

SA'EEED BAWA, DANUTA GAJEWSKA, JOANNA MYSZKOWSKA-RYCIĄK

*Katedra i Zakład Dietetyki
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Nowoursynowska 159C, 02-776 Warszawa
E-mail: saeed_bawa@sggw.pl*

ZASTOSOWANIE DIETY ŚRÓDZIEMNOMORSKIEJ W PREWENCJI I LECZENIU ZESPOŁU METABOLICZNEGO

WSTĘP

Zespół metaboliczny charakteryzuje się obecnością grupy metabolicznych czynników ryzyka u jednej osoby. Komponenty zespołu metabolicznego, według definicji Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej, obejmują (i) otyłość wisceralną, dla populacji europejskiej definiowaną jako obwód talii ≥ 94 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet, a dla populacji amerykańskiej odpowiednio ≥ 102 cm i ≥ 88 cm, (ii) stężenie cholesterolu HDL w surowicy < 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet lub stosowanie farmakoterapii, (iii) stężenie triacylogliceroli w surowicy ≥ 150 mg/dl lub stosowanie farmakoterapii, (iv) podwyższone ciśnienie tętnicze krwi $\geq 130/85$ mm Hg odpowiednio ciśnienia skurczowego i rozkurczowego lub leczenie hipotensyjne oraz (v) stężenie glukozy w osoczu na czczo ≥ 110 mg/dl lub zdiagnozowana cukrzyca typu 2. Jeżeli stężenie glukozy w osoczu na czczo wynosi powyżej 100 mg/dl, zaleca się wykonanie doustnego testu tolerancji glukozy, ale nie jest to konieczne do definiowania zespołu metabolicznego (IDF 2010). Jeśli u danego pacjenta występują trzy lub więcej spośród wymienionych zaburzeń, jest to zespół metaboliczny. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju zespołu me-

tabolicznego zalicza się nadwagę lub otyłość wisceralną, małą aktywność fizyczną, aterosogenną dietę oraz predyspozycje genetyczne. Ponieważ nadwaga i otyłość wisceralna mają związek z występowaniem większości komponentów zespołu metabolicznego, redukcja masy ciała oraz utrzymanie tego efektu w dłuższym okresie stanowią jeden z głównych celów terapii (IDF 2010).

Zmniejszenie wartości energetycznej diety oraz poprawa jej jakości wydają się być ważnymi elementami terapii zespołu metabolicznego. Ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, izomerów *trans* kwasów tłuszczowych nienasyconych, cholesterolu i cukrów prostych oraz zwiększenie spożycia warzyw, owoców i pełnoziarnistych produktów zbożowych, które są obecne w dużych ilościach w diecie śródziemnomorskiej, powinny być uwzględnione zarówno w prewencji zespołu metabolicznego, jak w jego leczeniu. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie dowodów naukowych, wykazujących korzyści ze stosowania diety śródziemnomorskiej w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego, z uwzględnieniem mechanizmów działania składników pokarmowych zawartych w tej diecie.

KRÓTKI OPIS PATOGENEZY ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Patogeneza zespołu metabolicznego nie jest w pełni poznana. Złożone interakcje pa-

tofizjologiczne nie zostały dostatecznie wyjaśnione, chociaż wiadomo, że obejmują zabu-

zenia metabolizmu glukozy i lipidów oraz nasilenie uwalniania czynników prozapalnych i prozakrzepowych (GRUNDY i współaut. 2005).

Dla lepszego wyjaśnienia zespołu metabolicznego, ważne jest uznawanie tkanki tłuszczowej jako narządu dokrewnego, który uwalnia do krwioobiegu wolne kwasy tłuszczowe (ang. free fatty acids, FFA), angiotensynę II i chemokiny, takie jak czynnik nekrotyczny guza (ang. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), leptynę, inhibitor-1 aktywatora płytek krwi (ang. platelet activator inhibitor-1, PAI-1), interleukinę-6 (IL-6) oraz wiele innych. FFA hamują wychwytywanie glukozy przez mięśnie szkieletowe (BELFORT i współaut. 2005) i, razem z angiotensyną II, przyczyniają się do uszkodzenia trzustki (JANDELEIT-DAHM i współaut. 2005). Mimo zwiększenia produkcji insuliny przez trzustkę, dodatkowa ilość tego hormonu nie jest wystarczająca do kompensowania hiperglikemii poposiłkowej, co określa się mianem insulinooporności. Podwyższone stężenie glukozy i wysoka koncentracja krążących FFA dostarczają do wątroby dodatkowych substratów do syntezy triacylogliceroli, które są transportowane przez lipoproteiny, a to z kolei prowadzi do obniżenia poziomu cholesterolu HDL (SYVANNE i TASKINEN 1997).

Obecność dużej ilości FFA w wątrobie stymuluje produkcję triacylogliceroli związanych z lipoproteiną o niskiej gęstości (ang. very low-density lipoprotein, VLDL) i Apo-B, które są substancjami proaterogennymi. Aktywność lipazy lipoproteinowej w mięśniach i tkance tłuszczowej ulega zmniejszeniu, co z kolei negatywnie wpływa na tempo usuwania triacylogliceroli i VLDL, sprzyjając kumulacji lipoproteiny o średniej gęstości (ang. intermediate-density lipoprotein, IDL) i lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein, LDL) oraz ekspozycji na białko przenoszące estry cholesterolu. Stężenie HDL zmniejsza się z powodu zwiększonej szybkości jego usuwania, natomiast poziomy małych cząstek zestryfikowanego LDL i Apo-B wzrastają, co również zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Małe cząstki LDL są groźniejsze dla zdrowia z powodu ich toksycznego działania na śródbłonek oraz większej zdolności przenikania do błony podstawnej, gdzie przylegają się do glikozaminoglikanów. Małe cząstki LDL są również bardziej podatne na uszkodzenie przez reaktywne formy tlenu (LACLAUSTRA-GIMENO i współaut. 2006).

W mięśniach FFA zastępują glukozę i są wykorzystane jako źródło energii, a insulinooporność temu sprzyja. Niewykorzystana glukoza, jak również powstawanie glukozy w wątrobie w procesie glikogenolizy, prowadzi do hiperglikemii, która indukuje zwiększenie produkcji insuliny przez trzustkę, co jest mechanizmem utrzymania normalnego stężenia glukozy we krwi (LACLAUSTRA-GIMENO i współaut. 2006).

Istnieje konsensus odnośnie zależności między insulinoopornością a nadciśnieniem. Wydaje się, że hiperinsulinemia przyczynia się do zwiększenia reabsorpcji sodu w kanalikach proksymalnych nefronów, zwiększenia aktywności układu współczulnego, a także wywołuje zmiany w transporcie jonów w błonie oraz hiperplazję i proliferację komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń. Wszystkie wymienione wyżej procesy zwiększają odpowiedź na angiotensynę II i promują kumulację wapnia wewnątrzkomórkowego (DEFRONZO i FERRANNINI 1991). Ponadto, angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń, prowadząc do podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi. Niektóre chemokiny, takie jak IL-6, TNF- α , tPA i PAI-1 zwiększają ryzyko zapalenia, zmniejszając efekt działania insuliny i sprzyjają rozwojowi nadciśnienia. Mimo że insulina ma właściwości rozluźniające naczynia, insulinooporność sprzyja dysfunkcji naczyń.

Otyłość, a szczególnie otyłość wisceralna, jako komponent zespołu metabolicznego, ma związek z łagodnym stanem zapaleniem. Uważa się, że stan ten może być modyfikowany przez cytokiny uwalniane z tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa produkuje adiponektynę, która jest cytokiną przeciwzapalną i hamuje glikogenolizę, co zmniejsza produkcję endogennej glukozy. Jednakże wzrost ilości tkanki tłuszczowej przyczynia się do zmniejszenia produkcji adiponektyny. Leptyna jest kolejną cytokiną produkowaną przez tkankę tłuszczową i jej stężenie jest na ogół podwyższone u osób z zespołem metabolicznym. (YUDKIN i współaut. 1999).

Zależność między zespołem metabolicznym i miażdżycą można wyjaśnić działaniem wielu czynników, a wśród nich tym, że małe cząstki LDL zalegają w naczyniach krwionośnych, gdzie mogą być uszkodzone przez reaktywne formy tlenu. Ryzyko to jest tym większe, że w naczyniach krwionośnych nie ma wystarczającej ilości makrofagów do usuwania produktów peroksydacji. Jednocześnie nadciśnienie tętnicze krwi powoduje pogru-

bień światła naczyń i hiperplastyczność komórek mięśni gładkich. Hiperglikemia powoduje powstawanie końcowych produktów zaawansowanej glikozylacji, które zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu (STRAT-

TON i współaut. 2000). W końcu, przewlekłe zapalenie zwiększa ryzyko powstawania zakrzepów, co jest wynikiem zwiększenia poziomu fibrynogenu i PAI-1 (GARCÍA-MOLL i KASKIS 1999).

DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA I JEJ ROLA W PRWEWNCJI I LECZENIU ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Nie ma jednej, standardowej diety śródziemnomorskiej. Istnieją różne jej warianty wywodzące się z różnych regionów basenu Morza Śródziemnego (TRICHOPOULOU i LAGIOU 1997). Podobnie, nie ma jednej naukowej definicji diety śródziemnomorskiej, z powodu różnych aspektów kulturowych, etnicznych, religijnych, ekonomicznych i rolniczych, charakterystycznych dla różnych regionów tego obszaru.

Dieta śródziemnomorska została po raz pierwszy opisana w latach 60. ubiegłego wieku przez prof. Angela Keysa, na podstawie jego własnych obserwacji zwyczajów żywieniowych mieszkańców tego regionu (KEYS 1995). Dieta śródziemnomorska, proponowana przez Keysa, była oparta na różnorodnych produktach spożywczych, głównie pochodzenia roślinnego, ale w zależności od regionu, dieta ta znacznie się różniła. Ilość energii pochodzącej z tłuszczu wahała się od 30% do 40%. Bardzo pozytywną cechą tej diety było wysokie spożycie produktów pochodzenia roślinnego, takich jak warzywa, owoce, rośliny strączkowe, orzechy, zboża oraz oliwa z oliwek, a także niskie spożycie mięsa i wędlin.

Oryginalna piramida diety śródziemnomorskiej oparta jest na typowych zwyczajach żywieniowych mieszkańców Krety oraz większości obszarów Grecji i Włoch Południowych, gdzie oczekiwana długość życia w latach 60. należała do najwyższych na świecie, natomiast wskaźnik zachorowalności na CVD, nowotwory i inne choroby dietozależne był najniższy. Warto podkreślić, że aktywność fizyczna w tym regionie była również bardzo wysoka, co zmniejszało ryzyko wystąpienia otyłości (WILLET i współaut. 1995). Wyniki badań przeprowadzonych w latach 90. i późniejszych potwierdziły, że dieta śródziemnomorska może mieć zastosowanie w zmniejszeniu częstości występowania niektórych zaburzeń metabolicznych i CVD oraz niektórych rodzajów nowotworów (KRIS-ETHERTON i współaut. 2001, MARTINEZ-GONZALEZ i współaut. 2002, TRICHOPOULOU i współaut. 2003).

Mieszkańcy regionów basenu Morza Śródziemnego spożywają duże ilości oliwy z oliwek, produktów zbożowych z niskiego przemiału, warzyw, owoców i niskotłuszczowych produktów mlecznych. Spożycie ziemniaków w niektórych krajach tego regionu jest również dość wysokie i wynosi 4-5 porcji na tydzień. Ponadto u mieszkańców mających dostęp do morza obserwuje się wysokie spożycie ryb, wynoszące 4-5 porcji w tygodniu (TRICHOPOULOU i współaut. 2003). Po-
daż oliwek, roślin strączkowych i orzechów w diecie śródziemnomorskiej wynosi około 4 porcje na tydzień. Drób, jaja oraz słodczyce nie są bardzo popularne i spożywa się je w ilościach od jednej do trzech porcji w tygodniu. Przestrzeganie diety śródziemnomorskiej zmniejsza spożycie mięsa czerwonego i produktów mięsnych do około 4-5 porcji w miesiącu (TRICHOPOULOU i współaut. 2003).

Wyniki niektórych badań nie wykazały zależności między spożyciem oliwy z oliwek, będącej typowym składnikiem diety śródziemnomorskiej, a przyrostem masy ciała (BES-RESTROLLO i współaut. 2006). Jednak należy podkreślić, że wysokie spożycie oliwy z oliwek może zwiększyć ryzyko przyrostu masy i prowadzić do nadwagi lub otyłości. Badania wykazały również, że spożycie orzechów, szczególnie orzechów włoskich, może zmniejszyć ryzyko wystąpienia CVD, ale jak dotąd nie stwierdzono wpływu ich spożycia na zwiększenie przyrostu masy ciała (BES-RESTROLLO i współaut. 2007, SCHRÖDER 2007).

Spożycie niskotłuszczowych produktów mlecznych oraz owoców i warzyw powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, co zmniejsza ryzyko powstawania nadciśnienia tętniczego krwi, które często występuje w zespole metabolicznym (ROSELL i współaut. 2003; ALONSO i współaut. 2004, 2005). Mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego spożywają umiarkowane ilości wina. Uważa się, że umiarkowane picie alkoholu zmniejsza ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. ROSELL i współaut. (2003) zaobserwowali, że zespół metaboliczny częściej występuje u abstynentów niż u

osób pijących umiarkowaną ilość alkoholu, szczególnie wina. Warto podkreślić, że w piramidzie diety śródziemnomorskiej zaleca się umiarkowane picie wina, ale nie mocniejszych alkoholi.

Zależność między dietą śródziemnomorską a ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego została udokumentowana w licznych badaniach. PARRA i współaut. (2007) wykazali ochronną rolę diety śródziemnomorskiej, z dużym udziałem kwasów tłuszczowych należących do rodziny omega-3, w rozwoju zespołu metabolicznego i jego komponentów. Stwierdzili oni, że umiarkowane zmniejszenie wartości energetycznej diety obfitującej w ryby było pomocną strategią w zmniejszeniu masy ciała, która w następstwie prowadziła do zmniejszenia markerów stresu oksydacyjnego i redukcji komponentów zespołu metabolicznego. Podobne wyniki uzyskali THORS DOTTIR i współaut. (2007), wykazując korzystne efekty w redukcji masy ciała na skutek włączania ryb do diety uboenergetycznej.

W niektórych badaniach wykazano zależność między dietą śródziemnomorską a zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi, poprawą profilu gospodarki lipidowej, zmniejszeniem ryzyka trombogenezy, zwiększeniem funkcji śródbłonna, zwiększeniem insulino-wrażliwości i zmniejszeniem stężenia homocysteiny (ESPOSITO i współaut. 2004, SALTOPOULOU i współaut. 2004). SALTOPOULOU i współaut. (2004) stwierdzili ujemną korelację między ścisłym stosowaniem diety śródziemnomorskiej a wartościami ciśnienia tętniczego krwi.

ESPOSITO i współaut. (2004), badając efekty stosowania diety śródziemnomorskiej u osób z zespołem metabolicznym przez dwa lata, stwierdzili u badanych istotne zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego i IL-6 w surowicy, a także insulinooporności oraz poprawę funkcjonowania śródbłonna naczyń.

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, przez które dieta śródziemnomorska może pomagać w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego. Jak wspomniano wcześniej, spożycie ryb w niektórych regionach basenu Morza Śródziemnego jest bardzo wysokie, co wpływa na korzystne proporcje kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3. Stosunek $\Omega-6/\Omega-3$ można rozumieć jako stosunek kwasu arachidonowego $\Omega-6$ do kwasu eikozapentaenowego + kwasu dokozaheksaenowego $\Omega-3$ (EPA + DHA). Metabolity AA – prostaglandyny, leukotrie-

ny, lipoksyny i produkty epoksygenaz, są silnymi regulatorami funkcji komórek. Liczne metabolity EPA posiadają właściwości, które uniemożliwiają albo przeciwdziałają skutkom działania metabolitów AA. Nadmiar $\Omega-6$ (AA) przy niedostatecznym spożyciu $\Omega-3$ EPA+DHA może zwiększać ryzyko rozwoju miażdżycy oraz wystąpienia nagłej śmierci z powodu arytmii serca. Zmniejszenie spożycia kwasów tłuszczowych $\Omega-6$ i oraz stosunku AA/EPA+DHA zwiększa działanie przeciwarytmiczne kwasów tłuszczowych $\Omega-3$, co obniża wskaźnik zgonów z powodu CVD. Optymalny stosunek $\Omega-6/\Omega-3$ to proporcja 1:1; jednakże szacuje się, że stosunek ten w USA i w niektórych krajach europejskich wynosi obecnie od 15:1 do 20:1 lub więcej (SIMOPOULOS 2006).

EPA i DHA z ryb i oleju rybiego mogą zmniejszyć ryzyko trombogenezy oraz wpływać na poprawę funkcji śródbłonna przez: (i) zmniejszenie produkcji metabolitów prostaglandyny E_2 (PGE_2), (ii) zmniejszenie tworzenia tromboksanu A_2 , który powoduje zwężenie naczyń krwionośnych i agregację płytek krwi, (iii) zmniejszenie syntezy leukotrienu B_4 , który powoduje zapalenie i chemotaksję leukocytów, (iv) zwiększenie tworzenia tromboksanu A_3 , będącego słabym czynnikiem nasilającym agregację płytek krwi, (v) zwiększenie produkcji prostacykliny PGI_3 , co zwiększa ilość prostacyklin w organizmie bez zmniejszenia ilości PGI_2 (zarówno PGI_2 , jak i PGI_3 są czynnikami rozluźniającymi naczynia i inhibitorami agregacji płytek krwi), (vi) zwiększenie syntezy leukotrienu B_5 , który jest słabym czynnikiem indukującym zapalenie i chemotaksję leukocytów (SIMOPOULOS 2006).

Mechanizm, przez który dieta śródziemnomorska zmniejsza stan zapalny nie jest jasny. Spożycie makroskładników pokarmowych zwiększa stres oksydacyjny, prowadząc do stanu zapalnego (DANDONA i współaut. 2002). Badano to na podstawie zdolności antyoksydantów do skorygowania dysfunkcji śródbłonna u osób zdrowych po spożyciu posiłku bogatego w tłuszcz (PLOTNICK i współaut. 1997, NAPPO i współaut. 2002, ESPOSITO i współaut. 2003a). Ponadto, dodatek błonnika pokarmowego do posiłku wysokowęglowodanowego powoduje zmniejszenie stężenia cytokiny IL-18 w krążeniu obwodowym u pacjentów z cukrzycą (ESPOSITO i współaut. 2003b). W związku z tym można przypuszczać, że duża ilość błonnika pokarmowego, w połączeniu z antyoksydantami, może zmniejszyć

stres oksydacyjny związany ze spożyciem makroskładników pokarmowych.

Orzechy, a szczególnie orzechy włoskie, są jednym ze składników diety śródziemnomorskiej. Oprócz zawartości substancji bioaktywnych, orzechy włoskie są bardzo bogate w aminokwas L-argininę (FELDMAN 2002) i kwas α -linolenowy (LAVEDRINE i współaut. 1999). L-arginina jest prekursorem endogenego tlenku azotu, a kwas α -linolenowy występujący w produktach roślinnych należy do kwasów tłuszczowych Ω -3. Zarówno L-arginina, jak i kwas α -linolenowy mają właściwości hipotensyjne i przeciwmiażdżycowe. Zastąpienie kwasów tłuszczowych jednonienasyconych orzechami włoskimi poprawiło funkcję śródbłonka u pacjentów z hipercholesterolemią (ROS i współaut. 2004).

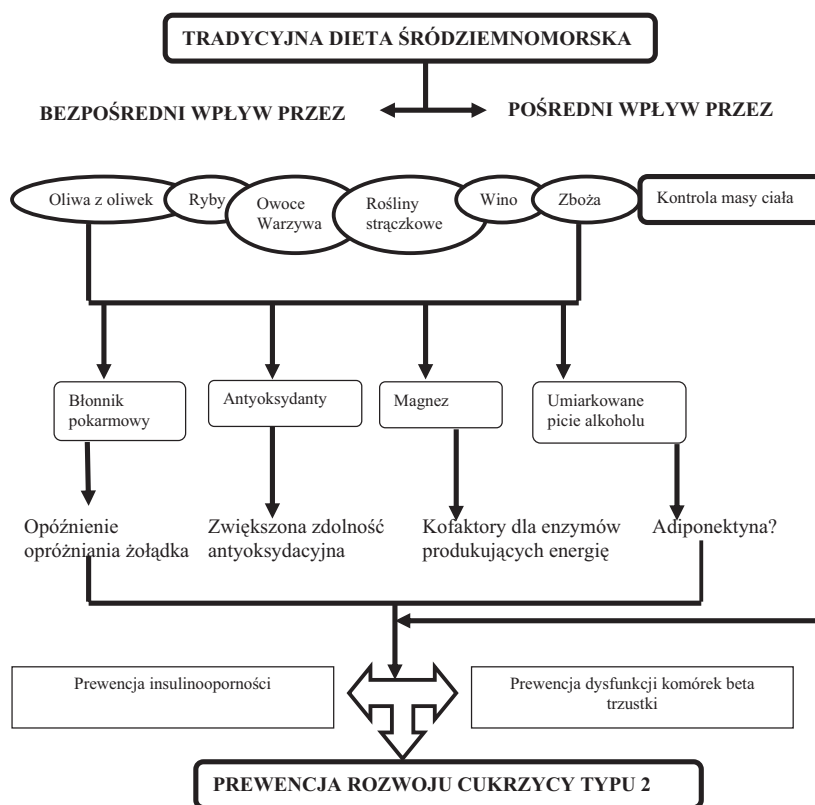
Otyłość wisceralna należy do komponentów zespołu metabolicznego. Liczne badania wykazują, że dieta śródziemnomorska może zapobiegać rozwojowi otyłości dzięki obecności dużej ilości błonnika pokarmowego, warzyw, owoców i roślin strączkowych. Błonnik pokarmowy może wpływać na zmiany masy ciała przez wpływ na wydzielanie hormonów, szczególnie insuliny. Ponadto błonnik pokarmowy zmniejsza gęstość energetyczną dietę i zmniejsza łaknienie (HOWARTH i współaut. 2001, SLAVIN 2005). Diety bogate w produkty roślinne, takie jak dieta śródziemnomorska, dostarczają dużej ilości zarówno błonnika pokarmowego rozpuszczalnego w wodzie, jak i frakcji nierozpuszczalnej.

Produkty bogate w błonnik pokarmowy zwiększają uczucie sytości, bo wymagają dłuższego rozdrobnienia i żucia. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że dokładne rozdrobnienie i żucie produktów odgrywa ważną rolę w regulacji bilansu energetycznego (SAKATA i współaut. 2003). Rozdrobnienie i żucie pokarmu aktywuje neurony histaminowe w podwzgórze. Receptory H_1 , znajdujące się w ośrodku sytości w podwzgórze, są hamowane przez aktywację neuronów histaminowych. Wpływa to na objętość i szybkość spożywanego posiłku (SAKATA i współaut. 2003). W badaniach na zwierzętach wykazano, że aktywacja neuronów histaminowych zwiększa lipolizę, szczególnie w okolicy jamy brzusznej, i zwiększa ekspresję genu białka rozprzegającego u myszy (MASAKI i współaut. 2001). Dokładne rozdrobnienie i żucie produktów bogatych w błonnik pokarmowy zwiększa także produkcję śliny i kwasu żołądkowego, co wpływa na rozcią-

ganie ściany żołądka. Dodatkowo, produkty bogate w błonnik pokarmowy na ogół zawierają dużą objętość wody, co także zwiększa rozciąganie ściany żołądka. Aktywacja mechanoreceptorów w żołądku przez jego rozciąganie zwiększa uczucie sytości (BURTON-FREEMAN 2000).

Spożywanie żywności powoduje różną odpowiedź ze strony przewodu pokarmowego. Peptydy wydzielane przez przewód pokarmowy, takie jak cholecystokinina, peptyd podobny do glukagonu i peptyd YY zmniejszają spożycie nie tylko u zwierząt, ale także u ludzi (WOODS 2004). Cholecystokinina jest wydzielana z komórek w jelicie cienkim po spożyciu pokarmu i odgrywa ważną rolę w stymulacji sekrecji trzustkowej, regulacji szybkości opróżniania żołądka i zmniejszeniu pobierania pokarmu (BURTON-FREEMAN 2000). Obecność składników pokarmowych w świetle dwunastnicy powoduje uwalnianie cholecystokininy. W badaniach wykazano, że posiłki wzbogacone w błonnik pokarmowy zwiększały uwalnianie cholecystokininy u kobiet (BURTON-FREEMAN i współaut. 2002). Istotnym spostrzeżeniem w tych badaniach było to, że zwiększenie stężenia cholecystokininy po spożyciu posiłku wzbogaconego w błonnik wiązało się z większym uczuciem sytości w porównaniu z dietą kontrolną, która była uboga w ten składnik. Wyższe spożycie roślin strączkowych, również jako składnika zróżnicowanej diety, jest charakterystyczne dla diety śródziemnomorskiej. BURDON i współaut. (2001) przeanalizowali odpowiedź przewodu pokarmowego po spożyciu wysokobłonnikowego posiłku testowego z fasolą jako źródłem błonnika pokarmowego (11,8 g). Ilość uwalnianej cholecystokininy była 2-krotnie większa po spożyciu posiłku testowego, w porównaniu z posiłkiem zawierającym niewielką ilość błonnika pokarmowego, co mogło wynikać z zmniejszenia szybkości opróżniania żołądka.

W badaniach epidemiologicznych z udziałem ludzi, jak również w doświadczeniach na modelach zwierzęcych, nie zaobserwowano zależności pomiędzy spożyciem orzechów (produktu o wysokiej gęstości energetycznej) a przyrostem masy ciała, pomimo zwiększenia spożycia energii (SABATE 2003, ST ONGE 2005). Wśród mechanizmów przyczyniających się do braku przyrostu masy ciała na diecie z orzechami, wymienia się wzrost wydatku energetycznego, na skutek zwiększonego spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych występujących w tym produk-



Rycina 1. Mechanizmy, przez które tradycyjna dieta śródziemnomorska może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2 (SCHRÓDER, 2007, za zgodą autora).

cie oraz dużą zawartość błonnika pokarmowego i białka, które to składniki zwiększają uczucie sytości

Flawonoidy, jako antyoksydanty, mogą pomagać w prewencji zespołu metabolicznego przez zmniejszenie stresu oksydacyjnego oraz poprawienie profilu gospodarki lipidowej. Umiarkowane picie wina, szczególnie czerwonego, zwiększa spożycie flawonoidów oraz insulinowrażliwość (GREENFIELD i współaut. 2003). Ponadto, CHRYSOHOOU i współaut. (2004) stwierdzili, że przestrzeganie zaleceń diety śródziemnomorskiej przyczyniło się istotnie do zmniejszenia stężenia białka C-reaktywnego, IL-6, homocysteiny, krwinek białych i fibrynogenu w osoczu osób stosujących tę dietę w porównaniu do osób, której tej diety nie przestrzegały. W prospektywnym, dynamicznym badaniu kohortowym odnośnie działania diety śródziemnomorskiej, TORTOSA i współaut. (2007) wykazali, że jej przestrzeganie wiązało się z zmniejszeniem częstości występowania komponentów zespołu metabolicznego.

Korzyści ze stosowania diety śródziemnomorskiej wynikają z obecności w niej

niewielkiej ilości nasyconych kwasów tłuszczowych, natomiast dużej zawartości kwasu oleinowego, węglowodanów złożonych i błonnika pokarmowego. W diecie śródziemnomorskiej występują także antyoksydanty, takie jak: β -karoten, witamina C, witamina E, polifenole oraz liczne składniki mineralne. Dieta bogata w warzywa, owoce, ryby, makaron, brązowy ryż, jednonienasycone kwasy tłuszczowe, może chronić przed wystąpieniem nietolerancji glukozy i innych zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego. Mechanizmy, którymi dieta śródziemnomorska przyczynia się do profilaktyki i leczenia cukrzycy, są przedstawione poniżej (Ryc. 1).

ESPOSITO i współaut. (2009) porównali efekty dwóch diet zalecanych pacjentom z cukrzycą typu 2: diety niskowęglowodanowej oraz wysokotłuszczowej diety śródziemnomorskiej. Pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2, ale bez wdrożonej farmakoterapii, w sposób randomizowany zakwalifikowano do jednej z 2. grup doświadczalnych na okres 4 lat. Po zakończeniu badań stwierdzono, że aż 70% badanych w grupie na diecie niskotłuszczowej wymagało farmakoterapii, natomiast

w grupie na diecie śródziemnomorskiej odsetek ten wynosił zaledwie 44%. Wymierne korzyści stosowania diety śródziemnomorskiej były wynikiem większego spadku masy ciała i wiązały się ze spożyciem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, które zwiększają insulinowrażliwość.

Wyniki tych badań mają istotne znaczenie, ponieważ dostarczają dowodów potwierdzających korzyści ze stosowania zrównoważonej diety jako elementu profilaktyki chorób przewlekłych (WILLIAMS i współaut. 2000). Z tego powodu uważa się, że dieta śródziemnomorska może chronić przed chorobami dietozależnymi, takimi jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół metaboliczny i jego komponenty, choroby nowotworowe, itd. (PANAGIOTAKOS i współaut. 2003, ESTRUCH i współaut. 2006).

Stosunkowo niedawno ROMAGUERA i współaut. (2009) zaobserwowali, badając dużą grupę osób w wieku 25–70 lat pochodzących z 10. krajów europejskich, znaczne zmniejszenie obwodu talii, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, którzy przestrzegali zaleceń diety śródziemnomorskiej. Zależność ta była silniej widoczna u mieszkańców krajów Europy Północnej.

W badaniach PREDIMED przeprowadzonych w licznych ośrodkach naukowych na całym świecie wykazano, że prowadzenie poradnictwa dietetycznego na rzecz poprawienia jakości diety, poprzez zwiększenie spożycia oliwy z oliwek i orzechów, przyczyniły się do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, poprawy profilu gospodarki lipidowej, zmniejszenia insulinooporności oraz zmniejszenia ilości markerów stanu zapalnego (ESTRUCH i współaut. 2006). Ostatnio CORELLA i współaut. (2009) wykazali, że pomimo iż polimorfizmy COX-2-765G.C i IL-6-174G.C mają związek ze stanem zapalnym, to spożycie diety śródziemnomorskiej, suplementowanej oliwą z oliwek lub orzechami, zmniejszało stężenie markerów stanu zapalnego. Jest to informacja mająca istotne znaczenie dla osób posiadających takie polimorfizmy.

Wyniki dalszych badań wykazały, że spożycie diety śródziemnomorskiej przez pacjentów z zespołem metabolicznym wiązało się z poprawieniem funkcjonowania śródbłonka oraz redukcją markerów układowego stanu zapalnego (RUIZ-GUTIERREZ i współaut. 1996). W tych samych badaniach stwierdzono również zmniejszenie ilości komponentów zespołu metabolicznego oraz częstości wystę-

powania tego zespołu o 50% u osób, które ściśle przestrzegały zaleceń tej diety.

Stosunkowo niedawno, RALLIDIS i współaut. (2009) zbadali wpływ stosowania diety śródziemnomorskiej na funkcje śródbłonka u osób z otyłością wisceralną. Po dwóch miesiącach interwencji, polegającej na przestrzeganiu zaleceń żywieniowych diety śródziemnomorskiej pod kontrolą dietetyka, stwierdzono poprawę funkcji śródbłonka oraz obniżenie ciśnienia rozkurczowego.

Mechanizmy, którymi składniki pokarmowe, charakterystyczne dla diety śródziemnomorskiej, zmniejszają stężenie markerów stanu zapalnego nie zostały do końca wyjaśnione. Dieta śródziemnomorska charakteryzuje się małą zawartością zbóż oczyszczonych, a powszechnie uważa się, że takie produkty zbożowe indukują stan zapalny, poprzez zwiększenie sekrecji insuliny, obecnie uważanej za hormon prozapalny. Wyniki badań przeprowadzonych przez MASTERSA i współaut. (2010) wykazały, że spożycie produktów pełnoziarnistych miało związek z obniżeniem stężenia PAI-1 i CRP w osoczu, natomiast spożycie oczyszczonych produktów zbożowych przyczyniało się do podwyższenia stężenia PAI-1.

Spożycie makroskładników pokarmowych może indukować stres oksydacyjny, przyczyniając się do powstania stanu zapalnego (DANDONA i współaut. 2002). Zwiększenie spożycia błonnika pokarmowego oraz antyoksydantów może przyczyniać się do zmniejszenia stresu oksydacyjnego po spożyciu makroskładników pokarmowych.

SALAS-SALVADO i współaut. (2008) przeprowadzili badania, w których pacjentów w sposób randomizowany kwalifikowano do jednej z trzech grup: stosującej dietę śródziemnomorską, uzupełnioną podawaniem raz w tygodniu oliwy z oliwek typu *virgin* (MedDiet + VOO) lub też 30 g/d mieszanki orzechów (MedDiet + nuts), albo do grupy z dietą niskotłuszczową (dieta kontrolna). Zalecenia obejmowały stosowanie odpowiedniej diety bez ograniczeń ilościowych oraz zwiększenie aktywności fizycznej przez osoby badane. Po roku interwencji zaobserwowano spadek częstości występowania zespołu metabolicznego o odpowiednio: 6,7%, 13,7% i 2,0% w grupie MedDiet + VOO, MedDiet + nuts i na diecie kontrolnej. Lepsze wyniki w grupie na diecie śródziemnomorskiej z dodatkiem orzechów mogły być powodowane wyższą zawartością argininy, która zwiększa produkcję

tlenku azotu poprawiając tym samym funkcję śródbłonka.

Poszczególne komponenty diety śródziemnomorskiej same w sobie mogą nie przeciwdziałać rozwojowi zespołu metabolicznego, natomiast ważniejszą rolę w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego może odgrywać działanie synergistyczne lub interakcje między składnikami tej diety. Po-

mimo że redukcja masy ciała jest uznawana za podstawę terapii zespołu metabolicznego, z perspektywy zdrowia publicznego promowanie diety śródziemnomorskiej może przynosić pewne korzyści w odniesieniu do ryzyka wystąpienia CVD, szczególnie u pacjentów, u których nie dochodzi do spadku masy ciała.

PODSUMOWANIE

Pomimo istnienia różnych zaleceń żywieniowych i dietetycznych w prewencji i leczeniu zespołu metabolicznego, można stwierdzić, że zmiana stylu życia, w tym modyfikacja diety, zwiększenie wysiłku fizycznego oraz kontrola masy ciała może prowadzić do uzyskania lepszych parametrów klinicznych. Ze względu na lepszą akceptację i skuteczność działania, dietę śródziemnomorską moż-

na uznać za dobrą alternatywę dla pacjentów z zespołem metabolicznym. Konieczne są jednak dalsze badania potwierdzające czy jest to dieta najkorzystniejsza dla tego rodzaju pacjentów. Pracownicy opieki zdrowotnej, a w szczególności żywieniowcy i dietetycy, powinni brać aktywny udział w dietoterapii pacjentów z zespołem metabolicznym, wpływając na zmianę ich stylu życia.

THE USE OF MEDITERRANEAN DIET IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF METABOLIC SYNDROME

Summary

The metabolic syndrome is a complex health condition characterized by dyslipidemia, high blood pressure, impaired glucose tolerance and abdominal fat accumulation. Left uncontrolled, the metabolic syndrome predisposes to the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. A comprehensive approach is required for patients suffering this cluster of clinical manifestations. Indeed,

subjects with the metabolic syndrome could benefit from life-style modifications, particularly through exercise and diet. In this article, the evidence regarding the role of diet, in particular the role of food patterns based on the Mediterranean-style diet, in preventing and treating the metabolic syndrome are reviewed.

LITERATURA

- ALONSO A., BEUNZA J. J., DELGADO-RODRIGUEZ M., MARTINEZ J. A., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., 2005. *Low fat dairy consumption and reduced risk of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort*. Am. J. Clin. Nutr. 82, 972-979.
- ALONSO A., DE LA FUENTE C., MARTIN-ARRAU A. M., DE IRALA J., MARTINEZ J. A., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., 2004. *Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high-vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study*. Br. J. Nutr. 92, 311-319.
- BELFORT R., MANDARINO L., KASHYAP S., WIRFEL K., PRATIPANAWATR T., BERRIA R., DEFRONZO R.A., CUSI K., 2005. *Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signalling*. Diabetes 54, 1640-1648.
- BES-RESTROLLO M., SABATE J., GOMEZ-GRACIA E., ALONSO A., MARTINEZ J. A., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., 2007. *Nut consumption and weight gain in a Mediterranean study: the SUN study*. Obesity (Silver Spring) 115, 107-116.
- BES-RESTROLLO M., SANCHEZ-VILLEGAS A., DE LA FUENTE C., DE IRALA J., MARTINEZ J. A., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., 2006. *Olive oil consumption and weight change: the sun prospective cohort study*. Lipids 41, 249-256.
- BOURDON I., OLSON B., BACKUS R., RICHTER B. D., DAVIS P. A., SCHNEEMAN B. O., 2001. *Beans, as a source of dietary fiber, increase cholecystokinin and apolipoprotein b48 response to test meals in men*. J. Nutr. 131, 485-1490.
- BURTON-FREEMAN B., 2000. *Dietary fiber and energy regulation*. J Nutr 130 (2S Suppl), 272S-275S.
- BURTON-FREEMAN B., DAVIS P. A., SCHNEEMAN B. O., 2002. *Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women*. Am. J. Clin. Nutr. 76, 659-667.
- CHRYSOHOOU C., PANAGIOTAKOS D. B., PITSAVOS C., DAS U.N., STEFANADIS C., 2004. *Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process, in healthy adults: the ATTICA study*. J. Am. Col. Cardiol. 44, 152-158.
- CORELLA D., GONZÁLEZ J. I., BULLÓ M., 2009. *Polymorphisms cyclooxygenase-2-765G>C and interleu-*

- kin-6-174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *J. Nutr.* 139, 128-134.
- DANDONA P., ALJADA A., MOHANTY P., 2002. *The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm.* *Diabetologia* 45, 924-930.
- DEFRONZO R. A., FERRANNINI E., 1991. *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.* *Diabetes Care* 14, 173-194.
- ESPOSITO K., MAIORINO M. I., CIOTOLA M., PALO C. D., SCOGNAMIGLIO P., GICCHINO M., PETRIZZO M., SACCOMANNO F., BENEDEUCE F., CERIELLO A., GIUGLIANO D., 2009. *Effects of a Mediterranean-Style Diet on the Need for Antihyperglycemic Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Randomized Trial.* *Ann. Intern. Med.* 151, 306-314.
- ESPOSITO K., MARFELLA R., CIOTOLA M., DI PALO C., GIUGLIANO F., GIUGLIANO G., D'ARMIENTO M., D'ANDREA F., GIUGLIANO D., 2004. *Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial.* *JAMA* 292, 1440-1446.
- ESPOSITO K., NAPPO F., GIUGLIANO F., DI PALO C., CIOTOLA M., BARBIERI M., PAOLISSO G., GIUGLIANO D., 2003. *Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Am. J. Clin. Nutr.* 78, 1135-1140.
- ESPOSITO K., NAPPO F., GIUGLIANO F., GIUGLIANO G., MARFELLA R., GIUGLIANO D., 2003. *Effect of dietary antioxidants on post-prandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects.* *Am. J. Clin. Nutr.* 77, 139-143.
- ESTRUCH R., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., CORELLA D., SALAS-SALVADÓ J., RUIZ-GUTIERREZ V., COVAS M.I., FIOLE M., GÓMEZ-GRACIA E., LOPEZ-SABATER M.C., VINYOLE E., ARÓS F., CONDE M., LAHOZ C., LAPETRA J., SAEZ G., ROS E., 2006. *PREDIMED Study Investigators: Effects of Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial.* *Ann. Intern. Med.* 145, 1-11.
- FELDMAN E. B., 2002. *The scientific evidence for a beneficial health relationship between walnuts and coronary heart disease.* *J. Nutr.* 132, 1062S-1101S.
- GARCÍA-MOLL X., KASKI J. C., 1999. *Ischemic cardiopathy: Inflammation markers and the cardiovascular risk.* *Rev. Esp. Cardiol.* 52, 990-1003.
- GREENFIELD J. R., SAMARAS K., JENKINS A. B., KELLY P. J., SPECTOR T. D., CAMPBELL L. V., 2003. *Moderate alcohol consumption, estrogen replacement therapy, and physical activity are associated with increased insulin sensitivity: is abdominal adiposity the mediator?* *Diabetes Care* 26, 2734-2740.
- GRUNDY S. M., CLEEMAN J. I., DANIELS S. R., DONATO K. A., ECKEL R. H., FRANKLIN B. A., GORDON D. J., KRAUSS R. M., SAVAGE P. J., SMITH S. C. JR, SPERTUS J. A., COSTA F., 2005. *American heart association; national heart, lung, and blood institute (2005) diagnosis and management of the metabolic syndrome. an american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement.* *Circulation* 112, 2735-2752.
- HOWARTH N. C., SALTZMAN E., ROBERTS S. B., 2001. *Dietary fiber and weight regulation.* *Nutr. Rev.* 59, 129-139.
- IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org – accessed 15th June 2010.
- JANDELEIT-DAHME K. A., TIKELLIS C., REID C. M., JOHNSTON C. I., COOPER M. E., 2005. *Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes.* *J. Hypertens.* 23, 463-473.
- KEYS A., 1995. *Mediterranean diet and public health: personal reflections.* *Am. J. Clin. Nutr.* 61(Suppl. 6), 1321S-1323S.
- KRIS-ETHERTON P., ECKEL R.H., HOWARD B. V., ST. JEOR S., BAZZARRE T. L., 2001. *Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association (2001) AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease.* *Circulation* 103, 1823-1825.
- LACLAUSTRA-GIMENO M., BERGUA-MARTINEZ C., PASCUAL-CALLEJA I., CASANOVAS-LENGUAS J. A., 2006. *Síndrome metabólico: concepto y fisiología.* *Rev. Esp. Cardiol.* 5, 3-10.
- LAVEDRINE F., ZMIROU D., RAVEL A., BALDUCCI F., ALARY J., 1999. *Blood cholesterol and walnut consumption: a cross-sectional survey in France.* *Prev. Med.* 28, 333-339.
- MARTINEZ J. A., 2006. *Mitochondrial oxidative stress and inflammation: slalom to obesity and insulin resistance.* *J. Physiol. Biochem.* 62, 303-306.
- MARTINEZ-GONZALEZ M. A., FERNANDEZ-JARNE E., SERRANO-MARTINEZ M., MARTI A., MARTINEZ J. A., MARTIN-MORENO J. M., 2002. *Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score.* *Eur. J. Nutr.* 41, 153-160.
- MASAKI T., YOSHIMATSU H., CHIBA S., WATANABE T., SAKATA T., 2001. *Central infusion of histamine reduces fat accumulation and upregulates UCP family in leptin-resistant obese mice.* *Diabetes* 50, 376-384.
- MASTERS R. C., LIESE A. D., HAFNER S. M., WAGENKNECHT L. E., HANLEY A. J., 2010. *Whole and refined grain intakes are related to inflammatory protein concentrations in human plasma.* *J. Nutr.* 140, 587-594.
- NAPPO F., ESPOSITO K., CIOFFI M., GIUGLIANO G., MOLINARI A. M., PAOLISSO G., MARFELLA R., GIUGLIANO D., 2002. *Postprandial endothelial activation in healthy subjects and type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals.* *J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1145-1150.
- PANAGIOTAKOS D. B., PITSAVOS C., KOKKINOS P., CHRYSOHOOU C., VAVURANAKIS M., STEFANADIS C., TOUTOUZAS P., 2003. *Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study.* *Nutr. J.* 2, 1.
- PARRA B., BANDARRA N. M., KIELY M., THORSODDOTTIR I., MARTINEZ J. A., 2007. *Impact of fish intake on oxidative stress when included into a moderate energy-restricted program to treat obesity.* *Eur. J. Nutr.* 46, 460-467.
- PLOTNICK G. D., CORRETTI M. C., VOGEL R. A., 1997. *Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal.* *JAMA* 278, 1682-1686.
- SALTOPOULOU T., NASKA A., ORFANOS P., TRICHOPOULOS D., MOUNTOKALAKIS T., TRICHOPOULOU A., 2004. *Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study.* *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1012-1018.

- RALLIDIS L. S., LEKAKIS J., KOLOMVOTSOU A., ZAMPELAS A., VAMVAKOU G., EFSTATHIOU S., DIMITRIADIS G., RAPTIS S. A., KREMASTINOS D. T., 2009. *Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity*. *Am. J. Clin. Nutr.* 90, 263–268.
- ROMAGUERA D., NORAT T., MOUW T. i współprac., 2009. *Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women*. *J. Nutr.* 139, 1728–1737.
- ROS E., NUNEZ I., PEREZ-HERAS A. i współprac., 2004. *A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial*. *Circulation* 109, 1609–1614.
- ROSELL M., DE FAIRE U., HELLENIUS M. L., 2003. *Low prevalence of the metabolic syndrome in wine drinkers – is it the alcohol beverage or the life-style?* *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 227–234.
- RUIZ-GUTIERREZ V., MURIANA F. J. G., GUERRERO A., 1996. *Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources*. *J. Hypertens.* 14, 1483–1490.
- SABATE J., 2003. *Nut consumption and body weight*. *Am. J. Clin. Nutr.* 78 (Suppl. 3), 647S–650S.
- SAKATA T., YOSHIMATSU H., MASAKI T., TSUDA K., 2003. *Anti-obesity actions of mastication driven by histamine neurons in rats*. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 228, 1106–1110.
- SALAS-SALVADÓ J., FERNÁNDEZ-BALLART J., ROS E., 2008. *Effect of a Mediterranean Diet Supplemented With Nuts on Metabolic Syndrome Status: One-Year Results of the PREDIMED Randomized Trial*. *Arch. Intern. Med.* 168, 2449–2458.
- SCHRÖDER H., 2007. *Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes*. *J. Nutr. Biochem.* 18, 149–160.
- SIMOPOULOS A. P., 2006. *Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases*. *Biomed. Pharmacother.* 60, 502–507.
- SLAVIN J.L., 2005. *Dietary fiber and body weight*. *Nutrition* 21, 411–418.
- ST ONGE M. P., 2005. *Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control?* *Am. J. Clin. Nutr.* 81, 7–15.
- STRATTON I. M., ADLER A. I., NEIL H. A., MATTHEWS D. R., MANLEY S. E., CULL C. A., WRIGHT A. D., TURNER R. C., HOLMAN R. R., 2000. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 321, 405–412.
- SYVANNE M., TASKINEN M. R., 1997. *Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Lancet* 350 (Suppl. 1), S120–S123.
- THORSODDOTTIR I., TOMASSON H., GUNNARSDOTTIR I., GISLADOTTIR E., KIELY M., PARRA M. D., BANDANA N. M., SCHAAFSMA G., MARTINEZ J. A., 2007. *Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content*. *Int. J. Obes.* 10, 1560–1566.
- TORTOSA A., BES-RASTROLLO M., SANCHEZ-VILLEGAS A., BASTERRA-GORTAR F. J., NUÑEZ-CORDOBA J. M., MARTINEZ-GONZALEZ M. A., 2007. *Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the sun prospective cohort*. *Diabetes Care* 30, 2957–2959.
- TRICHOPOULOU A., COSTACOU T., BAMIA C., TRICHOPOULOS D., 2003. *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. *N. Engl. J. Med.* 348, 2599–2608.
- TRICHOPOULOU A., LAGIOU P., 1997. *Healthy traditional Mediterranean diet – an expression of culture, history and lifestyle*. *Nutr. Rev.* 55, 383–389.
- WILLET W. C., SACKS F., TRICHOPOULOU A., DRESCHER G., FERRO-LUZZI A., HELSING E., TRICHOPOULOS D., 1995. *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. *Am. J. Clin. Nutr.* 61 (Suppl), 1402–1406.
- WILLIAMS D. E., PREVOST A. T., WHICHELOW M. J., COX B. D., DAY N. E., WAREHAM N. J., 2000. *A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome*. *Br. J. Nutr.* 83, 257–266.
- WOODS S. C., 2004. *Gastrointestinal satiety signals: I. An overview of gastrointestinal signals that influence food intake*. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 286, G7–13.
- YUDKIN J. S., STEHOUWER J., EMEIS J., COPPACK S. W., 1999. *C-reactive protein in health subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue?* *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 19, 972–978.