lado, también se ha reportado una atenuación en las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina después del consumo de β -glucanos de la avena ^{76, 77}. Diferentes estudios han analizado el efecto de los β -glucanos de la avena en pacientes con DT2 y han demostrado que su consumo induce una reducción en las concentraciones de glucosa y una disminución de las concentraciones de glucosa postprandial ^{26, 78, 79}. La incorporación de extracto soluble de avena de 50-75g al día en los alimentos disminuye los factores de riesgo de presentar diabetes, sin alterar la aceptabilidad o palatabilidad de la dieta ⁸⁰. Se ha reportado que el consumo de 3 a 4 g de β -glucanos contenidos en aproximadamente 50 a 100g de avena, reduce la glucosa postprandial y las concentraciones de insulina ⁸¹.

SOYA

La soya (*Glycine max*) es una leguminosa cuya semilla representa una importante fuente de proteína con una calificación química de 1, es decir, que tanto el patrón de aminoácidos, así como su digestibilidad son adecuados cuando se comparan con proteínas de origen animal como la caseína^{82, 83}.

Se ha demostrado que el consumo de proteína de soya por tiempo prolongado no permite que se eleven las concentraciones de insulina, como se observa cuando se consume proteína de origen animal⁸⁴. Al reducir las concentraciones de insulina, se disminuye la expresión génica del factor de transcripción SREBP-1⁸⁵ el cual controla la expresión de genes de la biosíntesis de ácidos grasos en el hígado⁸⁶ y el tejido adiposo, y por lo tanto disminuye la lipotoxicidad⁸⁷. El consumo de proteína de soya disminuye la expresión de genes lipogénicos y aumenta la expresión de genes responsables de la oxidación de ácidos grasos en animales diabéticos⁸⁸. (Figura 5) Este efecto es de gran importancia por el posible beneficio que puede tener el consumo de proteína de soya en personas con SM, ya que el consumo de 15 a 25g/día de proteína de soya podría reducir o retrasar el desarrollo de resistencia a la insulina.

Figura 5: Efecto hipolipidémico de la soya



Nimbe Torres, Ivan Torre-Villalvazo and Armando R. Tovar
 J. Nutr Biochem. 2006 Jun;17(6):365-73⁸⁹

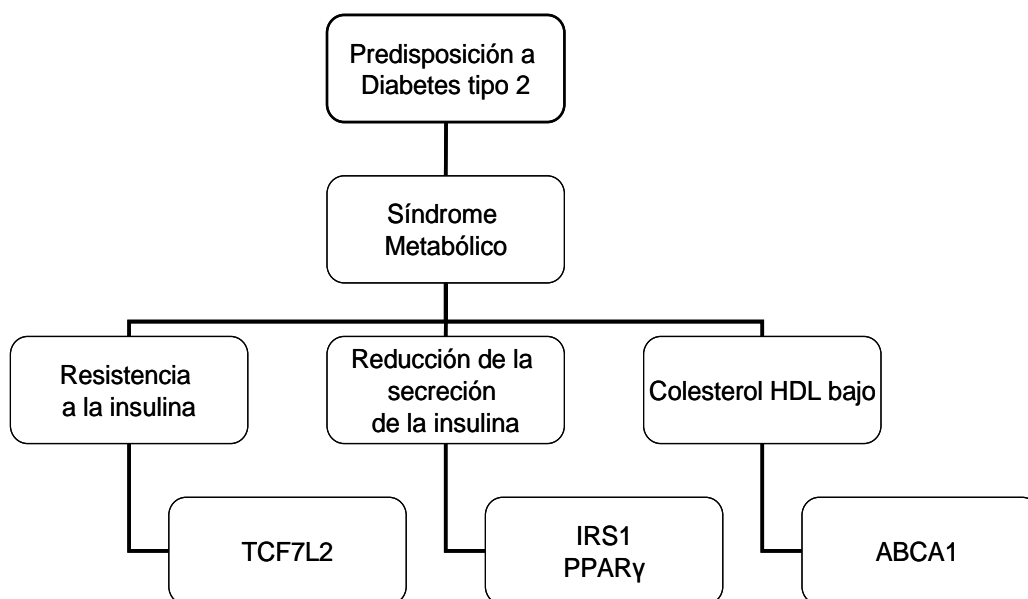
Como se puede observar, existen alimentos funcionales de fácil acceso que pueden ser utilizados como un tratamiento alternativo para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes, tratamiento del síndrome metabólico u otra enfermedad crónica. Por otro lado, también es necesario tomar en cuenta, que hay una variabilidad de la respuestas al consumo de alimentos funcionales sobre los parámetros clínicos y bioquímicos de las enfermedades crónicas⁹⁰, y que esto va a depender en parte de variantes genéticas o polimorfismos específicos relacionados con sujetos con SM.

POLIMORFISMOS

Un polimorfismo es un cambio de una base en la secuencia de ADN (ácido desoxirribonucleico), que se presenta con una frecuencia mayor o igual al 1% de la población. Los polimorfismos más sencillos y más frecuentes de todos, son los polimorfismos de un único nucleótido (SNP; del inglés single nucleotide polymorphism). Existe evidencia que demuestra claramente que hay una serie de interacciones genético-ambientales que modulan el riesgo de presentar síndrome metabólico a través de sus asociaciones con múltiples factores de riesgo, tales como la obesidad, la concentración de lípidos en ayunas y posprandial y marcadores de inflamación. Los datos de numerosos estudios moleculares, genéticos y epidemiológicos indican que existe una interacción gen-medio ambiente, a través de cambios en la dieta, que pueden interactuar de manera que aumente el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas.⁹¹ Esta predisposición genética o esta capacidad de vulnerabilidad hacia el síndrome metabólico, puede ser disminuida sustancialmente por medio de una asesoría nutricional específica, la cual constituye una base importante de la nutrigenética.⁹²

Dado lo anterior, consideramos estudiar los polimorfismos que se han relacionado más con el síndrome metabólico en relación a la resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina y colesterol-HDL. Los polimorfismos que se determinaron fueron los siguientes: IRS1 G972R, PPARG P12A; TCF7L2; ABCA1R230C y ABCAR219K (Figura 6), y se evaluó si la respuesta al tratamiento dietario dependía de la presencia de dichos polimorfismos

Figura 6. Polimorfismos asociados a la predisposición a diabetes tipo 2 (figura modificada del artículo Feero, WG, et al. N Engl J Med 2010;363:2339-50)⁹³



POLIMORFISMOS TCF7L2 (factor de transcripción 7 tipo 2)

Desde el inicio del estudio del genoma humano, uno de los nuevos genes identificados es el TCF7L2, factor de transcripción 7 tipo 2 (transcription factor -7-like 2) localizado en el cromosoma 10 (10q25.3). Este gen se asoció con la DT2 en diferentes estudios, principalmente en caucásicos^{94 95}, y después fue replicado en diferentes grupos étnicos presentando las asociaciones más fuertes y más constantes con el SNP, rs7903146 C/T.⁹⁶ El TCF7L2 interviene como factor de transcripción asociado a la señalización de la Wnt. Wnt es una familia de proteínas de señalización secretadas utilizada en el desarrollo de casi todos los tejidos. El nombre “Wnt” derivó de las primeras dos moléculas de su tipo descubiertas, Int-1 (para la integración de un virus de tumor mamario) y Wingless, (un gen de Drosophila). Las proteínas de Wnt se fijan a la membrana plasmática de las células secretoras y limitan su espectro de acción. Las proteínas Wnt actúan a través los receptores Frizzled de la superficie celular, el elemento central en la

transducción central de Wnt intracelular se denomina β -catenina, esta proteína funciona como un activador transcripcional y como una proteína de enlace entre la membrana y el citoesqueleto. En presencia de Wnt, la β -catenina se estabiliza y se trasloca al núcleo, ahí se asocia con el factor de transcripción de TCF. El TCF7L2 es necesario para el desarrollo normal del islotes pancreáticos⁹⁷ y desempeña un papel en la adipogénesis y diferenciación de los adipocitos⁹⁸. El mecanismo por el cual el gen TCF7L2 ejerce un fuerte riesgo el a la DT2 fue estudiado por Lissenko y et al.⁹⁵; este polimorfismo se asocia con un aumento de la expresión de ARNm de TCF7L2 en la célula beta pancreática, resultando en una reducción de la secreción de insulina y por lo tanto en predisposición a la diabetes. Por otra parte, el gen de TCF7L2 se ha asociado con los componentes individuales del síndrome metabólico, incluyendo circunferencia de cintura, IMC y perfil de lípidos⁹⁹⁻¹⁰¹, pero los resultados han sido inconsistentes. En familias mexicanas y finlandesas con hiperlipidemia combinada, la presencia de los alelos de menor frecuencia del polimorfismo se asoció con concentraciones plasmáticas elevadas de TG¹⁰². Actualmente hay pocos estudios donde se relaciona este gen con la respuesta a diferentes intervenciones dietéticas¹⁰³⁻¹⁰⁷.

POLIMORFISMO DE IRS1 (substrato del receptor de insulina 1)

Se ha observado asociación entre el polimorfismo del gen IRS1 Gly972Arg (substrato del receptor de insulina 1) y la DT2. En un meta-análisis de 27 estudios incluyendo 3408 pacientes diabéticos y 5419 individuos controles se estableció que los portadores de la variante Arg972 de IRS-1 tienen mayor riesgo de desarrollar DT2, (OR (odds ratio)) 1.25 (IC del 95% 1.05 a 1.48)¹⁰⁸. Estudios in vitro y ex vivo han demostrado que la sustitución de glicina por arginina en la posición 972 tiene consecuencias funcionales que causan deterioro en la capacidad de IRS1 para activar a la fosfatidilinositol-3 cinasa debido a un defecto que se produce en la interacción entre IRS1 y la subunidad p85 de la fosfatidilinositol-3 cinasa^{109, 110}. Como resultado se produce alteración en el

control glucémico y en la regulación de la función de las células beta.^{111, 112} Adicionalmente, puede alterar la secreción de insulina en respuesta a sulfonilureas¹¹³

POLIMORFISMO DE PPAR (el receptor activado por proliferadores de los peroxisomas gamma 2)

El polimorfismo Pro12 Ala en el gen PPAR γ 2 (el receptor activado de proliferación de los peroxisomas gamma 2) ha sido estudiado como una de las primeras variantes genéticas con amplio impacto en el riesgo de padecer DT2¹¹⁴, y se ha relacionado con diferentes componentes del síndrome metabólico¹¹⁵. En un meta-análisis se observó una reducción del riesgo de DT2 cuando se tenía el alelo PPAR γ 12Ala (OR: 0.86 (IC 95%: 0.81-0.90) ¹¹⁶. Los estudios sobre el gen PPAR han permitido aclarar más este síndrome, dada su participación en la regulación de la expresión de numerosos genes que afectan el control de la glucemia, el metabolismo de los lípidos y la inflamación ¹¹⁷. La isoforma gamma del gen PPAR γ mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la inflamación, los niveles de ácidos grasos libres y la presión arterial¹¹⁸⁻¹²¹. Poulsen y colaboradores¹¹⁴ analizaron el polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR γ 2 en gemelos con DT2, intolerancia a la glucosa, y con prueba de tolerancia a la glucosa normal, observando que los individuos que tenían el alelo Ala, presentaban tolerancia a la glucosa normal, en comparación con los que tenían el alelo Pro, haciéndose evidente la asociación entre este alelo y una disminución del riesgo para DT2 y la intolerancia a la glucosa.

POLIMORFISMOS DE LA PROTEÍNA TRANSPORTADORA CON UNA CAJA QUE SE UNE ATP A1 (ABCA1)

El ABCA1 es una proteína de membrana que regula el transporte reverso de colesterol a través de las membranas celulares, donde el exceso de colesterol es removido de las células hacia lipoproteínas HDL pobres en lípidos¹²². Así, las HDL transportan el colesterol hacia el hígado para su eliminación en la bilis¹²³⁻¹²⁵, un proceso que es conocido como transporte reverso del colesterol. Las lipoproteínas HDL son las más pequeñas y densas del plasma, y están formadas de fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y apolipoproteínas¹²⁶. Contienen dos principales apolipoproteínas: apoA-I, la cual es ligando de ABCA1, y apoA-II, que comprenden el 70% y 20% respectivamente del componente de proteínas de la molécula de HDL, el resto corresponde a otras apolipoproteínas menores.

El gen de ABCA1, se localiza en el cromosoma 9q31.1; mutaciones de este gen pueden causar desórdenes como la llamada enfermedad de Tángen^{127, 128}, que se caracteriza por niveles muy bajos de colesterol-HDL¹²⁹. Por otro lado, la presencia del polimorfismo R230C, se asocian también concentraciones bajas de colesterol-HDL

La importancia del polimorfismo R230C en la respuesta a la dieta se mostró en un trabajo publicado, donde se evaluó el efecto de esta variante en cambios en la concentración de colesterol-HDL, en respuesta a una dieta baja en grasa saturada en un grupo de sujetos mexicanos con y sin el polimorfismo ABCA1. Al final de la intervención (3 meses), fue evidente que los portadores de R230C habían tenido una mejor respuesta en colesterol-HDL con el tratamiento dietario en comparación a los homocigotos R230R (+14.6% vs + 4.6%) ($p=0.05$)⁴².

Por otro lado, el polimorfismo de ABCA1 R219K (G1051A, rs2230806)¹³⁰, se asocia con mayor concentración de HDL-C en suero en individuos asiáticos y un

papel protector de ECV en individuos caucásicos y asiáticos ¹³¹. Un estudio en individuos con bajas concentraciones de colesterol-HDL tratados con bezafibrato, se observó mejor respuesta al tratamiento farmacológico sobre el colesterol-HDL ¹³² y la presencia de este polimorfismo. Este estudio sugiere que podría existir alguna relación en la respuestas al tratamiento dietario y dicho polimorfismo

RESUMEN DE ANTECEDENTES.

El aumento del SM es un fenómeno mundial y México no es la excepción. Aunado a esto, este síndrome es un factor de riesgo importante para el desarrollo de DT2 y ECV que son las principales causas de muerte en nuestro país. Este panorama alerta sobre la necesidad urgente de fortalecer e implementar estrategias nacionales que permitan contener este importante problema de salud pública.

Actualmente ha surgido el desarrollo de portafolios dietarios como un apoyo a los medicamentos, para controlar la hipercolesterolemia produciendo una mejor reducción en las concentraciones de colesterol, con la ventaja de que el consumo de ciertos alimentos no produce efectos colaterales. El uso de un portafolio dietario se inicia por una necesidad de incluir alimentos con todos sus componentes nutricios sin ser industrializados, que generen un beneficio sobre la salud. Un portafolio dietario se puede considerar como un conjunto de alimentos con un beneficio en la salud para un padecimiento específico. Existen alimentos funcionales de fácil acceso que pueden ser utilizados como un tratamiento alternativo para disminuir el riesgo de desarrollar diabetes. Sin embargo el uso de portafolios dietarios específicos para el control de las alteraciones del síndrome metabólico, aun no ha sido estudiado. El concepto del portafolio dietario y reducción de SM en México, con alimentos propios de nuestro país, o de fácil acceso, con un bajo costo, puede aumentar la pertinencia de la dieta como una modalidad de tratamiento o, incluso como prevención primaria. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue probar un portafolio dietario sobre el desarrollo de las anormalidades bioquímicas del SM. En este caso el portafolio dietario a probar, esta compuesto de nopal deshidratado, semilla de chía, proteína de soya y avena.

- 1) Existen evidencias experimentales que apoyan la actividad antihiper glucémica del nopal e “hipoglucemiante aguda” de la Opuntia con dosis desde 100g a 500g.
- 2) La semilla de chía es una de las pocas fuentes de origen vegetal que contiene una alta concentración de ácidos grasos de tipo omega-3 (63.5 g/100g).
- 3) La avena, es un cereal rico en fibra dietética, especialmente β -glucanos, minerales y otros nutrimentos. Los diferentes efectos fisiológicos de β -glucanos están

relacionados con su viscosidad, el cual disminuye el tránsito intestinal y el vaciamiento gástrico mejorando la saciedad del individuo; 4) La soya, es una leguminosa, cuya semilla representa una importante fuente de proteína con una calificación química de 1. El consumo de proteína de soya disminuye la expresión de genes lipogénicos y aumenta la expresión de genes responsables de la oxidación de ácidos grasos.

Sabiendo que el uso de la combinación dietaria o portafolio de los alimentos funcionales que contengan componentes como ácidos grasos omega-3, β -glucanos, proteína vegetal, fibra, antioxidantes, y polifenoles, como el portafolio dietario que presentamos podría ayudar a la prevención y tratamiento del SM.

Por otro lado, existe evidencia que demuestra claramente que hay una serie de interacciones genético-ambientales que modulan el riesgo de presentar síndrome metabólico, y que a través de cambios en la dieta, se pueden interactuar de manera que aumente el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Por lo que, consideramos estudiar los polimorfismos que se han relacionado más con el síndrome metabólico en relación a la resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina y colesterol-HDL (IRS1 G972R, PPARG P12A; TCF7L2; ABCA1R230C y ABCAR219K), con el objetivo de establecer si la respuesta al tratamiento dietario dependía de la presencia de dichos polimorfismos en este estudio

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El SM se ha incrementado en la población mexicana. Este panorama alerta sobre la necesidad urgente de fortalecer e implementar estrategias dietarias que permitan contener este importante problema de salud pública. De esta forma consideramos que la modificación del plan de alimentación es importante para prevención y tratamiento del SM, para disminuir el riesgo de desarrollar DT2, y EVC.

JUSTIFICACIÓN.

- El uso de portafolios dietarios específicos para el control de las alteraciones bioquímicas del síndrome metabólico, aún no ha sido estudiado.
- Un portafolio de los alimentos funcionales que contengan componentes como ácidos grasos omega-3, β -glucanos, proteína vegetal, fibra, antioxidantes, y polifenoles pueden mejorar las alteraciones bioquímicas del síndrome metabólico.
- El portafolio dietario con alimentos propios de nuestro país, o de fácil acceso, con un bajo costo, pudiera aumentar la pertinencia de la dieta como una modalidad de tratamiento o, incluso como prevención primaria del SM en México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes con SM que consuman el portafolio dietario (nopal, semilla de chíá, proteína de soya y avena) tendrán una mejor respuesta en sus parámetros bioquímicos con respecto a los que no lo consuman (placebo), en un periodo de dos meses?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

Los pacientes con SM que consuman un portafolio dietario no tendrán una mejor respuesta sobre los parámetros bioquímicos (glucosa, triglicéridos y área bajo la curva de la glucosa), en comparación con los pacientes que no consuman dicho portafolio dietario, en un periodo de dos meses

Hipótesis alterna:

Los pacientes con SM que consuman un portafolio dietario, tendrán una mejor respuesta sobre los parámetros bioquímicos (glucosa, triglicéridos y área bajo la curva de la glucosa), en comparación con los pacientes que no consuman dicho portafolio dietario, en un periodo de dos meses

OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar el efecto del consumo de un portafolio dietario en pacientes con SM, sobre sus parámetros bioquímicos respecto a los que no lo consumieron en un periodo de dos meses.

Objetivos específicos

- A) Comparar la concentración sanguínea de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, ABC (área bajo la curva) de glucosa e insulina y presión arterial en pacientes con SM que consuman el portafolio dietario, en comparación con los pacientes que no lo consuman.
- B) Comparar los parámetros antropométricos como son circunferencia de cintura, IMC, masa magra, masa grasa en pacientes con SM que consuman un portafolio dietario, en comparación con los pacientes que no lo consumen.

Objetivo Secundario:

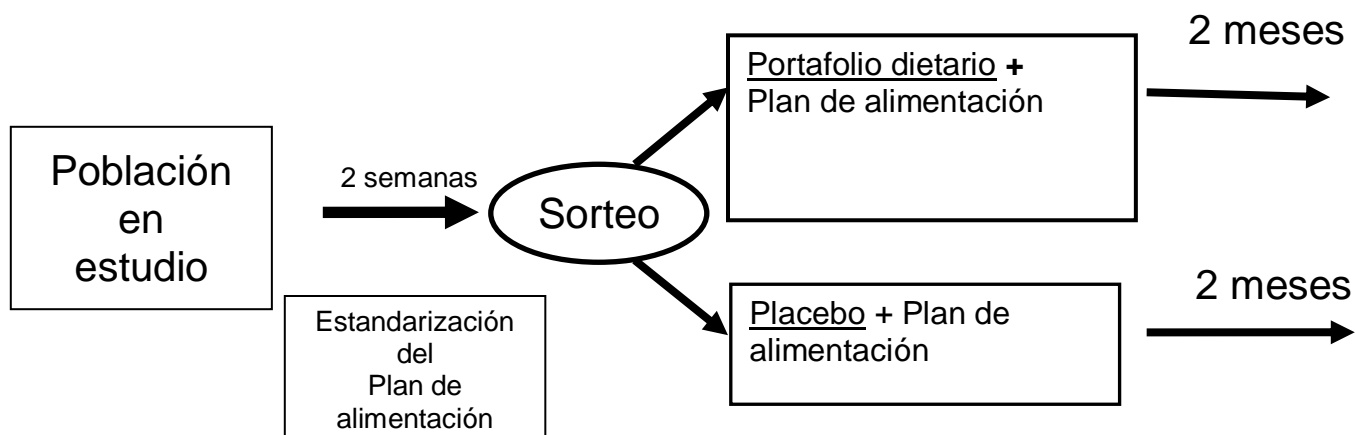
Comparar la respuesta de los parámetros bioquímicos posterior al consumo de portafolio dietario o placebo en individuos con SM, con la presencia de los siguientes polimorfismos: ABCA1 (rs9282541 y rs2230806), TCFL72 (rs7903146), PPAR (rs1801282), IRS1 (rs1801278).

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un ensayo clínico controlado, doble ciego, paralelo

Figura 7: Diseño del estudio



SELECCIÓN DE PACIENTES:

- Se seleccionaron a los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión captados por medio de anuncios que se colocaron en diferentes hospitales del sur de Distrito Federal (Hospital Gea González, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Instituto Nacional de Oncológica, INCMNSZ), invitando a participar a un estudio donde se refería que se iba a evaluar su estado nutricional, dar un plan de alimentación individualizado y probar un portafolio dietario a base de nopal, semilla de chía, proteína de soya y avena. Los anuncios eran dirigidos al personal, familiares del personal y a la población abierta, mayores de 20 años de edad, no fumadores, y que no tuvieran ninguna enfermedad o tomaran algún medicamento, además tenían que contar con una circunferencia de cintura mayor de 88cm si era mujer y 102 si era hombre

CRITERIOS:

Criterios de Inclusión

- Masculino y femenino
- Adultos entre 20- 60 años
- IMC ≥ 25 y ≤ 39.9 kg/m²
- Mexicanos mestizos: padres y abuelos nacidos en México
- Pacientes con 3 criterios positivos del síndrome metabólico de acuerdo al ATPIII modificado por AHA/NHLBI
 - o glucosa > 100 a < 126 mg/dl
 - o Triglicéridos > 150 mg/dl
 - o HDL colesterol: hombres < 40 mg/dl y mujeres < 50 mg/dl
 - o Circunferencia de cintura > 88 cm mujeres, y > 102 cm hombres
 - o Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Que sepan leer y escribir
- Firma del consentimiento informado

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cualquier tipo de diabetes
- Pacientes con enfermedades adquiridas que produzcan secundariamente obesidad y diabetes
- Pacientes que haya sufrido un evento cardiovascular
- Pérdida de peso > 3 kg. en los últimos 3 meses
- enfermedades catabólicas como cáncer y síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Estado de gravidez.
- Tabaquismo positivo
- Tratamiento con medicamentos:

- a) Tratamiento con fármacos antihipertensivos (diuréticos tiacídicos, de asa o ahorradores de potasio, IECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, alfa bloqueadores, calcio antagonistas, beta bloqueadores).
- b) Tratamiento con hipoglucemiantes (sulfonilureas, metilglinidas, biguanidas, incretinas) o insulina y antidiabéticos
- c) Tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos para control de la dislipidemia
- d) Uso de medicamentos esteroides, quimioterapia, inmunosupresores o radioterapia,
- e) Anorexígenos o que aceleren la pérdida de peso como sibutramina u orlistat

Criterios de eliminación

- a) Desarrollar alguna de las enfermedades o iniciar la ingesta de alguno de los fármacos mencionados en los criterios de exclusión
- b) No llevar el apego al plan de alimentación más del 80%

DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA DE INTERVENCIÓN

Una vez cumplidos los criterios de selección, los sujetos con SM, participaron en dos etapas.

Primera etapa: El primer paso fue estandarizar la dieta en todos los pacientes, por lo que los pacientes consumieron una dieta con 500 calorías menos de su consumo habitual por dos semanas

Cuadro 9: Composición del plan de alimentación que consumieron los sujetos en el estudio.

| Componente | Cantidad |
|------------------------|---|
| Grasas saturadas | < 7% de la calorías totales |
| Grasas poliinsaturadas | Hasta un 10% de las calorías totales |
| Grasas monoinsaturadas | Hasta un 20% de las calorías totales |
| Grasas totales | de 25 hasta 35 % de las calorías totales |
| Hidratos de carbono | 50 a 60 % de las calorías totales |
| Fibra | 20 a 30 g/día. |
| proteína | Aproximadamente 15% de las calorías totales |
| colesterol | < 200 mg/día |

Este plan de alimentación se explicó en forma individual al paciente, dando diferentes menús uno para cada día, el cual no se repetía durante 15 días. Los menús se adecuaron para cada paciente de acuerdo a sus necesidades y posibilidades por dos semanas

Segunda etapa: Los pacientes eran asignados al tratamiento por sorteo y por bloques balanceados por una persona independiente al estudio.

- Tratamiento A (portafolio dietario): Estos pacientes iniciaron el consumo de un portafolio dietario a base de nopal deshidratado, semilla de chía, proteína de soya y avena y continuaban el plan de alimentación ajustando las calorías necesarias, con una duración de 8 semanas.

- Tratamiento B (placebo): Estos pacientes iniciaron el consumo del placebo, continuaban el plan de alimentación ajustando las calorías necesarias, con una duración de 8 semanas.

El portafolio dietario

Consistió de una mezcla de nopal criogénico y liofilizado (7g) que equivalen a 100 g de nopal, 4 g de chia, 22 g de avena (6 g de β -glucanos), 32 g de proteína de soya, 0.02 g de edulcorante (splenda) y saborizante. La cantidad de ingredientes contenidos en el portafolio dietario se basa en la cantidad necesaria de cada alimento para obtener un efecto benéfico sobre parámetros bioquímicos del síndrome metabólico. El placebo consistía en caseinato de calcio 30g, maltodextrinas 30 g, edulcorante y saborizante. El placebo o el portafolio dietario se proporcionaban en forma de polvo previa homogenización de los ingredientes. Tanto el placebo como el portafolio dietario fueron empaquetados en sobres iguales y con las mismas calorías. Los sobres se dieron listos para disolverse en 250ml de agua. Los pacientes fueron instruidos a tomar una porción del portafolio dietario o placebo en la mañana y otra en la noche. Se les dio a los individuos la cantidad exacta de los paquetes que contenían el portafolio dietario o placebo necesario para un mes de tratamiento.

Cuadro 10: Composición de una porción de la bebida del portafolio dietario o placebo usados durante el estudio.

| | Portafolio | Placebo |
|-----------------------------------|------------|---------|
| Energía (cal) | 269.73 | 235.77 |
| Proteínas totales (g/d) | 23.12 | 28.2 |
| Hidratos de Carbono (g/d) | 42.78 | 30.06 |
| Fibra (g/d) | 2.32 | 0 |
| Lípidos totales (g/d) | 2.92 | 0.18 |
| Ácidos grasos poliinsaturados (%) | 1.536 | 0 |
| Ácidos grasos monoinsaturados (%) | 0.552 | 0 |
| Ácidos grasos saturados (%) | 0.376 | 0.15 |
| Colesterol (mg) | 0 | 6 |

Durante la segunda etapa, los pacientes consumían el mismo tipo de dieta que en la primera etapa menos las calorías contenidas en las dos porciones de portafolio o placebo que consumían al día, cada porción contenía 250 calorías, por lo que se restaban 500 calorías al día.

Los pacientes tuvieron un examen médico cada mes y fueron atendidos por el personal de nutrición a fin de evaluar su dieta con el recordatorio de 24 horas, bitácoras realizadas cada tercer día por el paciente y el registro del consumo del portafolio dietario o placebo. Durante el protocolo, las nutriólogas mantuvieron un estrecho contacto con los pacientes dos veces por la semana con llamadas telefónicas.

SORTEO

Asignación al azar:

El sorteo fue realizado en bloques, donde los pacientes fueron divididos en dos tratamientos, utilizando bloques fijos de cuatro celdas. Con apoyo de una tabla de números aleatorios. Una vez asignado el número en cada bloque se utilizaron las combinaciones de tratamientos, esta asignación al azar se llevo a cabo por una persona fuera del estudio.

Mecanismo de cegamiento.

El portafolio y placebo fueron empaquetados de manera idéntica en apariencia, por lo que el investigador y el paciente no conocían los contenidos. Los sobres fueron distribuidos por una persona fuera del estudio, la misma persona que llevo a cabo la asignación al azar. Esta persona mantuvo la asignación al azar en un armario cerrado con llave. El personal de estudio y los participantes fueron cegados a la asignación de tratamiento durante el estudio. Durante el ensayo se estableció una separación entre el personal que realizó las mediciones a los pacientes y la persona que entregó los sobres.

Similitud de las intervenciones

El placebo fue ajustado para tener la misma apariencia de los sobres del portafolio dietario, así como el mismo color, tamaño y sabor (fresa).

PROGRAMA DE ESTUDIO

El estudio consistió de una examinación previa y 4 visitas durante el periodo de seguimiento.

En la visita previa: pre-ingreso.

- Se seleccionaron a los sujetos que cumplían los criterios de inclusión captados por medio de anuncios en los diferentes hospitales dirigidos al personal, familiares del personal y a la población abierta.
- Se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de glucosa, colesterol-HDL, y triglicéridos,
- Se llevó a cabo la medición de circunferencia de cintura, IMC y presión arterial.
- Se informó a los sujetos las características del estudio, los riesgos y beneficios esperados del consumo del portafolio dietario (nopal, chía, soya y avena).

Visita uno:

- Firmaron de la carta de consentimiento informado por parte de los voluntarios
- Se realizó una historia clínica
- Se realizó la encuesta dietética
- Se realizó el cuestionario de actividad física y referir al paciente que no cambié su actividad física acostumbrada
- Se realizó mediciones antropométricas
- los pacientes iniciaron el consumo de la dieta recomendada por el ATPIII y

con 500 calorías menos que su consumo habitual

- Se realizó la lectura con el paciente del menú para hacer los cambios necesarios (15 menús diferentes).
- Se dio la guía alimentaría
- Se explicó el concepto de un menú en un día
- Se enseñó a llenar bitácora de alimentación.
- Se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas
- Se determinó la concentración sérica de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos

Visita 2 (2 semanas después) asignación del tratamiento

- Se asignó el grupo de estudio (lo realizará una persona independiente al estudio)
- Se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de glucosa, insulina, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos
- Se realizó la encuesta dietética
- Se realizó el cuestionario de actividad física y se recordó al paciente que mantuviera la misma actividad física
- Se revisó la bitácora de alimentación
- Se aclararon dudas
- Se realizó mediciones o antropométricas
- Se entregaron los sobres (portafolio dietario o placebo) para un mes
- Se hizo énfasis en la demostración del modo de preparación de la bebida.

Visita 3 (después de 1 mes de tratamiento)

- Se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre para determinar la concentración sérica de glucosa, insulina, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos,

- Se realizó la encuesta dietética
- Se realizó el cuestionario de actividad física y Se recordó al paciente que mantuviera la misma actividad física
- Se revisó bitácora de alimentación
- Se aclararon dudas sobre el plan de alimentación
- Se realizó mediciones antropométricas
- Se entregó los sobres (portafolio dietario o placebo) para un mes
- Se realizó el conteo de los sobres vacíos, consumidos en un mes.

Visita 4 (después de 2 meses de tratamiento)

- Se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa oral
- Se determinó de la concentración sérica de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos
- Se realizó cuestionario de actividad física
- Se revisó bitácora de alimentación
- Se realizó mediciones antropométricas
- Se realizó el conteo de los sobres vacíos consumidos en el mes pasado.
- Se agradeció al paciente la participación en el estudio

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra tomando en cuenta el posible efecto del portafolio dietario en la reducción de las concentraciones de glucosa y triglicéridos

Cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta la reducción de las concentraciones de glucosa

Cuadro 11: Cálculo de tamaño de muestra (glucosa)

| Efecto | % de reducción de glucosa | mg/dl de reducción de glucosa |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Efecto de la dieta sola | 12.6± 11.2 % ¹³³ | 15 ± 14 mg/dl |
| Efecto esperado del portafolio dietario (nopal, chia, soya y avena) | 10% | 11.9 mg/dl |
| Efecto esperado de la dieta más el portafolio dietario (nopal, chia, soya y avena) | 22.6 % | 26.9 mg/dl |

Tomando en cuenta que:

Error tipo I (α) 0.05

Error tipo II (β) 0.1

Desviación estándar 14mg/dl

Tamaño de efecto 11.9mg/dl

Utilizamos esta formula

$$N = 2s^2 (Z\alpha + Z\beta)^2 / \Delta^2$$

$$N = 2 (14)^2 (1.96 + 1.28)^2 / (11.9)^2 = 29.05$$

Por lo anterior consideramos nuestro tamaño de muestra por grupo de 30 pacientes, mas agregar 30% de perdidas por lo que son 39 pacientes por grupo.

Cálculo de tamaño de muestra tomando en cuenta la reducción en las concentraciones de triglicéridos

Cuadro 12: Calculo de tamaño de muestra (triglicéridos)

| Efecto | % de reducción de triglicéridos | mg/dl de reducción de triglicéridos |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|
| Efecto de la dieta sola | 26.82 ± 14.28% ¹³³ | 60.26 ±36.48 mg/dl |
| Efecto esperado del portafolio dietario (nopal, chia, soya y avena) | 13% | 29.2 mg/dl |
| Efecto esperado de la dieta mas el portafolio dietario (nopal, chia, soya y avena) | 39.8% | 89.4 mg/dl |

Tomando en cuenta que:

- Error tipo I (α) 0.05
- Error tipo II (B) 0.1
- Desviación estándar 36.48 mg/dl
- Tamaño de efecto 29.2mg/dl

Utilizamos la fórmula anterior

$$N= 2 (36.48)^2 (1.96 + 1.28)^2 / (29.2)^2 = 32.7$$

Por lo anterior consideramos nuestro tamaño de muestra por grupo de 33 pacientes, mas agregar 30% de perdidas, resultando 43 pacientes por grupo.

Por los cálculos previos de tamaño de muestra que decidimos que fueran 45 pacientes por grupo.

MEDIDAS PARA EVITAR PÉRDIDAS DURANTE EL ESTUDIO.

Durante el estudio se motivó a los pacientes por medio de carteles, recetarios, talleres y folletos acerca de la importancia del plan alimentario en el SM.

Cada semana los pacientes recibieron una llamada por teléfono para motivarlo para continuar en el estudio.

Los planes de alimentación se realizaron en forma agradable para lograr un mejor apego del paciente al estudio.

Los días de cita a los pacientes fueron en la mañana de lunes a domingo, para evitar alteraciones en sus actividades.

VARIABLES A MEDIR

Cuadro 13: Variables a medir

| variable | Definición | Tipo de Variable | Escala de Medición. |
|-----------------------------|---|-----------------------|---------------------|
| Glucosa sérica | Concentración sérica de glucosa | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Insulina sérica | Medición de insulina plasmática mediante ensayo inmuno enzimático | Cuantitativa continua | μU/ml |
| Colesterol sérico total. | Medición de colesterol sérico por medio de colorimetría enzimática | Cuantitativa continua | mg/dl. |
| Colesterol-HDL | Medición de lipoproteína de alta densidad de colesterol por método de inmuno inhibición. | Cuantitativa continua | mg/dl. |
| Colesterol-LDL | Medición de la lipoproteína de baja densidad de colesterol con el método inmuno-químico directo | Cuantitativa continua | mg/dl. |
| Triglicéridos | Medición de los triglicéridos séricos por el método de colorimetría enzimática. | Cuantitativa continua | mg/dl. |
| Presión arterial sistólica | Corresponde al valor máximo de la presión arterial, cuando el corazón esta en sístole | Cuantitativa continua | mmHg |
| Presión arterial diastólica | Corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón esta en diástole | Cuantitativa continua | mmHg |
| adiponectina | Concentración de adiponectina en suero medida por ELISA | Cuantitativa continua | μg/ml |

| | | | | |
|--------------------------------|---|--|-----------------------|-------------------|
| Leptina | | Concentración de leptina en suero, fue medida por ELISA | Cuantitativa continua | mg/ml |
| Proteína reactiva | C | Medición en suero usando la el ensayo enzimático por inmun-absorbancia | Cuantitativa continua | mg/l |
| Área bajo la curva de glucosa | | Es el área obtenida por la regla de los trapezoides, después de realizar una CTOG por 2 horas y medir la concentración de glucosa en el minuto 0,15,30,45,60,90 y 120 | Cuantitativa continua | mg/dl/2 hrs |
| Área bajo la curva de insulina | | Es el área obtenida por la regla de los trapezoides, después de realizar una CTOG por 2 horas y medir la concentración de insulina en el minuto 0,15,30,45,60,90 y 120 | Cuantitativa continua | mg/dl/2 hrs |
| IMC | | Peso en Kg/ (talla en m) ² | Cuantitativa continúa | Kg/m ² |
| Peso corporal | | Medida en kilogramos mediante bascula ajustada diariamente | Cuantitativa continúa | Kg |
| Circunferencia de cintura | | Medida en centímetros en el punto medio entre la cresta iliaca y el arco subcostal, al final de una espiración normal mediante una cinta métrica ajustada milimétricamente | Cuantitativa continúa | Cm. |
| Masa grasa | | Impedancia bioeléctrica con la técnica pie-pie en báscula tipo Tanita. | Cuantitativa continúa | Porcentaje |
| Masa magra | | Impedancia bioeléctrica con técnica pie-pie en báscula tipo Tanita. | Cuantitativa continúa | Porcentaje |

VARIABLES CONFUSORAS

Cuadro 14: Variables confusoras

| Variable | Definición | Tipo de variable | Escala de medición |
|------------------|---|-----------------------|----------------------|
| Edad | Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento | Cuantitativa continua | Años |
| Género | Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer | Dicotómico | Masculino, femenino. |
| Apego a la dieta | Valorado por recordatorio de 24 horas una vez a la semana (teléfono) y por una bitácora cada tercer día | Cuantitativa continua | Porcentaje |

| | | | |
|------------------|---|-----------------------------|--------------------|
| Actividad física | Se utilizará el cuestionario de actividad física ¹³⁴ | Gasto energético aproximado | Kcal/kg/15 minutos |
|------------------|---|-----------------------------|--------------------|

FRECUENCIA DE LAS MEDICIONES:

Cuadro 15: Frecuencia de las mediciones

| | Visita 0 | Visita 1 | Visita 2 | Visita 3 | Visita 4 |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|
| Encuesta dietaria | | SI | SI | SI | SI |
| Cuestionario de actividad física | | SI | SI | S | SI |
| Medidas antropométricas | SI | SI | SI | SI | SI |
| Glucosa | SI | SI | SI | SI | SI |
| Colesterol total | | SI | SI | SI | SI |
| Colesterol-HDL | | SI | SI | SI | SI |
| Colesterol-LDL | | SI | SI | SI | SI |
| Triglicéridos | SI | SI | SI | SI | SI |
| Insulina | | SI | SI | SI | SI |
| Presión arterial sistólica/ diastólica | SI | SI | SI | SI | SI |
| Curva de tolerancia a la glucosa | | SI | | | SI |
| adiponectina | | SI | | | SI |
| leptina | | SI | | | SI |
| Proteína C reactiva | | SI | | | SI |

En la visita 1,2,3 y 4 se llevó un formato de visitas, se muestra en el Anexo I

TÉCNICAS Y APARATOS QUE SE UTILIZARÁN EN LA MEDICIÓN DE LAS VARIABLES

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.

El peso, talla y circunferencia de cintura se tomó de acuerdo a la técnica de Lohman ¹³⁵ por personas previamente estandarizadas, cegadas para el grupo en que se encuentra cada paciente y con el equipo que cumplía con las normas de calidad establecidas internacionalmente. Se realizaron dos mediciones. Si se

encontraba una diferencia mayor a 0.5 cm en talla, se realizaba una tercera, y luego se tomaba el promedio, así mismo el peso corporal, si había una diferencia mayor a 0.1 kg, se realizaba una tercera medición y se tomara el promedio de la misma. La circunferencia de cintura se midió a la mitad de la última costilla y la cresta iliaca con precisión de 0.1cm con una cinta métrica flexible.

Porcentaje de masa grasa y masa magra del paciente fue medida en la mañana después de 12 horas de ayuno, la masa corporal fue registrada con una precisión de 100g en una balanza digital calibrada. (Whole body composition analyzer (e-Body 205, Jawon Medical Co; Ltd.).

MEDICIONES DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Todas las muestras de sangre de los paciente se obtuvieron después de un ayuno de 8 a 12 horas, con aplicación de torniquete con duración menor a 1 minuto, posteriormente se centrifugo la muestra de sangre a una velocidad de 3000rpm por 10 minutos, se separó el suero y este se mantuvo a una temperatura de -80°C hasta su análisis.

Perfil de lípidos: Las concentraciones en suero de colesterol total y triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos (Beckman Coulter). El colesterol-HDL se determinó después de precipitación de VLDL y LDL por el método de fosfotungstato (Beckman Coulter) y el colesterol-LDL fue calculado por la formula de Friedewald (colesterol LDL = colesterol total – [HDL-C + TG/5]). Los coeficientes de variación intra-ensayo del colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL son de 3, 5 y 5% respectivamente.

Leptina: La concentración de leptina en suero fue medida usando el kit de ELISA (EZHL-80SK Millipore®, México), con una sensibilidad de 0.125 ng/ml, coeficiente de variación (CV) intraensayo de 2.6-6.2% e interensayo de 2.6-4.6%.

Adiponectina: La concentración de adiponectina en suero fue medida usando el kit de ELISA (EZHADP-61K Millipore®, México), sensibilidad de 1.5 ng/ml, CV

intraensayo de 1-7.4% y CV interensayo 1-7.4%

Proteína C reactiva de alta sensibilidad fue medida en suero usando la el ensayo enzimático por inmuno-absorbancia (CardioPhase^{hs} CRP) la sensibilidad de 0.175mg/l, CV intraensayo 4.0% y CV interensayo 5.5%.

Área bajo la Curva para Glucosa e Insulina

Prueba de tolerancia a la glucosa. El paciente con 12 horas de ayuno, se colocó un catéter para la obtención de una muestra venosa para insulina y determinación de glucosa a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de haber consumido 75 gramos de glucosa.

La concentración de glucosa en suero se determinó por el método de glucosa-oxidasa (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany), utilizando el analizador de glucosa (Modelo 2700, Ysi Inc, Yellow Springs, OH).

La muestra de sangre para determinación de insulina se obtuvo de dos mililitros de sangre venosa fue obtenida y posteriormente se centrifugo la muestra a 3000rpm por 10 minutos para obtener suero, almacenado a -80 c. La insulina se midió por duplicado, con radioinmunoensayo (Human RIA kit, Lincon Research Inc., ST Charles, MO), los cuales contiene un antígeno marcado radiactivamente. Los complejos inmunes se determinaron en un contador gama (Cobra II, Packard Instruments).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Presión arterial:

La presión arterial se midió con un baumanometro digital (Omron, HEM-781INT) estando la persona sentada, en el brazo derecho. La medición fue llevada a cabo durante 6 veces en intervalos de 3 minutos. Las primeras dos medidas (0 y 3 minutos) se ignoraban y las últimas 4 mediciones (6, 9, 12 y 15 minutos) se promediaban para determinar la presión sistólica y diastólica.

CUMPLIMIENTO DEL PLAN DE ALIMENTACIÓN.

Para evaluar el cumplimiento de la dieta se realizó una combinación de 3 métodos: recordatorio de 24 horas, método de registro de alimento de 3 días (bitácora) y método de medidas (paquetes de la bebida)¹³⁶. El recordatorio de 24 horas se realizaba con personal entrenado y hábil, cada 7 días por teléfono para dar seguimiento, obteniendo los siguientes datos: 1) características de los alimentos consumidos: la información sobre el tipo y cantidad de alimentos ingeridos desde la mañana (hora de despertarse) hasta la noche (hora de acostarse), 2) cantidades consumidas. Una vez anotados los ingredientes de todas las preparaciones, se preguntaba las cantidades usadas de cada uno. Posteriormente se realizaba el procesamiento de los datos realizando conversiones de equivalentes a gramos; donde se utilizó el sistema mexicano de alimentos equivalentes¹³⁷ para transformar las cantidades de alimentos a cantidad de nutrimentos, y de ahí, se obtuvo el contenido de energía y nutrimentos. El registro de alimentos de 3 días consistió en anotar todos los alimentos consumidos, durante 3 días. Se incluyeron dos días entre semana y uno de fin de semana; la información se registraba en un formulario, donde se anotaba la hora en que se realizaba cada tiempo de comida, meriendas, de alimentos solos y bebidas. Previamente se explicaba a los pacientes las diferentes partes del formulario que ellos deberían completar, y la forma correcta de cuantificar el consumo y describir los alimentos y la explicación se realizaba en forma individual. Posteriormente los pacientes recolectaban la información, realizando el registro en la bitácora en su domicilio, durante los 3 días a la semana, y la información se registraba inmediatamente después de cada comida. Posteriormente en la visita se llevaba a cabo una encuesta en forma individual, se registraba y se comprobaba la información que el paciente había anotado. Utilizando ayudas con modelos visuales.

Método de medidas (paquetes de la bebida): cada mes se le pedía al paciente que llevara los paquetes vacíos del placebo o portafolio consumidos durante el estudio.

MEDICIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA

Se registro la actividad física habitual por medio del cuestionario de actividad física de Laval¹³⁴, previamente validado en población mexicana por el Instituto Nacional de Salud Pública, inicialmente y en cada visita. (ANEXO II).

ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS

El análisis de los polimorfismos se llevo a cabo en una muestra de sangre total en un tubo con EDTA, posteriormente se realizó el aislamiento de ADN por el método de fenol-cloroformo que se explica a continuación.

Técnica de aislamiento del ADN genómico a partir de sangre total

Tomar 1 ml de la muestra de sangre total congelada con EDTA a -70 grados centígrados. Descongelar la sangre, tomar 1ml. de esta y agregar 0.8ml de buffer SSC 1X y poner un tubo eppendorf de 1.5ml, mezclar. Centrifugar por 1 minuto a 12,000 rpm en micro centrífuga. Remover 1ml del sobrenadante y descartarlo en agua con cloro. Añadir 1ml de buffer SSC 1X, vortexear y centrifugar a 12,000 rpm durante 1min. Remover todo el sobrenadante. Agregar 375 µl de acetato de sodio 0.2M a cada pastilla y agitar brevemente (contar 30 segundos). Añadir 25 µl de SDS al 10% y 5 µl de proteínasa K (20mg/ml H₂O) (Sigma P-0390), agitar brevemente e incubar por 1 hora a 55 °C. Agregar 150 µl de fenol cloroformo: alcohol isoamilico y agitar por 30 segundos. Centrifugar la muestra por 2 minutos a 12,000 rpm en microcentrífuga. Remover cuidadosamente la fase acuosa a tubo nuevo eppendorf de 1.5ml, agregar 1ml de etanol frio al 100%, mezclar e incubar por 15 minutos a - 20°C. Centrifugar por 2 minutos a 12,000 rpm en microcentrífuga, decantar el sobrenadante y drenar (asegurarse de que la pastilla quede seca al descartar). Agregar 180 microlitros de buffer TE 10:1, agitar e incubar a 55°C por 10 minutos. Agregar 20 µl de NaCl 5M y mezclar agitando con la mano vigorosamente. Agregar 1 ml de etanol absoluto frio, mezclar y centrifugar por 1 min. a 12,000 rpm en microcentrífuga. Decantar el sobrenadante y lavar el pellet con 1ml de etanol. Decantar el sobrenadante y secar la pastilla en el speedvac por 20 min para que quede seco. Resuspender la pastilla agregando 200 µl de buffer TE 10:1 e incubar toda la noche a 55 °C, agitando periódicamente para disolver el ADN genómico

Posteriormente de terminar el aislamiento de ADN, se efectuó la cuantificación de este y se determinó la pureza del ADN, posteriormente se llevó a cabo una dilución para alcanzar una concentración de 15 µg/ml .

Detección de polimorfismos por discriminación alélica en PCR tiempo real.

Para detectar la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los genes se utilizaron ensayos taqman de discriminación alélica. El PCR en tiempo real se basa en la metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la cual se Amplifica un gen específico en el ADN genómico utilizando la técnica llamada reacción en cadena de la polimerasa. Su importancia radica en la posibilidad de amplificar millones de veces una secuencia específica de ADN. En la reacción en cadena de la polimerasa se amplifica un fragmento de ADN utilizando iniciadores específicos y la enzima Taq polimerasa que es estable al calor, capaz de sintetizar ADN a partir de una cadena molde. La técnica del PCR esta compuesta por 3 pasos: Desnaturalización, Alineamiento y Extensión. En la primera se desnaturaliza la doble hebra de ADN a 95°C, es decir, se separan las dos hebras por calor; en el alineamiento se baja la temperatura a 55° C para que se de un reconocimiento y apareamiento específico entre iniciadores y las cadenas sencillas de ADN que se han separado; por último la ADN polimerasa extiende la longitud de los iniciadores específicos a 72°C. Este ciclo se repite n número de veces hasta que el ADN queda amplificado.

El principio del PCR consiste en determinar la secuencia específica y seleccionar oligonucleótidos o iniciadores complementarios con la secuencia de nucleótidos de

los extremos opuestos de las cadenas que flanquean a la secuencia específica, a partir de los cuales se indica la elongación o síntesis de nuevas cadenas en el extremo 3' de cada iniciador. En la técnica PCR los parámetros más importantes son: 1) un suministro abundante de iniciadores y de desoxinucleótidos trifosfatados dNTPs; 2) una fuente renovada de ADN polimerasa y 3) ciclos periódicos de cambio de temperatura. Estos últimos consisten en: Desnaturalización del ADN a 95 a 100°C; alineamiento de los iniciadores con la secuencia de interés entre 50 a 65°C, y síntesis del ADN a 72°C. Estas temperaturas pueden variar de acuerdo a las condiciones de la reacción. Los ciclos de amplificación de ADN son limitados por la concentración de los sustratos y la actividad de la enzima; por tanto la eficiencia de amplificación durante 30 a 50 ciclos se ha estimado entre el 60 al 85%. El poder de amplificación es tan alto que los más pequeños contaminantes pueden dar resultados positivos (falsos positivos), por lo que el material y las soluciones a emplear deben de ser escrupulosamente controladas.

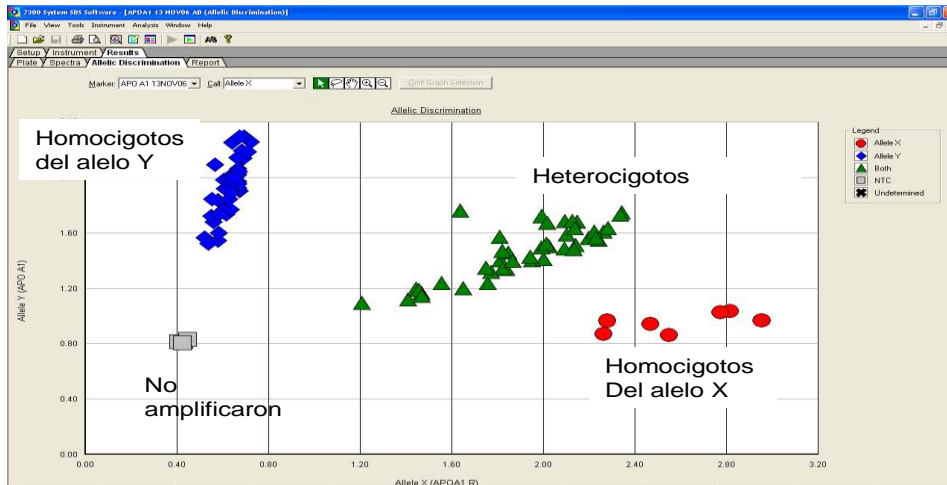
El PCR en tiempo real permite discriminar dos secuencias (SNP) en una mezcla de ADN utilizando fluoróforos anclados a una cadena corta de ADN complementaria (sonda) la cual es detectada por un láser que captura la intensidad de luz y la traduce en forma gráfica.

La sonda se compone de un fluoróforo verde (V) o rojo(R) y un apagador (A) que captura la luz emitida por el fluoróforo. Cuando la muestra de ADN posee solo el alelo1, la sonda para el alelo 1 se une al gen y libera el fluoróforo verde y se traduce como homocigoto. Cuando la muestra de ADN posee solo el alelo 2, la

sonda para el alelo 2 se une al gen y libera el fluoróforo rojo y se traduce como homocigoto 2. Si la muestra posee ambos alelos las dos sondas se unen al gen liberando ambos fluoróforos lo que se traduce como heterocigoto

Al final de la PCR un láser recopila un espectro de fluorescencia, con las combinaciones de las emisiones de fluorescencia y algoritmos del software produce un diagrama de dispersión de componentes alélicos específicos de cada reacción

Figura 9: Discriminación alélica



Posteriormente al tener la determinación de los polimorfismos se realizó el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg para ver si la distribución de los genotipos esta en equilibrio

Equilibrio de Hardy-Weinberg

El principio de Hardy-Weinberg (H-W) establece que después de una generación de apareamiento al azar, las frecuencias genotípicas de un solo locus puede ser representado por una función binomial (2 alelos) o multinomial (varios alelos) de las frecuencias alélicas. Y si no actúan las fuerzas evolutivas, las frecuencias alélicas se mantienen. Es decir, cuando una población se encuentra en equilibrio de H.W. Las frecuencias alélicas de la siguiente generación no cambian, es decir esta en equilibrio estable. Este principio fue determinado por chi cuadrada de bondad de ajuste para determinar si los alelos observados eran diferentes de los esperados y así determinar el equilibrio de H-W, utilizando el programa que se encuentra en esta pagina web: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables continuas fueron expresadas en promedios y desviación estándar. Las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. El área bajo la curva de glucosa, insulina y triglicéridos se calculó por dos horas usando el tiempo cero como basal, empleando la regla de los trapezoides¹³⁸. Las variables continuas se evaluaron mediante Z de Kolmogorov-Smirnov para ver su tipo de distribución; en caso que los datos no tuvieran una distribución de normal, se realizó una transformación logarítmica antes del análisis. Las concentraciones de insulina y triglicéridos en suero y ABC de glucosa, insulina y triglicéridos fueron normalizados usando transformación logarítmica. Para comparar las variables continuas (glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, insulina, IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de masa grasa y masa magra) de los dos grupos durante las visitas 1,2,3 y 4 , se realizó un análisis de medidas repetidas para ver la interacción entre el tiempo (visitas) y plan de alimentación establecido (portafolio dietario vs placebo). También se realizó otro análisis para comparar el cambio entre las concentración basal y final de glucosa, perfil de lípidos, insulina, IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de masa grasa y masa magra en ambos tratamientos, este análisis se realizo con la prueba de t student para datos pareados. También se compararon las áreas bajo de glucosa e insulina, basal y final después de una curva de tolerancia a la glucosa, y se obtuvieron las diferencias entre el área basal y final de placebo y portafolio dietario con la prueba de t student de muestras independientes. La comparación entre las características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico de

acuerdo a la presencia del polimorfismo después de 2 meses de portafolio dietario o placebo fue calculada con la prueba de U Mann-Whitney. La comparación entre el consumo dietario (energía total, kcal; % de energía como hidratos de carbono; % de energía como proteína; % de energía como grasa; colesterol, mg; % de energía como ácidos grasos saturados, % de energía como ácidos grasos poliinsaturados; % de energía como ácidos grasos monoinsaturados; sodio ,g; fibra, g y actividad física (kcal/kg) fue determinada por la prueba de t pareada. El valor significativo de p se establece en < 0.05 de una cola. Los datos fueron analizados por el programa SPSS (versión 15.00 SPSS Inc. Chicago. IL). El análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg para ver si la distribución de los genotipos, se utilizó la prueba de chi cuadrada de bondad de ajuste, y se comprobó con el programa web: <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Cuando el valor de $p > 0.05$ se considera que la población se encontraba en equilibrio de H-W.

PRECEPTOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN EN HUMANOS.

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente después de una explicación completa del estudio el cual fue presentado en el Comité de Ética del INCMNSZ para su aprobación. El registro del ensayo clínico fue el número 1966.

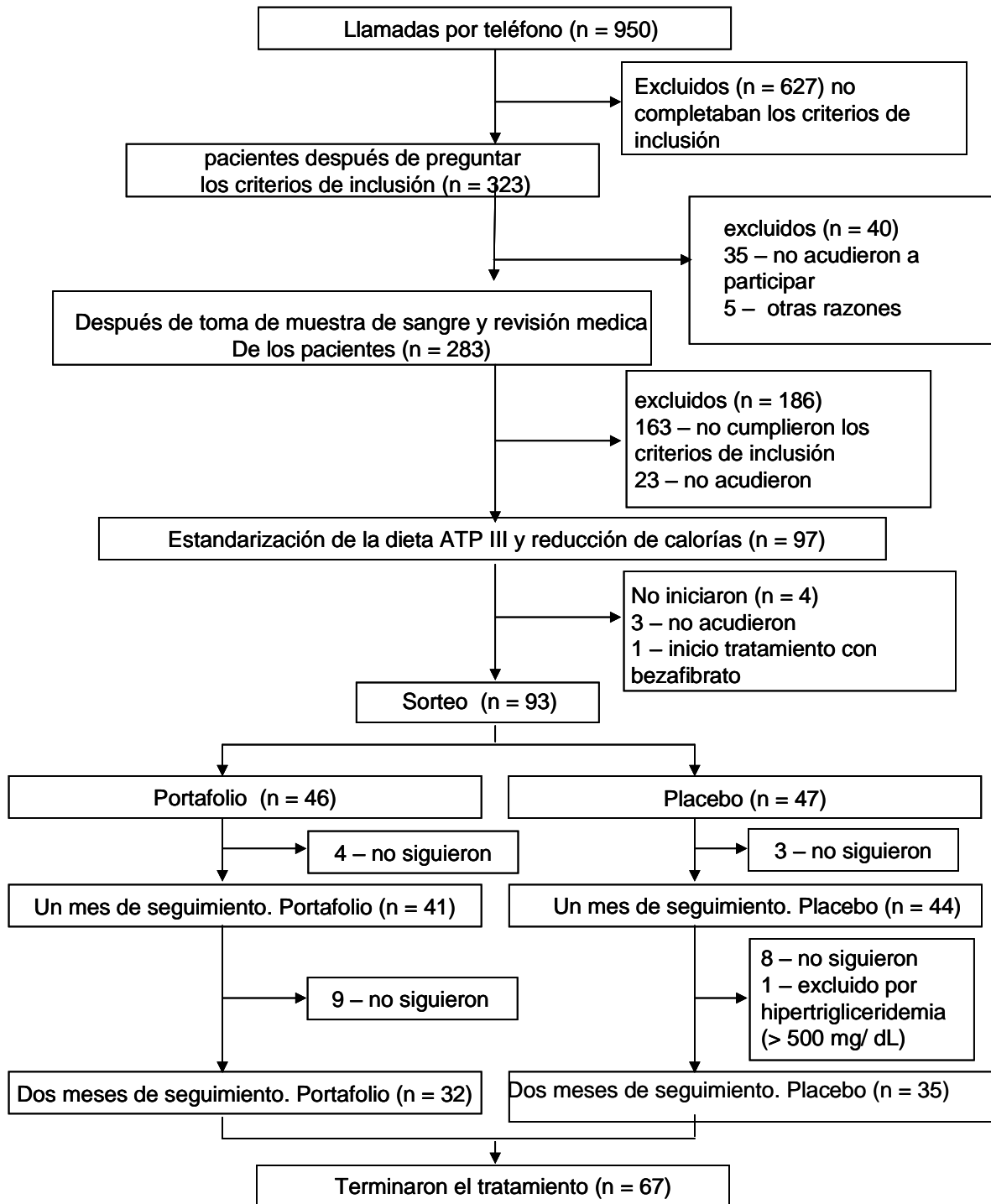
RESULTADOS

CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

Los participantes fueron invitados por anuncios que se colocaron en diferentes hospitales del sur de Distrito Federal, durante julio a septiembre del 2009 (Figura 10). Posteriormente se seleccionaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión. Se incluyeron 97 pacientes en el plan de estandarización de alimentación (primera etapa). Sólo 93 pacientes que terminaron la etapa de estandarización; 3 pacientes abandonaron, y un paciente se automedicó bezafibrato. Los 93 pacientes se asignaron al azar a los diferentes grupos de estudio.

Sólo sesenta y siete de los 93 pacientes terminaron el estudio. A veinticinco de los pacientes que no continuaron el tratamiento se les contactó por teléfono; 10 pacientes refirieron que no tenían tiempo, 8 no contestaron, 2 habían cambiado de domicilio, 5 pacientes ya no les interesaba. Por último, un paciente se excluyó por inicio de tratamiento hipolipemiante debido a que presentó concentraciones de triglicéridos en plasma mayores a 500 mg/dl.

Figura 10 : Diagrama de flujo



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES.

De los 97 pacientes que iniciaron el estudio, solo 93 pacientes se asignaron al sorteo, y de ahí, 46 fueron asignados para portafolio dietario y 47 para placebo. La intervención y grupo placebo fue comparable la edad y sexo (81.2% comparado con 77.1% mujeres). No hubo diferencias en el IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de masa magra, porcentaje de masa grasa, presión sistólica, presión diastólica, área bajo la curva de glucosa, área bajo la curva de insulina, perfil de lípidos basales entre los dos grupos (cuadro 16) .

Cuadro 16. Características basales demográficas y clínicas.

| | Todos los pacientes N= 97 | Pacientes sorteados N= 93 | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------|
| | | Portafolio | Placebo |
| Edad (años) | 40.4 ± 10.0 | 41.4 ± 9.44 | 39.3 ± 9.44 |
| Peso (kg) | 84.4 ± 12.0 | 83.8 ± 12.8 | 84.3 ± 11.3 |
| IMC (kg/m ²) | 32.5 ± 3.83 | 31.8 ± 3.85 | 32.9 ± 3.78 |
| C de cintura (cm) | 99.4 ± 8.08 | 98.8 ± 7.97 | 99.7 ± 8.57 |
| Relación circunferencia /talla | 0.61 ± 0.04 | 0.61 ± 0.04 | 0.62 ± 0.05 |
| Porcentaje de masa grasa | 38.86 ± 5.22 | 37.94 ± 5.69 | 39.46 ± 4.22 |
| Porcentaje de masa magra | 55.4 ± 5.03 | 56.4 ± 5.26 | 54.6 ± 4.31 |
| Presión sanguínea | | | |
| Sistólica (mmHg) | 109 ± 14.9 | 111 ± 16.6 | 108 ± 13.5 |
| Diastólica (mmHg) | 79.2 ± 10.0 | 76.8 ± 9.46 | 75.8 ± 11.0 |
| ABC de glucosa | 374 ± 130 | 377 ± 115 | 359 ± 139 |
| ABC de insulina | 14302 ± 7738 | 15570.82 ± 8405 | 13129 ± 7152 |
| Glucosa (mg/dl) | 82.8 ± 8.89 | 83.1 ± 9.01 | 82.6 ± 8.81 |
| Insulina (μU/ml) | 24.9 ± 11.8 | 27.0 ± 14.9 | 29.9 ± 38.6 |
| Colesterol total (mg/dl) | 195 ± 38.3 | 199 ± 37.0 | 192 ± 39.9 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 233 ± 73.8 | 242 ± 86.9 | 222 ± 55.8 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 34.5 ± 6.77 | 34.5 ± 7.02 | 34.9 ± 6.73 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 118 ± 32.3 | 122 ± 31.2 | 117 ± 34.2 |

Los datos son presentados como promedio \pm DS; no existen diferencias significativas entre las características basales de los grupos de intervención (prueba de t student de muestras independientes), ABC: Área bajo la curva de glucosa o insulina.

CONSUMO DE ENERGÍA Y NUTRIMENTOS

El cumplimiento encontrado en el grupo de placebo y portafolio dietario fue similar. El apego a la dieta fue de 86.5% y 84.1% y el cumplimiento al tratamiento fue de 95.6% y 94.8%, respectivamente. No hubo diferencias significativas observadas entre consumo de nutrimentos en ambos grupos (Cuadro 17). El consumo de energía basal disminuyó en ambos tratamientos, pero entre estos no hubo diferencias. No se observó diferencia significativa entre ambos grupos durante la intervención en cuanto el consumo de proteínas, grasas, colesterol, ácidos grasos saturados, polinsaturados, monoinsaturados, sodio y fibra. En cuanto la actividad física tampoco se observaron cambios durante los dos meses de seguimiento en ninguno de los grupos de estudio.

Cuadro 17: Promedio de consumo de nutrimentos durante el estudio (n= 67)

| | Portafolio | | | Placebo | | |
|-------------------------------|-------------|----------------------|-------|-------------|----------------------|-------|
| | Basal | Después de dos meses | P* | Basal | Después de dos meses | P* |
| Energía total | 1340 ± 597 | 1324 ± 531 | 0.842 | 1453 ± 422 | 1377 ± 480 | 0.169 |
| % de energía | | | | | | |
| Hidratos de carbono | 55.6 ± 7.3 | 51.6± 7.8 | 0.008 | 50.9± 9.4 | 47.2± 12.2 | 0.122 |
| proteínas | 20.6 ± 5.1 | 22.2 ± 6.4 | 0.234 | 20.9 ± 4.0 | 22.2 ± 9.3 | 0.309 |
| lípidos | 26.3 ± 7.2 | 27.8±9.4 | 0.465 | 32.9 ± 19.2 | 31.2 ± 9.2 | 0.618 |
| Colesterol | 162 ± 126 | 166 ± 123 | 0.727 | 195.4 ± 154 | 175.5 ± 137 | 0.331 |
| Ácidos grasos saturados | 11.7 ± 6.9 | 10.3 ± 6.6 | 0.305 | 15.6 ± 10.9 | 16.6 ± 14.2 | 0.622 |
| Ácidos grasos poliinsaturados | 6.8 ± 5.6 | 7.5 ± 4.9 | 0.390 | 7.1 ± 4.5 | 8.3 ± 5.3 | 0.247 |
| Ácidos grasos monoinsaturados | 14.6 ± 10.8 | 15.5 ± 10.4 | 0.652 | 16.3 ± 10.4 | 19.7 ± 15.3 | 0.185 |
| sodio | 1147 ± 512 | 1257 ± 995 | 0.498 | 1375 ± 630 | 1119 ± 575 | 0.061 |
| fibra | 16.6 ± 6.8 | 17.0 ± 7.1 | 0.783 | 18.7 ± 8.0 | 17.2 ± 7.8 | 0.144 |
| Actividad física | 49.0 ± 6.9 | 48.8 ± 6.5 | 0.874 | 50.2 ± 6.7 | 50.3± 6.0 | 0.150 |

* El análisis estadístico fue calculado usando prueba de t pareada.

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y PRESIÓN ARTERIAL.

Hubo una disminución significativa en los dos grupos con respecto al peso, el IMC, la circunferencia de cintura, la relación cintura/talla ($p < 0.0001$). En tanto el porcentaje de masa grasa, porcentaje de masa magra y presión arterial sistólica y diastólica no se observaron diferencias en los grupos. (Cuadro 18)

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Perfil de lípidos, glucosa, insulina, leptina y ABC de glucosa, insulina, triglicéridos e intolerancia a la glucosa

No se observaron cambios después de cada intervención con respecto a los valores basales de glucosa, colesterol total, colesterol-HDL ni colesterol-LDL. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La disminución fue significativa en la concentración de triglicéridos en el grupo de portafolio dietario comparada con el grupo placebo; en el grupo de portafolio dietario fue un promedio de disminución de -26 mg/dl, con un intervalo intercuartilar -52.5 mg/dl y -4.78 mg/dl, mientras que en el grupo placebo fue una disminución promedio de -7 mg/dl. con un intervalo intercuartilar -14.7 mg/dl y $+23.4$ mg/dl, al comparar las diferencias de cambio se encuentra una significancia estadística ($P = 0.03$) (Cuadro 19).

Cuadro 18: Características de los pacientes al inicio y dos meses después de la intervención de acuerdo al tratamiento dietario que recibieron (portafolio vs placebo)

| | Portafolio (n=32) | | | Placebo (n=35) | | |
|------------------------------------|-------------------|----------------------|--------|----------------|----------------------|--------|
| | Basal | Después de dos meses | P* | Basal | Después de dos meses | P* |
| Peso (kg) | 81.4 ± 13.8 | 79.1 ± 13.6 * | 0.0001 | 83.2±11.7 | 81.0±11.08 | 0.0001 |
| IMC (kg/m ²) | 31.4 ± 3.4 | 30.5 ± 3.7 * | 0.0001 | 32.6±3.5 | 31.7±3.5 | 0.0001 |
| Circunferencia de cintura (cm) | 95.7 ± 8.6 | 93.0 ± 8.9 * | 0.0001 | 95.2±9.0 | 95.2±9.0 | 0.0001 |
| Relación cintura/talla | 0.59 ± 0.04 | 0.57 ± 0.04 * | 0.0001 | 0.61±0.05 | 0.59±0.05 | 0.0001 |
| % Masa magra | 55.9 ± 4.5 | 55.8 ± 6.08 | NS | 54.4±5.1 | 54.4±6.6 | NS |
| % Masa grasa | 38.0 ± 4.1 | 38.2 ± 6.1 | NS | 39.7±5.0 | 39.1±5.4 | NS |
| Presión sistólica (mmHg) | 111 ± 13.5 | 107 ± 11.3 | NS | 108 ±11.9 | 105 ±13.1 | NS |
| Presión diastolica | 76.0 ± 9.1 | 73.4 ± 7.7 | NS | 74.9±9.9 | 73.5±9.5 | NS |
| Glucosa (mg/dl) | 81.3 ± 7.9 | 81.5 ± 8.4 | NS | 81.9±8.5 | 81.8±7.7 | NS |
| Insulina (μU/ml) ¹ | 22.9 (20-27) | 20.8(16-41) | NS | 21.9(17-28) | 17(16-27) | NS |
| Colesterol total (mg/dl) | 201 ± 37.1 | 195 ± 35.7 | NS | 184 ±36.2 | 185±35.8 | NS |
| Triglicéridos (mg/dl) ¹ | 184 (168-219) | 158 (140-183) | 0.05 | 165 (153-189) | 158(149-198) | NS |
| Colesterol-HDL (mg/dl) | 34.9 ± 8.3 | 34.1 ± 6.6 | NS | 34.8±6.09 | 34.2±7.1 | NS |
| Colesterol-LDL (mg/dl) | 129 ± 33.5 | 128 ± 32.3 | NS | 115±25 | 115±27.9 | NS |
| Leptina ng/ml | 25.6 ± 12.4 | 24.4 ± 14.3 | NS | 28.9 ± 16.2 | 29.9 ± 15.7 | NS |

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------|----------------|-------|------------|------------|----|
| Adiponectina mcg/ml | 8.2 ± 3.4 | 8.2 ± 3.7 | NS | 8.1 ± 2.7 | 8.3 ± 2.6 | NS |
| Proteína C reactiva mg/l | 4.3 ± 3.3 | 3.5 ± 2.8 * | 0.05 | 3.4 ± 2.7 | 2.9 ± 2.4 | NS |
| ABC glucosa | 389 ± 116 | 352 ± 115 * | 0.05 | 361.±148 | 370±149 | NS |
| ABC insulina | 15249 ± 8322 | 10086 ± 6073 * | 0.004 | 13366±7054 | 12423±7296 | NS |

*Análisis estadístico para comparar antes y después de acuerdo a cada tratamiento fue calculado con prueba de t pareada, ¹se realizaron transformación logarítmica antes del análisis y se presentan como mediana e intervalo intercuartilar, ABC = área bajo la curva; NS= no significativo

Cuadro 19: Diferencias de las características después de la intervención

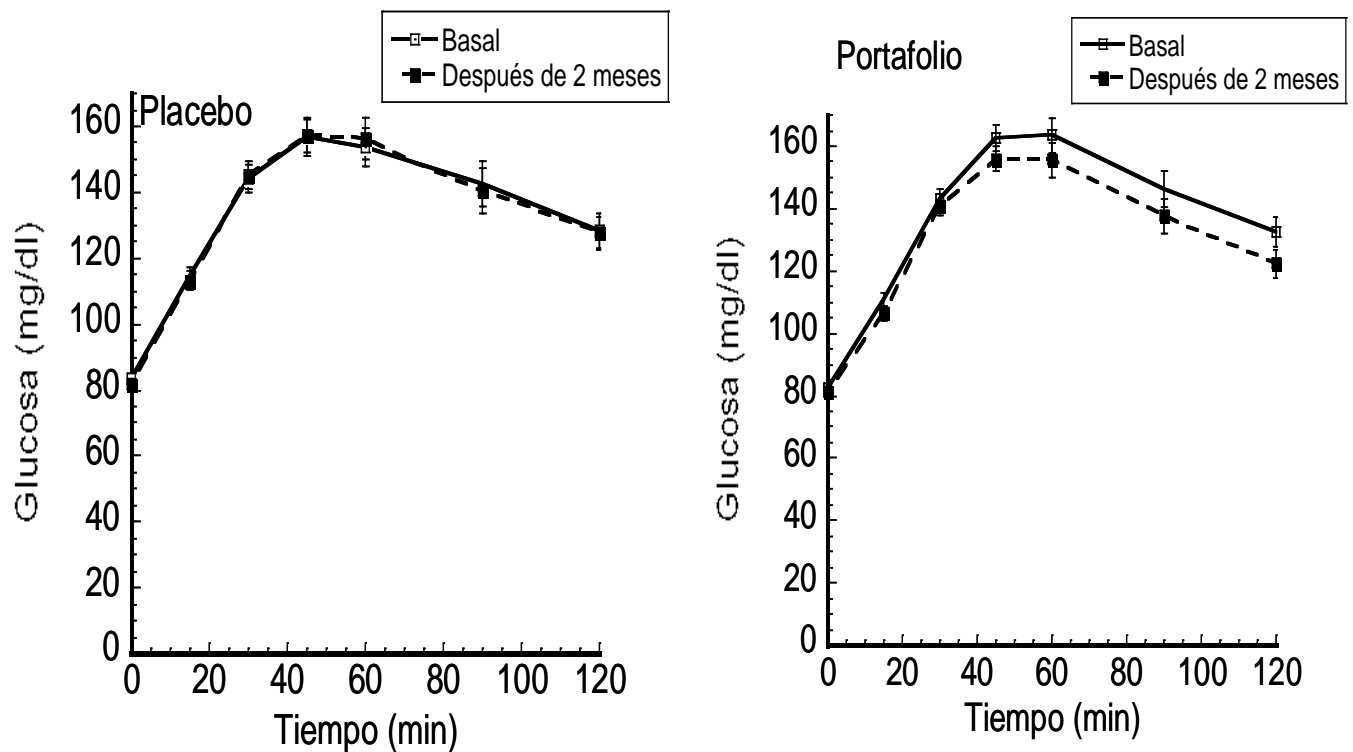
| | Placebo | Portafolio | P |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Peso (kg) | -2.1 ± 2.4 | -1.5 ± 4.8 | 0.506 |
| IMC (kg/m ²) | -0.66 ± 0.91 | -0.48 ± 1.69 | 0.580 |
| Circunferencia de cintura (cm) | -3.12 ± 3.1 | -2.75 ± 3.9 | 0.673 |
| % Masa magra | -0.02 ± 5.0 | 0.007 ± 5.1 | 0.983 |
| % Masa grasa | -0.51 ± 5.0 | 0.15 ± 4.93 | 0.587 |
| Presión sistólica (mmHg) | -2.9 ± 8.8 | -3.6 ± 14.8 | 0.826 |
| Presión diastólica | -1.4 ± 7.1 | -2.6 ± 9.3 | 0.581 |
| ABC glucosa | 8.3 ± 68 | -37.2 ± 60. | 0.05 |
| ABC insulina | -988 ± 7474 | -5163 ± 6887 | 0.022 |
| Glucosa (mg/dl) | -0.15 ± 7.4 | 0.2 ± 6.9 | 0.830 |
| Insulina (μU/ml)* | -1.5 ± 8.3 | -1.1 ± 29.2 | 0.236 |
| Colesterol total (mg/dl) | 1.1 ± 29.2 | -5.6 ± 20.4 | 0.274 |
| Triglicéridos (mg/dl)* | -7 ± 55.5 | -26 ± 66 | 0.030 |
| Colesterol-HDL (mg/dl) | -0.57 ± 3.8 | -0.81 ± 5.2 | 0.829 |
| Colesterol-LDL (mg/dl) | 0.85 ± 20.0 | -0.78 ± 17.6 | 0.725 |

Análisis estadístico para comparar ambos grupos (placebo vs portafolio) fue calculado con prueba de t student de muestras independientes. * Transformada logarítmicamente para el análisis

Área bajo la curva de glucosa e insulina:

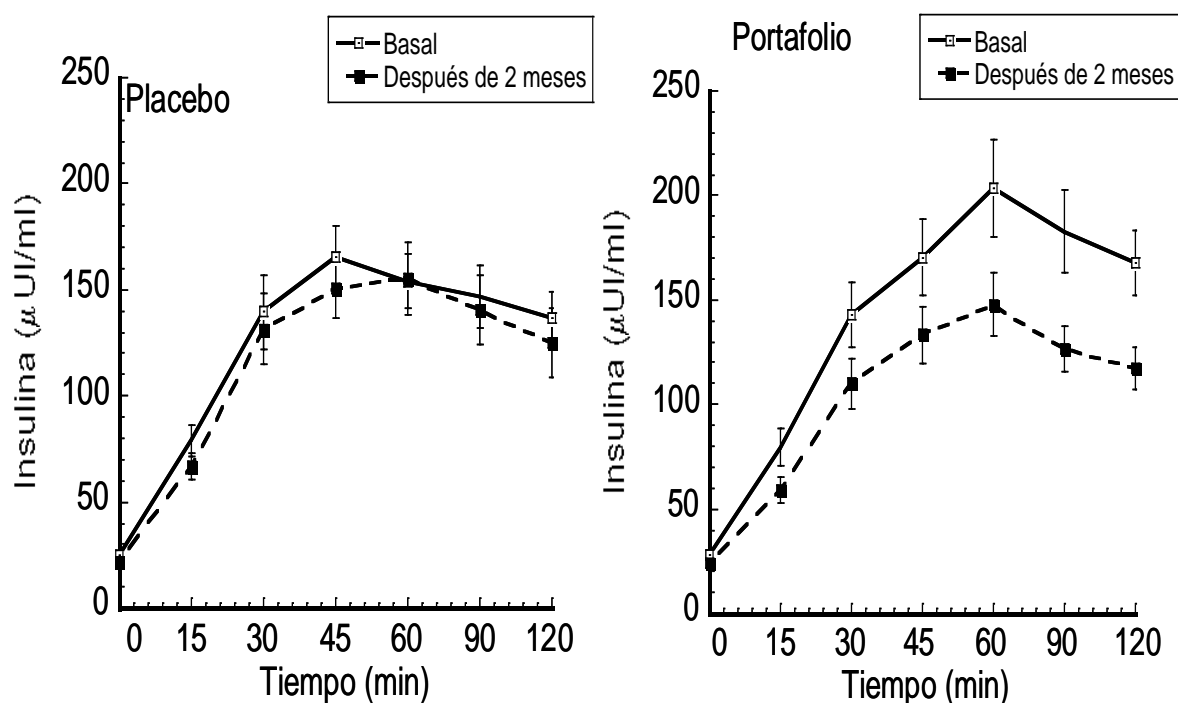
El área bajo la curva (ABC) de glucosa después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas (CTOG) fue significativamente menor $+8.3 \pm 11.5$ mg/dl/2 horas en el grupo de placebo, en contraste en el grupo de portafolio -37.2 ± 10.6 mg/dl/2 horas ($P= 0.05$). (Figura 11), indicando que el portafolio dietario disminuyó significativamente las concentraciones de glucosa en el posprandio.

Figura 11: Gráfica de evolución de la glucosa plasmática postprandial, después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas en pacientes que consumieron placebo o portafolio dietario.



Similarmente, el ABC de insulina en el grupo del portafolio fue de $- 5163 \pm 6687$ en comparación en el grupo placebo que fue de $- 988 \pm 7474$ ($P= 0.036$). (Figura 12) indicando que probablemente hubo una mejora en la sensibilidad a la insulina

Figura 12: Gráfica de evolución de la insulina plasmática postprandial, después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral por 2 horas, de acuerdo al consumo de placebo o portafolio dietario.



No se observaron cambios en la concentración de adiponectina en suero en ningún grupo después del tratamiento dietario. En contraste, se observó una disminución significativa en la proteína C reactiva en el grupo de portafolio dietario (Cuadro 18 y 19)

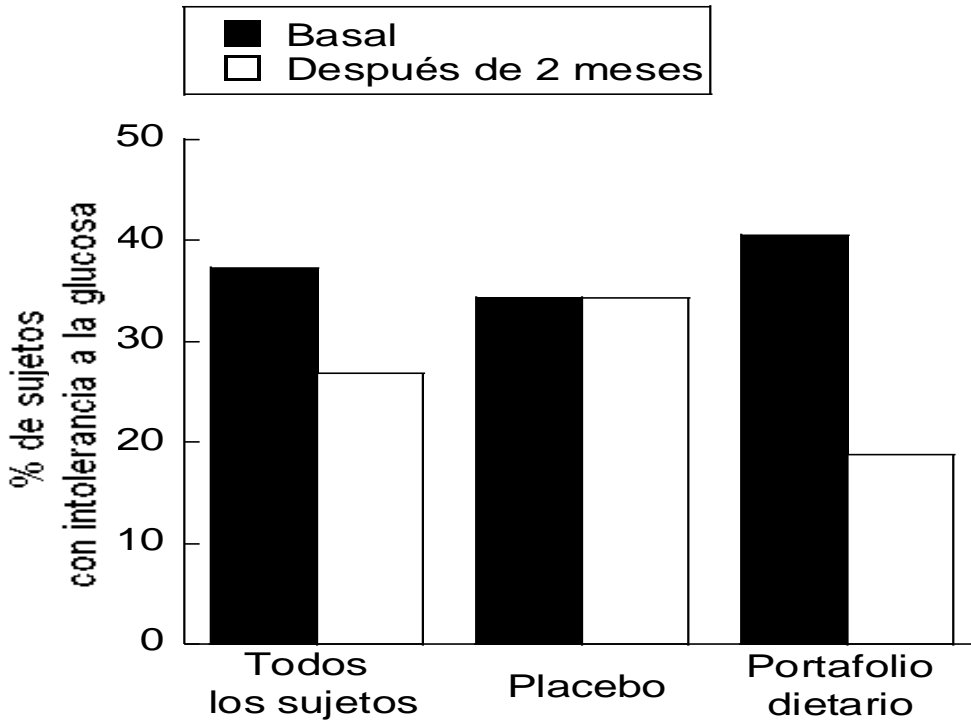
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

La intolerancia a la glucosa es definida como la concentración de glucosa en suero entre 140 a 199 mg/dl, después de 2 horas de que el paciente consume 75 gramos de glucosa oral en ayuno.

En este estudio se observó que el 37.3% (25 pacientes) de todos los pacientes estudiados, tenían intolerancia a la glucosa y posterior al tratamiento dietario, 26.9% pacientes (18 pacientes) tenían intolerancia a la glucosa, observando una disminución en el porcentaje del 10.4% de los pacientes con intolerancia a la glucosa.

El grupo placebo al inicio había 34.3% pacientes (12 pacientes) con intolerancia a la glucosa y al final del tratamiento eran el mismo porcentaje de pacientes. Sin embargo, en el grupo de portafolio dietario al inicio del estudio eran 40.5% (13 pacientes) pacientes con intolerancia a la glucosa y al final del tratamiento 18.8% (6 pacientes) pacientes tenían, observando una reducción del 21.8% (7 pacientes) de intolerancia a la glucosa. (Figura 14)

Figura 14: Porcentaje de sujetos con intolerancia a la glucosa antes y después de cada intervención dietaria.



RELACION ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DIETARIO Y LA PRESENCIA DE VARIANTES GENÉTICAS

Después de haber realizado el análisis de los polimorfismos por discriminación alélica del ADN de cada paciente, se determinó el genotipo de cada polimorfismo correspondiente, cuadro 20.

La frecuencia alélica de acuerdo al alelo común, y el alelo no común fue: ABCA1 R230C (91.8%, 8.2%), ABCA1 R219K (74.6%, 25.4%); TCF7L2 C/T (85.8%, 14.2%); PPAR γ P12A (91.8%, 8.2%); E IRS1 G972R (93.3%, 6.7%), estos genotipos fueron distribuidos de acuerdo al equilibrio de Hardy-Weinberg.

Cuadro 20: Número de sujetos con distribución específica del alelo y genotipo de cada -polimorfismo

| SNP | | n | Frecuencia |
|--------------------|----|-----|------------|
| ABCA1 R230C | | | % |
| alelos | R | 123 | 91.8 |
| | C | 11 | 8.2 |
| genotipos | RR | 56 | 83.6 |
| | RC | 11 | 16.4 |
| | CC | 0 | 0 |
| ABCA1 R219K | | | |
| alelos | R | 100 | 74.6 |
| | K | 34 | 25.4 |
| genotipos | RR | 37 | 55.2 |
| | RK | 26 | 38.8 |
| | KK | 4 | 6% |
| TCF7L2 C/T | | | |
| Alelos | C | 115 | 85.8 |
| | T | 19 | 14.2 |
| genotipos | CC | 51 | 76.1 |
| | CT | 13 | 19.4 |
| | TT | 3 | 4.5 |
| PPAR γ P12A | | | |
| alelos | P | 123 | 91.8 |
| | A | 11 | 8.2 |
| genotipos | PP | 58 | 86.5 |
| | PA | 7 | 10.5 |
| | AA | 2 | 3 |
| IRS1 G972R | | | |
| alelos | G | 125 | 93.3 |
| | R | 9 | 6.7 |

| | | | |
|-----------|----|----|------|
| genotipos | GG | 59 | 88.0 |
| | GR | 7 | 10.5 |
| | RR | 1 | 1.5 |

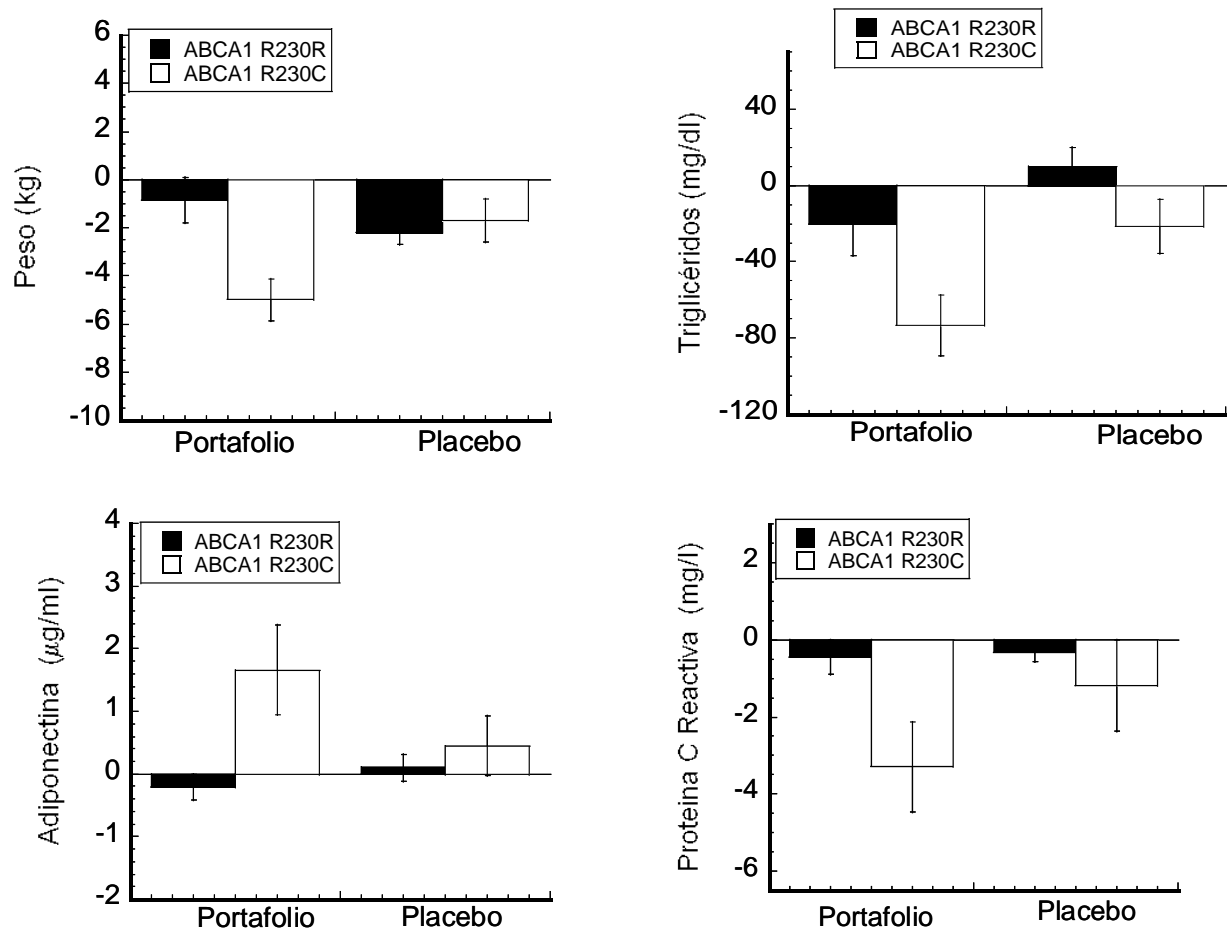
La frecuencia alélica de acuerdo al alelo común, y el alelo no común fue: ABCA1 R230C (91.8%, 8.2%), ABCA1 R219K (74.6%, 25.4%); TCF7L2 C/T (85.8%, 14.2%); PPAR γ P12A (91.8%, 8.2%); E IRS1 G972R (93.3%, 6.7%), estos genotipos fueron distribuidos de acuerdo al equilibrio de Hardy-Weinberg.

POLIMORFISMO DE ABCA1 R230C

Se ha reportado que sujetos con hipercolesterolemia y con la presencia del genotipo de ABCA1 R230C mejoran sus concentraciones de HDL-colesterol después del consumo de un portafolio dietario a base de soya y fibra soluble ⁴², por lo que decidimos determinar este polimorfismo en el presente estudio.

Los sujetos con síndrome metabólico que presentaron el genotipo de ABCA1 R230C y consumieron el portafolio dietario presentaron una disminución significativa en el peso, la concentración de triglicéridos, la proteína C reactiva y un aumento de adiponectina en suero, en comparación con los sujetos que presentaban el genotipo ABCA1 R230R. Estos resultados fueron significativos después de ser ajustado por la pérdida de peso. Sin embargo no se encontraron cambios en estos parámetros en los pacientes que consumieron placebo. (Figura 15 y Cuadro 21)

Figura 15: Reducción de peso, triglicéridos y proteína C reactiva y el aumento de adiponectina en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario (n= 32) o placebo (n=35) de acuerdo a la presencia del genotipo ABCA1 R230R (n=56) o ABCA1 R230C (n=11). El análisis estadístico fue por la prueba de U Mann-Whitney, ajustándolo por la perdida de peso.



Cuadro 21: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo ABCA1 R230R o ABCA1 R230C

| | Portafolio | | Placebo | |
|--------------------------------|---------------|----------------|--------------|----------------|
| | RR (n=27) | RC/CC (n=5) | RR (n=29) | RC/CC (n=6) |
| Peso (kg) | -0.86± 5.0 | -5.0 ± 1.9* | -2.2±2.5 | -1.7±2.2 |
| IMC (kg/m ²) | -0.22±1.7 | -1.8±0.5 | -0.68±0.78 | -0.58±1.12 |
| Circunferencia de cintura (cm) | -2.3±4.0 | -5.0±1.9 | -3.2±3.1 | -2.4±3.2 |
| % masa magra | -0.43±5.4 | 2.39±1.8 | 0.26±2.96 | -1.37±11.0 |
| % masa grasa | -0.62±5.1 | -2.4±1.8 | -0.17±4.8 | -2.15±5.9 |
| TA sistólica (mmHg) | -2.1±15.4 | -11.7±8.5 | -2.3±8.3 | -6.0±11.4 |
| TA diastólica (mmHg) | -1.4±9.5 | -8.6±6.4 | -0.7±6.9 | -4.8±7.9 |
| Glucosa (mg/dl) | 0.7±7.0 | -2.4±6.1 | -0.4±7.8 | 1.2±5.2 |
| Insulina (μUI/ml) | 5.9±36.9 | 5.8±28.3 | -1.5±8.9 | -1.3±5.0 |
| Colesterol total (mg/dl) | -5.4±21.3 | -7.2 ± 16.6 | 3.4±30.2 | -10.0±22.8 |
| Triglicéridos (mg/dl) | -20.0±67.0 | -73.4±37.3* | 9.6±57.8 | -21.5±36.0 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | -1.03±5.5 | 0.40± 2.6 | -0.10±3.7 | -2.8±3.5 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | -1.6±18.8 | 3.8 ±7.9 | 0.31±20.9 | 3.5±16.5 |
| ABC curva de glucosa | -39.2±55.7 | -26.0 ±88.7 | 16.3± 64.8 | -30.0 ± 75.9 |
| ABC curva de insulina | - 4872 ± 7076 | -6731±6203 | -124 ±7455 | -5017±6684 |
| ABC triglicéridos | -4909 ± 8609 | -7158±4778 | -2849±7692 | -5871±4539 |
| Leptina (ng/ml) | 3.91±10.36 | -1.84±14.6 | 3.43 ± 8.1 | 0.11±8.8 |
| Adiponectina (μg/ml) | -0.21±1.00 | 1.66±1.62* | 0.10±1.15 | 0.45±1.19 |
| Proteína C reactiva | -0.45±2.14 | -3.29±2.6* | -0.32 ±1.31 | -1.19± 2.9 |

(mg/l)

El análisis estadístico fue analizado por la prueba de U Mann-Whitney, ajustándolo por la pérdida de peso. * $p < 0.05$

POLIMORFISMO DE ABCA1 R219K

El polimorfismo ABCA1 R219K mostró un efecto sobre las concentraciones de colesterol-hdl en el suero de pacientes con hipercolesterolemia tratados con bezafibrato¹³², por lo que también se decidió determinarlo en el presente estudio.

Posteriormente se realizó el análisis de acuerdo a los sujetos con síndrome metabólico con presencia del genotipo de ABCA1 R219K, y no se encontraron diferencias en los grupos con placebo y portafolio dietario tanto en parámetros clínicos como bioquímicos

Cuadro 22: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo ABCA1R219K o ABCA1 R219K

| | Portafolio | | Placebo | |
|--------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|------------------------|
| | R219R n=19 | R219K y K219K n=13 | R219R n = 18 | R219K Y K219K n =17 |
| Peso (kg) | -1.19± 6.16 | -1.9 ± 2.06 | -1.88±1.90 | -2.41±3.03 |
| IMC (kg/m ²) | -0.27 ± 2.0 | -0.78 ± 0.82 | -0.63±0.78 | -0.69±1.06 |
| C. de cintura (cm) | -2.72 ± 4.5 | -2.8 ± 3.0 | -2.62±3.06 | -3.64±3.13 |
| % masa magra | 0.16 ± 5.89 | -0.23 ± 4.12 | 1.36±3.4 | -1.48±6.0 |
| % masa grasa | 0.23 ± 5.4 | 0.03 ± 4.2 | -1.33±3.4 | 0.34±6.3 |
| TA sistólica (mmHg) | -3.84 ± 17.4 | -3.28 ± 10.6 | -3.3±5.9 | -2.5±11.2 |
| TA diastólica(mmHg) | -2.92 ± 9.7 | -2.14 ± 9.1 | -2.0±5.4 | -0.86±8.6 |
| Glucosa (mg/dl) | 0.11 ± 7.0 | 0.39 ± 7.02 | -0.39±8.2 | 0.10±6.73 |
| Insulina (MUI/ml)* | 0.06 ± 16.5 | 14.0 ± 50.9 | -1.75±4.4 | -1.22±11.4 |
| Colesterol total (mg/dl) | -8.15± 19.7 | -2.07 ± 21.6 | -0.72±26.0 | 3.17±33.0 |
| Triglicéridos (mg/dl) | -28.5 ± 73 | -28.8 ± 56 | -3.5±52.8 | 12.6±58.6 |

| | | | | |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Colesterol HDL (mg/dl) | -0.05 ± 4.7 | -1.92 ± 5.8 | -1.0±3.9 | -0.11±3.77 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | -2.31 ± 16.8 | 1.46 ± 19.1 | 0.38±21.0 | 1.35±19.6 |
| ABC glucosa | -46.9± 58.5 | -23.0 ± 62.6 | 16.77±57.5 | -0.53±78.4 |
| ABC insulina | -5539± 7064 | -4613 ± 6866 | -2315±6295 | 504±8568 |
| ABC triglicéridos | -5502±9126 | -4906± 6694 | -3002± 5607 | -3810 ± 8965 |
| Leptina (ng/ml) | 4.8 ± 11.9 | 0.23 ±9.7 | 4.63±8.13 | 0.76±8.13 |
| Adiponectina (µg/ml) | 0.24 ± 1.07 | -0.08 ± 1.63 | 0.54 ± 1.19 | -0.24 ± 0.96 |
| Proteína C reactiva (mg/l) | -0.66 ± 2.8 | -1.3 ± 1.7 | -0.64 ± 2.27 | -0.31 ± 0.65 |

El análisis estadístico fue analizado por la prueba de U Mann-Whitney, no encontrando diferencias de acuerdo al genotipo.

POLIMORFISMO DE TCF7L2 C/T

El polimorfismo de TCF7L2 C/T, se determinó por el antecedente de la presencia de éste con la resistencia a la insulina y por lo tanto con DT2⁹⁵.

Se realizó el análisis de acuerdo a los sujetos con síndrome metabólico que presentaban el polimorfismo de TCF7L2 C/T. Los sujetos con síndrome metabólico que presentaron el genotipo de TCF7L2 C/T y consumieron el portafolio dietario presentaban una disminución significativa de triglicéridos en suero, en comparación con los sujetos que presentaban el genotipo TCF7L2 C/C. Por otra parte los pacientes que consumieron el grupo placebo se observó mayor disminución del área bajo la curva de insulina los sujetos que tenían el genotipo TCF7L2 C/T o T/T en comparación con los del genotipo TCF7L2 C/C.

Cuadro 23: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo TCF7L2 C/C o los genotipos TCF7L2 C/T y T/T

| | Portafolio | | Placebo | |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------|
| | CC (n=24) | CT/TT (n=8) | CC (n=27) | CT/TT (n=8) |
| Peso (kg) | -1.7± 5.6 | -0.7 ± 1.2 | -1.7 ±2.34 | -3.3±2.7 |
| IMC (kg/m2) | -0.87±1.1 | +0.68±2.4 | -0.47±0.78 | -1.30±1.08 |
| Circunferencia de cintura (cm) | -3.0±4.1 | -1.8±3.2 | -2.7±3.1 | -4.2±2.6 |
| % masa magra | -0.68±3.6 | -1.9±8.3 | 0.39±4.0 | -1.4±7.7 |
| % masa grasa | -0.82±3.6 | +3.0±7.0 | -0.29±5.73 | -1.26±0.84 |
| TA sistólica (mmHg) | -1.9±11.1 | -8.4±23.0 | -4.2±8.3 | 1.2±9.8 |
| TA diastólica (mmHg) | -2.0±8.5 | -4.3±12.1 | -1.8±6.9 | -0.2±8.1 |
| Glucosa (mg/dl) | +1.1±7.2 | -2.4±5.2 | 1.1±5.2 | -4.5±11.6 |
| Insulina (µUI/ml) | +9.8±39.9 | -5.2±10.9 | -1.5±9.4 | -1.3±2.9 |
| Colesterol total (mg/dl) | -8.0±21.2 | 1.3 ± 17.1 | 4.0±28.2 | -8.6±32.2 |
| Triglicéridos (mg/dl) | -44.9 ±66 ^a | 20.0.1±35.4 [*] | 9.2±55.7 | -12.2±55.0 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | -1.5±5.1 | 1.2± 5.2 | -0.37±3.9 | -1.25±3.3 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 0.12±18 | -3.5 ±15.5 | 2.1±19.1 | -3.5±23.7 |
| ABC de glucosa | -31.3±63.5 | -54.7 ±49.3 | 15.2± 64.9 | -14.7 ± 77.5 |
| ABC de insulina | - 5552 ± 7212 | -3996±6090 | 1093±5978 | -7754±8190 [*] |
| ABC de triglicéridos | -6273±8217 | -2221±7447 | -2788±7838 | -5313±4940 |
| Leptina (ng/ml) | 3.49 ±9.6 | 0.69±16.5 | 2.4±8.9 | 3.9 ±5.3 |
| Adiponectina (µg/ml) | 0.10±1.47 | 0.11±0.02 | 0.20±1.15 | 0.06±1.2 |
| Proteína C reactiva (mg/l) | -1.25±2.54 | 0.27±1.59 | -0.18±1.33 | -1.58±2.44 |

El análisis estadístico fue analizado por la prueba de U Mann-Whitney, * p< 0.05

POLIMORFISMO DE PPAR y P12A

El polimorfismo de PPAR y 12A fue determinado por asociarse con la reducción de la secreción de insulina y con DT2¹²⁰.

Se realizó el análisis de acuerdo a los sujetos con síndrome metabólico con presencia del genotipo de PPARy P12A y no se encontraron diferencias en los grupos tanto en parámetros clínicos como bioquímicos (Cuadro 24)

Cuadro 24: Características bioquímicas y clínicas en sujetos con síndrome metabólico después de 2 meses de consumo de portafolio dietario o placebo de acuerdo a la presencia del genotipo PPAR y CC o los genotipos PPAR y CT/TT

| | Portafolio | | Placebo | |
|--------------------------------|---------------|------------------|--------------|------------------|
| | CC n = 29 | CT / TT n = 3 | CC n = 29 | CT / TT n = 6 |
| Peso (kg) | -1.58± 5.12 | -0.86 ± 1.56 | -2.35±2.5 | -1.11±1.98 |
| IMC (kg/m ²) | -0.49 ± 1.77 | -0.36 ± 0.65 | -0.71±0.94 | -0.45±0.81 |
| Circunferencia de cintura (cm) | -2.86 ± 4.09 | -1.73 ± 1.7 | -3.16±3.14 | -2.89±3.16 |
| % masa magra | -0.32 ± 5.13 | 3.23 ± 5.36 | 0.71±3.8 | -3.56±8.6 |
| % masa grasa | 0.19 ± 5.18 | 0.30 ± 60 | -0.65±5.4 | 0.16±2.28 |
| TA sistolica (mmHg) | -4.6± 15.1 | 6.7 ± 6.3 | -3.0±9.0 | -2.6±8.2 |
| TA diastolica (mmHg) | -3.32 ± 9.5 | 4.3 ± 2.3 | -2.0±6.64 | 1.17±9.43 |
| Glucosa (mg/dl) | -0.01 ± 7.2 | 2.5 ± 1.26 | -0..26±8.1 | 0.41±2.27 |
| Insulina (μUI/ml) | 6.5 ± 37.1 | 0.79 ± 5.67 | -1.75±7.91 | -0.33±11.0 |
| Colesterol total (mg/dl) | -5.89± 21.34 | -3.66 ± 8.96 | 2.96±30 | -7.5±24.8 |
| Triglicéridos (mg/dl) | -28.06 ± 67.4 | -34..6 ± 66 | 2.82±59.2 | 11.5±35.38 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | -1.06 ± 5.36 | -1.66 ± 3.5 | -0.37±3.87 | -1.5±3.72 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | -0.10 ± 17.8 | -7.33 ± 15.94 | 2.13±19.0 | -5.33±25.7 |
| ABC glucosa | -37.7± 63.4 | -31.9 ± 10.6 | 12.9±73.2 | -13.6±27.7 |

| | | | | |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| ABC insulina | -4933± 6894 | -7385 ± 7856 | -642±7666 | -2603±6877 |
| ABC triglicéridos | -5319±8274 | -4687± 7806 | -3151± 7687 | -4462 ± 5323 |
| Leptina (ng/ml) | 4.15 ± 12.9 | 20.0± 18.9 | 4.5 ± 10.4 | 4.2± 11.3 |
| Adiponectina (mcg/ml) | 0.12 ± 1.25 | 0.76 ± 1.72 | 0.18 ± 1.21 | -0.32 ± 1.48 |
| Proteína C reactiva (mg/dl) | -0.78 ± 2.56 | -0.51 ± 0.70 | -0.59 ± 2.02 | -0.34 ± 0.67 |

El análisis estadístico fue analizado por la prueba de U Mann-Whitney. No se encontraron diferencias de acuerdo al genotipo.

POLIMORFISMO IRS1 G972R

El polimorfismo de IRS 1 G972R se determinó por la asociación con la secreción de la insulina¹¹⁰. Se observó que el grupo de placebo la presencia del genotipo IRS G972R/R972R se encontraba sólo la presencia de un sujeto con polimorfismo y 31 sujetos con el genotipo IRS G972G, por lo que no se realizó el análisis de este polimorfismo (Cuadro 10), en tanto los sujetos con síndrome metabólico que consumieron el portafolio, no se observó diferencia entre los genotipos (datos no mostrados)..

Cuadro 25: Frecuencia de polimorfismos de IRS1 G972R, de acuerdo al tratamiento dietario.

| | Portafolio | Placebo |
|-----------------------|------------|---------|
| | n | n |
| IRS G972G | 28 | 31 |
| IRS G972R / IRS R972R | 7 | 1 |

DISCUSION

El SM actualmente es un problema de salud pública no sólo en nuestro país sino a nivel mundial⁹. En la actualidad se refiere que uno de cada cuatro individuos en el mundo tiene SM, y México no es la excepción cuya prevalencia es de 36.8 a 49.8%^{10, 17}. Por lo tanto, es necesario fortalecer e implementar estrategias dietarias que permitan contener este problema de salud pública, teniendo en consideración que se pueden limitar las complicaciones tardías. Las intervenciones efectivas del manejo dietario de los sujetos con SM, han sido la restricción de 500 a 1000 calorías, con el fin de disminuir el 7 al 10% del peso en 6 a 12 meses^{16, 17}, y disminución de ácidos grasos saturados en la dieta de acuerdo a las recomendaciones del NCEP/ATPIII¹⁴. Por lo que se decidió agregar a estas intervenciones existentes, un nuevo portafolio dietario para SM. Previamente se habían manejado portafolios dietarios para la hipercolesterolemia²¹; sin embargo, dentro del marco del presente estudio, por primera vez se diseñó un portafolio dietario compuesto por alimentos funcionales específico para reducir anormalidades de los parámetros clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico. Este portafolio es de fácil acceso, económico, con un bajo índice glucémico (38.6), rico en fitoquímicos, como la quercetina, kamferol, isoramnetina, beta-carotenos e isoflavonas, con actividad antioxidante, bajo en grasa saturada, sin colesterol, bajo en sodio y en ácido araquidónico (actividad inflamatoria), con una cantidad adecuada de fibra (soluble e insoluble) y da al paciente una saciedad moderada.

Los alimentos funcionales de este portafolio dietario se escogieron con base en las diferentes propiedades que presentan estos alimentos. Se consideró al nopal (opuntia) por su efecto antihiper glucémico y antihiperinsulinémico y antioxidante^{48, 49, 139-145}, a la semilla de chíá, por su alto contenido de ácidos grasos omega 3, su efecto antioxidante, efecto antiinflamatorio e hipolipemiante^{59, 146}; a la avena por su alto contenido de fibra y contenido de beta-glucanos y su efecto hipolipemiante^{70, 74} y por último, a la proteína de soya por su efecto hipolipemiante y antihiperinsulinémico^{89, 147-}

En el presente estudio se observó un apego del 94.8% en el cumplimiento del portafolio dietario considerando que el portafolio dietario es fácil de agregar a la vida diaria de cualquier individuo, ya que se encuentran todos los alimentos funcionales en un sólo vehículo listos para disolver en agua. Con dos porciones al día, no se observó rechazo del consumo por los sujetos y no produjo efectos colaterales.

Los hallazgos mas importantes de este estudio indican que el plan de alimentación con una reducción de 500 Kcal y la distribución de macronutrientes que recomienda el ATP III produce una reducción significativa en el peso, el IMC y la circunferencia de cintura.

La adición del portafolio dietario al previo plan de alimentación se observó una disminución significativa de triglicéridos, proteína C reactiva, ABC de glucosa e insulina e intolerancia a la glucosa. Por lo que los cambios observados en estos parámetros se considera que fueron debidos a los alimentos funcionales que componen el portafolio dietario. La disminución de triglicéridos puede estar asociada al el efecto hipolipemiente de la proteína de soya, de la semilla de chía y de la avena. La disminución de proteína C reactiva, se atribuyó al efecto anti-inflamatorio de la semilla de chía, por su alto contenido de omega 3¹⁵⁰. Estos resultados coincidieron con un estudio previo realizado en pacientes con DT2, que consumieron semilla de chía⁶⁷. Por otra parte la reducción del ABC de glucosa e insulina secundaria al consumo de portafolio dietario puede ser asociado a la presencia del nopal, por su efecto antihyperglucemiante e hipoinsulinémico^{43, 48, 143} y a la proteína de soya por su efecto antihyperinsulinémico¹⁴⁹. Al disminuir el ABC de glucosa e insulina, en consecuencia disminuyó el porcentaje de pacientes con intolerancia a la glucosa. Como se puede observar en la Fig 14 hubo una reducción del 21.8% en la intolerancia a de los sujetos con SM que consumieron el portafolio dietario, en comparación con los sujetos que consumieron placebo, y no se observó ninguna reducción del porcentaje de los sujetos con intolerancia a la glucosa (figura 14). Por lo tanto, este portafolio podría disminuir el riesgo de presentar DT2 y disminuir el riesgo de presentar ECV al reducir la intolerancia a la glucosa.

Con el objeto de estudiar si existe una asociación entre la presencia de algunas variantes genéticas y la respuesta al portafolio dietario y los parámetros clínicos y

bioquímicos, se consideró el estudio de polimorfismos de un sólo nucleótido relacionados con el SM y los polimorfismos relacionados con obesidad y DM con mayor prevalencia en México^{93, 151}. Tomando encuenta que este estudio no fue diseñado para la asociación de polimorfismos con la respuesta al portafolio dietario, se consideró a este estudio como un piloto de asociación de dichos polimorfismos con el consumo de portafolio dietario y la respuesta sobre parámetros clínicos y bioquímicos. Los resultados indicaron que los sujetos con SM que presentaron el genotipo de ABCA1 R230C y consumieron portafolio dietario, presentaban una mayor reducción de peso, triglicéridos y proteína C reactiva y un aumento de adiponectina en suero en comparación con los sujetos que presentaban el genotipo ABCA1 R230R, aún después de ajustar por pérdida de peso. Sin embargo, estos cambios no se observaron en el grupo placebo. Este polimorfismo es exclusivo de individuos nacidos en América, es asociado a concentraciones bajas de colesterol HDL, obesidad y DT2 en población mexicana^{151, 152}. Previos estudios en nuestro laboratorio han demostrado, que sujetos con este polimorfismo responden mejor a la dieta, que sujetos con el genotipo R230R, aumentando la concentración del colesterol-HDL en respuesta a la dieta, sin cambio de peso⁴². En el presente estudio, no se encontró cambios significativos en el colesterol-HDL después del tratamiento, sin embargo, los pacientes que consumieron el portafolio dietario incrementaron las concentraciones de HDL (0.40 mg/dl) comparadas con los pacientes de placebo (-2.8 mg/dl).

En los otros polimorfismos estudiados IRS1 Gly972Arg; PPAR γ ; TCF2L7 y ABCA1 R219K no se observaron cambios significativos entre el consumo del portafolio dietario, la presencia de estos polimorfismos y los parámetros clínicos y bioquímicos probablemente al número limitado de participantes.

CONCLUSIÓN:

Los pacientes con SM que consumieron el portafolio dietario a base de nopal deshidratado, semilla de chía, proteína de soya y avena por dos meses tuvieron mejor respuesta en sus parámetros clínicos y bioquímicos, que los que no lo consumieron.

Por lo tanto, podemos concluir que el plan de alimentación recomendado por el ATPIII más la disminución de 500 calorías del consumo habitual, disminuye el peso, IMC, y circunferencia de cintura. Si a este plan de alimentación se le aumenta el portafolio dietario específico para SM, tendrá un beneficio extra en la reducción de las concentraciones de triglicéridos, proteína C reactiva, ABC glucosa e insulina e intolerancia a la glucosa y al mejorar la intolerancia a la glucosa, disminuirá el riesgo de presentar DT2 y ECV. Este portafolio dietario, puede ser el tratamiento dietario de inicio en los pacientes con síndrome metabólico o como apoyo al tratamiento farmacológico en estos pacientes y podría ayudar de 24 a 33 millones de mexicanos con síndrome metabólico, con alimentos funcionales de fácil acceso y económicos.

REFERENCIAS.

- 1 Stola M. Metabolic Syndrome. Contraversial but useful. *Clevel Clin J of Med.* 2007; **74**: 199-207.
- 2 Alberti Z. Definitions, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Care.* 1998; **15**: 539-53.
- 3 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; **285**: 2486-97.
- 4 Endocrinology:- ACo. Insulin Resistance Syndrome (Position Stateraent). *Endocr Pract.* 2003; **Suppl2**: 9-21.
- 5 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; **16**: 442-3.
- 6 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; **366**: 1059-62.
- 7 Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004; **109**: 433-8.
- 8 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; **120**: 1640-5.
- 9 Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; **28**: 629-36.
- 10 Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jimenez-Corona A, *et al.* Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* **52 Suppl 1**: S11-8.
- 11 2010 Mexican Population Census. Available at. www.inegi.gob.mx (accessed October 2, 2010).
- 12 Martín P LE, Calle AL. Nutrición y Síndrome Metabólico. *Rev Esp Salud Pública.* 2007; **81**: 489-505.
- 13 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* 2005; **13**: 322-7.
- 14 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; **106**: 3143-421.
- 15 Baxter AJ CT, McClintock C. Dietary pattern and metabolic syndrome- a review of epidemiological evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; **15**: 134-42.
- 16 Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007; **5**: 291-6.
- 17 Schiltz B, Minich DM, Lerman RH, Lamb JJ, Tripp ML, Bland JS. A science-based, clinically tested dietary approach for the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009; **7**: 187-92.

- 18 Millen BE PM, Kimokoti RW. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women:opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; **84**: 434-51.
- 19 Sonnenberg L PMKR. Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and nonobese Framingham women. *Obes Res.* 2005; **13**: 153-63.
- 20 Esmailzadeh A KM, Mehrabi Y. Azadbakht L, Hu FB, Willet WC. . Dietary patterns, insulin resistance, and prevalence of the metabolic syndrome in women. *Am J Clin Nutr.* 2007; **85**: 910-8.
- 21 Jenkins DJ, Josse AR, Wong JM, Nguyen TH, Kendall CW. The portfolio diet for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; **9**: 501-7.
- 22 Grundy SM CJ, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; **110**: 227-39.
- 23 Krauss RM ER, Howard B. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000; **102**: 2284-99.
- 24 (NCEP) TRotNCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; **106**: 3143-421.
- 25 Administration USFaD. Food Labeling: Health Claims; Soluble Fiber from Certain Foods and Coronary Heart Disease. Docket No 96P-0338, 1998.
- 26 Jenkins DJ JA, Wong JM, Nguyen TH, Kendall CW. The portfolio diet for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2007; **9**: 501-7.
- 27 Jenkins DJ, Kendall CW, Mehling CC, *et al.* Combined effect of vegetable protein (soy) and soluble fiber added to a standard cholesterol-lowering diet. *Metabolism.* 1999; **48**: 809-16.
- 28 Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, *et al.* The effect on serum lipids and oxidized low-density lipoprotein of supplementing self-selected low-fat diets with soluble-fiber, soy, and vegetable protein foods. *Metabolism.* 2000; **49**: 67-72.
- 29 Cicero AF, Fiorito A, Panourgia MP, Sangiorgi Z, Gaddi A. Effects of a new soy/beta-sitosterol supplement on plasma lipids in moderately hypercholesterolemic subjects. *J Am Diet Assoc.* 2002; **102**: 1807-11.
- 30 Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner D, *et al.* A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2002; **51**: 1596-604.
- 31 Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, *et al.* The effect of combining plant sterols, soy protein, viscous fibers, and almonds in treating hypercholesterolemia. *Metabolism.* 2003; **52**: 1478-83.
- 32 Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, *et al.* Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003; **290**: 502-10.
- 33 Cicero AF, Minardi M, Mirembe S, Pedro E, Gaddi A. Effects of a new low dose soy protein/beta-sitosterol association on plasma lipid levels and oxidation. *Eur J Nutr.* 2004; **43**: 319-22.
- 34 Garner CC, A; Chatterjee, L, *et al.* The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; **142**: 752-33.

- 35 Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, *et al.* Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr.* 2005; **81**: 380-7.
- 36 Shrestha S, Volek JS, Udani J, *et al.* A combination therapy including psyllium and plant sterols lowers LDL cholesterol by modifying lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic individuals. *J Nutr.* 2006; **136**: 2492-7.
- 37 Yoshida M, Vanstone CA, Parsons WD, Zawistowski J, Jones PJ. Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2006; **60**: 529-37.
- 38 Lukaczer D, Liska DJ, Lerman RH, *et al.* Effect of a low glycemic index diet with soy protein and phytosterols on CVD risk factors in postmenopausal women. *Nutrition.* 2006; **22**: 104-13.
- 39 Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, *et al.* Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2006; **83**: 582-91.
- 40 Theuwissen E, Mensink RP. Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects. *J Nutr.* 2007; **137**: 583-8.
- 41 Torres N, Guevara-Cruz M, Granados J, *et al.* Reduction of serum lipids by soy protein and soluble fiber is not associated with the ABCG5/G8, apolipoprotein E, and apolipoprotein A1 polymorphisms in a group of hyperlipidemic Mexican subjects. *Nutr Res.* 2009; **29**: 728-35.
- 42 Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab.* **101**: 268-72.
- 43 Stintzing FC, Carle R. Cactus stems (*Opuntia* spp.): a review on their chemistry, technology, and uses. *Mol Nutr Food Res.* 2005; **49**: 175-94.
- 44 Ibanez Camacho R RR. Hypoglycemic effect of . *Opuntia* cactus. *Arch Invest Med* 1979; **10**: 223-30.
- 45 Frati-Munari AC F-hJ, de la Riva H, Ariza-Andraca R, del Carmen Torres M. Effects of nopal (*Opuntia* sp.) on serum lipids, glycemia and body weight. *Arch Invest Med.* 1983; **14**: 117-25.
- 46 Frati-Munari AC F-HJ, Banales-Ham M, Ariza- Andraca CR. Decreased blood glucose and insulin by nopal (*Opuntia* sp.). *Arch Invest Med.* 1983; **14**: 269-74.
- 47 Frati-Munari AC DLC, Ariza ACR, Banales HMB, Lopez LR, Lozoya X. . Influencia de un extracto deshidratado de nopal (*Opuntia streptacantha* Lem) en glucemia. *Arch Invest Med.* 1989; **20**: 211-16.
- 48 Frati-Munari AC, Yever-Garces A, Islas-Andrade S, Ariza-Andraca CR, Chavez-Negrete A. Studies on the mechanism of "hypoglycemic" effect of nopal (*Opuntia* sp.). *Arch Invest Med (Mex).* 1987; **18**: 7-12.
- 49 Frati-Munari AC, Gordillo BE, Altamirano P, Ariza CR. Hypoglycemic effect of *Opuntia streptacantha* Lemaire in NIDDM. *Diabetes Care.* 1988; **11**: 63-6.
- 50 Frati Munari AC, Vera Lastra O, Ariza Andraca CR. [Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus]. *Gac Med Mex.* 1992; **128**: 431-6.
- 51 Wolfram R, Budinsky A, Efthimiou Y, Stomatopoulos J, Oguogho A, Sinzinger H. Daily prickly pear consumption improves platelet function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; **69**: 61-6.

- 52 Godard MP, Ewing BA, Pischel I, Ziegler A, Benedek B, Feistel B. Acute blood glucose lowering effects and long-term safety of OpunDia supplementation in pre-diabetic males and females. *J Ethnopharmacol.* **130**: 631-4.
- 53 Lopez LO, G. Tovar, AR. Torres, N. Secretion of intestinal hormones is regulated by the consumption of nopal. *The FASEB Journal.* 2008; **22**: 701.6.
- 54 Vázquez-Ovando A R-RG, Chel-Guerrero L, Bentacur-Ancona D. . Physicochemical properties of a fibrous fraction from chia (salvia hispanica L.) *Food Science and Technology.* 2008; **Article in press.**
- 55 Grundt H ND, Hetland O, Aarsland T, Baksas I, Grande T, Woie L. Improvement of serum lipids and blood pressure Turing intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulina levels in subjects with combined hyperlipidaemia. *J Inter Med.* 1995; **237**: 249-59.
- 56 Kesavulu MM Kb, Apparao ch, Kumar EG, Harinarayan CV. Effect of omega-3 fatty acids on lípido peroxidation and antioxidante enzyme status in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2002; **28**: 20-26.
- 57 Sirtori Cr Cg, Manzato e, Mancini m, Rivellese a, Paoliet R, Pazzucconi F, Pamparana F, Stragliotto E. One-year treatment with ethyl esters of n-3 fatty acids in patients with hypertriglyceridemia and glucose intolerance: Reduced triglyceridemia, total cholesterol and increased HDL-C without glycemic alteration. *Atherosclerosis.* 1998; **137**: 419-27.
- 58 Marchioli R, Barzi F, Bomba E, *et al.* Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002; **105**: 1897-903.
- 59 Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet.* **376**: 540-50.
- 60 Association AD. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 2002; **25**: S50-S60.
- 61 Axelrod L CJ, Williams E, Kleinman K, Briones E and Schoenfeld D. Effects of a small quantity of omega -3 fatty acids on cardiovascular risk factor in NIDDM. A randomized, prospective, double-blind, controlled study. *Diabetes Care.* 1994; **17**: 37-44.
- 62 Westerveld HT dGJ, van Breugel HH, Ackermann jw, Sixma JJ, Eerkellens DW, Banga JD. . Effects of low dose EPA-E on glycemic control, lipid profile, lipoprotein (a), platelet aggregation, viscosity, and platelet and vessel wall interaction in NIDDM. *Diabetes Care.* 1993; **16**: 683-88.
- 63 Friedberg CE JM, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care.* 1998; **21**: 494-500.
- 64 Nagao. K YT. Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 2008; **47**: 127-46.
- 65 Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis.* 2008; **197**: 12-24.
- 66 Vuksan V WD, Stevenpiper J, Jenkins A, Rogovir A, Bazinet R, Vidgen E, Hanna A.V. Supplementation of Conventional Therapy with the Novel Grain Salba (Salvia hispanica L). Improves Major and Emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2007; **30**: 2804-10.

- 67 Vuksan V, Jenkins AL, Dias AG, *et al.* Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia Hispanica L.*). *Eur J Clin Nutr.* **64**: 436-8.
- 68 Braaten TJ WP, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-Whyte P. Oat B glucano reduce blood cholesterol concentration in hypercholesterolemia subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1994; **48**: 465-74.
- 69 McIntosh GH WJ, McArthur R, Nestel PJ. Barley and wheat foods influence on plasma cholesterol concentrations in hypercholesterolemia men. *Am J Clin Nutr.* 1991; **53**: 1205-09.
- 70 Reyna-Villasmil N, Bermudez-Pirela V, Mengual-Moreno E, *et al.* Oat-derived beta-glucan significantly improves HDLC and diminishes LDLC and non-HDL cholesterol in overweight individuals with mild hypercholesterolemia. *Am J Ther.* 2007; **14**: 203-12.
- 71 Chen J, Seviour R. Medicinal importance of fungal beta-(1-->3), (1-->6)-glucans. *Mycol Res.* 2007; **111**: 635-52.
- 72 Ellegard L, Andersson H. Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: an ileostomy study. *Eur J Clin Nutr.* 2007; **61**: 938-45.
- 73 Drozdowski LA, Reimer RA, Temelli F, Bell RC, Vasanthan T, Thomson AB. Beta-glucan extracts inhibit the in vitro intestinal uptake of long-chain fatty acids and cholesterol and down-regulate genes involved in lipogenesis and lipid transport in rats. *J Nutr Biochem.* **21**: 695-701.
- 74 Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher RG, Slavin JL. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2007; **6**: 6.
- 75 Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, *et al.* Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* **92**: 723-32.
- 76 Lia A HG, Sndberg AS, Sundberg B, Aman P, Andersson H. . Oat B-glucan increses bile acid excretion and a fier -rich barley fractionincreases colesterol excretionin ileostomy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1995; **62**: 1245-51.
- 77 Wood PJ BJ, Scott fd, Riedel kd, Wolynetz MS, Collins MW Effects of dose and modficiation of viscous oat gum on plasma glucose and insulin following an oral glucosa load. *British J Nutrition.* 1994; **72**: 731-43.
- 78 Jenkins AL JD, Zdravkovic U, Wursch P, Vuksan V. . Depression of the glycemic Index by high levels of beta glucano fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002; **56**: 622-28.
- 79 Tapola N KH, Niskanen L, Mikola M, Sarkkinen E. . Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovas.* 2005; **15**: 255-61.
- 80 Judith H. Daniel JS BK. Diets containing soluble oat extracts improve glucose and insulin responses of moderately hypercholesterolemia men and women. *Am J Clin Nutr.* 1995; **61**: 379-84.
- 81 Granfeldt Y NL, Bjorck I. Muesli with 4g oat β - glucans Powers glucose and insulin responses after a bread meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2008; **62**: 600-07.
- 82 Young VR. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. *J Am Diet Assoc.* 1991; **91**: 828-35.
- 83 Carroll K, Kurowska, EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr.* 1995; **125**: 594S-97s.
- 84 Tovar AR, C. Ascencio, and N. Torres. Soy protein, casein, and regulate histidase gene expression by modulating serum glucagon. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; **283**: E1016-22.

- 85 Ascencio C. Soy protein effects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. *J Nutr.* 2004; **134**: 522-9.
- 86 Manzano Leon NT, N. Tovar, AR. Mechanism of action of sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) in cholesterol and fatty-acid biosynthesis. *Rev Invest Clin.* 2002; **54**: 143-53.
- 87 Torre-Villalvazo IT, AR. Ramos-Barragan, VE. Cerbón-Cervantes, MA. Torres, N. Soy Protein Ameliorates Metabolic Abnormalities in Liver and Adipose Tissue of Rats Fed a High Fat Diet. *J Nutr.* 2008; **138**: 462-68.
- 88 Tovar ATN, et al. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. *J Lipid Res.* 2005; **46**: 1823-32.
- 89 Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem.* 2006; **17**: 365-73.
- 90 Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc.* 2009; **109**: 452-8.
- 91 Ordovas JM, Shen J. Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases. *J Periodontol.* 2008; **79**: 1508-13.
- 92 DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? *J Am Diet Assoc.* 2005; **105**: 589-98.
- 93 Feero WG, Gutmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--an updated primer. *N Engl J Med.* **362**: 2001-11.
- 94 Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006; **38**: 320-3.
- 95 Lyssenko V. The transcription factor 7-like 2 gene and increased risk of type 2 diabetes: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; **11**: 385-92.
- 96 Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med.* 2007; **85**: 777-82.
- 97 Papadopoulou S, Edlund H. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes.* 2005; **54**: 2844-51.
- 98 Ross SE, Hemati N, Longo KA, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science.* 2000; **289**: 950-3.
- 99 Cauchi S, Meyre D, Choquet H, et al. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes.* 2006; **55**: 3189-92.
- 100 Kimber CH, Doney AS, Pearson ER, et al. TCF7L2 in the Go-DARTS study: evidence for a gene dose effect on both diabetes susceptibility and control of glucose levels. *Diabetologia.* 2007; **50**: 1186-91.
- 101 Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006; **355**: 241-50.
- 102 Huertas-Vazquez A, Plaisier C, Weissglas-Volkov D, et al. TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia.* 2008; **51**: 62-9.
- 103 Warodomwicht D, Arnett DK, Kabagambe EK, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effect of TCF7L2 gene variants on postprandial lipemia. *J Nutr.* 2009; **139**: 439-46.
- 104 Fisher E, Boeing H, Fritsche A, Doering F, Joost HG, Schulze MB. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *Br J Nutr.* 2009; **101**: 478-81.

- 105 Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr.* 2009; **89**: 1256-62.
- 106 Grau K, Cauchi S, Holst C, *et al.* TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr.* **91**: 472-9.
- 107 Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, *et al.* Evidence of interaction between type 2 diabetes susceptibility genes and dietary fat intake for adiposity and glucose homeostasis-related phenotypes. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2009; **2**: 225-34.
- 108 Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJ, Dagnelie PC, Mensink RP. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologia.* 2003; **46**: 990-5.
- 109 Hribal ML, Federici M, Porzio O, *et al.* The Gly-->Arg972 amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 affects glucose metabolism in skeletal muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; **85**: 2004-13.
- 110 Porzio O, Federici M, Hribal ML, *et al.* The Gly972-->Arg amino acid polymorphism in IRS-1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Clin Invest.* 1999; **104**: 357-64.
- 111 Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J.* 2001; **15**: 2099-111.
- 112 Federici M, Hribal ML, Ranalli M, *et al.* The common Arg972 polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes apoptosis of human pancreatic islets. *FASEB J.* 2001; **15**: 22-24.
- 113 Sesti G, Marini MA, Cardellini M, *et al.* The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; **27**: 1394-8.
- 114 Poulsen P, Andersen G, Fenger M, *et al.* Impact of two common polymorphisms in the PPARgamma gene on glucose tolerance and plasma insulin profiles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? *Diabetes.* 2003; **52**: 194-8.
- 115 Florez H, Silva E, Fernandez V, *et al.* Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; **69**: 63-77.
- 116 Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* **171**: 645-55.
- 117 Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovasc Diabetol.* 2003; **2**: 4.
- 118 Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes.* 2002; **51**: 2341-7.
- 119 Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, *et al.* Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; **48**: 1466-8.
- 120 Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, *et al.* The Pro12 -->Ala substitution in PPAR-gamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001; **50**: 891-4.
- 121 Douglas JA, Erdos MR, Watanabe RM, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala variant: association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes.* 2001; **50**: 886-90.

- 122 Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; **23**: 720-7.
- 123 Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res.* 1995; **36**: 211-28.
- 124 Glomset JA. The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968; **9**: 155-67.
- 125 Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res.* 1996; **37**: 2473-91.
- 126 Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis.* 1999; **145**: 227-38.
- 127 Bodzioch M, Orso E, Klucken J, *et al.* The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999; **22**: 347-51.
- 128 Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, *et al.* Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999; **22**: 336-45.
- 129 Schaefer EJ, Blum CB, Levy RI, *et al.* Metabolism of high-density lipoprotein apolipoproteins in Tangier disease. *N Engl J Med.* 1978; **299**: 905-10.
- 130 Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, *et al.* Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation.* 2001; **103**: 1198-205.
- 131 Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* **215**: 428-34.
- 132 Tsai MY, Ordovas JM, Li N, *et al.* Effect of fenofibrate therapy and ABCA1 polymorphisms on high-density lipoprotein subclasses in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network. *Mol Genet Metab.* **100**: 118-22.
- 133 Kirk JK GD, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-Carbohydrate Diets in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *J Am Diet Assoc.* 2008; **108**: 91-100.
- 134 López-Alvarenga JC R-DS, Castillo-Martínez L, Davalos-Ibañez A, González-Barranco J. . Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Pública Mex.* 2001; **43**: 306-12.
- 135 Lohmna TG RA, Martorell R.,. *Anthropometric standardization referente manual.* Champaign (IL), 1198.
- 136 HH M. Manual de Encuestas de dietas.,. *Pespectivas en Salud Pública.* México, D.F., 1996.
- 137 Perez-Lizaur P-G, B. *Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes.* México. DF.: Fomentos de Nutrición y Salud.
- 138 Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr.* 1991; **54**: 846-54.
- 139 Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, Banales-Ham M, Ariza-Andraca CR. Decreased blood glucose and insulin by nopal (*Opuntia* sp.). *Arch Invest Med (Mex).* 1983; **14**: 269-74.
- 140 Frati-Munari AC, Fernandez-Harp JA, de la Riva H, Ariza-Andraca R, del Carmen Torres M. Effects of nopal (*Opuntia* sp.) on serum lipids, glycemia and body weight. *Arch Invest Med (Mex).* 1983; **14**: 117-25.
- 141 Frati-Munari AC, Flores-Garduno MA, Ariza-Andraca R, Islas-Andrade S, Chavez Negrete A. [Effect of different doses of *Plantago psyllium* mucilage on the glucose tolerance test]. *Arch Invest Med (Mex).* 1989; **20**: 147-52.

- 142 Frati-Munari AC, Licona-Quesada R, Araiza-Andraca CR, Lopez-Ledesma R, Chavez-Negrete A. [Activity of *Opuntia streptacantha* in healthy individuals with induced hyperglycemia]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1990; **21**: 99-102.
- 143 Frati-Munari AC, Rios Gil U, Ariza-Andraca CR, Islas Andrade S, Lopez Ledesma R. [Duration of the hypoglycemic action of *Opuntia streptacantha* Lem.]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1989; **20**: 297-300.
- 144 Frati-Munari AC, Roca-Vides RA, Lopez-Perez RJ, de Vivero I, Ruiz-Velazco M. [The glycemic index of some foods common in Mexico]. *Gac Med Mex*. 1991; **127**: 163-70; discussion 70-1.
- 145 Frati-Munari AC, Rodriguez-Rodriguez J, Altamirano P. [Insulin cell receptors in diabetes caused by pancreatitis]. *Arch Invest Med (Mex)*. 1987; **18**: 157-66.
- 146 Ulbricht C, Chao W, Nummy K, *et al.* Chia (*Salvia hispanica*): a systematic review by the natural standard research collaboration. *Rev Recent Clin Trials*. 2009; **4**: 168-74.
- 147 Torre-Villalvazo I, Tovar AR, Ramos-Barragan VE, Cerbon-Cervantes MA, Torres N. Soy protein ameliorates metabolic abnormalities in liver and adipose tissue of rats fed a high fat diet. *J Nutr*. 2008; **138**: 462-8.
- 148 Tovar AR, Ascencio C, Torres N. Soy protein, casein, and zein regulate histidase gene expression by modulating serum glucagon. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; **283**: E1016-22.
- 149 Tovar AR, Torre-Villalvazo I, Ochoa M, *et al.* Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. *J Lipid Res*. 2005; **46**: 1823-32.
- 150 Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci (Lond)*. 2009; **116**: 1-16.
- 151 Acuna-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, *et al.* A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet*. **19**: 2877-85.
- 152 Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martinez R, *et al.* The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study. *Atherosclerosis*.

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR VISITA

| | |
|---------------|--|
| NOMBRE | |
| REGISTRO O No | |

ANTROPOMETRÍA * realizar dos ocasiones, si hay variación mas de 0.5 cm repetir una tercera vez.

| Peso* | Talla* | IMC | C. Abdominal* | % grasa | % masa magra |
|-------|--------|-----|---------------|---------|--------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

PRESION ARTERIAL

| | 0 min | 3 min | 6 min | 9 min | 12 min | 15 min |
|---------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
| P. sistolica | | | | | | |
| P. diastolica | | | | | | |

ESTUDIOS DE LABORATORIO

| Glucosa | Insulina | Colesterol | TG | HDL | LDL |
|---------|----------|------------|----|-----|-----|
| | | | | | |

| | ENTREGADOS | PAQUETES VACÍOS QUE SE RECIBEN | FALTANTES |
|-----------------------|------------|--------------------------------|-----------|
| Paquetes de la bebida | | | |

FORMATO DEL RECORDATORIO DE 24 HORAS.

| HORA | TIPO DE ALIMENTO | CANTIDAD | LUGAR |
|----------------------------|------------------|----------|-------|
| Desayuno Hora____ | | | |
| Colación Hora____ | | | |
| Comida Hora _____ | | | |
| Colación Hora____ | | | |
| Cena Hora____ | | | |
| Líquidos | | | |
| Suplementos o complementos | | | |

ANEXO II CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA:

INSTRUCCIONES. Cada rectángulo situado a la derecha de la columna de horas corresponde a un periodo de 15 minutos, Cada hora esta fraccionada en cuatro periodos de 15 minutos. A partir de la lista de actividades dadas en la columna del lado izquierdo (“Actividades Físicas”), escriba el número correspondiente a la actividad que usted practica durante cada periodo de 15 minutos. Si una actividad

ACTIVIDADES FÍSICAS

| Categoría de actividad | Ejemplo de actividades para cada categoría | Hora | Minutos | | | |
|------------------------|--|---------|---------|---------|---------|---------|
| | | | 0 - 15 | 16 - 30 | 31 - 45 | 46 - 60 |
| 1 | Acostado: dormido o recostado en descanso | 0 a.m. | | | | |
| | | 1 | | | | |
| 2 | Sentado: escuchando clases, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio o TV, o tomando un ba | 2 | | | | |
| | | 3 | | | | |
| 3 | De pie o actividad ligera: lavarse, rasurarse, peinarse o cocinar | 4 | | | | |
| | | 5 | | | | |
| 4 | vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo | 6 | | | | |
| | | 7 | | | | |
| 5 | Trabajo manual ligero: de limpieza (barrer, sacudir, etc.), panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, oficinista, laboratorista, peluquero, trabajador de industria o granjero (alimentar animales) conducir m o caminar moderadamente (ir a la escuela o de compras) | 8 | | | | |
| | | 9 | | | | |
| 6 | Actividades deportivas ligeras: volibol, beisbol, golf, boliche, bicicleta (paseo) o futbol colegial | 10 | | | | |
| | | 11 | | | | |
| 7 | Trabajo manual moderado: obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantacion, forestal o de mina | 12 p.m. | | | | |
| | | 13 | | | | |
| 8 | Actividades deportivas moderadas: badminton, ciclismo (rápido), danza, gimnasia, caminata, natación, aeróbicos, tenis o trotar | 14 | | | | |
| | | 15 | | | | |
| 9 | Trabajo manual intenso: forestal (talar arboles), granjero o campesino (sembrar o arar los campos) | 16 | | | | |
| | | 17 | | | | |
| | Actividades deportivas intensas: carreras a pie, futbol, squash, basquetbol, raquetbol, salto de cuerda, boxeo | 18 | | | | |
| | | 19 | | | | |
| | | 20 | | | | |
| | | 21 | | | | |
| | | 22 | | | | |
| | | 23 | | | | |

Es practicada durante un largo periodo (por ejemplo, dormir), usted puede hacer un trazo horizontal continuo en los rectángulos que siguen, hasta que se cambie de actividad