

Artículo de Revisión

Nutrición y síndrome metabólico

Nutrition and metabolic syndrome

Albornoz López, Raúl; Pérez Rodrigo, Iciar

Farmacéuticos Especialistas de Área. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

El síndrome metabólico está formado por un conjunto de anomalías metabólicas que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. La etiología exacta no está clara, aunque se conoce que existe una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales. Entre los factores ambientales, los hábitos dietéticos juegan un papel muy importante en el tratamiento y prevención de esta condición. Las recomendaciones generales clásicas incluyen el control de la obesidad, aumento de la actividad física, disminución de ingesta de grasas saturadas, trans y colesterol, reducción en la ingesta de azúcares simples y aumento en la ingesta de frutas y vegetales. Se ha estudiado la influencia de dietas bajas en hidratos de carbono, dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados, la ingesta de fibra, la dieta mediterránea y el índice glucémico en relación al síndrome metabólico. Otros nutrientes estudiados recientemente han sido micronutrientes (magnesio y calcio entre otros), soja y otras sustancias fitoquímicas. La evidencia sugiere que una dieta saludable como la dieta mediterránea, protege frente al síndrome metabólico, incluyendo ésta bajo contenido en grasa saturada y trans, alto en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, ingesta balanceada de hidratos de carbono y alto contenido en fibra, frutas y vegetales. Existe mayor controversia en cuanto al tipo de dieta de elección para el control del síndrome

metabólico (dietas bajas en carbohidratos o bajas en grasa), necesitándose más estudios acerca del papel de la soja y otros compuestos fitoquímicos.

PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico, resistencia insulínica, carbohidratos de la dieta, grasas de la dieta, dieta mediterránea.

ABSTRACT

The metabolic syndrome comprises a cluster of metabolic abnormalities that increase the risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. The exact etiology is unclear, although it is known that there is a complex interaction between genetic, metabolic and environmental factors. Among the environmental factors, dietary habits play an important role in the treatment and prevention of this condition. General classic recommendations include control of obesity, increased physical activity, decreased intake of saturated fat and cholesterol, reduced intake of simple sugars and increased intake of fruits and vegetables. It has been studied the influence of diets low in carbohydrates, diets rich in polyunsaturated and monounsaturated fatty acids, fiber intake, the Mediterranean diet and the glycemic index in relation to metabolic syndrome. Other nutrients recently studied are the micronutrients (magnesium and calcium), soy and other phytochemicals. Evidence suggests that a healthy diet like the Mediterranean protects against metabolic syndrome, characterized for a low content in saturated and trans fat, high in monounsaturated and polyunsaturated fatty acids, balanced intake of carbohydrates and high

Correspondencia:
ral822@hotmail.com

in fiber, fruits and vegetables. There is more controversy about the type of diet of choice for the control of metabolic syndrome (low-carbohydrate diets or low-fat), needing more studies on the role of soy and other phytochemicals.

KEY WORDS

Metabolic syndrome, insulin resistance, dietary carbohydrates, mediterranean diet, dietary fats.

ABREVIATURAS

SM: síndrome metabólico

RI: resistencia a la insulina

TG: triglicéridos

HDL: lipoproteínas de alta densidad

LDL: lipoproteínas de baja densidad

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

DM: diabetes mellitus

AG: ácidos grasos libres no esterificados

MUFA: ácidos grasos monoinsaturados

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados

IG: índice glucémico

OMS: organización mundial de la salud

IDF: International diabetes federation

VIH: virus inmunodeficiencia adquirida humana

LC: dietas bajo contenido en hidratos de carbono

LF: dietas bajo contenido en grasas

TNF: factor de necrosis tumoral

PAI1: factor inhibidor activación plasminógeno

NCEP ATP-III: national cholesterol education program adult treatment panel III

AHA: american heart association

EGIR: european group for the study of insulin resistance

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico está formado por un conjunto de condiciones metabólicas tales como hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipemia aterogénica y estado protrombótico y proinflamatorio, los cuales dan

origen a diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estos factores están íntimamente relacionados con el estilo de vida y los hábitos dietéticos.

El presente trabajo pretende realizar una revisión del síndrome metabólico, su diagnóstico, fisiopatología y tratamiento dietético clásico, así como analizar las últimas evidencias científicas que relacionan los diferentes componentes de la dieta y sus efectos sobre las condiciones metabólicas que constituyen el síndrome metabólico.

DEFINICIÓN

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina, asociada a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del HDL, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

Además de la susceptibilidad genética, el SM precisa de la presencia de otros factores ambientales tales como obesidad central o abdominal, sedentarismo, dieta hipercalórica rica en grasas-carbohidratos y tabaquismo. Otros factores relacionados con la RI y el SM son la hiperuricemia, hipercoagulabilidad, hiperleptinemia o resistencia a la leptina, leucocitosis, hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares, osteoporosis, acantosis nigricans y síndrome del ovario poliquístico.

DIAGNÓSTICO

No existe una definición consensuada internacionalmente, aunque desde un punto de vista práctico y eminentemente clínico los parámetros más extendidos para identificar el SM son los propuestos por el National Cholesterol Education Program (NCEP ATP-III) en 2001¹ y actualizados posteriormente por la American Heart Association² (AHA) en 2005 (Tabla 1). El diagnóstico se establece cuando están presentes tres o más de los determinantes de riesgo que se mencionan en la tabla 1.

Otros organismos internacionales incorporan modificaciones a la hora de diagnosticar el SM. La OMS incluye como criterio necesario la diabetes, la tolerancia anor-

Tabla 1. Determinantes de riesgo para el diagnóstico del síndrome metabólico según la American Heart Association (2005).

<p>Obesidad abdominal (perímetro cintura)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: >102 cm. • Mujeres: >88 cm.
<p>Triglicéridos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: ≥ 150 mg/dl • Mujeres: ≥ 150 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>HDL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: <40 mg/dl • Mujeres: <50 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>Presión arterial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg • Mujeres: $\geq 130/ \geq 85$ mmHg <i>o tratamiento farmacológico</i>
<p>Nivel de glucosa en ayunas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: ≥ 100 mg/dl • Mujeres: ≥ 100 mg/dl <i>o tratamiento farmacológico</i>

mal a la glucosa o la resistencia a la insulina y añade el índice cintura-cadera y la microalbuminuria; el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina³ (EGIR) varía las cifras de triglicéridos (>180 mg/dl), incluye el perímetro abdominal (>94 en varones y 80 en mujeres) y agrega también la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75.

En 2005 la *International Diabetes Federation* (IDF)⁴ propuso una nueva definición de SM, compartiendo la mayoría de los criterios del NCEP-ATP III y considerando indispensable la presencia de obesidad abdominal. En Europa el límite que se establece para el perímetro abdominal (como parámetro de la obesidad central) es de ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm mujeres.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La patogénesis del síndrome metabólico es compleja y deja muchos interrogantes, interviniendo factores genéticos y ambientales, que van a influir sobre el tejido adiposo y la inmunidad innata.

La obesidad juega un rol preponderante⁵ ya que el tejido adiposo, sobre todo el visceral o abdominal, es

muy activo en la liberación de distintas sustancias: ácidos grasos, factor de necrosis tumoral α (FNT α), leptina, resistina, factor inhibidor de la activación de plasminógeno (PAI1), IL6, etc. Estos factores pueden favorecer la aparición de un estado proinflamatorio, de RI y/o de daño endotelial.

Por otro lado, la obesidad tiene una estrecha relación con la resistencia a la insulina. Generalmente, la RI aumenta con el incremento del contenido de grasa corporal. Los ácidos grasos libres no esterificados (AG) que se generan aumentan en plasma y se encuentran con un hígado y un músculo resistentes a la insulina.

La mayor oferta de AG en hígado conduce a aumento de gluconeogénesis, incremento en la producción de triglicéridos (aumento de VLDL, LDL), disminución de HDL, mayor producción de sustancias con actividad protrombótica como el fibrinógeno y esteatosis hepática no alcohólica por depósito de triglicéridos.

En músculo, se acumula tejido graso y se estimula la utilización de AG como fuente de energía en lugar de glucosa (favorecido por la RI). Esta glucosa no utilizada a nivel muscular, sumada a la mayor producción de glucosa hepática, genera hiperglucemia. En respuesta a esto, el páncreas incrementa la secreción de insulina (hiperinsulinismo) que compensa la situación manteniendo una glucemia basal normal. Esto es lo que se conoce como resistencia a la insulina.

La activación de la inmunidad innata conduce a la liberación de citoquinas por células del sistema inmune (macrófagos, monocitos). Estas contribuyen a la acción protrombótica y proinflamatoria.

Produce también cambios en las lipoproteínas plasmáticas, enzimas, proteínas transportadoras y receptores tanto en animales como en humanos, especialmente en estos últimos puede producir incremento de la síntesis hepática de VLDL, disminuir su aclaramiento, reducir los niveles de colesterol HDL y modificar su composición.

Desde el punto de vista genético, una variedad de genes han sido asociados al desarrollo de síndrome metabólico: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo.

No se debe dejar de señalar la influencia de factores genéticos y ambientales sobre el peso al nacer; porque la subnutrición fetal puede ser negativa para el desarrollo de la función de las células β pancreáticas y de los tejidos sensibles a la Insulina cuya causa pu-

diera estar relacionada con la activación de genes vinculados con la RI.

Otros importantes modificadores ambientales influyen sobre la expresión del síndrome metabólico: la inactividad física promueve el desarrollo de obesidad y modifica la sensibilidad a la insulina en el músculo. Las dietas con alto contenido graso son desfavorables para el síndrome metabólico y contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial y obesidad.

Por último, fármacos como corticoides, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos podrían tener como efecto adverso síndrome metabólico porque conducen a dos de sus características: obesidad e intolerancia a la glucosa. Otros como inhibidores de las proteasas, usados en pacientes VIH usualmente generan un SM secundario a la lipodistrofia e Insulinorresistencia.

TRATAMIENTO DIETÉTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

En primer lugar deberían realizarse modificaciones en el estilo de vida (disminución de peso, dieta y actividad física) y solamente utilizar tratamiento farmacológico cuando las medidas anteriores sean insuficientes.

La pérdida de peso tiene una importancia primaria en el manejo del SM. Esta reducción de peso debe resultar de una menor ingesta calórica (con disminución de 500-1000 Kcal/día) y de una adecuada actividad física que aumente las pérdidas energéticas, además de una modificación de la conducta a largo plazo.

Como regla general, las personas con SM deben adherirse a un contexto de hábitos dietéticos basados en una dieta con baja ingesta de grasas saturadas, grasas trans y colesterol, reducción en ingesta de azúcares simples y aumento en la ingesta de frutas, verduras y cereales.

COMPONENTES DE LA DIETA Y SÍNDROME METABÓLICO: EVIDENCIA CIENTÍFICA

Hidratos de carbono

Existe evidencia suficiente de que las dietas con bajo contenido en carbohidratos son capaces de mejorar la sensibilidad a la insulina, controlar el peso, la presión arterial y reducir el riesgo cardiovascular^{6,7}. Mayor controversia existe cuando se comparan dietas bajas en carbohidratos (LC) con dietas bajas en grasa (LF) en cuanto al control metabólico. Unos estudios encuentran que ambas dietas son comparables en cuanto a la

reducción de la resistencia de insulina, pérdida de peso y riesgo cardiovascular^{8,9}, con mínimas diferencias a favor de las dietas LC en reducción de triglicéridos, y aumento de LDL y HDL colesterol⁹. Otro estudio encuentra resultados a favor de las dietas LC frente a las LF en cuanto a la reducción de indicadores de riesgo cardiovascular¹⁰.

Por otro lado parece importante el tipo de hidrato de carbono que compone la dieta. En un estudio realizado por Kallio y col¹¹ se compararon 2 tipos de cereales en la dieta, centeno frente a avena, trigo y patata. En los pacientes con dieta basada en centeno se produjo una regulación a la baja de 71 genes, incluyendo aquéllos responsables de la señalización de la insulina. Además la acción de la insulina mejoró en los pacientes con una dieta con centeno como hidrato de carbono y no lo hizo con la dieta basada en avena, trigo y patata.

Otros factores a tener en cuenta son el índice glucémico (IG) (relación entre el área bajo la curva de glucemia tras la ingesta de un determinado alimento y el de un alimento control, generalmente pan blanco o 50 g de glucosa) y la carga glucémica de los alimentos (IG multiplicado por la cantidad de carbohidratos –en gramos– de ese alimento y dividido entre 100). Pacientes con un elevado IG y alta carga glucémica se asocian a un peor control metabólico de la diabetes tipo 2¹². La elevada ingesta de carbohidratos con alto IG puede aumentar la resistencia a la insulina, y en cambio, el predominio de alimentos de bajo IG ayuda a controlar la sensibilidad a la insulina¹³.

Grasas

En múltiples estudios se ha puesto de manifiesto que más que el consumo total de grasa lo que parece estar relacionado con las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y con el SM en general es el tipo de grasa que se ingiere.

El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) favorece el control de la presión arterial, la coagulación, la función endotelial y la resistencia a la insulina, teniendo efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento del SM^{14,15,16}.

Por su parte, los MUFA mejoran la sensibilidad a la insulina^{17,18} y han demostrado disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁹. Al comparar una dieta rica en ácidos grasos saturados frente una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), la dieta rica en MUFA aumenta la expresión genes antiinflamatorios,

disminuye el LDL colesterol y aumenta la concentración de ácido oleico en sangre y tejido adiposo²⁰.

Fibra

La ingesta de fibra a partir de cereales no purificados se relaciona de forma inversa con la insulinorresistencia y, por tanto, con una menor prevalencia de DM y SM²¹. La fibra soluble parece no disminuir el riesgo de diabetes mellitus en estudios observacionales y en un meta-análisis que incluía 328.212 pacientes²². La fibra insoluble, sin embargo, se asocia a disminución del riesgo de diabetes mellitus^{23,24}.

Micronutrientes

Minerales tales como magnesio, calcio, potasio, cinc, vanadio y cromo disminuyen la resistencia a la insulina, y así se han relacionado con la disminución del riesgo de desarrollar DM⁶.

Dieta mediterránea

La dieta mediterránea, definida como una dieta saludable, se caracteriza por un elevado consumo de verduras, legumbres, frutas, frutos secos, cereales integrales y aceite de oliva, bajo consumo de grasas saturadas, moderada-alta ingesta de pescado, moderado-bajo consumo de leche y queso, baja ingesta de carne roja y una moderada y regular ingesta de vino con las comidas. Diversos estudios basados en la dieta mediterránea han demostrado disminuir la incidencia de DM y el número de complicaciones asociadas al SM^{25,26}.

En un estudio llevado a cabo por Knoop y col²⁷, la dieta mediterránea se asoció a una reducción del 50 % de mortalidad asociada a todas las causas, en adultos de 70-90 años, sugiriendo su impacto global sobre la salud.

Otros

La soja está comenzando a ser reconocida como un alimento importante para el control del síndrome metabólico, principalmente por su acción sobre los lípidos sanguíneos y las citoquinas inflamatorias. El consumo de soja ha demostrado ser beneficioso en el SM al disminuir la resistencia a la insulina, LDL colesterol y las concentraciones séricas de péptido C²⁸. También se ha comprobado como dietas ricas en soja mejoran la función endotelial y la inflamación²⁹.

Té verde, canela, ginseng, *Momordica charantia* L, *Coptis chinensis* y *Humulus lupulus* contienen sustancias fitoquímicas capaces de mejorar la señalización celular de la insulina, pudiendo jugar un papel importante en la prevención del SM³⁰.

CONCLUSIÓN

Tanto el SM en su conjunto como los componentes que lo configuran de forma aislada, se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular. El tratamiento y el control de cada uno de ellos pasa por la modificación de los hábitos de vida.

Aunque existe controversia sobre la dieta óptima para estos pacientes, la evidencia científica recomienda dietas con bajo contenido de hidratos de carbono, alimentos de bajo índice glucémico, ingesta de fibra, soja, frutas y verduras, reducción del contenido de grasas saturadas, trans, colesterol y aumento del contenido de MUFA y PUFA en la dieta, necesiéndose más estudios para confirmar el papel de las sustancias fitoquímicas en el tratamiento y prevención del SM.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
3. 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.
4. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
5. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact and pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 2009;24: 560-77.
6. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 60:317-326.
7. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008;42:256-63.
8. Bradley U, Spence M, Courtney CH, McKinley MC, Ennis CN, McCance DR et al. Low-fat versus low-carbohydrate weight reduction diets: effects on weight loss, insulin resistance and cardiovascular risk: a randomized control trial. *Diabetes* 2009;58:2741-8.

9. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate diet weight loss diets compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr* 2009;90:23-32.
10. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009;44: 297-309.
11. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Kekäläinen J, Salopuro T, Sivenius K et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENUT Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1417-27.
12. Esposito K, Maiorino MI, Palo CD, Giugliano D. Dietary Glycemic Index and Glycemic Load Are Associated with Metabolic Control in Type 2 Diabetes: The CAPRI Experience. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/met.2009.0096>.
13. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2082-90.
14. The Diabetes and Nutrition study group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications*. 2006; 20: 361-6.
15. Benito P, Caballero J, Moreno J, Gutiérrez-Alcántara C, Muñoz C, Rojo G, et al. Effects of milk enriched with omega-3 fatty acid, oleic acid and folic acid in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2006; 25:581-7.
16. Martín de Santa Olaya L, Sanchez Muñoz FJ, Vaquero MP. Ácidos grasos n-3 en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. *Nutr Hosp* 2009;24:113-27.
17. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235-48.
18. Kien CL. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr Diab Rep* 2009;9:43-50.
19. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:333-341.
20. Van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1656-64.
21. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, De Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:127-33.
22. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:956-965.
23. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. *JAMA*. 2000;284:1534-40.
24. Jenkins DJ, Kendall CW, Axelsen M, et al. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycaemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:49-56.
25. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:27-47.
26. Fito M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, De la Torre R et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-1203.
27. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433-9.
28. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Padyab M, Hu FB, Willett WC. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:735-41.
29. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30:967-73.
30. Minich DM, Bland JS. Dietary Management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. *Nutr Rev* 2008;66:429-44.