

Obesitat, inflamació de baix grau i síndrome metabòlica. Abordatge nutricional d'elecció. Revisió Bibliogràfica.

Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autora: Cristina Castejón Batalla Directora: Gina Lladó Jordan

Octubre 2018-Febrer 2019



Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>

Resum

La prevalença de l'obesitat augmenta arreu del món comportant un greu problema de salut pública. L'obesitat central s'associa a una sèrie d'alteracions metabòliques com són la hipertrigliceridèmia, dislipèmia, hipertensió i resistència a la insulina. Aquest conjunt de disfuncions és el que es coneix com a Síndrome Metabòlica (SM).

El mecanisme fisiopatològic d'aquesta associació no és ben conegut però l'avenç en el coneixement del teixit adipós, ha mostrat que en condicions d'obesitat, els adipòcits produeixen una elevada secreció de citocines proinflamatòries i una infiltració de macròfags que produeixen afectacions a nivell sistèmic i en diferents teixits, que es coneix com a inflamació crònica de baix grau. S'estableix així una relació potencial entre obesitat, biomarcadors inflamatoris i SM.

Els canvis en l'alimentació i estil de vida es consideren factors claus per la lluita contra aquestes malalties. L'índex inflamatori de la dieta (DII per les seves sigles en anglès) es mostra com una eina per mesurar el potencial inflamatori de la dieta i per valorar els patrons dietètics adients en la seva prevenció i tractament nutricional.

En aquest treball es fa una recerca bibliogràfica d'estudis relacionats amb aquestes premisses amb la finalitat d'extreure'n conclusions. Els resultats trobats avalen que hi ha diferents biomarcadors d'activitat inflamatòria relacionats amb la SM i l'obesitat. Sostenen també una relació entre un DII elevat (proinflamatori) i obesitat, però aquesta associació no és tant evident amb la SM. El patró dietètic mediterrani és el que té més consens com a intervenció nutricional d'elecció.

Les limitacions tècniques i de disseny dels estudis actuals, fan que els resultats no puguin ser concloents. Les noves línies d'investigació han d'anar dirigides a assajos clínics, estadísticament significatius, i que apliquin e integrin les "òmiques" fent ús de les innovacions tecnològiques disponibles.

Paraules clau

Revisió, síndrome metabòlica, obesitat, inflamació, marcadors, índex inflamatori de la dieta.

Abstract

Obesity increases worldwide and it is a big public health problem. Central obesity is associated to metabolic disorders such as hypertriglyceridaemia, dyslipidaemia, hypertension and insulin resistance. This dysfunctions set is known as Metabolic Syndrome (MS).

The physiopathological mechanism is not well known but the progress in the adipose tissue knowledge has shown that in obesity conditions, adipocytes produce a high proinflammatory cytokines secretion and macrophages infiltration, with systemic and tissues affections, what is known as chronic low grade inflammation. In this way a potential relationship between obesity, inflammatory biomarkers and MS is established.

Changes in food and lifestyle are considered fight key factors against these diseases. Dietary inflammatory index (DII) is shown as a tool to measure potential inflammatory diet and to assess dietary patterns appropriate for its prevention and nutritional treatment.

This work is a bibliographic research study related to these premises in order to draw conclusions. The results found confirm that there are different biomarkers inflammatory activity related to SM and obesity. They also hold a relationship between high DII (proinflammatory) and obesity, which is not so obvious to the MS. Mediterranean dietary pattern has been choiced as the best nutritional intervention..

Technical and design limitations current studies make their results inconclusive. The investigation future must be leaded to clinical trials, statistically significant, applying "omic" sciences and using the available technological innovations.

Key words

Review, metabolic syndrome, obesity, inflammation, markers, diet inflammatory index.

Llistat de figures	Pàg.
Fig.1. Vía metabòlica de la lipoinflamació. Circuit de reentrada obesitat-inflamació.....	9
Fig.2. Secreció d'adipocines inflamatòries a partir del teixit adipós en l'estat obès.....	10
Fig.3. Representació esquemàtica dels efectes de la hipòxia sobre funcions clau adipòcits blancs.....	11
Fig.4. a i b. Inducció de senyals inflamatòries en macròfags pro inflamatoris i la seva connexió amb vies d'insulina.....	12

Llistat de Taules	Pàg
Taula 1. Resultats d'estudis sobre la fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i SM...	19
Taula 2. Resultats d'estudis sobre la relació entre DII , l'obesitat i la SM.....	24
Taula 3. Resultats d'estudis sobre intervencions nutricionals per combatre la SM d'acords a la seva etiologia inflamatòria posant en relleu la dieta mediterrània com a patró d'elecció.....	29
Taula 4. Resultats dels estudis sobre els efectes que tenen diferents patrons dietètics (vegetarià, mediterrani, baix en greixos versus baix en carbohidrats, i DASH) en les concentracions dels marcadors antiinflamatoris més evidenciats, CRP i IL-6.....	32

Índex

1. Introducció.....	7
1.1 Fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i SM.....	9
1.2 Abordatge nutricional.....	3
2. Objectius.....	15
3. Metodologia.....	16
4. Resultats.....	18
4.1 Resultats sobre la fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i la SM.....	18
4.2 Resultats sobre l'abordatge nutricional de l'obesitat i SM d'acord a la seva etiologia inflamatòria.....	22
4.2.1 Resultats sobre la relació entre l'índex inflamatori de la dieta, obesitat i SM.....	22
4.2.1 Resultats sobre intervencions nutricionals per combatre la SM d'acord a la seva etiologia inflamatòria	26
5. Discussió.....	37
6. Aplicabilitat i noves línies de recerca.....	40
7. Conclusions.....	42
8. Bibliografia.....	43

Introducció

L'obesitat és un problema de salut de gran magnitud, que té un impacte important tant en la salut pública com en l'economia a nivell mundial. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) considera que l'obesitat és l'epidèmia del segle XXI i podria ser una de les causes que disminueix l'esperança de vida humana per primera vegada després de moltes dècades (1).

El 2015, un total de 107,7 milions de nens i 603,7 milions d'adults eren obesos. Des de 1980, la prevalença de l'obesitat s'ha duplicat en més de 70 països i ha augmentat contínuament en la majoria d'altres (2). Segons dades de la OMS de l'any 2014 l'obesitat o sobrepès (definides per un índex de massa corporal ≥ 25 kg/ m²) segons zones geogràfiques era la següent: 61'1% a Amèrica, a Europa 54'8% i a la

Mediterrània oriental, 46'0%; la prevalença era molt menor a l'Àfrica, amb 26'9%, al Sud-est asiàtic, 13'7%, i al Pacífic occidental, 25'4% (3).

La importància del sobrepès i l'obesitat recau en que són factors de risc per al desenvolupament de malalties cròniques no transmissibles i en que augmenten significativament el risc de mort prematura i l'ús dels serveis de salut (4).

En aquest context de les malalties no transmissibles s'inclou la síndrome metabòlica (SM) que comprèn un conjunt de factors de risc cardiovascular representat per obesitat central, dislipèmies, anormalitats en el metabolisme de la glucosa, hipertensió arterial i està estretament associada a resistència a la insulina. No es tracta d'una malaltia única, sinó de l'associació de problemes de salut que poden aparèixer de forma simultània o seqüencial en un mateix individu. A la seva etiologia s'atribueix la combinació de factors genètics i ambientals, associats a l'estil de vida. Els mecanismes patògens de la SM són complexos i continuen sent dilucidats. Es discuteix si els components individuals de la SM representen patologies diverses o manifestacions diferents d'un mecanisme patològic comú (5).

En un esforç per proporcionar una major coherència tant en l'atenció clínica com en la recerca de pacients amb SM, la Federació Internacional de Diabetis, el *National Heart, Lung, and Blood Institute*, la *American Hospital Association*, la *World Heart Federation* i l'Associació Internacional per a l'Estudi de l'Obesitat van publicar el 2009 una declaració conjunta que proporcionava una "Definició Harmonitzada" de la SM. Segons aquesta definició, es fa un diagnòstic de la SM quan es presenten 3 dels 5 factors de risc següents: circumferència de cintura ampliada, amb criteris específics per a la població i específics per a cada país; triglicèrids elevats, definits com ≥ 150 mg / dl, disminució de HDL-c, definida com <40 mg / dl en homes i <50 mg / dl en dones, pressió arterial elevada, definida com a pressió sanguínia sistòlica ≥ 130 mm Hg o pressió diastòlica ≥ 85 mm Hg i glucosa en dejú elevada, definida com glucosa de sang > 100 mg / dl(6).

En les diferents definicions de la SM de l'adult donades per la Taula de Tractament per l'adult III (ATP-III pel seu nom en anglès), la OMS i la Federació Internacional de la Diabetis (FID), el paràmetre més constant com a criteri diagnòstic és l'obesitat, avaluada per l'índex de massa corporal ($IMC \geq 30$ kg/m²) i el perímetre de cintura (dones = 88 cm i homes = 102 cm) (7).

L'any 1988 Reaven ja va descriure un conjunt d'alteracions relacionades amb les malalties cardiovasculars (el que avui dia es coneix com a SM) dins les quals la resistència a la insulina (RI) actuava com a mecanisme fisiopatològic de base. En la descripció feta per Reaven no es va incloure l'obesitat, i ho va descriure en individus amb IMC normal. Per ell i el seu grup, l'obesitat era fonamentalment un factor gravant de la resistència a la insulina i per tant de la SM. El descobriment però, d'un nombre d'adipoquines capaces d'afectar la sensibilitat a la insulina, i del que el seu equilibri es trobi alterat desfavorablement en els individus amb obesitat central, ha col·locat l'obesitat abdominal en primer pla com a component indispensable de la SM i com a possible causa de la resistència a la insulina o al menys com el principal factor potenciador de la mateixa. L'anàlisi de factors etiològics mostra que tant la resistència

a l'insulina com l'obesitat abdominal es destaquen com elements principals de la SM, però aquesta última té una major força d'associació (8).

L'obesitat comparteix amb altres patologies comuns i de complex abordatge terapèutic, l'existència d'un estat d'inflamació crònica de baix grau que perpetua la malaltia i s'associa a múltiples complicacions. La inflamació sistèmica de baix grau també té una estreta relació amb el desenvolupament de malalties cardiometabòliques en el pacient obès. Aquesta inflamació es caracteritza per l'augment en els nivells circulants de citocines inflamatòries i un augment de la infiltració de macròfags en teixits perifèrics. Aquest estat no indueix lesió o pèrdua de la funcionalitat en el teixit infiltrat, tret distintiu d'un estat d'inflamació sistèmica de baix grau (9).

1.1 Fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i la SM

En condicions d'obesitat en un aproximadament 70-80% dels individus, es produeix un remodelat del teixit adipós tant a nivell estructural com funcional que provoca una reacció inflamatòria. Quan hi ha un balanç positiu d'energia, l'excés energètic s'acumula en el teixit adipós subcutani que va augmentant per hiperplàsia, és a dir, per diferenciació i proliferació dels pre-adipòcits. Quan s'ha arribat al límit d'emmagatzematge, els adipòcits augmenten per hipertròfia, és a dir, augmenten la seva mida. Aquestes condicions provoquen una desregulació del teixit adipós que comporta canvis a nivell local i sistèmic. Les seves múltiples repercussions sistèmiques que es detallen en el quadre (Fig.1), es caracteritzen per la producció d'adipocines proinflamatòries, l'activació persistent de vies inflamatòries en diferents òrgans i el dèficit de mediadors especialitzats en la resolució (10).

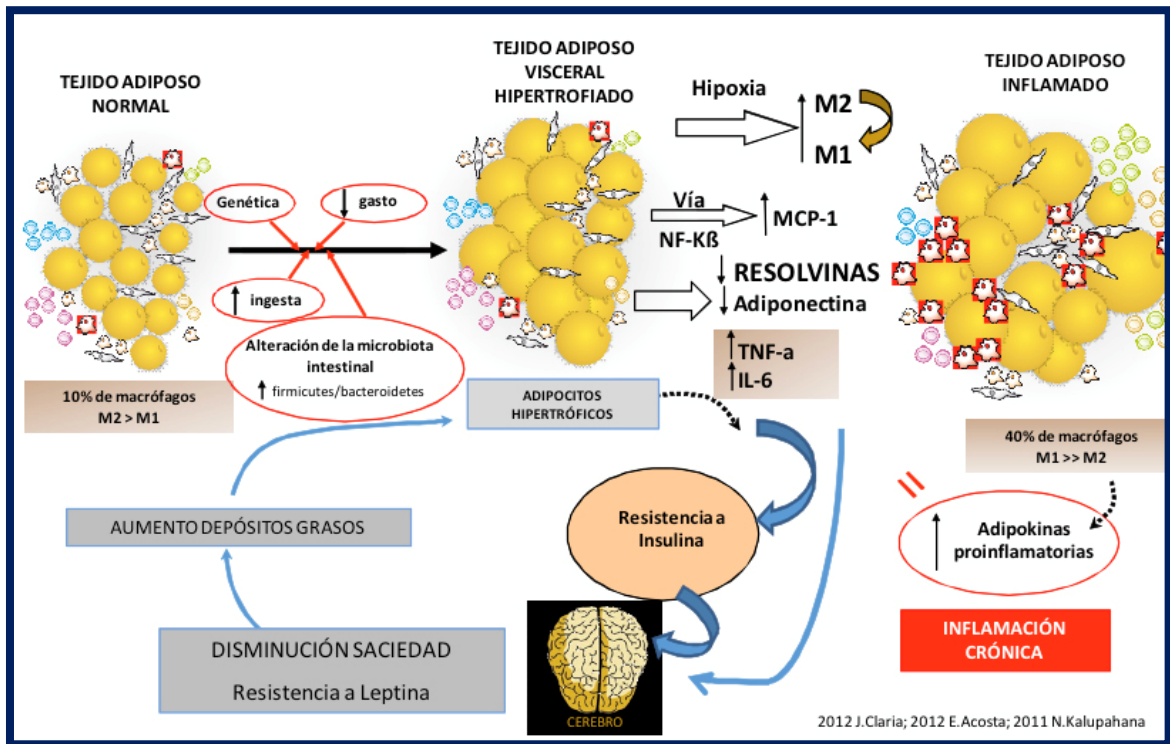


Fig.1. Via metabòlica de la lipoinflamació. Circuit de reentrada obesitat-inflamació (Font: Olatz Izaola, Daniel de Luis, Ignacio Sajoux, Joan Carles Domingo y Montserrat Vidal. Inflamacion y obesidad)

Els àcids grassos lliures i les adipocines proinflamàtòries arriben als teixits metabòlics, incloent el múscul esquelètic i el fetge, i modifiquen les respostes inflamatòries així com el metabolisme de la glucosa i lípids, contribuint a la SM. Moltes d'aquestes adipocines, com són la proteïna quimiotàctica monocítica 1 (MCP-1 per les seves sigles en anglès), el factor de necrosi tumoral α (TNF- α per les seves sigles en anglès) i les interleuquines (IL) IL-1, IL-6 i IL-8, promouen la resistència a la insulina. A més, el contingut de macròfags del teixit adipós es correlaciona positivament amb la grandària de l'adipòcit i la massa corporal, i l'expressió de citocines proinflamatòries com el TNF- α , es deriva majoritàriament de macròfags i no d'adipòcits. Juntament amb l'augment de la quantitat de macròfags, l'obesitat induïx un canvi fenotípic en aquestes cèl·lules a partir d'un estat de polarització antiinflamatori M2 a un estat pro inflamatori de polarització M1. S'ha demostrat que l'acumulació de macròfags M1 en el teixit adipós causa la secreció d'una varietat de citocines proinflamatòries i quimiocines que contribueixen a la resistència a la insulina relacionada amb l'obesitat. La pèrdua de pes disminueix la infiltració de macròfags i l'expressió gènica proinflamatòria en el teixit adipós en persones obesas. A més dels macròfags M1, els nivells de cèl·lules immunològiques proinflamatòries múltiples com ara les cèl·lules T interferòniques (IFN- γ per les seves sigles en anglès) γ +, T helper tipus 1 i les cèl·lules T CD8 +, augmenten en el teixit adipós en l'obesitat. En canvi, la secreció d'adiponectina sensibilitzada amb insulina, amb propietats antiinflamatòries, es redueix en subjectes obesos (11).

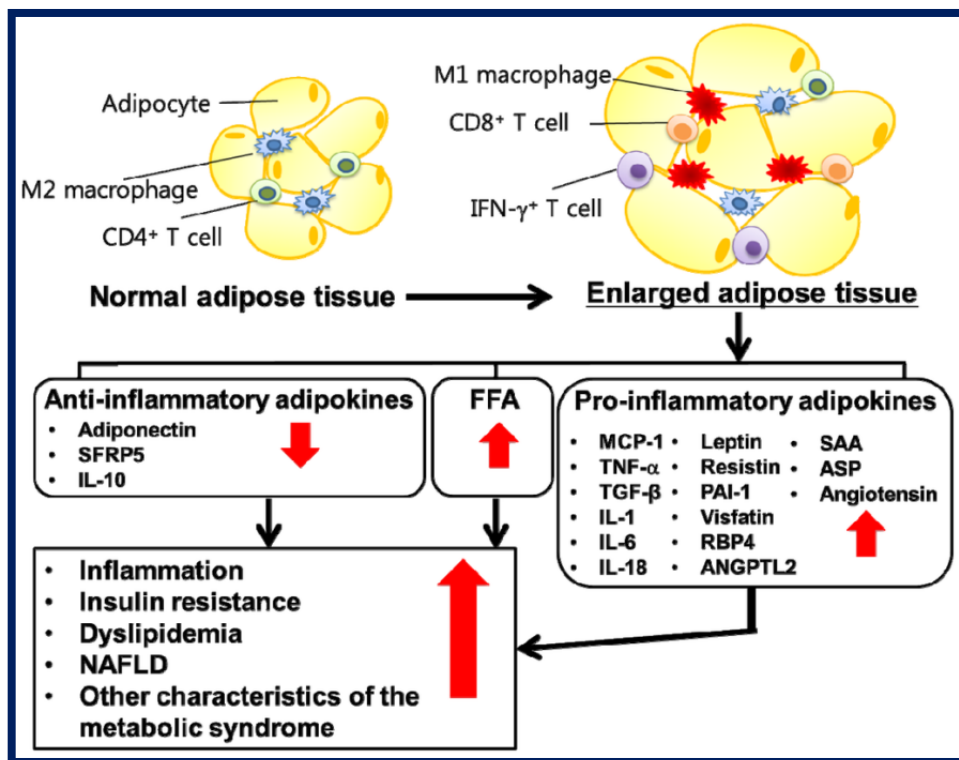


Fig 2. Secreació d'adipocines inflamatòries a partir del teixit adipós en l'estat obès (Font: Un Ju Jung and Myung-Sook Choi. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease).

Les fletxes vermelles indiquen un augment (al apuntar cap amunt) o disminució (quan apunta cap avall) de les respostes a l'obesitat. ANGPTL, proteïna tipus angiopoetina; ASP, proteïna estimuladora d'acilació; IL, interleucina; MCP-1, proteïna quimiotàctica de monòcits; NAFLD, malaltia hepàtica no alcohòlica; PAI-1, inhibidor activador del plasminògeno-1; RBP4, proteïna d'unió a retinol 4; SAA, sèrum amiloide A;

SFRP5, proteïna secretada 5; TGF- β , factor de creixement transformador- β ; TNF- α , factor de necrosi tumoral- α .

Els adipòcits també presenten adaptacions metabòliques i funcionals a la baixa pressió d'oxigen. Aquesta hipòxia del teixit adipós a causa d'una subperfusió relacionada amb l'augment de mida d'aquest teixit o amb un augment del consum d'oxigen, altera l'expressió de més de 1000 gens. HIF1 és un factor de transcripció clau en l'expressió d'alguns d'aquests gens que regulen la producció i secreció d'hormones com la leptina (augmenta) i la adiponectina (disminueix). Es preveu que aquests canvis en la producció d'hormones tinguin un impacte perjudicial per a la sensibilitat a la insulina i que siguin proinflamatoris. Un canvi metabòlic clau en resposta a un nivell baix d'oxigen és el canvi del metabolisme oxidatiu a la glicòlisi anaeròbia, amb un marcat augment en l'absorció i la utilització de la glucosa (Fig.3) (12).

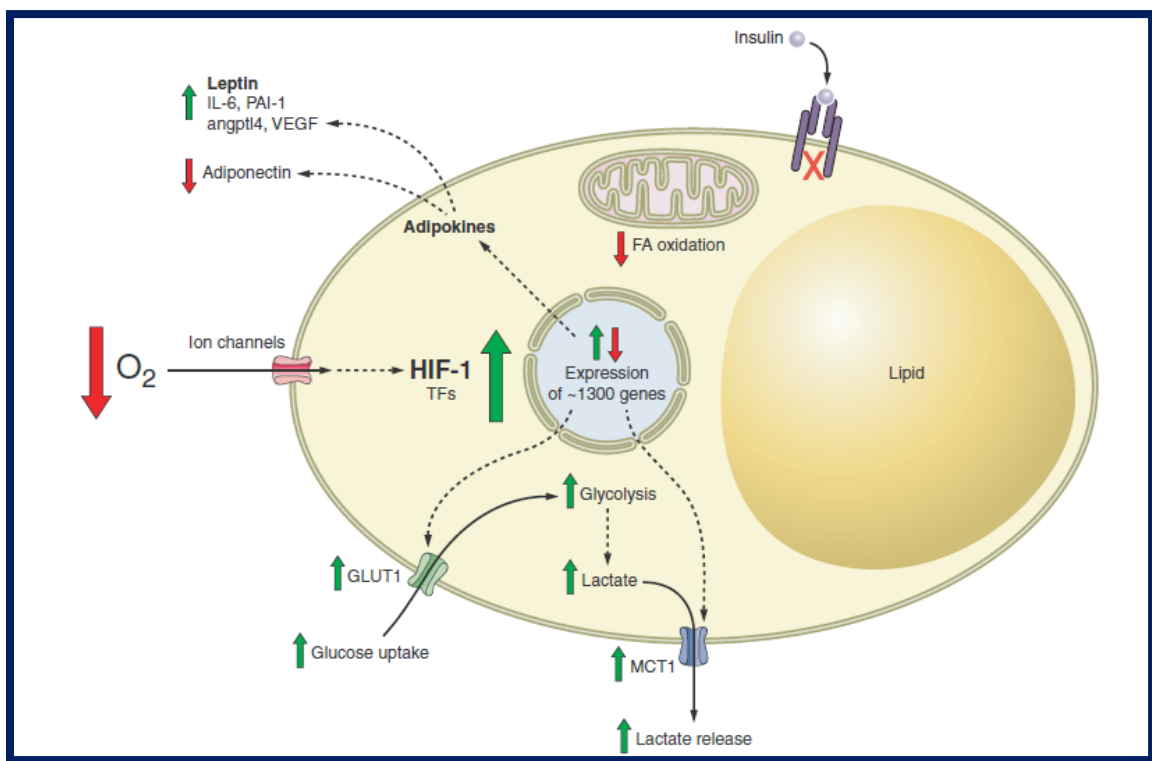
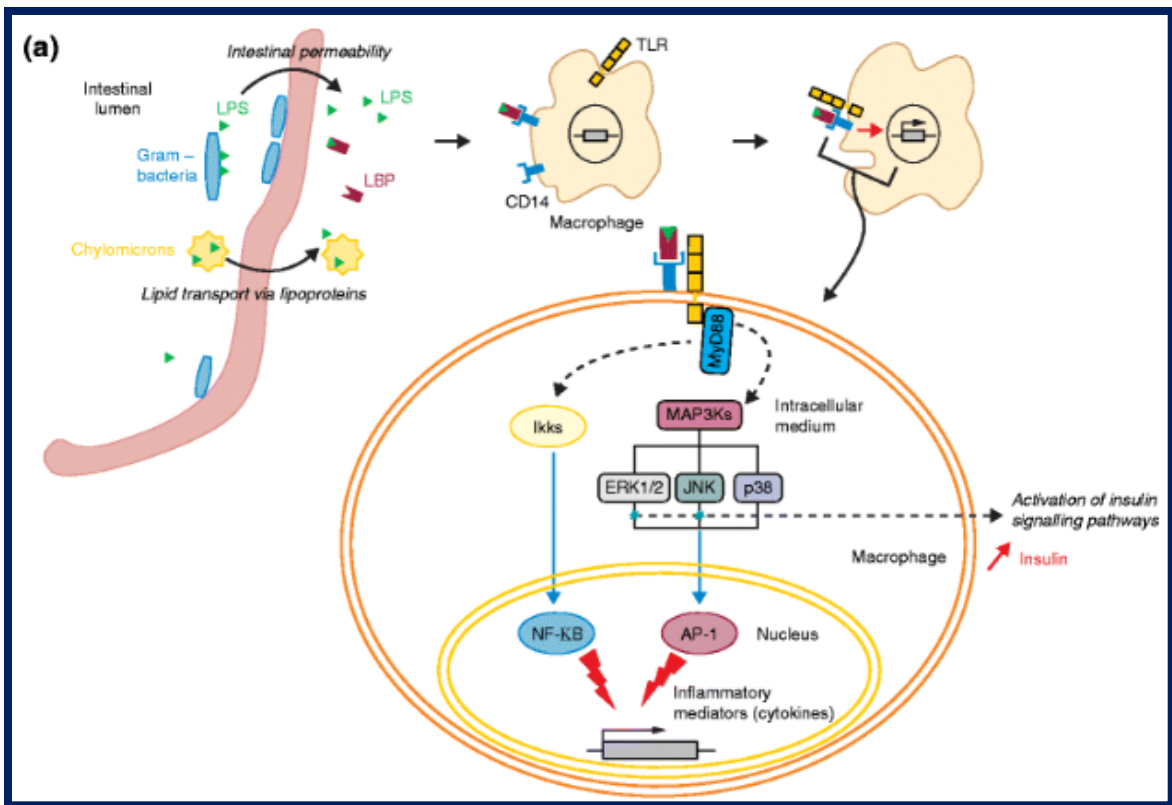


Fig 3. Representació esquemàtica dels efectes de la hipòxia sobre funcions clau dels adipòcits blancs. (Font: Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity).. Es mostra l'efecte de la baixa pressió d'oxigen sobre la producció d'adipocines seleccionades i sobre l'absorció i utilització de glucosa, juntament amb els efectes sobre altres processos. FA, àcid gras; TF, factors de transcripció (addicionals a HIF-1).

Per iniciar els processos relacionats amb la inflamació i associats a l'aparició de l'obesitat i a la resistència a la insulina, s'ha pensat amb els lipopolisacàrids (LPS), també anomenats endotoxines, que es deriven de la membrana cel·lular externa de bacteris Gram-negatius. Els LPS contenen lípids A en la seva estructura i són capaços de travessar la mucosa gastrointestinal a través de cruïlles intestinals fluïxes o mitjançant la infiltració dels quilomicrons (lipoproteïnes responsables de l'absorció de triglicèrids dietètics i colesterol, de l'intestí al plasma). Una vegada que arriben a la circulació sistèmica, els LPS s'infilren en teixits com el fetge o teixit adipós, provocant

una resposta immune innata. En particular, els LPS s'uneixen a la proteïna d'unió de plasma LPS (LBP per les seves sigles en anglès), que activa la proteïna receptora CD14 que es troba a la membrana plasmàtica dels macròfags. El complex així generat, s'uneix al receptor tipus Toll 4 (TLR4 per les seves sigles en anglès) de la superfície dels macròfags, desencadenant senyals de transducció que activen l'expressió de gens que codifiquen diversos efectors inflamatoris, com el factor nuclear κB (NF- κB per les seves sigles en anglès) i la proteïna activadora 1 (AP-1 per les seves sigles en anglès). Els LPS també regulen els receptors tipus domini de oligomerització de nucleòtids (NOD per les seves sigles en anglès) presents en macròfags i cèl·lules dendrítiques, que cooperen amb TLR per induir NF- κB . A més, els LPS participen en el reclutament d'altres molècules efectores, com les proteïnes de resistència amb domini d'unió de nucleòtids i domini repetit ric en leucina (NLR per les seves sigles en anglès), la proteïna adaptadora ASC i la caspasa-1, que són components de l' inflamasoma, un oligòmer multiproteïna que activa el sistema immune innat (Fig.4) (13).



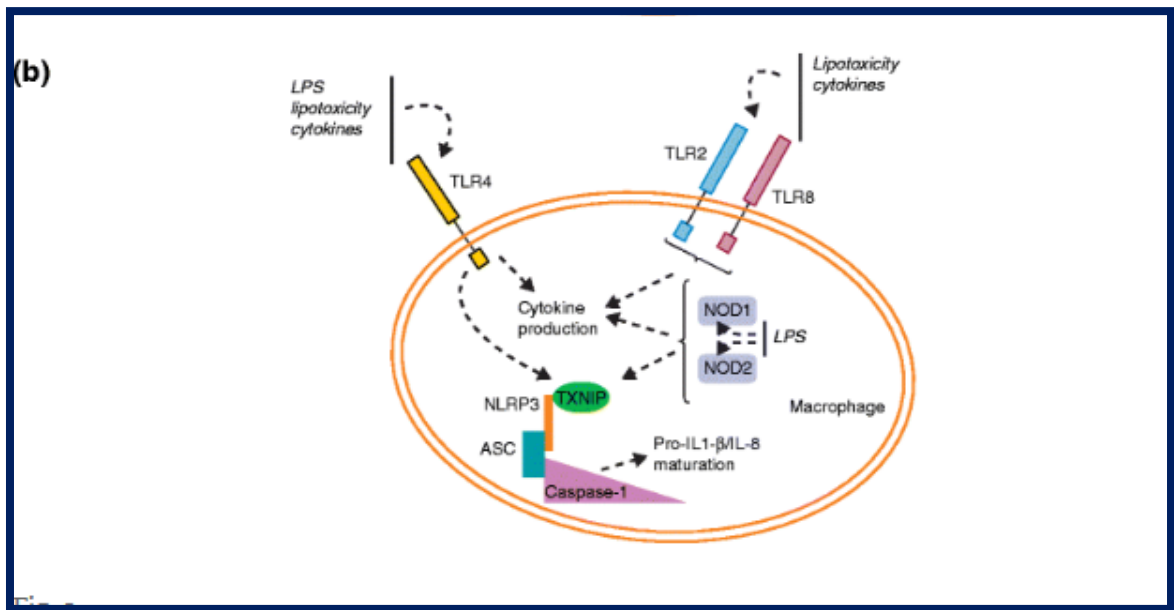


Fig 4. a i b. Inducció de senyals inflammatòries en macròfags pro i la seva connexió amb vies d'insulina. (Font: Boulangé C.L, Neves A.L, Chilloux J, Nicholson J.K, Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease).

a- Després de la translocació de bacteris intestinals a altres teixits, els lipopolisacàrids bacterians (LPS) en la circulació i els òrgans, activen la transcripció de citocines a través del receptor tipus Toll (TLR) 4. El TLR4 activat intervé en senyals inflamatoris com els del gen de resposta primària de diferenciació mieloide 88 (MyD88). Com a resultat es desencadena l'activació de les vies de proteïna activada amb mitogen (MAPK), incloses les que impliquen proteïnes quinases 1 i 2 regulades per senyals extracel·lulars (ERK1 / 2), quinases c-Jun-N-terminal (JNK), p38 i inhibidor del complex I κ B quinasa (IKK β). Aquestes vies participen en l'activació dels factors de transcripció com el factor nuclear κ B (NF- κ B) i la proteïna activadora 1 (AP-1) que indueixen citocines inflammatòries. ERK1 / 2 i JNK també participen en la inducció de vies de senyalització d'insulina.

b- Els receptors de reconeixement de patrons com TLR4, TLR2 i TLR8 són activats per LPS, citocines o lipotoxicitat. Els receptors tipus domini del nòdul d'oligomerització de nucleòtids intracel·lulars (NOD) també reconeixen LPS, que condueixen a la inducció de proteïnes que interactuen amb tioredoxina i al reclutament d'altres molècules efectores que són components de vies inflammatòries. Els inflammasomes són complexos de multiproteïnes composts per tres proteïnes: nucleòtids que uneixen la proteïna que conté la proteïna leucina (NLR), la proteïna adaptadora ASC i la caspasa-1. L'activació de l' inflammasoma contribueix a la maduració de les citocines interleucina IL -1 β i IL-8.

A més dels trastorns metabòlics en els òrgans perifèrics, els canvis inflamatoris relacionats amb l'obesitat alteren la funció cerebral, afectant especialment les àrees cerebrals que regulen l'homeòstasi energètica i el metabolisme sistèmic. En els últims anys, la inflamació hipotalàmica també s'ha relacionat amb el desenvolupament i la progressió de l'obesitat i les seves seqüeles. Després del consum d'una dieta alta en greixos, fins i tot abans d'obtenir un augment de pes significatiu, es produeix ràpidament l'activació de mediadors inflamatoris clau com JNK i I κ B quinasa. Aquesta activació de les vies inflammatòries hipotalàmiques dona com a resultat el desacoblament de la ingesta calòrica i la despesa energètica, fomentant el menjar en

excés i l'augment de pes addicional. A més, aquests processos inflamatoris contribueixen a la resistència a la insulina associada a l'obesitat i al deteriorament del metabolisme de la glucosa a través de funcions de neurocircuit alterades (14).

1.2 Abordatge nutricional

Helen H.M. hermsdorff *et al*, en la publicació “Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico”, descriuen estudis observacionals i d'intervenció nutricional que indiquen un efecte rellevant de la dieta en diversos biomarcadors inflamatoris relacionats amb la SM. Així, a més de la valoració de la pèrdua de pes i greix corporal i dels criteris clínics de la SM, actualment en els estudis d'intervenció nutricional es busca la millora de l'estat inflamatori relacionat amb l'obesitat (15).

Per mesurar la capacitat inflamatòria de la dieta es proposa l'índex inflamatori de la dieta (DII per les seves sigles en anglès). Es tracta d'una eina desenvolupada per investigadors de la universitat de Carolina del Sud, que van identificar 45 paràmetres nutricionals, que bé per les seves propietats antiinflamatòries o proinflamatòries, s'associen a diferents biomarcadors d'inflamació (Proteïna C reactiva, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 i TNF- α). El IDD té valors negatius quan la dieta té una més acció antiinflamatòria i valors positius quan és proinflamatòria (16).

A dia d'avui encara hi ha controvèrsia sobre el tipus de dieta a seguir. L'evidència científica sembla destacar que un tipus d'alimentació amb un aportació baixa en greixos, amb un contingut moderadament alt en proteïnes, hidrats de carboni de baix índex glucèmic i adequada al patró de dieta mediterrània, és efectiva per mantenir el pes després d'un període de pèrdua i per reduir els factors que engloben la SM, inclosa la diabetis mellitis tipus 2 (DM2) (17).

La puntuació DII sembla ser una eina útil per avaluar la capacitat inflamatòria de la dieta. L'ús d'aquesta puntuació pot ser un enfocament recomanat per comprendre les relacions entre la dieta, la inflamació i les malalties cardio-metabòliques. Aquesta associació entre exposicions dietètiques, MCV, SM i mortalitat pot ser mediada per una exposició proinflamatòria a través del patró alimentari.

En relació al que s'ha exposat en els paràgrafs anteriors, queda justificada la importància de dur a terme una revisió bibliogràfica per tal de caracteritzar la SM com un problema de salut associat a l'obesitat, i per evidenciar els sistemes fisiològics de base inflamatòria que participen en les dues malalties. Tot i que la relació entre obesitat i SM és un fet contrastat i una inflamació crònica de baix grau sembla ser un dels nexes més rellevant entre ambdues, els factors etiològics són molt diversos i d'una complexitat encara no resolta, que dificulta el tractament d'aquestes patologies. Aquests mecanismes inflamatoris estant sent altament estudiats per tal de buscar dianes terapèutiques en aquest camp.

En aquest treball es cerquen dades sobre marcadors inflamatoris que participen en l'obesitat i la SM i sobre la influència del índex inflamatori de la dieta per tal de saber si una dieta amb un baix índex inflamatori és el patró alimentari d'elecció per la

prevenció i tractament a nivell nutricional d' aquestes dues malalties. Finalment i en base a aquestes premisses, s'avalua la idoneïtat de la dieta mediterrània.

2. Objectius

Objectiu principal:

- Estudiar, mitjançant publicacions d'altres autors, els mecanismes fisiopatològics de base inflamatòria inherents a l'obesitat i que també s'associen com agents etiològics en el desenvolupament de la síndrome metabòlica.
- Esbrinar, mitjançant publicacions d'altres autors, quines intervencions nutricionals es proposen com les més indicades per combatre aquesta inflamació.

Objectius secundaris:

- Conèixer l'abast de l'obesitat i la síndrome metabòlica i els criteris adequats de diagnòstic.
- Entendre la fisiopatologia comuna d'aquestes patologies amb especial atenció en identificar els marcadors fisiològics proinflamatoris que hi estan associats.
- Verificar la relació entre l'índex inflamatori de la dieta, obesitat e incidència de la síndrome metabòlica.
- Posar en relleu la dieta mediterrània com a patró nutricional d'elecció.

Preguntes investigables

- En malalts amb síndrome metabòlica, l'obesitat i la inflamació de baix grau, intervenen en el desenvolupament de la malaltia?
- En la població adulta, reduir l'índex inflamatori de la dieta, és una eina per la prevenció i tractament de la síndrome metabòlica?
- En les persones que pateixen la síndrome metabòlica una dieta equilibrada com és la dieta mediterrània és la més efectiva per combatre la inflamació basal de la malaltia?

3. Metodologia

Amb l'objectiu d'estructurar i d' assolir les dates d'entrega assignades per aquest TFM es planteja seguir l'ordre cronològic exposat en el cuadro.

Cronograma	2018			2019
	Octubre	Novembre	Decembre	Gener
Plantejament del tema i objectius investigació				
Marc teòric				
Plantejament de la metodologia a seguir				
Revisió bibliogràfica				
Anàlisi de dades i resultats				
Aplicabilitat i noves línees de recerca				
Conclusions				

La idoneïtat de la bibliografia utilitzada per aquest TFM es sustenta en el fet que procedeixi de revistes científiques de rigor que ja fan un cribatge de l'exposició, sistematització i qualitat de les seves publicacions.

Per la introducció del treball s'utilitza el cercador Google Scholar i la biblioteca virtual de la UOC que permet accedir a articles de diferents buscadors. En aquest cas s'utilitza Scopus i Science Direct. Es seleccionen articles d'autors i/o entitats de rellevància científica, indexats en les bases de dades de WOS, que fan referència a la prevalença de l'obesitat i la síndrome metabòlica, als criteris diagnòstics, a la relació entre ambdues malalties i a la seva fisiopatologia inflamatòria comuna.

Per la recerca bibliogràfica pròpiament dita i l'obtenció d'estudis de resultats concrets i dades que donin resposta a les preguntes investigables i als objectius d'aquest treball, es realitza una recerca online en Pubmed de la literatura biomèdica entre en els mesos de novembre del 2018 i desembre del 2019. Es seleccionen articles de revisió sistemàtica i d'assajos clínics que estan relacionats d'una manera o una altra amb l'enunciat del treball. A tals efectes s'utilitzen uns criteris de selecció.

Criteris d'inclusió:

- Estudis que relacionen obesitat, SM i biomarcadors d'etiologia inflamatòria.
- Estudis que fan referència de manera explícita a la SM, d'acord a un o varis dels criteris diagnòstics consensuats.
- Estudis en població adulta.
- Estudis que relacionen l'índex inflamatori de la dieta amb aquestes dues malalties.
- Estudis sobre l'índex inflamatori de la dieta mediterrània.

Criteris d'exclusió:

- Estudis sobre la resta de mecanismes fisiològics de l'obesitat i la SM, no relacionats amb la inflamació i els seus biomarcadors.
- Estudis que fan referència a altres malalties cardiovasculars.
- Estudis en animals o població pediàtrica.
- Estudis sobre hàbits dietètics en aquestes malalties que no facin referència a la seva etiologia inflamatòria.
- Estudis que fan referència a tractaments no dietètics d'aquestes patologies com són l'activitat física i el tractament farmacològic.

El procediment concret de recerca es fa amb el cercador PUBMED que en la seva pantalla d'inici permet establir uns límits de recerca. Per aquest treball s'utilitzen els següents:

- *Articles Types:* *review*
clinical trials
- *Publication Dates:* *5 years*
- *Text Availability:* *No es fa acotació*
- *Species:* *humans*

Per la recerca s'utilitzen els descriptors simples següents: *metabolic syndrome, inflammatory markers, dietary inflammatory index, mediterranean diet, i obesity*. El terme booleà emprat és *AND* (no *OR* o *NOT*) perquè precisament es volen trobar resultats no exclusius o separats, sino aquells en els que es posin de manifest les relacions entre els descriptors utilitzats.

Per optimitzar la recerca, la revisió es fa en diferents blocs:

- *[Inflammation] AND [metabolic syndrome] AND [obesity]:* es troben 1789 resultats i es seleccionen 5.

- *[inflammatory markers] AND[metabolic syndrome]*: es troben 62 resultats dels que es seleccionen 6.
- *[dietary inflammatory index] AND[mediterranean diet]*: es troben 73 resultats i s'escullen 4.
- *[inflammatory markers] AND[dietary patterns]*: es troben 72 resultats i s'escullen 4.

4. Resultats

Per tal de tenir una exposició més clara i comprensible de la recerca bibliogràfica efectuada en aquest treball, els resultats es classifiquen en diferents apartats que fan referència als diferents objectius del TFM.

4. 1 Resultats sobre la fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i SM.

Els autors Srikanthan K. *et al*, van fer una revisió de la literatura l'agost del 2015 utilitzant PubMed, Science Direct i Google Scholar per buscar marcadors relacionats amb la SM. Els resultats de la recerca van ser que les concentracions de citocines proinflamatòries (IL-6, TNF- α), marcadors d'estatus prooxidant (OxLDL, àcid úric) i factors protrombòtics com el inhibidor de l'activador de plasminògen (PAI-1 per les seves sigles en anglès), van ser elevats en la SM. Addicionalment, les concentracions de leptina també es van trobar elevades en la SM, probablement a causa de la resistència a la leptina. En canvi, les concentracions de citoquines antiinflamatòries (IL-10, grelina, adiponectina) i factors antioxidants com la paraoxonasa 1 (PON-1 per les seves sigles en anglès) van disminuir en la SM. Conclouen que els biomarcadors esmentats es relacionen significativament amb la SM i poden proporcionar un mitjà mínimament invasiu per a la detecció precoç i el tractament específic d'aquest trastorn (18).

L'estudi DARIOS Inflamatori de Daniel Fernández-Bergés *et al*, realitzat entre els anys 2000 i 2009, va tenir com a objectiu caracteritzar en població mediterrània un perfil ampli de biomarcadors metabòlics, inflamatoris, hemodinàmics, hemostàtics i de dany miocàrdic en el risc metabòlic, definit per la transició de normopès a obesitat, SM i diabetis mellitus (DM). Va ser una anàlisi transversal de dades agrupades, procedents de set estudis poblacionals espanyols. Es va incloure a 2.851 participants, amb mitjana d'edat de $57,4 \pm 8,8$ anys; 1.269 eren homes; 464 subjectes tenien obesitat; 443, SM; 473, diabetis mellitus, i 1.471, normopès (subjectes sans). Es van identificar un grup reduït de marcadors (PCRas, apolipoproteïna A1, apolipoproteïna B100, adiponectina,

leptina i resistència a insulina) que s'associen de manera independent amb diferents fenotips de risc metabòlic com són l'obesitat, el SM i la DM. Totes les determinacions es van realitzar de manera centralitzada en un laboratori per minimitzar la variabilitat analítica. Aquest estudi té les limitacions pròpies dels estudis transversals, que determinen associacions i no causalitat. Els resultats van respatllar que tots els biomarcadors analitzats formen part d'algun dels mecanismes presents en les alteracions metabòliques, inflamatòries i de coagulació que s'activen en els diferents fenotips estudiats i estan relacionats amb inflamació de baix grau (19).

Abu-Farha M. *et al*, en l'estudi que van dur a terme entre juny de 2011 i agost de 2012, van investigar per primera vegada la relació entre els factors tradicionals de risc cardiovascular, la SM i el nivell circulat d'adipocines en l'ètnia àrab. Es va realitzar una enquesta transversal sobre 379 participants àrabs adults que vivien a Kuwait. Es van avaluar els nivells de circulació de leptina, proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (hsCRP per les seves sigles en anglès), PAI-1, visfatina, adiponectina, resistina i adiposina. Els resultats van mostrar una associació positiva entre hsCRP, leptina, PAI-1 i l'augment dels components de la SM i de la probabilitat de tenir SM. L'adiponectina, d'altra banda, va mostrar una correlació inversa amb els components de SM i es va associar amb la reducció de la SM. En general, les dades van destacar el significatiu valor clínic que tenen aquests marcadors en SM, especialment hsCRP, com a bon marcador de la inflamació de baix grau en àrabs(20).

L'estudi de Supriya R. *et al*, es va basar en la detecció d'insulina i 11 adipocines per examinar la interacció de l'obesitat central i els altres 4 factors de risc de SM amb les adipocines proinflamatòries i antiinflamatòries circulatòries, en adults xinesos de Hong Kong. Van seleccionar mostres de sang de 83 adults que van ser prèviament diagnosticats de SM. Van ser avaluades la insulina i adipocines com la visfatina, la quimera, l'inhibidor de l'activador del plasminògen-1 (PAI-1), la resistina, el CCL-2, la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8), la interleucina-10 (IL-10), el factor de necrosi tumoral- α (TNF- α), la leptina i l'adiponectina. La restricció de la mida de la mostra podria haver estat una limitació en aquest estudi. A més, la investigació es va limitar a una població asiàtica; per tant, els resultats no es poden generalitzar a poblacions no asiàtiques. L'efecte interactiu de l'obesitat central amb tots els altres quatre factors de risc de la SM, va augmentar les adipocines proinflamatòries (TNF- α , leptina) i va disminuir l'adipocina anti-inflamatòria (adiponectina). Els resultats indiquen que l'estat inflamatori de la SM pot ser més greu en presència d'obesitat central. Les adipocines, com a biomarcadors per a canvis fisiopatològics, poden ajudar a millorar la identificació precoç del pacient i predir la morbiditat i mortalitat associada a la SM (21).

Altres autors com Farah R. *et al*, van indicar en el seu estudi, una correlació significativa entre els criteris de la SM i la inflamació, basada en els nous marcadors volum mitjà de plaquetatge (MPV per les seves sigles en anglès) i l'amplada de distribució de glòbuls vermells (RDW per les seves sigles en anglès)). L'objectiu d'aquest estudi era investigar la relació entre la SM i aquests marcadors que haurien de ser indicadors simples i fiables d'inflamació. En aquest assaig controlat aleatoritzat es van incloure 200 pacients que van complir els criteris de SM i altres 100 subjectes de control. Els pacients es van classificar en 2 grups segons el nombre de criteris de SM: grup 1 (pacients amb 3 criteris de SM), grup 2 (pacients amb 5 criteris de SM). MPV i RDW es van calcular a partir del recompte de sang complet. Els pacients amb

SM tenien MPV i RDW significativament més elevats en comparació amb els que no tenien SM. A més, els pacients que van complir 5 criteris de la SM tenien més MPV i RDW que aquells que reunien només 3 criteris (22).

Taula 1. Resultats d'estudis sobre la fisiopatologia inflamatòria de l'obesitat i SM. (Font: elaboració pròpia)

Autors/ Tipus d'estudi	País o zona objecte d'estudi /Any de publicació de l'estudi	Objectiu de l'estudi	Data de realització de l'estudi/ Mostra	Resultats obtinguts
Srikanthan K et al. (18) Revisió Sistemàtica	Virgina(EEUU)/ 2016	Buscar marcadors relacionats amb la SM.	Agost 2015/ Revisió literatura PubMed, Science Direct i Google Scholar	Les citocines proinflamatòries (IL-6, TNF- α , OxLDL, àcid úric,PAI-1, leptina estaven elevades en la SM. Citoquines antiinflamatòries (IL-10, grelina, adiponectina) i factors antioxidants (PON- 1) estaven disminuïts.
Estudi DARIOS inflamatori, Daniel Fernández- Bergés (19) Anàlisi transversal de dades procedents de set estudis poblacionals	Espanya / 2104	Caracteritzar en població mediterrània un perfil de marcadors metabòlics , inflamatoris, hemo, hemostàtics i de dany miocardiàc en el continu del risc metabòlic definit per la transició de normopès, a obesitat, SM i DM	Entre els anys 2000 i 2009/ 21.038 individus reclutats. Del grup inicial es va seleccionar aleatòriament a 2.851 individus: 464 amb obesitat (sense SM ni diabetis mellitus); 443 amb SM, 473	Els biomarcadors PCRas, apolipoproteïna A1 , apolipoproteïna B100, adiponectina, leptina i resistència a insulina s'associen de manera independent a obesitat, SM i diabetis. Tots els

espanyols			amb diabetis mellitus i 1.471 pacients sans.	biomarcadors analitzats formen part d'algun dels mecanismes presents en les alteracions metabòliques, inflamatòries i de coagulació que s'activen (baix grau d'inflamació) en els diferents fenotips estudiats.
Abu-Farha M et al.(20) / Anàlisi transversal.	Kuwait /2014	Investigar la relació entre els factors tradicionals de risc cardiovascular, la SM i el nivell circulant d'adipocines en l'ètnia àrab.	Entre juny de 2011 i agost de 2012/ 379 participants àrabs adults que vivien a Kuwait	Associació positiva entre hsCRP, leptina, PAI-1 i un augment dels components de SM i de la probabilitat de tenir SM.
Supriya et al. (21) Assaig clínic	Hong Kong / 2018	Examinar la interacció de l'obesitat central i els altres 4 factors de risc de SM, en les adipocines proinflamatòries, antiinflamatòries i circulatòries	Mostres de sang de 83 adults xinesos de Hong Kong	L'efecte interactiu de l'obesitat central amb tots els altres quatre factors de risc de la SM, va augmentar les adipocines proinflamatòries (TNF- α , leptina) i va disminuir l'adipocina antiinflamatòria (adiponectina).
FarahR et al. (22)	Israel /2015	Investigar la relació entre la SM i els nous	200 pacients que van complir els criteris de	Els pacients amb SM tenien MPV i RDW

Assaig controlat aleatoritzat		marcadors inflamatoris com el volum mitjà de plaquetes (MPV) i l'amplada de distribució de glòbuls vermells (RDW), indicadors simples i fiables d'inflamació.	SM i altres 100 subjectes de control Els pacients amb SM es van classificar en 2 grups de 100: grup 1 (pacients amb 3 criteris de SM), grup 2 (pacients amb 5 criteris de SM).	significativament més elevats en comparació amb els que no tenien SM. Els pacients que van complir 5 criteris de la SM tenien més MPV i RDW que aquells que reunien només 3 criteris.
--------------------------------------	--	---	--	---

4. 2 Resultats sobre l'abordatge nutricional de l'obesitat i SM d'acord a la seva etiologia inflamatòria.

4.2.1. Resultats sobre la relació entre l'índex inflamatori de la dieta, l'obesitat i la SM.

S'exposen a continuació els resultats de diversos autors que posen en relleu la possibilitat de tenir una eina mesurable com és l'índex inflamatori de la dieta (DII per les seves sigles en anglès) per intervenir en l'obesitat i la SM.

Ruiz-Canela M *et al*, van pretendre determinar en el seu estudi l'associació entre el DII i l'IMC, la circumferència de la cintura i l'índex cintura-maluc. L'estudi es va realitzar entre octubre de 2003 i desembre de 2010 en 11 centres de reclutament a Espanya. Van realitzar un estudi transversal de 7236 participants reclutats en el procés de prevenció amb dieta mediterrània. Per calcular la ingesta d'energia, alimentació i nutrients es va utilitzar la informació d'un qüestionari de freqüència de consum alimentari (FFQ per les seves sigles en anglès) validat de 137 ítems. Es va utilitzar el DII per avaluar la capacitat del patró alimentari global per promoure la inflamació. Els valors més alts del DII representen un major potencial inflamatori de la dieta i van observar que el DII estava associat inversament a la ingesta d'aliments i nutrients sans, i adherència a la dieta mediterrània. Un DII proinflamatori es va associar directament amb índexs d'obesitat general i abdominal, independentment dels factors de risc establerts per a l'obesitat, incloent la ingesta total d'energia, edat, estat de tabaquisme, diabetis, hipertensió, activitat física, nivell educatiu i estat civil. Aquests resultats van ser consistents per a ambdós sexes excepte l'IMC en homes. Els resultats suggereixen que el DII pot tenir la capacitat d'ajudar a dilucidar el paper que juga la dieta en el desenvolupament de l'obesitat a través de processos inflamatoris (23).

Un altre estudi en aquesta línia va ser el fet per Alexis Sokol *et al*, que van estudiar el DII i mides antropomètriques com la ratio cintura/maluc, en la seva incidència sobre la SM. Van formular la hipòtesi que les puntuacions DII superiors (és a dir, més proinflamatòries) s'associen amb una major prevalença de SM en comparació amb puntuacions inferiors de DII (més antiinflamatòries). L'estudi es va realitzar entre el

setembre del 2010 i el març de 2011 en 3864 persones d'entre 45 i 64 anys. Pel que fa als resultats, els valors més grans de ratio cintura/maluc es van associar a puntuacions més altes de DII entre tots els subjectes. És interessant observar que aquesta ratio és una mesura d'adipositat intraabdominal; un factor fortament associat amb la inflamació. És possible que aquests individus no només augmentin els seus nivells sistèmics d'inflamació amb la dieta, sinó que també tinguin nivells de citocines proinflamatòries més elevats a causa de l'augment del teixit adipós abdominal. Per tant, els individus amb una ratio cintura maluc elevada que també mengen una dieta proinflamatòria poden posar-se en risc encara més gran d'una afecció crònica relacionada amb la inflamació, com la SM. Conclouen que els resultats associats del DII amb SM han estat inconsistents fins ara. A més, consideren que s'han d'examinar altres marcadors metabòlics per ajudar a proporcionar plausibilitat biològica a la relació entre el DII i les condicions metabòliques (24).

La subrecerca de l'estudi de Dieta i Salut dels adults urbans xinesos (CUADHS), que es va dur a terme a 8 ciutats de la Xina de març a juliol de 2016 pels autors Ren Z *et al*, tenia com a objectiu principal explorar l'associació entre DII, la proteïna C-reactiva (CRP) com a signe d'inflamació i la SM. Es va recollir informació sociodemogràfica i relacionada amb la salut mitjançant un qüestionari autoadministrat. Es van recollir dades antropomètriques i mostres de sang en dejú per identificar la SM. Les puntuacions DII es van computar basant-se en una recopilació dietètica de 24 hores. Els subjectes escollits tenien entre 18 i 75 anys d'edat i nadius d'una àrea urbana o havien viscut a zones urbanes durant almenys un any. Es van incloure 1739 subjectes. Aquest estudi va suggerir una estreta associació entre CRP i SM, mentre que l'associació entre DII i SM era limitada. El DII només es va associar específicament amb un nivell superior de CRP entre els participants amb SM. Aquest estudi només va incloure CRP com a marcador inflamatori, mentre altres marcadors inflamatoris com IL-6, TNF- α , adiponectina o leptina també estaven estretament associats amb SM. Conclouen que es necessiten estudis futurs amb un disseny prospectiu, més marcadors i analitzar més factors per comprendre l'associació entre el DII, la inflamació i la SM (25).

Abdurahman AA *et al*, van tenir com objectiu determinar entre obesos iranians, la prevalença d'obesos metabòlicament sans i obesos metabòlicament no saludables i la seva associació amb el DII. Es va realitzar un estudi transversal de juliol a octubre de 2017 entre 300 participants obesos al sud de Teheran. Les puntuacions DII es van calcular a partir de les propietats inflamatòries generals de 32 components dietètics utilitzant la ingesta dietètica avaluada per un qüestionari de freqüència alimentària. El fenotip d'obesos metabòlicament no saludables es va definir tenint tres o més d'aquestes anomalies metabòliques: glucosa alta en sang, triglicèrids alts, colesterol HDL baix, pressió arterial elevada o obesitat abdominal. L'associació es va determinar mitjançant l'anàlisi de regressió logística. Les puntuacions DII superiors es van associar positivament amb el fenotip d'obesos metabòlicament no saludables. Conclouen que una dieta més proinflamatòria és un factor potencial de risc metabòlic per al fenotip d'obesos no saludables(26).

Neufcourt L. *et al*, van fer un estudi prospectiu amb un seguiment a llarg termini en una gran cohort d'adults francesos, amb l'objectiu d'investigar si una dieta proinflamatòria estava associada amb un major risc de SM i els seus components. En aquest estudi es van incloure 3726 participants de la cohort Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX). L'estat de SM es va identificar a la línia de base i després de 13 anys de seguiment amb medicació autoinformada, dades d'investigacions clíniques i mesures biològiques. El DII es va computar utilitzant registres repetits de 24 h. Es van realitzar anàlisis de regressió logística i lineal per avaluar l'associació prospectiva de la DII amb la incidència de SM i amb els trets que contribueixen a la definició de SM (pressió arterial, glucèmia, triglicèrids, HDL-colesterol, circumferència de la cintura). Una dieta amb propietats proinflamatòries, expressada per puntuacions DII superiors, es va associar significativament amb un major risc de desenvolupar la SM. A més, les puntuacions més altes de DII es van associar amb una major pressió arterial sistòlica i diastòlica i amb menor colesterol HDL. Es dedueix que la promoció d'una dieta saludable amb propietats antiinflamatòries pot contribuir a prevenir trastorns cardio-metabòlics (27).

En l'estudi ATTICA de Georgousopoulou EN *et al*, l'objectiu va ser avaluar l'associació entre el potencial inflamatori de la dieta i la incidència de la malaltia cardiovascular durant 10 anys, i si aquesta és modificada per la presència o l'absència basal de la SM. Durant el període 2001-2002, 3042 adults sans (1514 homes i 1528 dones) que vivien a Atenes van ser reclutats voluntàriament a l'estudi ATTICA. En 2011-2012, el seguiment a 10 anys es va realitzar en 2583 participants (el 15% dels participants es van perdre per al seguiment). Els resultats van verificar l'efecte protector d'una dieta antiinflamatòria en la incidència de malaltia cardiovascular a 10 anys entre els participants sense SM. En canvi, la presència de SM ja en el punt de partida, semblava impedir aquest efecte protector de la dieta antiinflamatòria, que subratlla la importància independent del risc de la SM sobre malalties cardiovasculars(28).

Taula 2. Resultats d'estudis sobre la relació entre DII , l'obesitat i la SM. (Font: elaboració pròpia)

Autors/ Tipus d'estudi	País o zona d'estudi/ Any de publicació	Objectiu de l'estudi	Data de realització de l'estudi/ Mostra	Resultats obtinguts
Ruiz Canela M. et al (23) Anàlisi transversal. Forma part de	Espanya/ 2015	Analitzar l'associació entre el DII i els índexs d'obesitat general i abdominal, en l'estudi de	Entre octubre de 2003 i desembre de 2010 / 7236 participants reclutats en el	Un DII elevat (proinflamatori) es va associar directament amb els índexs d'obesitat general i abdominal. D'altra banda el DII estava associat

l'estudi PREDIMED.		prevenció amb dieta mediterrània. Examinar les relacions entre el consum d'aliments i el DII	procés de prevenció amb dieta mediterrània	inversament a la ingesta d'aliments i nutrients sans, i adherència a la dieta mediterrània.
Alexis Sokol et al (24) Assaig clínic transversal/ Estudi PONS	Polonès-norueg/ 2016	Relacionar les puntuacions del DII amb la ratio cintura/maluc i la prevalença de la SM.	Entre setembre de 2010 i març de 2011/ 3,862. entre 45 i 64 anys	Els valors més grans de la ratio cintura/maluc i major prevalença de SM, es van associar a puntuacions més altes de DII entre tots els subjectes.
Ren Z. et al. (25) Estudi transversal	Xina/ 2018	Explorar l'associació DII, la proteïna C-reactiva (CRP) com a signe d'inflamació, i la SM	De març a juliol de 2016/ 1739 subjectes de 8 ciutats de la Xina.	Estreta associació entre CRP i SM, mentre que l'associació entre DII i SM era limitada
Abdurahman AA. et al. (26) Estudi transversal.	Irán/ 2018	Determinar entre obesos iranians, la prevalença d'obesos metabòlicament sans i obesos metabòlicament no saludables, i la seva associació amb l'índex inflamatori dietètic (DII).	De juliol a octubre de 2017/ 300 participants obesos al sud de Teheran.	Les puntuacions DII superiors es van associar positivament amb el fenotip d'obesos metabòlicament no saludables.
Neufcourt L. et al. (27) (SU.VI.MAX)	França/ 2016	Investigar si una dieta proinflamatòria estava	Al llarg de 13 anys. 3726	Una dieta amb propietats proinflamatòries, expressada per

Estudi prospectiu de cohorts		associada amb un major risc de SM	participants de la cohort Supplémentatio n en Vitamines et Minéraux AntioXydants (SU.VI.MAX).	puntuacions DII superiors, es va associar significativament amb un major risc de desenvolupar la SM
Georgousopoulou EN et al. (28) Estudi prospectiu Estudi ATTICA	Atenes/ 2016.	Avaluar l'associació entre el potencial inflamatori de la dieta i la incidència de la malaltia cardiovascular durant 10 anys, i si aquesta és modificada per la presència o l'absència basal de la SM	2002-2012/ 3042 adults sans (1514 homes i 1528 dones)	Van verificar l'efecte protector d'una dieta antiinflamatòria cap a la incidència de malaltia cardiovascular a 10 anys entre els participants sense SM. En canvi, la presència de SM ja en el punt de partida semblava impedir aquest efecte protector de la dieta antiinflamatòria

4.2.2. Resultats sobre intervencions nutricionals per combatre la SM d'acord a la seva etiologia inflamatòria.

Tot i l'eficàcia de les dietes de baix contingut en hidrats de carboni en la gestió de la SM, segueix sent desconegut si aquests efectes favorables estan mediat per canvis en la inflamació i la disfunció endotelial. L'estudi de Rajaie S. *et al*, tractava d'avaluar els efectes de la substitució moderada de greixos saludables per carbohidrats, en els nivells sèrics d'adipocitocines, índexs inflamatoris i biomarcadors de la funció endotelial entre les dones amb SM. En un assaig clínic transversal aleatori, 30 dones amb sobrepès o obesitat amb SM es van assignar aleatòriament a dos grups durant 6 setmanes; un grup per a seguir una dieta dietètica alta en carbohidrats (60-65% de carbohidrats, 20-25% de greixos) i un altre grup per a una dieta de carbohidrats moderadament restringida (43-47% de carbohidrats, 36-40% de greixos). Després d'un període de 2 setmanes, els individus es van canviar a la dieta alternativa durant 6 setmanes addicionals. En un estat de dejuni, els marcadors d'inflamació proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat (hs-CPR), interleucina-6 d'alta sensibilitat (hs-IL-6), factor de necrosi tumoral d'alta sensibilitat alfa (hs-TNF- α), sèrum amiloide A (SAA), la funció endotelial E-selectina, la molècula d'adhesió intercel·lular sèrica 1 (sICAM-1), la molècula d'adhesió cel·lular vascular sèrica 1 (sVCAM-1)] i les adipocitocines (leptina i adiponectina) es van mesurar en els dos grups d'estudi, al començament i després de 6 setmanes. Els resultats van ser que el consum d'una dieta alta en carbohidrats es va

associar a nivells elevats de SAA i disminució dels nivells d'adiponectina, mentre que el consum d'una dieta de carbohidrats moderadament restringida no va produir efectes tan desfavorables. Les concentracions sèriques de leptina van ser reduïdes per la dieta alta en carbohidrats mentre que no es van veure afectades per la dieta moderadament restringida de carbohidrats. Les concentracions en sèrum de hs-CRP, hs-TNF- α i IL-6 no van ser influenciades per cap dieta. No es van trobar diferències significatives entre les dues dietes en les concentracions de sICAM-1 i sVCAM-1. L'adherència a ambdues dietes va produir una disminució en els nivells sèrics de E-selectina. Aquests resultats subscriuen que la substitució parcial dels carbohidrats alimentaris per greixos insaturats evita l'augment dels nivells de marcadors de la inflamació sistèmica entre les dones amb SM(29).

Steckhan N *et al*, van avaluar els efectes dels diferents enfocaments dietètics sobre marcadors d'inflamació en pacients amb SM i van analitzar efectes sobre la pèrdua de pes i la insulina en dejú. el setembre de 2014 van fer recerca a Medline / PubMed, Scopus i la Cochrane Library d'assaigs controlats aleatoris sobre diferents enfocaments dietètics en participants amb SM. Es van incloure 13 assaigs controlats aleatoris amb un total de 2017 pacients. Les dietes baixes en greix disminuïen la proteïna C-reactiva en comparació amb les dietes de control. Dietes amb baix contingut en carbohidrats i intervencions multimodals van induir una pèrdua significativa de pes. Les dietes baixes en carbohidrats van poder disminuir la insulina. Extreuen com a conclusions que els enfocaments dietètics han de tractar de reduir els macronutrients i enriquir els components alimentaris funcionals, com ara vitamines, flavonoids i àcids grassos insaturats. Les persones amb SM es beneficiaran més, combinant la pèrdua de pes i els nutrients antiinflamatoris(30).

L'estudi de Bekkouche L *et al*, va tenir com a objectiu explorar en pacients algerians els efectes de l'adopció de la dieta mediterrània sobre la resistència a la insulina, l'estat oxidatiu i l'estat inflamatori, en pacients amb SM. Es van reclutar aleatòriament 84 pacients amb SM als centres mèdics d'Orà, Algèria. Es van seleccionar 18 participants sans com a grup de control. Entre aquests 84 pacients, només 36 pacients van completar els consells nutricionals durant 3 mesos. Es va instruir als pacients a seguir una dieta d'estil mediterrani i rebre altres indicacions d'activitat nutricional i física. Es van realitzar mesures antropomètriques i es va utilitzar un qüestionari per avaluar la ingesta dietètica. Les mostres de sang es van extreure de tots els subjectes a la línia de base i després de 3 mesos d'intervenció nutricional. A la línia de base, els pacients amb SM eren obesos i havien alterat els paràmetres antropomètrics, la pressió arterial sistòlica i diastòlica, els lípids plasmàtics, la glucosa, la resistència a la insulina (HOMA-IR per les seves sigles en anglès), l'HbA1c, la urea, la creatinina, l'àcid úric, i tots ells eren més elevats i l'albumina que era baixa en comparació amb els subjectes sans. També es va observar una disminució en els enzims antioxidants de plasma, eritròcits i plaquetes, i un augment de l'oxidació lipídica i proteica, CRP plasmàtica i fibrinogen en pacients amb SM. A més, tenien un patró dietètic desequilibrat en comparació amb les recomanacions mediterrànies. Els pacients que van seguir la dieta mediterrània van reduir significativament el pes, l'IMC, la circumferència de la cintura, la relació de la cintura/maluc i van tenir una disminució de la pressió arterial sistòlica i diastòlica, de la glucosa plasmàtica, de la resistència a la insulina, colesterol, triacilglicerols, CRP, urea, d'aclariment de creatinina, d'oxidació de lípids i proteïnes, i un augment d'enzims antioxidants en plasma, eritròcits i

plaquetes. En conclusió, una intervenció d'estil de vida basada principalment en consells nutricionals millora les anomalies metabòliques, oxidants i inflamatòries de la SM, prenent especial relleu la dieta mediterrània (31).

Azadbakht L *et al*, van fer un estudi transversal en 1036 infermeres de més de 30 anys d'hospitals d'Isfahan, per examinar la relació entre la densitat energètica alimentària (DED) i el risc de SM, els seus components i marcadors inflamatoris. Les ingesta dietètiques es van avaluar utilitzant una FFQ semiquantitativa basada en un plat validat. DED es va calcular dividint la ingesta d'energia (kcal / d) pel pes total dels aliments només (g / d). Després de controlar possibles confusors, les persones DED superior tenien un 78% més de possibilitats de SM, eren més propenses a ser abdominalment obeses, tenien hipertriacilglicerolèmia i nivells baixos de colesterol HDL en comparació dels DED més baix. La concentració mitjana de la proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat de plasma (hs-CRP) va ser creixent entre DED creixents. També es van observar concentracions creixents entre per a TNF- α . Van concloure que el consum d'aliments d'alta energia estava associat amb l'augment de possibilitats de SM, la majoria de les seves característiques i marcadors inflamatoris, incloent hs-CRP, TNF- α i IL-6, però calen estudis longitudinals per explorar la relació entre SM, DED i mecanismes inflamatoris (32).

L'objectiu de l'estudi de Sureda A.*et al*, era avaluar marcadors inflamatoris entre adults i adolescents en relació amb l'adhesió a la dieta mediterrània. Una mostra aleatòria (219 homes i 379 dones) de la població de les Illes Balears (12-65 anys) es va mesurar antropomètricament i va proporcionar una mostra de sang per determinar biomarcadors d'inflamació. Es van avaluar els hàbits dietètics i es va calcular l'adherència al patró dietètic mediterrani. Les limitacions son que el disseny transversal de l'estudi proporcionava una capacitat limitada per dilucidar la relació causal entre marcadors inflamatoris i patró de dieta mediterrània, també que les mides de les mostres no són grans i el fet de que la informació de les dietes era per part dels pacients. La prevalença de la SM va augmentar amb l'edat en ambdós sexes. En els homes, la major adherència a la dieta mediterrània es va associar amb nivells més alts d'adiponectina i nivells més baixos de leptina, factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α), inhibidor activador del plasminogen 1 (PAI-1) i proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (hs-CRP) en adults, però no en subjectes joves. En les dones, una major adherència es va associar amb nivells inferiors de leptina en el grup jove, PAI-1 en adults i hs-CRP en ambdós grups. Amb l'augment de l'edat en ambdós sexes, la SM augmenta, però l'adherència a la dieta mediterrània disminueix. La baixa adherència al patró dietètic mediterrani està directament associat amb un pitjor perfil de marcadors inflamatoris (33).

Els autors Phillips CM, Harrington JM i Perry IJ. van considerar que existien dades limitades sobre l'associació entre qualitat dietètica i biomarcadors de salut cardiometabòlica. Per tant, l'objectiu era examinar les associacions potencials entre la qualitat dietètica, mitjançant l'avaluació de la qualitat dietètica de la dieta hipertensiva, l'adipositat i els biomarcadors de l'homeòstasi de la glucosa, el metabolisme de la lipoproteïna i la inflamació, en una mostra transversal de 1493 persones. Les mesures antropomètriques incloïen l'IMC, la circumferència de la cintura i la cintura (WC). Es van determinar els reactius sèrics de fase aguda, les adipocitocines, i les citocines proinflamatòries. La qualitat dietètica més alta es va associar amb menor IMC, factor

de necrosi tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), i inhibidor activador plasminògen-1 (PAI-1) i una menor resistència a la insulina Els individus amb més seguiment de la dieta DASH tenien una probabilitat de obesitat central i SM, un 54% i 48% més baixa que els de seguiment DASH més baix. Van suggerir que una dieta de major qualitat s'associa amb mesures d'adipositat millorades i un perfil cardiometabòlic proinflamatori, protrombòtic i proaterogènic menys insulínic que pot afectar l'obesitat central i el risc de SM. Van considerar que aquestes troballes, que poden ser de significació clínica i de salut pública en termes d'enfocaments dietètics per promoure la salut cardiometabòlica, justifiquen un examen més profund (34).

Taula 3. Resultats d'estudis sobre intervencions nutricionals per combatre la SM d'acord a la seva etiologia inflamatòria posant en relleu la dieta mediterrània com a patró d'elecció. (Font: Elaboració pròpia)

Autors/ Tipus d'estudi	País o zona d'estudi/ Any de publicació.	Objectiu de l'estudi	Data de realització de l'estudi/ Mostra	Resultats obtinguts
Rajaie S et al (29) Assaig clínic aleatoritzat transversal	Irán/2013	Avaluar els efectes de la substitució moderada de greixos saludables per carbohidrats, en els nivells sèrics d'adipocitocines, índexs inflamatoris i biomarcadors de la funció endotelial entre les dones amb la SM	No especificat/ 30 dones amb sobrepès o obesitat.	El consum d'una dieta alta en carbohidrats es va associar a nivells elevats de SAA i disminució dels nivells d'adiponectina, mentre que el consum d'una dieta de carbohidrats moderadament restringida no va produir efectes tan desfavorables. Les concentracions sèriques de leptina van ser reduïdes per la dieta alta en carbohidrats, mentre que no es van veure afectades per la dieta moderada. hs-CRP, hs-TNF- α i IL-6 no van ser influenciades per cap dieta. En les concentracions de sICAM-1 i sVCAM-1.no es van trobar diferències significatives. En ambdues dietes una disminució en els nivells

				sèrics de E-selectina.
Steckhan N et al. (30) Revisió sistemàtica i metanàlisi	Pais no especificat/ 2015	Avaluar els efectes dels diferents enfocaments dietètics sobre marcadors d'inflamació en pacients amb SM. Analitzar efectes sobre la pèrdua de pes i la insulina en dejú	Setembre 2014/ 13 assaigs controlats aleatoris amb un total de 2017 pacients.	Les dietes baixes en greix redueixen la proteïna C reactiva, tot i que sembla que depèn de la pèrdua de pes. Les dietes baixes en hidrats de carboni es poden considerar com una intervenció addicional per aconseguir el control del pes. Reduir àcids grassos saturats i enriquir amb vitamines, flavonoids i àcids grassos insaturats sembla ser la millor estratègia contra la SM.
Bekkouche Lef al. (31) Assaig clínic aleatoritzat	Algèria/ 2104	Explorar els efectes de l'adopció de la dieta mediterrània sobre la resistència a la insulina, l'estat oxidatiu i inflamatori en pacients amb síndrome metabòlic	84 pacients.	Els pacients que van seguir la dieta mediterrània van reduir significativament el pes, l'IMC, la circumferència de la cintura, la relació de la cintura/maluc i van tenir una disminució de la pressió arterial sistòlica i diastòlica, de la glucosa plasmàtica, de la resistència a la insulina, colesterol, triacilglicerols, CRP, urea, d'aclariment de creatinina, d'oxidació de lípids i proteïnes, i un augment d'enzims antioxidants en plasma, eritròcits i plaquetes.
Azadbakht L et al. (32)	Isfahan/ 2017	Examinar la relació entre la densitat	1036 infermeres	Les persones amb DED superior tenien un 78%

Anàlisi transversal		energètica alimentària (DED) i el risc de SM, els seus components i marcadors inflamatoris.		més de possibilitats de SM, eren més propenses a ser abdominalment obeses, tenien hipertriacilglicerolèmia i nivells baixos de colesterol HDL en comparació dels DED més baix. La concentració mitjana de la proteïna C-reactiva d'alta sensibilitat de plasma (hs-CRP) i TFN- va ser creixent entre DED creixents
Sureda A et al (33) Assaig transversal aleatori	Illes Balears/ 2018	Avaluar marcadors inflamatoris entre adults i adolescents en relació amb l'adhesió a la dieta mediterrània	219 homes i 379 dones Maig- Setembre i Novembre- Març	En els homes, la major adherència a la dieta mediterrània es va associar amb nivells més alts d'adiponectina i nivells més baixos de leptina, factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α), inhibidor activador del plasminogen 1 (PAI-1) i proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (hs-CRP) en adults, però no en subjectes joves. En les dones, una major adherència es va associar amb nivells inferiors de leptina en el grup jove, PAI-1 en adults i hs-CRP en ambdós grups. Amb l'augment de l'edat en ambdós sexes, la SM augmenta però disminueix l'adherència a la dieta mediterrània.
Phillips CM, Harrington JM i Perry IJ. (34)	2018	Examinar les associacions potencials entre la qualitat dietètica, avaluades	1493 homes i dones	Els individus amb més seguiment de la dieta DASH tenien una probabilitat de obesitat

Estudi transversal		mitjançant l'avaluació de la qualitat dietètica de la dieta hipertensiva (HD), l'adipositat i els biomarcadors de l'homeòstasi de la glucosa, el metabolisme de la lipoproteïna i la inflamació		central i SM, un 54% i 48% més baixa que els de seguiment DASH més baix.
Estudi transversal	Choi JH et al (35) Corea/ 2015.	Identificar les associacions entre els patrons dietètics i el risc de SM entre les dones coreanes	5931 dones participants van ser reclutades a partir d'un examen de detecció de salut entre setembre de 2007 i desembre de 2014	El patró dietètic "prudent" que consistia en una alta ingesta de fruites i verdures així com fruits secs, lactis i un baix consum de cereals; aquest patró es va associar negativament amb el risc de SM entre les dones coreanes

La revisió que van fer Angelika Smidowicz i Julita Regula és molt interessant perquè és una extensa recopilació de resultats d'estudis que comparaven els efectes que tenen diferents patrons dietètics en les concentracions dels marcadors antiinflamatoris més evidenciats a dia d'avui, CRP i IL-6. Dels resultats comparatius (Taula 4) s'extreu que la dieta mediterrània semblava ser el patró dietètic més eficaç per inhibir la inflamació. El patró dietètic per aturar la hipertensió (DASH per les seves sigles en anglès) i el patró vegetarià també van demostrar ser beneficiosos. Les dades sobre dietes baixes en greixos i baixes en carbohidrats no van ser concloents. Tot i així, van considerar que es necessiten estudis integrals, tenint en compte l'efecte acumulatiu de factors dietètics i altres factors sobre el procés inflamatori (36).

Taula 4 . Resultats dels estudis sobre els efectes que tenen diferents patrons dietètics (vegetarià, mediterrani, baix en greixos envers baix en carbohidrats, i DASH) en les concentracions dels marcadors antiinflamatoris més evidenciats, CRP i IL-6 (Font: Angelika Smidowicz i Julita Regula. Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations)

Patró dietètic	Estudi	Disseny de l'estudi	Resultats
Vegetarià	Krakovicova Kudlackova and Blazicek	Es van avaluar persones de 19-79 anys que seguien dieta vegetariana o mixta.	hsCRP més baixa en les persones vegetarianes que en la que seguien
	Nettleton <i>et al.</i>	En una població multiètnica de 5089 homes i dones no diabètics d'entre 45 i 84 anys en la que es van avaluar els patrons dietètics utilitzant el qüestionari de freqüència alimentària (FFQ)	Grans sencers, fruites, nous i verdures estan inversament relacionats amb els nivells de CRP i IL6.
	Nanri <i>et al.</i>	En 7084 japonesos entre 50 i 74 es van avaluar els patrons dietètics anys utilitzant el FFQ.	Una dieta alta en verdures, fruites, peix i productes de soja estan inversament relacionats amb els nivells de CRP.
	Anderson <i>et al.</i>	En 1751 persones grans es van avaluar els patrons dietètics utilitzant un FFQ modificat	Patrons d'aliments sans s'ón associats amb més baixes concentracions de IL6 que sucres, pastissos i productes làctics. No hi ha diferència pel que fa al nivell CRP.
	Julia <i>et al.</i>	En 2031 persones en un seguiment de 12'5 anys es van avaluar els patrons dietètics.	Una alta ingesta de verdures i olis vegetals està inversament relacionada amb el risc d'una elevada CRP.
	Lee <i>et al.</i>	En 7574 coreans de mitjana edat es van avaluar els patrons dietètics.	El model vegetarià s'associa inversament amb nivells de CRP.
	Koo <i>et al.</i>	En 956 dones de 25 anys es van avaluar els patrons dietètics amb un recordatori de 24 hores.	El consum de fruites i verdures associat inversament a nivells de CRP.
	Sutcliffe <i>et al.</i>	En 604 persones entre 19 i 90 anys es van fer intervencions amb dieta vegana durant 3 setmanes.	Disminució dels nivells de CRP.
	Défago <i>et al.</i>	Revisió Sistemàtica d'associacions entre patrons dietètics i biomarcadors endotelials. 8 estudis inclosos.	Efecte beneficiós en els nivells de CRP amb un patró ric en fruites i verdures.
	Sun <i>et al.</i>	Revisió i meta-anàlisi de 18	No es van veure efectes

	<p>Kubota <i>et al.</i></p> <p>King <i>et al.</i></p> <p>Ajani <i>et al.</i></p> <p>Ma <i>et al.</i></p>	<p>assajos controlats aleatoritzats sobre l'efecte de la suplementació amb vitamines i minerals en els nivells de CRP i IL-6.</p> <p>778 homes i 1404 dones entre 40 i 69 anys es van avaluar en un estudi transversal.</p> <p>35 participants d'entre 18 i 49 anys es van avaluar en un assaig aleatoritzat creuat de 2 dietes: dieta DASH alta en fibra i dieta alta en fibra.</p> <p>3920 participants de més de 20 anys i la ingesta dietètica es van avaluar mitjançant entrevistes.</p> <p>En 1958 dones entre 50 i 79 anys, es va avaluar la ingesta dietètica obtinguda per un FFQ.</p>	<p>amb la suplementació amb vitamines i minerals en els nivells de CRP i IL-6 en comparació amb el grup control.</p> <p>La vitamina C en sèrum està inversament relacionada amb els nivells de hs CRP.</p> <p>Disminució dels nivells de CRP amb les dues dietes.</p> <p>La ingesta de fibra estava inversament relacionada amb els nivells de CRP.</p> <p>La ingesta de fibra estava inversament relacionada amb els nivells de IL-6 i no es va veure canvis en els nivells de CRP.</p>
Dieta Mediterrània (DM)	<p>Chrysohoou <i>et al.</i></p> <p>Estruch <i>et al.</i></p> <p>Salas-Salvadó</p> <p>Abluwallia <i>et al.</i></p> <p>Hermisdorff <i>et al.</i></p>	<p>Es van avaluar l'adherència a la dieta mediterrània de 1514 homes d'entre 18 i 87 anys i 1528 dones d'entre 18 i 89 anys.</p> <p>En 772 pacients amb risc de malaltia cardiovascular es va fer durant tres mesos tres intervencions: una amb DM i 1 litre d'oli d'oliva a la setmana i l'altra amb DM i 30g de fruits secs al dia i l'altra amb dieta LF</p> <p>En 330 homes i 433 dones d'entre 55 i 80 anys amb alt risc cardiovascular es va analitzar l'alimentació</p> <p>Revisió de 479 estudis que relacionaven els patrons dietètics, inclosa la dieta mediterrània, amb biomarcadors inflamatoris.</p> <p>41 pacients obesos de 37±7 anys sotmesos a una intervenció d'una dieta mediterrània estricta calòricament.</p>	<p>Nivells baixos de CRP i IL-6 en una adherència alta a la dieta mediterrània.</p> <p>La DM amb l'oli d'oliva va donar nivells més baixos de hsCRP que la DM amb fruits secs i la dieta LF.</p> <p>Una dieta rica en fruita i cereals estava correlacionada amb nivells baixos de IL-6.</p> <p>La dieta mediterrània tenia un efecte protector en els nivells de IL-6 i CRP.</p> <p>L'adherència a una dieta mediterrània baixa en calories estava relacionada amb nivells inferiors de CRP i IL-6.</p>

	<p><i>Esposito et al.</i></p> <p><i>Esposito et al.</i></p> <p>Schwingshackl and Hoffmann</p> <p><i>Ambring et al.</i></p>	<p>120 dones obeses premenopàusiques d'entre 20 i 46 anys que van seguir una dieta mediterrània baixa en calories o bé una dieta control de recomanacions generals.</p> <p>Assaig aleatoritzat de doble cec en 180 pacients amb síndrome metabòlica amb dieta mediterrània.</p> <p>Revisió sistemàtica i meta-anàlisi de 17 estudis aleatoris d'intervenció en pacients d'entre 25 i 77 anys durant un període mínim de 12 setmanes.</p> <p>22 individus d'entre 36 i 51 anys dividits en dos grups: dieta mediterrània i dieta sueca estàndar durant 4 setmanes cada grup en un estudi creuat.</p>	<p>Nivells més baixos de CRP i IL-6 en les que van seguir dieta mediterrània respecte a les de la dieta control.</p> <p>Alta disminució dels nivells de hsCRP al cap de 2 anys amb el seguiment de la dieta mediterrània respecte al grup control.</p> <p>Nivells més baixos de CRP i IL-6 en el grup de dieta mediterrània comparat amb els controls.</p> <p>No s'observa reducció en els nivells de CRP i IL-6.</p>
<p>Patró baix en greixos enfront patró baix en hidrats de carboni (LF vs LC per les seves sigles en anglès.)</p>	<p>Sharman and Volek</p> <p><i>Dansinger et al.</i></p> <p><i>O'Brien et al.</i></p> <p><i>Seshardi et al.</i></p> <p><i>Rankin et al.</i></p>	<p>15 homes amb excès de pes de $33'2 \pm 11'3$ anys que van consumir dos tipus de dieta (VLC i LC) en un assaig creuat.</p> <p>160 persones d'entre 22 i 72 anys als que es van assignar aleatòriament 4 tipus de dietes de pèrdua de pes: dieta Atkins, Zone, Weight Watchers i dieta Omisch LC durant 2 mesos.</p> <p>Assaig clínic aleatoritzat en 41 dones obeses de $43'7 \pm 7'3$ anys en les que es comparava les dietes LC front LF durant 3 mesos.</p> <p>Estudi aleatoritzat durant 6 mesos de 78 pacients de 54 anys amb obesitat que comparava una dieta convencional amb una dieta LC.</p> <p>Es van assignar en 29 dones amb sobrepès, dietes isocalòriques LC-HF (baixa en carbohidrats i alta en greixos) i HC-LF (alta en carbohidrats i baixa en greixos) durant 4</p>	<p>Tant en una com en l'altra van baixar els nivells de hsCRP i IL-6.</p> <p>No es van observar diferències significatives entre elles pel que fa a la disminució dels nivells de CRP.</p> <p>Disminució dels registres de CRP des del principi independentment dels macronutrients dietètics.</p> <p>En els pacients que tenien uns nivells alts de CRP al principi, aquests disminuïent amb la dieta LC.</p> <p>Nivells elevats de CRP en el grup LC i baixos en HC.</p>

	<p>Stoernell <i>et al.</i></p> <p>Keogh <i>et al.</i></p> <p>Davis <i>et al.</i></p>	<p>setmanes.</p> <p>Es van assignar en un estudi aleatoritzat de 28 pacients amb hipertrigliceridèmia, intervencions amb dietes LC o LF.</p> <p>99 pacients de 50±8'3 anys amb obesitat abdominal assignats aleatòriament durant 8 setmanes a dietes LC, dieta alta en greixos saturats front HC i dieta isocalòrica baixa en greixos.</p> <p>Efectes postpandrials i al cap de 6 mesos, de dietes LC i LF en la inflamació en pacients de més de 18 anys amb diabetes mellitus tipus 2.</p>	<p>No es van observar diferències entre grups després de les intervencions.</p> <p>Més alta disminució del nivells de CRP en el grup de la dieta alta en carbohidrats que la de baixa en carbohidrats.</p> <p>Lleuger augment de IL-6 després de dues setmanes en la dieta LC. Després de 6 mesos disminueix el nivell en dejú de CRP en el grup amb dieta LF i no hi ha diferències entre els dos grups en les concentracions en dejú de IL-6.</p>
Dieta DASH	<p>Asemi <i>et al.</i></p> <p>Azadbakht <i>et al.</i></p> <p>Esmailzadeh <i>et al</i></p> <p>Forgarty <i>et al</i></p> <p>Forrester <i>et al</i></p> <p>Asemi and esmailzahed</p>	<p>S' assignen 32 dones d'entre 18 i 40 anys amb diabetes gestacional a la dieta DASH o a la dieta control.</p> <p>Intervenció en 31 pacients amb diabetes mellitus tipus 2 durant 2 setmanes de dieta DASH o dieta control.</p> <p>486 dones d'entre 40 i 60 anys de les que s' obté la seva alimentació amb un FFQ.</p> <p>En 2633 individus d' entre 18 i 70 anys es van mesurar els nivells d'excreció urinària de sodi i es van recollir mostres de sang per mesurar la CRP.</p> <p>171 participants d'entre 18 i 65 anys amb una dieta baixa en sodi durant 6 setmanes.</p> <p>48 dones amb sobrepès u obesitat i el síndrome d'ovari poliquístic es van assignar de manera aleatòria durant 8 setmanes a una dieta DASH i dieta control.</p>	<p>No es troben efectes en els nivells de hsCRP.</p> <p>Nivells més baixos de hsCRP amb la dieta DASH que amb la dieta control.</p> <p>Una elevada ingesta de fruites i verdures era inversament proporcional als nivells de CRP.</p> <p>Nivells alts de sodi estaven correlacionats amb concentracions elevades de CRP.</p> <p>No hi va haver un efecte en la CRP amb la dieta baixa en sodi.</p> <p>La dieta DASH es va correlacionar amb nivells més baixos de CRP que el grup control.</p>

5. Discussió

Hi ha prou evidència per relacionar diferents biomarcadors d'activitat inflamatòria amb la incidència i el desenvolupament de la SM i l'obesitat. Estudis com el de Srikanthan K *et al*, l'estudi DARIOS Inflammatori de Daniel Fernández-Bergés *et al*, i l'estudi de Abu-Farha M *et al*, correlacionen nivells més elevats de diferents citocines pro inflamatòries, de leptina, i factors protrombòtics en els subjectes amb SM. En canvi les concentracions de citocines antiinflamatòries, i els factors antioxidants estan disminuïts. En concret, l'estudi DARIOS pel seu caràcter poblacional, el llarg període de temps estudiat, i la gran grandària de la mostra, va oferir una important visió del perfil de biomarcadors i la seva relació amb l'obesitat i les seves conseqüències. Ademés es van avaluar les condicions i els procediments d'obtenció i maneig de la mostra en els diferents centres, per tal d'assegurar una adequada comparació, i va relacionar un grup de marcadors que s'associen de manera independent amb diferents fenotips de risc metabòlic com són l'obesitat, el SM i la DM. A més a més resultats com els de l'estudi de Supriya R *et al*, indiquen que l'estat inflamatori de la SM pot ser més greu en presència d'obesitat central.

Els biomarcadors més analitzats en tots els estudis van ser els marcadors proinflamatoris hsCRP, IL-6, TNF- α , la leptina, i el PAI-1 que van mostrar una associació positiva amb l'augment dels components de la SM i de la probabilitat de tenir SM, alhora que també eren superiors en persones obesas. D'altra banda l'adiponectina, com a principal marcador antiinflamatori estudiat, va mostrar una correlació inversa amb els components de SM i es va associar amb la reducció de la SM i amb fenotips sans. Tot i això, l'estudi com el de Farah R *et al*, basat en nous marcadors que també indiquen una correlació significativa entre els criteris de la SM i la inflamació, posen de manifest que és un camp de recerca obert que cal continuar explorant.

Els diferents estudis presenten unes limitacions a tenir en compte. La limitació més comú en tots ells, és que són estudis transversals que determinen associacions i no causalitat. Altres debilitats són el número reduït de participants en algun dels estudis, i en d'altres, el fet que de que siguin en ètnies concretes, no els fa extrapolables a la població general. Tot i que aquest TFM s'ha focalitzat en els marcadors més comuns el fet de que en els diferents estudis no tots els biomarcadors analitzats siguin els mateixos dificulta la comparació de resultats. També hi pot haver un factor de variabilitat atribuïda als procediments analítics aplicats en cada estudi. En general, les dades van destacar el significatiu valor clínic que tenen aquests marcadors en la SM i

també el fet de que els seus nivells són diferents en presència d'obesitat. Els autors coincideixen en que els biomarcadors esmentats es relacionen significativament amb aquestes patologies i poden proporcionar un mitjà mínimament invasiu per a la seva detecció precoç i el tractament.

Des d'un punt de vista nutricional i en relació als resultats anteriors que avalen una etiologia inflamatòria de l'obesitat i la SM, pren importàcia analitzar la repercussió d'una dieta inflamatòria en la incidència d'aquestes patologies, i tenir paràmetres mesurables com són els biomarcadors, el DII i valors antropomètrics, permeten fer-ho de manera quantitativa.

Els resultats són concloents en el fet d'associar valors més grans de ratio cintura/maluc (obesitat abdominal) a puntuacions més altes de DII (DII proinflamatori) com mostren els estudis com el de Ruiz-Canela M *et al*, Alexis Sokol *et al*, i el de Abdurahman AA *et al*. Aquest últim va més enllà i relaciona positivament puntuacions DII superiors amb el fenotip d'obesos metabòlicament no saludables respecte al fenotip d'obesos saludables.

En relació a l'associació entre el DII i SM els resultats són més dispars. Mentre que els autors esmentats consideren que els resultats que associen el DII amb SM han estat poc concloents fins ara, altres autors com Neufcourt L *et al* i Georgousopoulou EN *et al* (estudi ATTICA), associen una dieta amb propietats proinflamatòries, expressada per puntuacions DII superiors, amb un major risc de desenvolupar la SM. Tot i aquesta associació, en els subjectes que patien SM en el seu inici, la dieta antiinflamatòria no tenia l'efecte protector esperat. Cal dir que el fet de que aquests dos estudis siguin prospectius els hi dóna valor afegit pes establir una relació causa-efecte. Les principals limitacions d'aquests estudis és la naturalesa transversal de la majoria d'ells, l'utilització de dades autoaportades en d'altres i que l'ús d'un recordatori alimentari de 24 hores pot no ser suficient per donar una visió completa dels hàbits alimentaris.

Pel que fa a la recerca més concreta de quins patrons dietètics són menys proinflamatoris, en els estudis de Rajaie S *et al* i Steckhan N *et al*, Azadbakht L *et al*, prenen relleu dietes baixes en carbohidrats i en greixos, i en canvi en l'extens estudi comparatiu fet per Angelika Smidowicz i Julita Regula, els resultats de la incidència d'aquests tipus de dietes en els marcadors inflamatoris no van ser concluent. Aquestes mateixes autores van concloure que les dietes vegetarianes i la dieta DASH (com corroboren Phillips CM *et al*) milloraven el perfil dels marcadors antiinflamatoris i disminuïen la incidència de SM. Tot i així, la dieta mediterrània va ser la més estudiada i la relacionada més positivament amb aquests marcadors, com recolzen també els estudis de Bekkouche L *et al* i Sureda A *et al*. Una vegada més, la manca d'estudis longitudinals i el fet de que bastants dels estudis siguin limitats en el nombre d'individus i/o en els períodes de temps analitzats, resten força en la validesa e implementació dels resultats. Es necessiten més estudis amb un disseny prospectiu, sostinguts en el temps, multiètnics i en nombres elevats de subjectes.

Cal esmentar també les limitacions de la pròpia recerca bibliogràfica com són el fet que es basa només en aquelles publicacions lliures de pagament, i que fan referència a la síndrome metabòlica com a entitat pròpia, i no engolida dins les malalties cardiovasculars, de les quals hi ha una literatura molt més extensa.

Tot i l'evidència cada cop més contrastada de la base inflamatòria de l'obesitat i la SM, ens podem plantejar qüestions encara no resoltes, com ara les següents:

- amb l'augment de la sensibilitat dels mètodes analítics, cada cop apareixen més biomarcadors relacionats amb la inflamació, per tant, quants en queden per desxifrar i per quins mecanismes d'acció actuaran?
- la seqüenciació del genoma humà ja ha portat a l'estudi d'aquestes malalties segons diferents fenotips humans, però a través dels avenços constants en el camp de la genètica i bioinformàtica sabem que això és insuficient i cal plantejar-nos per exemple: en quina mesura els factors ambientals, com la dieta, ens condicionen l'expressió d'aquests fenotips, o a l'inrevés, en quina mida la nostra genètica ens proporciona respostes diferents a exposicions ambientals semblants?

Respecte a les intervencions nutricionals, els avenços tecnològics ens han de portar a una millor identificació qualitativa dels aliments i a tenir més eines com el IDD, de major sensibilitat, precisió i tenint en compte noves variables, que a la vegada ens permetran perfilar els patrons dietètics amb més exactitud.

Cal afegir que els estudis són fonamentalment de tipus observacional i en grans cohorts, amb la dificultat afegida de la no existència de mètodes segurs per conèixer amb precisió la ingesta diària o llarg de temps, així com la dificultat en la recollida de dades i en el mesurament de l'adherència a causa de diferències en la composició dels aliments en diferents èpoques i a la conducta alimentària canviant que podem fer al llarg del temps.

6- Aplicabilitat i noves línees de investigació.

La complexitat de la funció del teixit adipós, dels mecanismes que controlen la adipogènesi en condicions de sobrealimentació, la secreció de adipocines, la interacció de les mateixes amb altres òrgans, i la participació de factors genètics i ambientals que modifiquen la susceptibilitat del teixit adipós i alteren la seva funcionalitat, encara representen camps d'intensa investigació per explicar patologies que poden presentar-se en individus amb obesitat, com és el cas de la SM. Un coneixement detallat és imprescindible per prevenir i combatre aquestes malalties.

Partint de la base que a dia d'avui tenim més dades sobre “el què” es produeix cal continuar investigant cap el “com”. El desafiament d'aquesta tasca rau en que el cos humà no funciona per compartiments estancs sinó per mecanismes fisiològics interrelacionats i que poden variar segons la predisposició genètica i l'exposició ambiental de l'individu. En la investigació en el camp nutricional s'hi afegeix la complexitat, de que la variabilitat d'acció interindividual dels nutrients també es veu afectada pels factors esmentats i alhora per la seva diferent biodisponibilitat segons l'aliment en que es troben.

Per aquests motius les noves línees d'investigació no s'entenen sinó és amb una integració i aplicació de la tecnologia genòmica amb els mètodes computacionals pertinents, bioestadística i amb les eines aplicables a la biologia de sistemes, per tal de saber amb precisió els mecanismes de com interaccionen els nutrients/aliments amb l'organisme.

Per tal de resoldre les preguntes investigables d'aquest TFM, seria interessant utilitzar aquestes eines per trobar marcadors clínicament prou rellevants que reflecteixin l'estat inflamatori tenint en compte tot el context. A més a més amb les eines bioinformàtiques, es pot esperar un gran augment en el nombre, especificitat i sensibilitat de biomarcadors relacionats amb la inflamació. Els biomarcadors avaluats poden incloure els ja típicament mesurats (citocines, quimiocines, molècules d'adhesió solubles, etc.), i d'altres com marcadors específics de teixits i empremtes dactilars basades en perfils d'expressió gènica per exemple, en cèl·lules mononuclears de la sang.

Tot i les consideracions ètiques a tenir en compte, per la rellevància clínica i la manca de resultats satisfactoris en la prevenció i el tractament d'aquestes patologies, calen més assajos clínics aleatoris i multicèntrics, ja que els estudis predominants actualment són epidemiològics. La importància dels assajos clínics és que ens permeten assignar un factor d'estudi (com podria ser per exemple, la inflamació

mesurada pels biomarcadors corresponents) i valorar l'efecte de la intervenció terapèutica o preventiva que es vol estudiar (per exemple, pèrdua de pes), comparant-la amb un grup sense intervenció (grup control) per tal d'analitzar la relació causa-efecte. En aquests estudis s'assumeix que els grups que es comparen són similars en totes les característiques que poden influir en la resposta, excepte per la intervenció que es vol avaluar.

Una altra línia de recerca podria anar orientada a la recerca de la interacció dels nutrients bioactius d'un aliment capaços de regular l'activació del teixit adipós. La investigació ha tingut tendència a un enfoc reduccionista i a examinar l'impacte dels components dietètics individuals aïllats, tot i l'efecte sinèrgic de molts d'ells. És necessari adoptar un enfocament més holístic i considerar l'impacte de les combinacions dels components d'aliments, amb un acció general probablement diferent que qualsevol dels components pugui tenir per sí mateix.

A títol d'exemple, s'exposa un disseny d'assaig clínic en el que la variable independent seria l'aliment seleccionat i les variables dependents serien els biomarcadors inflamatoris triats, amb l'objectiu de trobar la relació causal entre les dues variables. Els requisits a tenir en compte serien els següents:

- Un aliment ben caracteritzat bioquímicament.
- Una selecció estadísticament significativa de participants.
- La selecció d'un conjunt de biomarcadors clínicament homologats i rellevants que representin la inflamació.
- Avaluació de l'efecte de l'aliment en els biomarcadors pertinents de la població objectiu escollida.

Per tal de dotar-los de fiabilitat, reproductibilitat i aplicabilitat els estudis haurien de ser entre intervals de temps suficientment llargs ja que tant la repercussió de la inflamació de baix grau en l'individu com l'impacte d'un determinat aliment, són fenòmens que no es produeixen de forma immediata, sino al llarg del temps i calen més assajos clínics a llarg plaç dels que es disposa actualment.

Un darrer escoll és traduir els descobriments quan aquests es produeixen, a la pràctica clínica, on intervenen altres factors com l'adherència al tractament, les barreres socioculturals, els aspectes psicològics associats a malalties com l'obesitat i l'esforç que comporta el canvi d'estil de vida necessari per combatre aquestes malalties.

7. Conclusions

En referència a un dels objectius principals d'aquest TFM, que és establir una fisiopatologia inflamatòria comuna a l'obesitat i la Síndrome Metabòlica, es conclou que hi ha evidència que, en el pacient obès el teixit adipós pateix una remodelació que condueix a l'alliberament de factors inflamatoris a la circulació i a la infiltració de macròfags en els teixits, produint afectacions locals i sistèmiques que es perpetuen en el temps. És el que es coneix com a inflamació crònica de baix grau i entre les afectacions sistèmiques que provoca s'inclou la SM. Tot i aquesta constatació, els mecanismes subjacents per al qual es produeix encara no estan identificats.

Relacionat amb l'objectiu específic d'identificar els marcadors fisiològics inflamatoris associats a aquestes malalties, els biomarcadors més analitzats en tots els estudis van ser els marcadors proinflamatoris hsCRP, IL , TNF- α , la leptina, la resistina , el PAI-1 i marcadors de disfunció endotelial com les selectines, i van mostrar tots ells, una associació positiva amb la SM, alhora que també eren superiors en persones obeses. D'altra banda l'adiponectina, com a principal marcador antiinflamatori estudiat, va mostrar una correlació inversa amb els components de SM. Continua però, la identificació de nous biomarcadors que fa que aquest sigui un camp de recerca obert.

Pel que fa a l'objectiu de verificar la relació entre l'índex inflamatori de la dieta, obesitat i SM, es sosté una associació entre l'obesitat i IDD elevats (proinflamatoris) però aquesta relació no està tan clara amb la SM. Calen més estudis per poder tenir uns resultats concloents.

En relació a l'altre objectiu principal del treball, que és conèixer la intervenció nutricional per combatre aquesta inflamació, s'arriba a la conclusió que patrons dietètics moderats a nivell calòric i en el perfil dels macronutrients, com són el vegetarià, el "prudent" i el DASH semblen tenir bons resultats per disminuir la incidència d'aquestes malalties. S'observen però divergències de resultats. En les dietes només baixes en greixos o només baixes en carbohidrats els resultats no són concloents. El patró dietètic més estudiat i alhora considerat el d'elecció és el mediterrani, però es necessiten més estudis amb un disseny prospectiu, sostinguts en el temps, multiètnics i estadísticament significatius.

Pel que fa a l'abast l'obesitat i la síndrome metabòlica, les dades aporten que són malalties amb una incidència cada cop més elevada, d' etiologia complexa, però en les que l'estil de vida és un factor clau pel seu desenvolupament.

A dia d'avui però, no hi han unes estratègies de prevenció, diagnòstic i tractament eficaces per aquestes malalties i tot i l'avenç en aquest camp, el poder donar respostes definitives a les preguntes investigables d'aquest TFM, continuen sent un repte per a la comunitat científica.

BIBLIOGRAFIA

1

1- [Ponce-Garcia I](#), [Simarro-Rueda M](#), [Carbayo-Herencia JA](#), [División-Garrote JA](#), [Artigao-Ródenas LM](#), [Botella-Romero F](#), et al. [Group of Vascular Diseases from Albacete](#). Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. PLoS One. 2015 Maig 20;10(5)

2-- GBD 2015 Obesity Collaborators Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. 2017 Jun 12. N Engl J Med. 2017 Jul 6; 377(1):13-27.

3- Yatsuya H1, Li Y, Hilawe EH, Ota A, Wang C, Chiang C, Zhang Y, Uemura M, et al. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. Circ J. 2014. Nov 11; 78 (12):2807-18

4- Travieso JCF. Incidencia actual de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 1-11. 2016 gener-maig; 47(1):1-11

5- Bello Rodríguez B, Sánchez Cruz G, Campos Ferreira Pinto A, Báez Pérez E, Fernández Morín J, Achiong Estupiñan F. Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. Rev. Med. Electrón. 2012 mar-abr; 34(2)

6- Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. oct-dec. . An. Fac. med. 2013;. vol.74 no.4

S1025-55832013 <http://www.sciel>

7- García-García E, Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V et al. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Salud pública Méx. 2008 nov-dec; 50 (6).

8- Rozas-Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Epidemiología, Diagnóstico, Control y Prevención del Síndrome Metabólico en adultos. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. México: ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes). 2010.

9- León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de bajo grado y su relación con las enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. Cirujía y cirujanos. 2015 juliol; 86(3): 543-551.

10- Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC y Vidal M. Inflamacion y obesidad. Nutr. Hosp. 2015; 31 (6)

11- Ju Jung U and Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(4): 6184-6223

12 - Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. Physiol Rev. 2013 Gener;93(1):1-21.

13- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. Genome Med. 2016 Abril 20;8(1):42.

14- [Jais A and Brüning](#) JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease Clin Invest. 2017;127(1):24-32.

15- Hermsdorff HM. Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. Endocrinol. Nutric. 2008; 55(9): 409-419.

16- Ramallal Martínez R, Toledo Atucha E, Martínez-González MA, Hernández-Hernández A, García Arellano A, Shivappa N, James R. Hébert JR, Ruiz-Canela M. Inflamación, dieta y enfermedad cardiovascular: resultados del estudio SUN. SEC (Sociedad Española de Cardiología). 2015 Octubre.

17- Hernández Ruiz de Eguilaz M., Batlle MA, Martínez de Morentin B, San-Cristóbal R, Pérez-Díez S, Navas-Carretero S y Martínez JA. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. Anales Sistema Sanitario Navarra. 2016 maig-agost; 39(2)

1	
---	--

18- Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodh. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. Int J Med Sci. 2016 Gener 1; 13 (1):25-38.

19- Fernández-Bergés D Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J , Cabrera de León A, Vila J, Félix-Redondo FJ *et al.* Perfil metabólico-inflamatorio en la transición obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus en población mediterránea. Estudio DARIOS Inflamatorio Rev Esp Cardiol. 2014;67 (8):624-31

20- [Abu-Farha M](#), [Behbehani K](#), [Elkum N](#). Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. [Cardiovasc Diabetol](#). 2014 Abril 9;13:76.

21- [Supriya R](#), [Tam BT](#), [Yu AP](#), [Lee PH](#), [Lai CW](#), [Cheng KK](#), [Yau SY](#), [Chan LW](#), [Yung BY](#), [Sheridan S](#), [Siu PM](#). Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. [PLoS One](#). 2018 Agost 16;13(8).

22- [Farah R](#), [Khamisy-Farah R](#). Significance of MPV, RDW with the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. [Exp Clin Endocrinol Diabetes](#). 2015 Oct; 123(9):567-70.

23- [Ruiz-Canela M](#), [Zazpe I](#), [Shivappa N](#), [Hébert JR](#), [Sánchez-Tainta A](#), [Corella D](#), [Salas-Salvadó J](#) et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. [Br J Nutr](#). 2015 Març 28;113(6):984-95.

24- [Sokol A](#), [Wirth MD](#), [Manczuk M](#), [Shivappa N](#), [Zatonska K](#), [Hurley TG](#), [Hébert](#). Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. [Nutr Res](#). 2016 Nov;36(11):1298-1303.

25- [Ren Z](#), [Zhao A](#), [Wang Y](#), [Meng L](#), [Szeto IM](#), [Li T](#), [Gong H](#), [Tian Z](#), [Zhang Y](#), [Wang P](#). Association between Dietary Inflammatory Index, C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. [Nutrients](#). 2018 Juny 27;10(7)

1	
---	--

26- [Abdurahman AA](#), [Azadbakht L](#), [Rasouli M](#), [Chamari M](#), [Qorbani M](#), [Dorosty AR](#). Association of dietary inflammatory index with metabolic profile in metabolically healthy and unhealthy obese people. [Nutr Diet](#). 2018 Nov 7.

27- [Neufcourt L](#), [Assmann KE](#), [Fezeu LK](#), [Touvier M](#), [Graffouillère L](#), [Shivappa N](#), et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#). 2015 Nov;25(11):988-96.

28- Georgousopoulou EN, Kouli GM, Panagiotakos DB, Kalogeropoulou A, Zana A, Chrysohoou C, et al. Anti-inflammatory diet and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. [Int J Cardiol](#). 2016 Nov 1;222: 473-478.

1	
---	--

29- Rajaie S, Azadbakht L, Saneei P, Khazaei M, Esmailzadeh A. Comparative effects of carbohydrate versus fat restriction on serum levels of adipocytokines, markers of inflammation, and endothelial function among women with the metabolic syndrome: a randomized cross-over clinical trial. [Ann Nutr Metab](#). 2013;63(1-2):159-67.

30- [Steckhan N](#), [Hohmann CD](#), [Kessler C](#), [Dobos G](#), [Michalsen A](#), [Cramer H](#). Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. [Nutrition](#) 2016 Març ;32(3):338-48.

31- Bekkouche L, Bouchenak M, Malaisse WJ, Yahia DA. The Mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. [Horm Metab Res](#). 2014 Apr;46(4):274-82.

32- [Azadbakht L](#), [Haghighatdoost F](#), [Keshteli AH](#), [Larijani B](#), [Esmailzadeh A](#). Consumption of energy-dense diets in relation to metabolic syndrome and inflammatory markers in Iranian female nurses. [Public Health Nutr](#). 2017 Abril;20(5):893-901.

33- [Sureda A](#), [Bibiloni MDM](#), [Julibert A](#), [Bouzas C](#), [Argelich E](#), [Llompарт I](#), [Pons A](#), [Tur JA](#). Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers [Nutrients](#). 2018 Gener 10;10(1)

34- [Phillips CM](#), [Harrington JM](#), [Perry IJ](#). Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: A cross-sectional analysis in adults. [Clin Nutr](#). 2018 Sep 1.

35 -Choi JH, Woo HD, Lee JH, Kim J. Dietary Patterns and Risk for Metabolic Syndrome in Korean Women: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Agost;94(34):1424.

1	
---	--

36- [Smidowicz A](#), [Regula J](#). Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. [Adv Nutr](#). 2015 Nov 13;6(6):738-47.