

# **SÍNDROME METABÓLICO, DIETA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN**



**TESIS DOCTORAL**

**MÓNICA GONZÁLEZ BARDANCA**

**2013**



**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS**

Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud

Laboratorio de Ciencias de la Actividad Física

Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo

**SÍNDROME METABÓLICO, DIETA Y MARCADORES DE  
INFLAMACIÓN**

Memoria para optar al Grado de

**Doctora por la *Universitat de les Illes Balears***

Programa de Doctorado Interuniversitario en Nutrición Humana con Mención hacia la  
excelencia del Ministerio de Educación y Ciencia (ref. núm. MEE2011-0222) del  
*Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud*

Presentada por

**MÓNICA GONZÁLEZ BARDANCA**

Palma de Mallorca, Noviembre de 2012



La interesada

Con el beneplácito de los Directores

Mónica González Bardanca

Dr. Josep Antoni Tur Marí  
*Catedrático de Universidad,*  
*Área de Fisiología*

Dra. Isabel Llompart Alabern  
*Profesora Asociada de Fisiología*



## **DEDICATORIA**

*"Lo que sabemos es una gota de agua;  
lo que ignoramos es el océano"*

*Isaac Newton*

A mi familia por el apoyo y cariño que me han dado desde siempre.

A mis padres, Ramón y Lola gracias por vuestros esfuerzos a lo largo de toda una vida, ya que cada cosa buena que haga o consiga es, sin lugar a dudas, merito vuestro. A mis hermanas, Sonia y Silvia por haber crecido y seguir compartiendo conmigo los mejores momentos de mi vida. A Alex, por acompañarme y animarme cada día, dándome su apoyo incondicional y cariñoso. Y como no a mi ahijado Alejandro, por hacer que nos olvidemos de ser adultos y valoremos más las pequeñas cosas.

**A mi familia**



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer en primer lugar a mis directores de tesis: Al Dr. Josep Antoni Tur Marí, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su tutela y destacar su labor de supervisión, apoyo y dirección en la realización de este trabajo. A la Dra. Isabel Llompart Alabern, por su atención, conocimientos y disponibilidad desde mi llegada como residente a Análisis Clínicos, por aconsejarme, animarme y ponerme en contacto con la Universidad. Gracias a los dos por haber hecho posible el poder llevar a cabo esta tesis.

Agradecer a la Dra. María del Mar Bibiloni Esteva por su amistad, por enseñarme y ayudarme con herramientas imprescindibles para la realización de este trabajo como son los conocimientos en estadística, y mencionar su colaboración imprescindible a la hora de ponerse en contacto conmigo, para la organización de muestras sanguíneas. Gracias por haber estado siempre dispuesta a ayudarme.

Agradecer al Servicio de Análisis Clínicos del HUSE, su colaboración en el desarrollo experimental, y en especial a la Dra. María Riesco Prieto, tanto por sus conocimientos transmitidos como por su implicación desde un principio en este proyecto.

Igualmente agradecer también a todas las personas que de una u otra manera han colaborado en este proyecto, destacando en concreto al Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo de la Universidad de las Islas Baleares.





## Índice

---

<b>Abreviaturas/ <i>Abbreviations</i></b>	V
<b>Resumen /<i>Summary</i></b>	IX
<b>Lista de artículos / <i>List of original papers</i></b>	XII
<b>Agradecimientos a la financiación recibida</b>	XV
<b>I. Introducción.....</b>	1
1. Síndrome Metabólico.....	3
1.1. Antecedentes históricos.....	4
1.2. Definición e importancia.....	7
1.2.1. Definición de la Organización Mundial de la Salud.....	9
1.2.2. Definición del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la insulina.....	9
1.2.3. Definición por el NCEP-ATPIII.....	10
1.2.4. Definición por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica.....	11
1.2.5. Definición por la Fundación de Diabetes Internacional.....	13
1.2.6. Definición por la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre.....	15
1.2.7. Definición actual de Síndrome Metabólico.....	15
1.3. Epidemiología.....	16
1.4. Etiopatogenia.....	20
1.5. Componentes del Síndrome Metabólico.....	21
1.5.1. Factores de Riesgo.....	21
1.5.1.1. Dislipemia aterogénica.....	21
1.5.1.2. Hiperglucemia.....	22
1.5.1.3. Obesidad abdominal.....	22
1.5.1.4. Hipertensión.....	23
2. Sobrepeso y obesidad.....	24
2.1. Definición y diagnóstico.....	24
2.1.1. Mejor método para estimar la grasa corporal.....	25
2.1.1.1. Índice de masa corporal.....	26
2.1.1.2. Perímetro de la cintura.....	26
2.1.1.3. Pliegues cutáneos.....	27
2.2. Prevalencia de la obesidad.....	27
2.3. Repercusiones de la obesidad para la salud.....	29
2.4. Obesidad como origen del Síndrome Metabólico.....	30
2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de obesidad.....	31
2.5.1. Dieta.....	31
2.5.2. Carga familiar.....	32
2.5.3. Sedentarismo.....	32
2.5.4. Rebote adiposo.....	33

3.	Inflamación.....	34
3.1.	Conceptos y mecanismos implicados en la inflamación.....	34
3.1.1.	La respuesta de fase aguda.....	34
3.1.2.	Alteraciones producidas tras la respuesta inflamatoria sistémica.....	35
3.1.3.	Participación de las citoquinas en la respuesta inflamatoria sistémica.....	36
3.2.	Obesidad como enfermedad inflamatoria.....	36
3.2.1.	Leptina.....	38
3.2.2.	Adiponectina.....	39
3.2.3.	Factor de Necrosis Tumoral - $\alpha$ .....	40
3.2.4.	Interleuquina-6.....	41
3.2.5.	Proteína C Reactiva ultrasensible.....	41
3.2.6.	Inhibidor del activador del Plasminógeno-1.....	42
3.3.	Perfil proinflamatorio y protrombótico en Síndrome Metabólico.....	42
4.	Dieta Mediterránea y alimentación saludable.....	44
4.1.	Requerimientos nutricionales.....	45
4.2.	Valoración del estado nutricional.....	46
4.2.1.	Antropometría.....	47
4.3.	Dieta Mediterránea y Síndrome Metabólico.....	47
4.4.	Dieta Mediterránea e inflamación.....	48
<b>II.</b>	<b>Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>51</b>
1.	Hipótesis.....	53
2.	Objetivo general.....	54
3.	Objetivos específicos.....	55
<b>III.</b>	<b>Material y Métodos.....</b>	<b>57</b>
1.	Planteamiento general.....	59
2.	Selección de participantes.....	59
3.	Variables de estudio.....	61
3.1.	Datos socio-demográficos, estilos de vida y estado de salud.....	61
3.2.	Medidas antropométricas.....	62
3.3.	Evaluación dietética.....	64
3.4.	Patrón de Dieta Mediterránea.....	65
4.	Definición de Síndrome Metabólico.....	66
5.	Determinaciones de análisis clínicos en sangre.....	66
6.	Análisis estadístico.....	67
6.1.	Estadística descriptiva.....	67
6.2.	Estadística analítica o inferencial.....	67

<b>IV. Resultados y discusión.....</b>	<b>69</b>
Publicaciones .....	71
Manuscrito I. Metabolic syndrome and its components, and adherence to the Mediterranean diet among the adult population of the Balearic Islands, a Mediterranean region.....	73
Manuscrito II. Trends in adherence to the Mediterranean diet in Balearic Islands' population between 2000 and 2011.....	97
Manuscrito III. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents ...	117
Manuscrito IV. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adults.....	119
Manuscrito V. Metabolic syndrome criteria and inflammatory markers .....	139
Manuscrito VI. Adherence to the Mediterranean Diet and inflammatory markers .....	163
Comunicaciones a Congresos.....	183
Diabetes and cardiovascular diseases risk factors among the Balearic Islands adult population. II World Congress of Public Health Nutrition. 23-25 September. Oporto 2010.....	185
Ten year trends in adherence to the Mediterranean diet among the Balearic islands' population. IX Congreso Internacional de Barcelona sobre la Dieta Mediterránea, un estilo de vida saludable para prevenir la obesidad. 27-28 Marzo. Barcelona 2012.....	189
Marcadores de inflamación y síndrome metabólico entre adolescentes. IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 7-10 Noviembre. Cádiz 2012.....	193
<b>V. Recapitulación.....</b>	<b>197</b>
1. Prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes en los adultos de las Islas Baleares (2010-2011).....	199
2. Dieta Mediterránea en los adultos de las Islas Baleares.....	201
2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea y Síndrome Metabólico.....	201
2.2. Tendencia de la adherencia a la Dieta Mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares en la última década (2000-2011).....	202
3. Marcadores de inflamación en la población de las Islas Baleares.....	204
3.1. Marcadores de inflamación y Síndrome Metabólico.....	205
3.1.1. En adolescentes de las Islas Baleares.....	205
3.1.2. En adultos de las Islas Baleares.....	207
3.2. Marcadores de inflamación y criterios de Síndrome Metabólico en adultos y adolescentes de las Islas Baleares.....	209
3.3. Marcadores de inflamación y adherencia a la Dieta Mediterránea en adultos y adolescentes de las Islas Baleares.....	212
4. Limitaciones del estudio.....	213
<b>VI. Conclusiones.....</b>	<b>215</b>
<b>VII. Bibliografía.....</b>	<b>219</b>



## **Abreviaturas / Abbreviations**

---

### **Organizaciones, otras entidades y actividades**

<b>ENIB</b>	Estudio de Nutrición de las Islas Baleares
<b>OBEX</b>	Estudio Obesidad y estrés oxidativo
<b>OBIB</b>	Estudio Obesidad Infantil y Juvenil en las Islas Baleares
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>SEEDO</b>	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
<b>SENC</b>	Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

### ***Organizations, other entities and activities***

<b><i>AACE</i></b>	<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i>
<b><i>ADA</i></b>	<i>American Diabetes Association</i>
<b><i>AHA</i></b>	<i>American Heart Association</i>
<b><i>EGIR</i></b>	<i>European Group for Insulin Resistance</i>
<b><i>IDF</i></b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b><i>IOTF</i></b>	<i>International Obesity Task Force</i>
<b><i>NCEP-ATP III</i></b>	<i>III National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>
<b><i>NHLB</i></b>	<i>National Heart Lung and blood Institute</i>
<b><i>NHANES</i></b>	<i>National Health and Nutrition Survey</i>
<b><i>WHO</i></b>	<i>World Health Organization</i>

## **Términos técnicos**

<b>AF</b>	Actividad física
<b>AGA</b>	Alteración de glucemia en ayunas
<b>CCC</b>	Cociente cintura cadera
<b>c-HDL</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
<b>c-LDL</b>	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DEXA</b>	Absorciometría de rayos X duales
<b>DM</b>	Dieta Mediterránea
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>FCA</b>	Frecuencia de Consumo de Alimentos
<b>IC</b>	Intolerancia a los carbohidratos
<b>IE</b>	Ingesta energética
<b>IL-6</b>	Interleuquina-6
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MG</b>	Masa grasa
<b>MLG</b>	Masa libre de grasa
<b>P</b>	Percentil
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PAI-1</b>	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PCRus</b>	Proteína C reactiva ultrasensible
<b>RI</b>	Resistencia a la insulina
<b>SM</b>	Síndrome metabólico
<b>TAS</b>	Tensión arterial sistólica
<b>TAD</b>	Tensión arterial diastólica
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TMB</b>	Tasa metabólica basal
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral- $\alpha$

**Technical terms**

<b>AD</b>	<i>Adiponectin</i>
<b>BF</b>	<i>Body fat</i>
<b>BMI</b>	<i>Body mass index</i>
<b>BMR</b>	<i>Basal metabolic rate</i>
<b>BP</b>	<i>Blood pressure</i>
<b>CAD</b>	<i>Coronary artery disease</i>
<b>CI</b>	<i>Confidence interval</i>
<b>CRP</b>	<i>C-reactive protein</i>
<b>CVD</b>	<i>Cardiovascular disease</i>
<b>DBP</b>	<i>Diastolic blood pressure</i>
<b>FFQ</b>	<i>Food frequency questionnaire</i>
<b>HC</b>	<i>Hip circumference</i>
<b>HDL</b>	<i>High-density lipoprotein (cholesterol)</i>
<b>HS-CRP</b>	<i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
<b>IL-6</b>	<i>Interleukin-6</i>
<b>IPAQ</b>	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
<b>LDL</b>	<i>Low-density lipoprotein (cholesterol)</i>
<b>MD</b>	<i>Mediterranean diet</i>
<b>MDP</b>	<i>Mediterranean dietary pattern</i>
<b>MDS</b>	<i>Mediterranean Diet Score</i>
<b>MetS</b>	<i>Metabolic syndrome</i>
<b>MUFA</b>	<i>Monounsaturated fatty acids</i>
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PA</b>	<i>Physical activity</i>
<b>PAI-1</b>	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
<b>PAL</b>	<i>Physical Activity Level</i>
<b>SBP</b>	<i>Systolic blood pressure</i>
<b>SCSF</b>	<i>Subscapular skinfold</i>
<b>SD</b>	<i>Standard deviation</i>



<b>SFA</b>	<i>Saturated fatty acids</i>
<b>T2DM</b>	<i>Type 2 diabetes mellitus</i>
<b>TG</b>	<i>Triglycerides</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
<b>TSF</b>	<i>Triceps skinfold</i>
<b>WC</b>	<i>Waist circumference</i>
<b>WHR</b>	<i>Waist-to-hip ratio</i>



## SÍNDROME METABÓLICO, DIETA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN

*Tesis doctoral, Mónica González Bardanca, Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo, Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud y Laboratorio de Ciencias de la Actividad Física, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, España.*

### Resumen

La prevalencia del Síndrome Metabólico se sitúa en torno al 30% en países ricos y la tasa crece mundialmente de forma paralela a la prevalencia de diabetes y obesidad. La OMS ha definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI. En España, la tasa de obesidad en adultos ha aumentado, desde una prevalencia del 15% (2000) al 16% (2004). En las Islas Baleares, el Estudio ENIB (1999-2000) aportó que la prevalencia de obesidad en Baleares era del 13% (mayor en mujeres -14%- que en hombres -10%-) y estos porcentajes se mantuvieron diez años después (Estudio OBEX, 2009-2010). En España la prevalencia de Síndrome Metabólico oscila entre el 17% y el 30%, según las regiones, considerándose como un importante problema de salud pública. Al ser la obesidad un desorden inflamatorio, cabe relacionarla con los niveles de marcadores de inflamación. En Baleares no existía hasta la fecha ningún estudio sobre la prevalencia de Síndrome Metabólico y su relación con los marcadores de inflamación.

La prevalencia de Síndrome Metabólico en adultos de las Islas Baleares es del 13%, mayor en hombres (16.4%) que en mujeres (11.4%). Esta prevalencia es algo inferior a las tasas españolas, pero similar a lo descrito en Europa, Asia, Australia, Norteamérica y Sudamérica. Es más frecuente en adultos obesos que en aquellos con sobrepeso, siendo la obesidad central, el componente de riesgo del Síndrome Metabólico más abundante.

La adhesión al patrón de Dieta Mediterránea ha pasado del 43.1% en el año 2000 hasta el 44,6% en 2011 en los adultos. Encontrando que a mayor edad, mayor adherencia. Los fumadores presentan una menor adherencia, mientras que las personas con mayor nivel educativo y socioeconómico, y físicamente activas la muestran mayor. Además la adhesión al patrón de Dieta Mediterránea es más baja entre los nativos de las Islas Baleares que entre las personas nacidas en el extranjero. Teniendo en cuenta que existe una relación

inversa entre el Síndrome Metabólico respecto a la adherencia a la Dieta Mediterránea y a la práctica de actividad física, se sugiere que una mayor adherencia y actividad física puede obstaculizar el desarrollo de mecanismos negativos implicados en la génesis de estos trastornos metabólicos.

En la población de adolescentes y adultos en las Islas Baleares, se encuentra que a mayor edad, mayores son las variables antropométricas así como la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes. Los varones muestran mayor prevalencia del Síndrome Metabólico que las féminas, pero a edades más avanzadas dicha diferencia se hace menor. Los niveles de leptina, TNF- $\alpha$  y PCRus están directamente asociados con la edad y los niveles de adiponectina lo están inversamente. Para la mayoría de los componentes del Síndrome Metabólico, se observaron diferencias significativas con respecto a la adiponectina, leptina y PCRus, en tanto que dichas diferencias para niveles de PAI-1 sólo se observaron en las mujeres adultas. Leptina, adiponectina y PAI-1 pueden ser biomarcadores útiles para predecir Síndrome Metabólico. En los adultos, dicho papel también puede ser ejercido por PCRus.

La adherencia a la Dieta Mediterránea es mayor en adolescentes que en adultos. Las féminas presentan mayor adherencia a edades más jóvenes (52.4% frente al 50.8%), disminuyendo a mayor edad, respecto a los varones (44.1% frente al 45.7%). Los adultos, de mayor edad mostraron mayor Síndrome Metabólico, pero también una ligera mayor adherencia respecto a los adultos más jóvenes. Esto puede deberse a que los sujetos adultos de mayor edad, son más conscientes de los hábitos dietéticos más saludables, debido a que son más propensos a cambios en las condiciones de salud que están asociados a la dieta. Los niveles de adiponectina, están directamente asociados a la adherencia a la Dieta Mediterránea, mientras que los niveles de leptina, TNF- $\alpha$ , PAI-1 y PCRus lo están inversamente en el grupo de varones adultos. En las mujeres, la leptina (12-17 años) y PCRus (12-17 y 18-45 años) se asociaron inversamente. Los niveles de adiponectina en mujeres son más altos a mayor adherencia en los adolescentes y más bajos en los adultos, comparado con los varones. Niveles de leptina fueron más altos en el sexo femenino a todas las edades estudiadas.

Por lo tanto, la asociación de marcadores inflamatorios con el Síndrome Metabólico y sus componentes pone de manifiesto que el conocimiento de estos mecanismos tiene relevancia en el contexto de mejorar la evaluación del pronóstico de riesgo de DM2 y ECV. Además el uso de una Dieta Mediterránea acompañada de un estilo de vida saludable, disminuye los marcadores de inflamación, pudiendo disminuir el Síndrome Metabólico.



## **METABOLIC SYNDROME, DIET AND INFLAMMATORY MARKERS**

*PhD Thesis, Mónica González Bardanca, Research Group on Community Nutrition & Oxidative Stress, Department of Fundamental Biology and Health Sciences, and Laboratory of Physical Activity Sciences, University of the Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain.*

### **Summary**

Metabolic Syndrome prevalence is around 30% in rich countries which grow worldwide parallel to the prevalence of diabetes and obesity. WHO defined obesity as the epidemic of the XXI<sup>th</sup> century. In Spain, the rate of obesity in adults has increased from a prevalence of 15% (2000) to 16% (2004). In the Balearic Islands, ENIB Study (1999-2000) contributed to the increase the knowledge on prevalence of obesity in this region, which was 13% (higher in women -14%- than men -10%-) and these percentages remained similar ten years later (OBEX study, 2009-2010). In Spain, the prevalence of Metabolic Syndrome ranges from 17% to 30%, depending on the region, considered as a major public health problem. As obesity an inflammatory disorder, it relate to the levels of inflammatory markers. In the Balearic Islands there was no previous study on the prevalence of Metabolic Syndrome and its relation to markers of inflammation.

The prevalence of Metabolic Syndrome among the Balearic Islands adult population is 13% higher in men (16.4%) than women (11.4%). This prevalence is some lower than Spanish rates, but similar to those described in Europe, Asia, Australia, North and South America. It is more usual among obese adults than among those who were overweight, being central obesity the most usual risk component of Metabolic Syndrome.

Adherence to the Mediterranean Dietary pattern has increased from 43.1% in 2000 to 44.6% in 2011 in adults., finding that the higher age, the higher adherence to the MD. Smokers showed lower adherence, while people with higher educational and socioeconomic level, and physically active show higher adherence. In our results adherence to the Mediterranean Dietary pattern is lower among the natives of the Balearic Islands than among foreign-born persons. According to the inverse relationship between Metabolic Syndrome regarding adherence to the Mediterranean Diet and physical activity,

it is suggested that higher adherence and physical activity can prevent the development of negative mechanisms involved in the genesis of these metabolic disorders.

Among the adolescent and adult population in the Balearic Islands is showed that the higher age, the higher anthropometric variables and prevalence of Metabolic Syndrome and its components. Men show higher prevalence of Metabolic Syndrome than women, but this difference decreased at older ages. The levels of leptin, TNF- $\alpha$ , hs-CRP are directly associated with age, but adiponectin levels are inversely associated. Significant differences between adiponectin, leptin, and most of the components of Metabolic Syndrome; whereas these differences with PAI-1 levels were just observed among adult women. Leptin, adiponectin, and PAI-1 may be useful biomarkers for predicting Metabolic Syndrome. In adults, this role could be also done by hs-CRP.

Adherence to the Mediterranean Diet is higher among adolescents than adults. In comparison with men, young women showed higher adherence (52.4% versus 50.8%), that decreased with age (44.1% versus 45.7%). Older adults showed higher Metabolic Syndrome, but also slightly higher adherence than young adults. This could be explained the highest aware of healthier dietary habits among older adult subjects, because they are more prone to health conditions associated to diet. Adiponectin levels are directly associated to adherence to the Mediterranean Diet, whereas levels of leptin, TNF- $\alpha$ , PAI-1 and hs-CRP are inverse among adult men. Among women, leptin (12-17 years) and hs-CRP (12-17 and 18-45 years) were inversely associated to MD. In comparison with men, the higher adherence to MD, the higher adiponectin levels among female adolescents, and lower among adult women. Leptin levels were higher in females at all studied ages.

Therefore, the association of inflammatory markers with the Metabolic Syndrome and its components shows that knowledge of these mechanisms is relevant in the context of improving the assessment of prognosis of T2DM and CVD risk. Moreover, the consumption of Mediterranean Diet together with a healthy lifestyle reduce markers of inflammation, which may decrease the Metabolic Syndrome.

## Listado de artículos originales

---

- I. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Metabolic syndrome and its components, and adherence to the Mediterranean diet among the adult population of the Balearic Islands, a Mediterranean region.*
- II. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Trends in adherence to the Mediterranean diet in Balearic Islands' population between 2000 and 2011.*
- III. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Inflammatory markers and Metabolic Syndrome among adolescents. Eur J Clin Nutr (2012).*  
(European Journal of Clinical Nutrition 66, 1141-1145 (October 2012).  
doi:10.1038/ejcn.2012.112)
- IV. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Inflammatory markers and Metabolic Syndrome among adults.*
- V. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Metabolic syndrome criteria and inflammatory markers.*
- VI. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Adherence to the Mediterranean Diet and inflammatory markers.*

## **Comunicaciones**

---

VII. **II World Congress of Public Health Nutrition. 23-25 September. Oporto 2010.**

González M, Bibiloni MM, Ferrer M, Mestre A, Riesco M, Llompart I.

Diabetes and cardiovascular diseases risk factors among the Balearic Islands adult population.

VIII. **IX Congreso Internacional de Barcelona sobre la dieta mediterránea, un estilo de vida saludable para prevenir la obesidad. 27-28 Marzo. Barcelona 2012.**

González M, Bibiloni MM, Coll JL, Llompart I, Pons A, Tur JA.

Ten year trends in adherence to the Mediterranean diet among the Balearic islands' population.

IX. **IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 7-10 Noviembre. Cádiz 2012.**

González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA.

Marcadores de inflamación y síndrome metabólico entre adolescentes.

## **Agradecimientos a la financiación recibida**

---

Esta Tesis Doctoral ha podido ser desarrollada gracias al:

- Ministerio Español de Sanidad y Consumo (Instituto de Salud Carlos III, Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y Ciencias de la Salud, Proyectos 05/1276, 08/1259 y 11/01791 y Red Predimed (RETIC RD06/0045/1004)).
- Concesión de ayudas a grupos de investigación competitivos en el sistema de innovación de las Illes Balears (Islas Baleares Ministerio de Educación, Cultura y Universidades), financiado por la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares (Dirección General de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación) y co-financiado con fondos FEDER de la Unión Europea (referencia no. 35/2011).
- El Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo de la Universidad de las Islas Baleares forma parte de:
  - Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn), ref. núm. CB12/03/30038.
  - Red EXERNET.
  - Centre Català de la Nutrició (Institut d'Estudis Catalans).
- Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Son Espases.





## **I. INTRODUCCIÓN**

---



## 1. SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) es un tema actual y de debate en la comunidad científica; su enfoque es esencial, pues se relaciona con enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes, lo que implica un mayor riesgo de mortalidad [1,2]. Se denomina SM al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia [3]. El SM se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, ya que va asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) y de 2-3 veces en ECV [3,4] y se considera que es un elemento importante en la epidemia actual de estas enfermedades, de manera que se ha convertido en un importante problema de salud pública en todo el mundo [3].

Uno de los grandes problemas que enfrenta actualmente la Humanidad, es el hecho de que la evolución biológica no va a la par con la evolución cultural. La maquinaria biológica (estructura tisular-orgánica-corporal, procesos metabólicos, etc.) es la misma de los antecesores de hace miles de miles de años. Pero las costumbres y estilos de vida cambian vertiginosamente. Así, los antepasados debían buscar la comida mediante caza, pesca y recolección, muchas veces en difíciles situaciones ambientales y climáticas, por lo que comían en abundancia una vez, y después podían pasar varios días sin obtener alimento, además de considerar todo el gasto energético que implicaba su consecución. Posteriormente el hombre se hizo agricultor, con lo que los pueblos se pudieron asentar en una región determinada. Con los siglos, las ocupaciones manuales y de alta actividad física disminuyeron, a favor de profesiones y oficios de mayor actividad intelectual, pero por ende más sedentarios. Simultáneamente la disponibilidad de alimentos es cada vez mayor para buena parte de la población y casi sin ningún esfuerzo físico. En la época actual no es extraño, utilizar un vehículo para llegar a un sitio que concentra en un área pequeña todo lo que se necesita para la supervivencia (centro comercial), lo cual obviamente era impensable para los antepasados. También se debe considerar que el tiempo es un recurso cada vez más escaso, y por tanto, el tiempo que se dedica a preparar los alimentos es más exiguo, y así se origina un alud de alimentos rápidos con alto contenido calórico. Y todo esto con la misma maquinaria enzimática-metabólica de los homínidos antecesores que debían ir a cazar el mamut, llevarlo por largas distancias hasta sus asentamientos, cocinarlo, comer y después migrar a otra región donde hubiera

comida. Las consecuencias de lo anteriormente descrito se ven en las enfermedades que mayor carga de morbi-mortalidad producen en el mundo entero [5].

### **1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Aunque no es nuevo, el concepto de la suma de hipertensión, obesidad, dislipemia y diabetes es un problema que preocupa a los clínicos, y muchos médicos e investigadores han contribuido a su desarrollo con perspicaces puntualizaciones y estudios epidemiológicos/metabólicos. No se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de manera simultánea o secuencial en un mismo individuo; están causados por una combinación de factores genéticos y ambientales asociados, a su vez, a un determinado estilo de vida [6-8].

Para llegar al estudio de los más recientes factores y marcadores de riesgo que se incluyen en la fisiopatología del SM, se pueden encontrar informes históricos de un enorme interés para comprender los mecanismos involucrados en la aparición de este conjunto de patologías interrelacionadas. Nicolaes Tulp (1593-1674) fue un destacado médico holandés cuyo manuscrito "*Observationes*" fue traducido y publicado a principios de los 90 [9]. Encontramos la primera descripción de un caso de hipertrigliceridemia. El autor describió la conexión entre la hipertrigliceridemia y la ingestión de ácidos grasos saturados como "leche pura en sangre". Incluso propuso un tratamiento mediante la reducción de ingesta de ácidos grasos saturados y finalmente, también propuso la asociación con la aterosclerosis y la muerte súbita.

Hace aproximadamente 250 años, en 1765, se publicó "*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata*", donde se describieron las bases anatómicas de muchas enfermedades. Aquí Morgagni [10] identificó la asociación entre obesidad intraabdominal, metabolismo anormal y aterosclerosis extensiva.

En el año 1923, Kylin, un médico sueco [11] describió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota, mientras que pocos años después, en España, Gregorio Marañón, el fundador de la endocrinología moderna, [12] resumió las evidencias sobre la asociación entre hipertensión, las alteraciones del metabolismo glucídico y la obesidad, proponiendo que la primera línea de tratamiento de este estado prediabético debía estar basada en la dieta y el ejercicio físico.

Posteriormente, en 1947 el profesor Jean Vague, de la Universidad de Marsella, propuso como primicia en su artículo "*Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity*", el hecho de que es la topografía de la grasa acumulada, más que la adiposidad total, el

parámetro que mejor se correlaciona con las alteraciones metabólicas observadas en la DM2 y en la ECV [13]. El fue el primero en emplear el término obesidad androide para definir el patrón de distribución de la grasa corporal que fundamentalmente se caracteriza por un acúmulo de tejido adiposo en la región del tronco mientras que el patrón comúnmente desarrollado en mujeres, consistente en el acúmulo de grasa en caderas y muslos, lo denominó obesidad ginoide. Fue pionero en la percepción de que el tipo ginoide se relaciona en una proporción muy baja de complicaciones cardiovasculares habitualmente relacionadas con la obesidad (más complicaciones de tipo mecánico que metabólico). Sin embargo, han tenido que transcurrir muchos años hasta que estas importantes aportaciones científicas en el ámbito de las alteraciones metabólicas relacionadas con el riesgo de ECV han sido confirmadas por una serie de estudios llevados a cabo en las últimas décadas.

En los años sesenta, algunos investigadores sugirieron la existencia de un vínculo entre la obesidad, resistencia a la insulina (RI) y sus complicaciones cardiovasculares. En 1963, Reaven y col. [14] describieron en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo, mayores glicemias basales, tolerancia a la glucosa alterada e hipertrigliceridemia, comparados con los controles. En 1965, Albrink y Meigs observaron asociación entre grasa troncular y la hipertrigliceridemia [15]. Avogaro y col. documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión [16]. En 1966, Welborn y col. sugirieron la existencia de vínculos entre la hiperinsulinemia, la hipertensión arterial y la enfermedad vascular periférica [17].

Al comienzo de los años 80, el grupo de Björntörp de la Universidad de Gotembourg de Suecia, desarrolló un índice simple de distribución de la grasa corporal, el cociente cintura/cadera (CCC). El grupo sueco tuvo acceso a dos estudios prospectivos de hombres y mujeres de mediana edad y halló que la grasa abdominal era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV y diabetes [18-20]. De forma simultánea, el grupo de Kissebah en Estados Unidos en 1982, enfatizaron la importancia de la distribución regional del tejido adiposo como un factor de importante correlación con la tolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, pues éstas se observaban en la obesidad de predominio en la parte superior del cuerpo [21].

Toda esta cantidad de información con un elevado grado de consistencia, generó un enorme interés en la comunidad médica y científica. Sobre 1985 Modan y col., propusieron que la hiperinsulinemia podría ser el elemento común para la relación entre obesidad, DM2 e hipertensión [22]. Sin embargo fue en 1988, Gerald Reaven, durante su conferencia de Banting, quien propuso el concepto de alteraciones metabólicas ligadas a una común

resistencia insulínica como componente fundamental. De forma pionera, introdujo la noción de que una alteración in vivo de la acción de la insulina se podía considerar el elemento principal etiopatogénico que conducía al desarrollo de un conjunto de alteraciones metabólicas. Estas anormalidades, no incluían necesariamente factores clásicos de riesgo como la elevación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), sino concentraciones elevadas de triglicéridos, bajos niveles de c-HDL, aumento de insulina en ayunas e hipertensión arterial. Denominó a esta entidad con el término "Síndrome X", [23]. La obesidad no fue incluida, al hallar insulinoresistencia en individuos no obesos. En estos términos como la RI era postulada como la base del síndrome X, este síndrome también fue denominado como síndrome de RI.

Pero fue con el desarrollo de técnicas de imagen para medir de forma más precisa la grasa abdominal, y diferenciar particularmente la grasa intraabdominal o visceral de la grasa subcutánea, donde se han publicado varios trabajos que han demostrado que la acumulación de grasa abdominal acompañada de un exceso de tejido adiposo visceral, se comportaba como un potente predictor de las complicaciones asociadas al SM de forma superior a los índices de adiposidad total, como el comúnmente empleado índice de masa corporal (IMC). Los resultados de estos estudios han establecido la contribución indispensable del exceso de grasa visceral en el desarrollo de desórdenes metabólicos que incluyen la dislipemia, la alteración de la homeostasis de los hidratos de carbono, y la promoción de un estado pro-inflamatorio y protrombótico [24].

Kaplan, en 1989, introdujo la obesidad y consideró cuatro factores de riesgo como los causantes de este síndrome: obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión. Kaplan denominaba a este síndrome "cuarteto mortal", siendo estos cuatro componentes el cuarteto de riesgo cardiovascular (CV) [25,26].

En 1991, DeFronzo y Ferrannini [27] explicaron que el nexo de unión entre la diabetes mellitus y la hipertensión arterial es la hiperinsulinemia, la cual constituye a su vez un factor aterogénico. Si se estudia a pacientes con hipertensión arterial, obesos o no obesos, se encuentra una mayor respuesta de insulina ante la sobrecarga oral de glucosa, lo que implica una mayor RI en los tejidos. Para estos autores, la RI constituye un síndrome asociado a un conjunto de trastornos metabólicos, que incluían la DM2, la obesidad, la hipertensión arterial, alteraciones en las concentraciones plasmáticas de lípidos y la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

Para este síndrome se han ido empleando diversas denominaciones, como síndrome de RI, o síndrome plurimetabólico o SM. También los criterios para su diagnóstico han ido

cambiando conforme ha ido evolucionando su conocimiento. Toda esta compleja terminología y conjunto de definiciones ha llevado a una gran dificultad a la hora de comparar estudios referentes a este proceso.

Por ello, al intentar uniformizar términos y criterios, un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso, en 1998, una definición consensuada y recomienda el uso del término “Síndrome Metabólico” como entidad diagnóstica con criterios definidos [28]. A esta primera definición del SM se unieron las de otros organismos internacionales, que serán descritos en el siguiente apartado.

A pesar del gran avance en el conocimiento de esta patología y la gran cantidad de estudios publicados y otros tantos en marcha, existe una evidencia clara que debe tenerse en cuenta: si se mantiene a nivel mundial el aumento en la ingesta calórica junto a una reducción sustancial de la actividad física, la prevalencia del SM irá aumentando progresivamente en todos los grupos de población y edad, lo que representa un serio problema de salud debido al aumento concomitante de la prevalencia de diabetes mellitus y la ECV. Por tanto, desde el punto de vista de la salud pública, se debe realizar un importante esfuerzo en la prevención del sobrepeso y la obesidad y aumentar las evidencias sobre la estrategia terapéutica óptima para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes que ya han desarrollado SM.

## **1.2. DEFINICIÓN E IMPORTANCIA**

No existe una definición aceptada de forma universal para el SM. Como hemos citado anteriormente, los criterios empleados para identificar a los pacientes con SM han sido modificados a lo largo de los años. En este apartado nos referiremos destacadamente a las definiciones de otros organismos internacionales (Tabla 1).



**Tabla 1.** Definiciones de Síndrome Metabólico.

Organismo	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
<b>Criterio principal</b>	AGA, DM2 o RI	Hiperinsulinemia ayunas: >P75 (no diabéticos)	Ninguno	AGA	Obesidad abdominal	Ninguno
	Dos o más de los siguientes:	Dos o más de los siguientes:	Tres o más de los siguientes:	Más cualquiera de los siguientes según juicio clínico:		Tres o más de los siguientes:
<b>Obesidad Abdominal</b>	H: CCC>0.9 M: CCC>0.85 y/o IMC >30 Kg/m <sup>2</sup>	H: PC ≥94 cm M: PC ≥80 cm	H: PC >102 cm M: PC >88 cm	H: PC >102 cm M: PC>88 cm IMC ≥25 Kg/m <sup>2</sup>	PC elevado según la población (Tabla 1)  Dos o más de los siguientes:	H: PC ≥102 cm M: PC ≥88 cm
<b>Dislipemia</b>	TG ≥150 mg/dL H: c-HDL<35 mg/dL M: c-HDL<39mg/dL	TG ≥177 mg/dL c-HDL<39 mg/dL o tratamiento para dislipemia	TG ≥150 mg/dL H: c-HDL<40 mg/dL M: c-HDL <50 mg/dL o tratamiento específico	TG ≥150 mg/dL H: c-HDL<40 mg/dL M: c-HDL <50 mg/dL	TG ≥150 mg/dL H: c-HDL<40 M:c-HDL<50 o tratamiento específico	TG ≥150 mg/dL H: c-HDL<40 M:c-HDL<50 o tratamiento específico
<b>Presión Arterial (PA)</b>	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o con anti-hipertensivos	≥130/85 mmHg o con anti-hipertensivos	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg o con anti-hipertensivos	≥130/85 mmHg o con anti-hipertensivos
<b>Glicemia</b>	AGA o DM2	≥110 mg/dL	≥110 mg/dL o tratamiento antidiabético	AGA, pero no diabetes mellitus	≥100 mg/dL incluyendo diabéticos	≥100 mg/dL o con antidiabéticos
<b>Otros</b>	Microalbuminuria			Otras (Definición AACE)		

AGA: Alteración de la glucemia en ayunas; DM2: diabetes mellitus tipo 2; RI: resistencia insulínica; CCC: Cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: Perímetro de cintura; c-HDL: Colesterol unido a proteínas de alta densidad; PA: Presión arterial; TG: Triglicéridos; P75: Percentil 75; H: hombres; M: Mujeres.

### **1.2.1. Definición de la Organización Mundial de la Salud**

El término SM como entidad diagnóstica con criterios definidos fue introducido por la OMS en 1998 [29]. Se reunieron un grupo de expertos, los cuales elaboraron una definición que permitió el consenso y el trabajo sobre el SM, debiendo coexistir al menos uno de los dos parámetros principales, hiperglucemia y/o la RI, junto a dos de los restantes, entre los que se encuentran la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, disminución de c-HDL, obesidad central estimada con perímetro de la cintura y/o IMC y microalbuminuria [28,29]. El componente fundamental etiopatogénico en esta definición viene determinado por la RI, que es el aspecto central en esta definición. Además aquí se incluye a pacientes diabéticos dentro del diagnóstico de SM, como herramienta para identificar dentro del grupo de diabéticos, cuales presentan mayor riesgo cardiovascular. Los criterios de clasificación que proponen para hacer el diagnóstico de SM son:

- Alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa, o diabetes mellitus y/o RI. La alteración en la glucemia en ayunas, se caracterizaría por una glucemia plasmática en ayunas  $\geq 110$  mg/dL, o  $>140$  mg/dL tras dos horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa. Se precisaría una de estas condiciones junto a dos o más de los siguientes criterios:
- Hipertensión arterial  $\geq 140$  mmHg de tensión sistólica y/o 90 mmHg de diastólica.
- Hipertrigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL y/o c-HDL  $< 35$  mg/dL en hombres o  $< 39$  mg/dL en mujeres.
- Obesidad central definida como un CCC  $> 0.90$  en hombres o  $> 0.85$  en mujeres y/o IMC, (calculado como el peso en Kilos divididos por la altura en metros al cuadrado)  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>.
- Microalbuminuria  $\geq 20$   $\mu$ g/min, o relación albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g.

La principal limitación a esta definición era la necesidad de realizar la técnica de “pinzamiento” euglucémico, para determinar la sensibilidad frente a la insulina. Esta técnica complicada que limitaba su aplicabilidad, pero considerada como el “patrón oro” para la medida de la RI, hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos [30].

### **1.2.2. Definición del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina**

Considerando que la definición de la OMS podría ser demasiado compleja para su aplicación en múltiples contextos, el *European Group for Insulin Resistance* (EGIR) desarrolló una versión modificada de esta definición para que se pudiera utilizar con

mayor facilidad. Estos investigadores limitaron el uso de la definición del SM a los casos en que se pudiera cuantificar, de manera sencilla y fiable, la resistencia frente a la insulina. Por tanto, los pacientes con diabetes fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la DM2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición propia que este grupo publicó en 1999 [31], aunque seguía manteniendo la RI como la base fundamental del SM, ésta se definió como concentraciones de insulina en plasma superiores al percentil 75. Además modificaron el criterio de obesidad a la medida de la circunferencia abdominal, en lugar de utilizar el IMC o la proporción cintura-cadera [32]. Así deberían cumplirse:

- Presencia de RI entendida como hiperinsulinemia superior al percentil 75 de la población no diabética estudiada. Este criterio sería obligado, y precisando dos más entre los siguientes:
- Glucemia basal alterada ( $\geq 110$  mg/dL y  $< 126$  mg/dL).
- Hipertensión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo.
- Dislipemia: trigliceridemia  $\geq 177$  mg/dL y/o c-HDL  $< 39$  mg/dL y/o tomar tratamiento para dislipemia.
- Obesidad: Perímetro abdominal  $\geq 94$  cm en varones y  $\geq 80$  cm en mujeres.

La definición de SM del EGIR exige la cuantificación de la insulinemia, dificultando su uso en grandes estudios poblacionales. Así, el EGIR desarrolló una versión modificada de la definición de la OMS con la inclusión del concepto de obesidad abdominal al tener en cuenta el perímetro de la cintura [31]. Pero si bien tuvieron éxito en la unificación de la denominación de SM, no lograron su propósito de alcanzar una definición universalmente aceptada, dado que con posterioridad han surgido otras definiciones propuestas por varias sociedades científicas que comentaremos a continuación.

### **1.2.3. Definición por el Tercer Informe del Panel de Expertos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol para la detección, evaluación y tratamiento de Hipercolesterolemia en adultos**

En 2001, sintiendo la necesidad de mejorar la definición de la OMS a términos más manejables tanto para el estudio poblacional como de individuos aislados, el "*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*" (NCEP-ATP III) define unos nuevos criterios diagnosticados del SM. La intención de esta nueva definición fue proponer una orientación más clínica para mejorar la detección de pacientes que pudieran desarrollar ECV [33]. Se precisan 3 de los 5 criterios propuestos para cumplir el

diagnóstico de SM. En este caso no se concede a ninguno de ellos la condición de indispensable, si bien se reconoce a la obesidad abdominal como el criterio más relevante. Se define así el SM como el cumplimiento de al menos tres de los siguientes componentes:

- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 110$  mg/dL o tratamiento anti-diabético
- Tensión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg y/o diastólica  $\geq 85$  mmHg o recibir tratamiento anti-hipertensivo.
- Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL o tratamiento hipotriglicéridémico.
- c-HDL  $< 40$  mg/dL en hombres o  $< 50$  mg/dL en mujeres.
- Obesidad abdominal definida como medida de la circunferencia abdominal  $> 102$  cm en hombres y  $> 88$  en mujeres.

Propuesta para su aplicación en la práctica clínica, esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina y adoptó un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del SM. El parámetro de cuantificación de la obesidad seguía siendo el perímetro de la cintura, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR. La definición ATP III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez. Sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación.

#### **1.2.4. Definición por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica**

Para complicar todavía más la situación otra definición del SM fue publicada en el 2003 en la revista *Endocrine Practice* [34] donde aparece el informe realizado sobre el SM por un grupo de expertos de la *American Association of Clinical Endocrinologist* (AACE). Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico. La AACE recogió cuatro factores como «alteraciones identificativas» del SM: elevación de la concentración de triglicéridos, disminución de la concentración de c-HDL, incremento de la presión arterial y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del SM debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de RI, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente

básico del SM, la definición de la AACE generó numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la DM2 y la ECV [3].

Este grupo reconoce el gran éxito de la definición del NCEP-ATP III, al popularizar el concepto de asociación entre presión sanguínea, lípidos, glucemia y obesidad, pero sugieren una serie de modificaciones sobre los criterios diagnósticos, que incluirían:

- Reconocer las limitaciones de la glucemia en ayunas.
- Valorar los resultados de la prueba de sobrecarga de glucosa, utilizándola en sujetos con factores de riesgo que no llegan a cumplir los criterios diagnósticos.
- Añadir el IMC como medida de obesidad.
- Ajustando el criterio de obesidad según raza.
- Ampliando la lista de individuos considerados de riesgo.
- Y ampliando la lista de trastornos asociados al SM.

Así, para este grupo de expertos, los factores de riesgo de un individuo aislado para ser diagnosticado de SM, lo constituirían:

- Sobrepeso: un IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> o una circunferencia abdominal  $>102$  cm para los hombres, y  $>88$  cm para las mujeres, estimando que este parámetro debe ser un 10-15% menor para los no caucásicos.
- Estilo de vida sedentaria.
- Mayor de 40 años.
- Etnia no caucásica.
- Historia familiar de DM2, hipertensión o ECV.
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional.
- Padecer acantosis nigricans.
- Padecer de síndrome de ovarios poliquísticos.
- Padecer de enfermedad hepática, tipo hígado graso no alcohólico.

En cuanto a los criterios diagnósticos de SM, este panel de expertos expresa su deseo de no establecer una “escala numérica arbitraria”, sino considerar individualmente a cada sujeto. Sólo para propósitos epidemiológicos establecen el SM si se cumplen dos de los siguientes criterios:

- Glucemia plasmática entre 110-126 mg/dL, o entre 140-200 mg/dL tras dos horas de una sobrecarga con 75 gramos de glucosa.
- Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL.
- c-HDL  $<40$  mg/dL en hombres o  $<50$  mg/dL en mujeres.

- Presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg.

La aportación del panel de expertos de la AACE no aclara la definición de SM, sino que la relativiza a criterios de cada clínico (sirva de ejemplo que no aclara a que individuos debe solicitárseles una sobrecarga oral de glucosa y a quiénes no). Todo ello, en un momento en que lo que se necesita son unos criterios uniformes y generalmente aceptados, que permitan desarrollar y comparar estudios epidemiológicos a gran escala.

#### **1.2.5. Definición por la Fundación de Diabetes International**

Con tantas distintas definiciones, no sólo se han presentado diferencias en los componentes propuestos, sino también en los valores umbrales utilizados para definir cada uno de los componentes, todo lo cual ha generado una confusión considerable. Esto no sólo ha reducido la utilidad de las definiciones en el contexto clínico, sino que también ha dificultado la comparación de la incidencia del SM en los distintos grupos de población. Hace algunos años, se publicó una revisión detallada de la prevalencia del SM definido según los distintos criterios propuestos [35], donde un aspecto notable ha sido la gran dificultad encontrada para establecer comparaciones entre los datos de prevalencia en distintas poblaciones. Con esta gran variación en los datos de prevalencia al utilizar distintos criterios, se ha requerido de una definición estandarizada internacional.

Por ello, la *International Diabetes Federation* (IDF) ha señalado la necesidad urgente de racionalizar la gran variedad de definiciones desarrolladas sobre el SM, haciéndola válida tanto en la práctica clínica como en los ámbitos de investigación [36]. Por todas estas razones, se constituyó un grupo de consenso formado por miembros de la IDF pertenecientes a todas las regiones geográficas y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas las que habían propuesto las definiciones previas. El objetivo fue establecer un nuevo grupo de criterios que se pudiera utilizar tanto en el ámbito epidemiológico como clínico en todo el mundo, para poder identificar a las personas que presentan SM, definir mejor la naturaleza del síndrome e insistir en las estrategias de modificación del estilo de vida y terapéuticas para reducir el riesgo a largo plazo de ECV y DM2 [30].

Este objetivo dio lugar a una nueva definición, en la que la obesidad central representa un requisito necesario y en la que, por primera vez, se ofrecen valores umbral para definir la obesidad que son diferentes en los distintos grupos étnicos [36]. La nueva definición de la IDF [30], ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común a todos los componentes del SM [3]. Así, el aumento del perímetro de la cintura, parámetro aceptado como sustituto de la adiposidad abdominal y

con especificidad respecto a los distintos grupos étnicos, se ha convertido en requisito imprescindible para establecer el diagnóstico de SM junto a dos de cualquiera de los siguientes factores:

- aumento de los triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dL) o estar en tratamiento específico de esta alteración lipídica.
- disminución de c-HDL:  $< 40$  mg/dL en varones,  $< 50$  mg/dL en mujeres o en tratamiento para aumentar c-HDL
- aumento de la presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o estar en tratamiento de hipertensión correctamente diagnosticada.
- incremento de la glucemia en ayunas ( $\geq 100$  mg/dL) o padecimiento de una DM2 diagnosticada.

En esta definición se han incorporado los valores umbral del perímetro de la cintura, referidos a los distintos grupos étnicos (Tabla 2), dado que en los estudios de investigación, se ha demostrado que los grados de obesidad para los cuales comienza a aumentar el riesgo de otras complicaciones son distintos en los diferentes grupos de población [3,37,38]. Por ejemplo, en lo que se refiere a los asiáticos del sur y del sureste, los valores umbral para los varones y las mujeres son 90 y 80 cm, respectivamente [36].

**Tabla 2.** Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos [30].

<b>País/grupo étnico</b>	<b>Perímetro de la cintura (como parámetro de obesidad central)</b>
Europeos	Varones $\geq 94$ cm Mujeres $\geq 80$ cm
Asiáticos del sur	Varones $\geq 90$ cm Mujeres $\geq 80$ cm
Chinos	Varones $\geq 90$ cm Mujeres $\geq 80$ cm
Japoneses	Varones $\geq 85$ cm Mujeres $\geq 90$ cm

La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

Destacar que los puntos de corte para los demás componentes son similares a la definición de NCEP-ATP III, a excepción de la medida de la glucemia basal, ya que la IDF adapta las nuevas recomendaciones de la “*American Diabetes Association*” (ADA), bajando el punto de corte a 100 mg/dL.

### **1.2.6. Definición por la Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre**

En el año 2005, unos meses después de la aparición de la definición de la IDF, la *American Heart Association* (AHA) y el *National Heart Lung and blood Institute* (NHLBI) [39] recogen una clasificación del ATP III actualizada, donde no se considera obligatoria la obesidad abdominal en el diagnóstico de SM y donde el valor umbral dependerá del origen étnico de la persona. Debe cumplir con tres de los cinco criterios:

- Obesidad central por perímetro abdominal ( $\geq 102$  cm en hombres y  $\geq 88$  cm en mujeres).
- Hipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dL) o en tratamiento farmacológico.
- Disminución de c-HDL ( $< 40$  mg/dL en varones y  $< 50$  mg/dL en mujeres) o en tratamiento farmacológico.
- PA elevada  $\geq 130/85$  ó con antihipertensivos.
- Elevación de la glucemia en ayunas ( $\geq 100$  mg/dL) o en tratamiento farmacológico para hiperglucemia.

### **1.2.7. Definición actual de Síndrome Metabólico**

En el año 2009, se volvió a plantear la definición, teniendo en cuenta las dos definiciones más ampliamente empleadas, la IDF y la AHA-NHLBI. La principal diferencia entre ambas se refiere a la medida de obesidad central, siendo un componente obligatorio en IDF. Con el fin de unificar este criterio, se reunieron y se convino que la medición de perímetro de cintura no debería ser un componente obligatorio, pero seguiría siendo una herramienta útil de detección preliminar. Así se define SM con tres de los cinco criterios, utilizando un solo punto de corte para todos los criterios, excepto para el de la cintura, donde se recomienda utilizar los puntos de corte de la IDF para no europeos y los puntos de corte de IDF o AHA/NHLBI para personas de origen europeo, hasta que haya más información disponible [40].

En la actualidad las definiciones más ampliamente empleadas en los trabajos publicados y los ensayos clínicos en desarrollo son, fundamentalmente la de la ATP III actualizada (AHA/NHLBI) y, en menor medida, la de la IDF. Los criterios del NCEP-ATP III actualizados facilitan la realización de estudios epidemiológicos sobre el SM al utilizar parámetros mucho más asequibles a la práctica clínica, y son los criterios más utilizados en los trabajos publicados en los últimos años. Por ello serán los que utilizaremos en el presente trabajo. En cuanto a la definición de SM utilizada en este estudio para adolescentes fue la



que propuso De Ferranti y col. [41], con criterios basados estrechamente en el ATP III [33]. Se define como SM si se cumplen o exceden tres o más de las siguientes variables: trigliceridemia  $\geq 97$  mg/dL; c-HDL:  $< 50$  mg/dL (para niños entre 15-17 años  $< 45$  mg/dL; glucemia en sangre en ayunas  $110$  mg/dL; circunferencia de la cintura (cm)  $>$ percentil 75 por edad y sexo, presión arterial sistólica o diastólica (mmHg)  $>$ percentil 90 para la edad, sexo y altura [42].

Destacar que aunque ninguna de las guías de diagnóstico lo incluye entre sus factores, actualmente se acepta que en el SM existe un estado proinflamatorio y protrombótico que interaccionan sinérgicamente, causando o acelerando el proceso de aterosclerosis. Además, como se ha dicho antes, no se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud, de aparición simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por una combinación de factores genéticos y ambientales asociados a un determinado estilo de vida. Por tanto el SM se caracteriza por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovasculares en un solo sujeto con posibilidad genética de una alteración metabólica subyacente.

### **1.3. EPIDEMIOLOGIA**

Históricamente, la ausencia de una definición manejable ha dificultado la realización de estudios de prevalencia poblacional del SM. Por ello, la inmensa mayoría de los estudios se han llevado a cabo en los últimos años, tras la aparición de criterios diagnósticos más uniformes y claros. Es importante tener en cuenta que para evaluar correctamente la prevalencia de SM en determinadas poblaciones y regiones, es preciso valorar un número de factores de gran importancia como el tipo de definición empleado, las características raciales de la población, y factores demográficos y socioeconómicos. Debido a la existencia de distintos criterios diagnósticos del SM cabría esperar una dificultad para el estudio de su prevalencia. Sin embargo, ésta ha ido aumentando en las últimas décadas, independientemente de los criterios utilizados [43]. En los países desarrollados el SM parece afectar a alrededor de 25% de la población [44,45], y su prevalencia está aumentando rápidamente. Estudios más recientes sitúan a la prevalencia en torno al 30% de la población adulta en los países ricos [46]. Un creciente número de publicaciones confirma la tasa, cada día más elevada a nivel mundial y crece de forma paralela a la prevalencia de diabetes y obesidad. De hecho, las previsiones de prevalencia futuras se basan en las esperadas de obesidad [47], por lo que ahora se considera como un importante problema de salud pública.

La mayoría de trabajos emplean la definición de la NCEP-ATP III [33], con esta definición la prevalencia de SM en Europa, Asia, Australia y América del Norte y del Sur oscila entre el 9.6% y el 55.7%, con la definición de la OMS la prevalencia oscila entre el 13.4% y 70.0%, y con la FID la prevalencia oscila entre el 7.4% y el 50% [48].

El primer estudio que alarmó acerca de la elevada incidencia del SM fue el estudio *National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES III [49]. En este estudio transversal de Ford y col. en 2002, se reclutaron 8814 hombres y mujeres norteamericanos, mayores de 20 años. Para el diagnóstico de SM se utilizaron los criterios del NCEP-ATP III. Este estudio encontró diferencias interraciales significativas y una mayor prevalencia del SM con la edad. Concluyó que en la población norteamericana ajustada por edad, la prevalencia es de 24.0% en varones y del 23.4% en mujeres. Posteriores estudios como Framighan [50], WOSCOPS [51], Women's Health Study [52] o San Antonio Heart Study [53] han obtenido prevalencias similares. El estudio DECODE [54] analizó 8 cohortes europeas donde se observó una amplia variación en frecuencia de obesidad, hipertensión y alteración del metabolismo de la glucosa, que se reflejó en la oscilación de la prevalencia de SM según la definición del NCEP-ATP III, desde el 5.3% hasta el 26.6% en hombres y del 3.5% al 17.6% en mujeres. Destacar también otros estudios donde la prevalencia de SM varía desde el 13% registrado en Francia [55] al 33.4% registrado en Turquía [56], ambos con criterios del NCEP-ATP III. En otro estudio prospectivo en Teherán del 2008 era del 17.5%, donde en hombres fue algo mayor que en las mujeres (18.2% y 16.9%) [57], pero no se encontraron diferencias de género.

En España, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de mortalidad. En las últimas décadas ha habido un incremento considerable en la incidencia de los factores diagnósticos del síndrome, como la diabetes mellitus [58], la hipertensión arterial [59] y la obesidad [60]. Existen pocos estudios sobre el SM, realizándose el primero en el año 2002 [61]. En él, se estudió la prevalencia en una muestra representativa de la población general de la Comunidad Autónoma de Canarias, por lo cual se seleccionaron 578 individuos adultos, con una edad entre 18-75 años, que habían participado en la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA 1997-1998) y se utilizaron los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III. Se encontró que la prevalencia del SM es similar a la de la población norteamericana (24,4%), un aumento de la incidencia con la edad y una disminución con el nivel de estudios. En la población caucásica, la prevalencia de SM es frecuentemente superior en los varones que en las mujeres. Estas diferencias tienden a ser inferiores en los grupos de edad por encima de los 60 años, claro que se pueden encontrar ciertas excepciones en algunos trabajos.

En el año 2004 se realizó un nuevo estudio de prevalencia, en una muestra aleatoria y representativa de la provincia de Segovia de 809 individuos con una edad entre 35 y los 74 años [62]. La prevalencia ajustada por edad fue del 17%, sin encontrar diferencias significativas entre las áreas rural y urbana.

Las diferencias de prevalencia entre los dos estudios son evidentes, aunque hay algunas diferencias, sobre todo en la elección de los criterios, ya que en el estudio canario se utilizaron los criterios del NCEP-ATP III propuestos en 2001 y en el estudio de la población de Segovia se utilizó una modificación de estos mismos criterios propuesta en 2004 [63]. En esta modificación se redujo el umbral de los niveles de glucemia en ayunas de 110 mg/dL a 100mg/dL, lo que hace que la prevalencia de la población canaria esté subestimada. De hecho, al estudiar la población norteamericana aplicando el nuevo criterio al estudio de NHANES III, se demostró un incremento de cinco puntos porcentuales respecto a la prevalencia obtenida aplicando los criterios sin modificación [45]. En el año 2005 se realizó otro estudio epidemiológico transversal en Canarias, aplicando los criterios de NCEP-ATP III con modificación en 1030 personas mayores de 30 años y obtuvieron un 28.2%. Posteriormente, en 2007, se llevo a cabo un estudio transversal en 425 individuos con edades entre los 40 y 70 años para determinar la prevalencia del SM en la provincia de Albacete [64]. La prevalencia fue del 20.9%, más similar a la encontrada en la población segoviana (17%) que en la canaria (28.2%).

En el año 2008 se realizó otro estudio de prevalencia, sobre la población de Sanlúcar de Barrameda (Cádiz) [65]. Se utilizaron también los criterios del NCEP-ATP III con modificación en 858 individuos con edades entre 50 y 75 años. Se obtuvo una prevalencia del 58.8% en varones y 57.0% en mujeres, un porcentaje muy superior a la de los estudios previos, justificable porque en este estudio la edad de los individuos fue superior a la de los estudios anteriores. Además, Cádiz es una de las provincias españolas con mayor mortalidad [66] y junto con la Comunidad Canaria, posee la mayor morbimortalidad cardiovascular de España [67].

En la comunidad de Navarra, en el 2007, se realizó un estudio transversal sobre una muestra aleatoria de 6553 individuos, con edades comprendidas entre los 35 y 84 años [68]. La prevalencia en varones fue del 22.1% y del 17.2% en mujeres. Al igual que en los estudios nacionales, se identificó un incremento de la incidencia con la edad en perjuicio de los hombres hasta la edad de 65-74 años, en la que se igualan, y posteriormente la prevalencia es superior en mujeres. Como en el estudio con la población de Segovia, no observaron diferencias entre la población rural y urbana.

Además, en España hay que señalar los datos proporcionados por el estudio DESIRE [69], con una prevalencia que varía en función de qué criterios se utilizan, la OMS (42,1%), EGIR (26,4%) o del NCEP (22,6%). En Murcia, en el año 2006 [70] se comparó la prevalencia del SM en la misma población utilizando tres de los criterios existentes. Aquí se encontró que la prevalencia era mayor en hombres que en mujeres y aumentaba con la edad, sin importar el criterio utilizado. Pero al comparar la prevalencia según el criterio utilizado, éste variaba de forma notable: OMS (35.3%), ATP III (20.2%) y EGIR (24%).

Recientemente, el estudio DARIOS [71], donde se actualiza la prevalencia de SM con la definición del 2009 [40] en España y también el riesgo coronario asociado en esta última década, analizó 11 estudios realizados en 10 comunidades autónomas, con edades de 35 a 74 años. Se concluye que la prevalencia de SM supera el 30% en la población adulta, predominando en varones hasta 55 años y en las mujeres a partir de los 65. Se demuestra en este estudio el avance de la obesidad y la diabetes mellitus en España durante la primera década del presente siglo, respecto a décadas precedentes. Además también concluyen que la mayor prevalencia corresponde a Canarias y Baleares. Hay que destacar que los datos del estudio en Baleares, donde obtienen 36% en hombres y 31% en mujeres, se realizaron en el 2005 [72], siendo la población seleccionada captada por estar adscritas a médicos, y captadas muchos de ellos en consulta, además de tener un rango de edad entre el 35-74 años. Se puede observar que existe una diversidad geográfica en la prevalencia del SM, pero en general la prevalencia en España oscila entre el 17% y algo más del 30%.

Al hablar de la prevalencia de SM, en adolescentes, los datos epidemiológicos la sitúan sobre un 4% en general. Aunque la prevalencia es baja en niños de peso normal, es alta (30-50%) entre niños y adolescentes obesos [73]. En las Islas Baleares, nuestro grupo [42] ha realizado un estudio transversal, donde encuentra que la mitad de los adolescentes de las Islas Baleares tienen al menos un componente del SM y un número significativo de ellos, especialmente los obesos, tenían SM. Estos hallazgos ponen de manifiesto un problema de salud emergente en las Islas Baleares ya que el número de adolescentes con sobrepeso y obesidad está aumentando en todo el mundo, y la mayoría de ellos se convierten en adultos obesos y tienen más probabilidades de desarrollar SM. Un aumento dramático en la incidencia de SM puede representar sólo la punta del iceberg y se puede anunciar la aparición de una epidemia de enfermedad cardiovascular avanzada debido a los efectos sinérgicos de los componentes del SM, como los adolescentes obesos se convierten en adultos jóvenes obesos [74]. Por lo tanto, la eficacia de las estrategias

preventivas y terapéuticas para promover la dieta mediterránea y los hábitos de vida saludables son necesarios en la juventud y en la edad adulta.

#### **1.4. ETIOPATOGENIA**

Inicialmente, la RI se presentaba como la principal causa del SM, como ya el mismo Reaven indicó en 1988. Una gran mayoría de individuos que cumplen criterios de SM presentan datos de RI, lo que les predispone a desarrollar prediabetes o DM2 [6]. Aunque en la definición inicial no se hacía referencia a la obesidad, en posteriores definiciones, sí que se incluyeron el sobrepeso u obesidad como elementos clave, y actualmente se mantiene en las definiciones aceptadas por la comunidad científica. Además está cobrando importancia que el proceso inflamatorio crónico subyacente a la obesidad [75], sea el responsable principal de favorecer el SM en paciente obesos [76,77]. Hay autores que postulan que sean tres los mecanismos subyacentes al SM: RI, inflamación crónica y obesidad central [78].

La RI produce alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico, en la presión arterial y en la actividad inflamatoria y protrombótica. Asimismo, existe una asociación entre la obesidad y la hipertensión o la dislipemia [79,80]. La obesidad se asocia a RI y a la DM2; el aumento de peso corporal aumenta el riesgo de diabetes mellitus, y el descenso se asocia con su disminución. También la pérdida de peso produce una disminución en la presión arterial del individuo, así como una mejora en sus valores lipídicos [81,82].

El riesgo de ECV asociado al SM es tres veces superior de padecer enfermedad coronaria que aquellos sin él y también supone un aumento de la mortalidad cardiovascular [1,2]. Otros datos de metaanálisis recientes, indican que la presencia de SM se corresponde con un riesgo relativo de eventos cardiovasculares y mortalidad incrementada [1]. En los pacientes con SM, la posibilidad de convertirse en diabéticos es 5 veces superior [4].

El SM parece favorecer la evolución de la enfermedad aterosclerótica a diversos niveles; la elevación de lipoproteínas ricas en apolipoproteínas-B puede promover la aterogénesis e iniciar el desarrollo de lesiones en el árbol vascular [83]. El desarrollo y evolución de la placa de ateroma se encuentra acelerado en presencia de concentraciones bajas de c-HDL, elevación de la presión arterial, elevación de citoquinas inflamatorias y elevación de la glucemia [84]. Las placas evolucionadas tienden a ser más inestables, lo que las predispone para su ruptura [85] y cuando ocurre, el estado protrombótico y proinflamatorio favorecido por el SM promueve la extensión del trombo.

La influencia de los factores genéticos y ambientales se puede observar en algunos trabajos basados en estudios poblacionales [86], en los que los pacientes con SM, comparados con los controles, tenían historia familiar de HTA. Resulta interesante la conclusión de que cuanto más componentes del SM presentan los padres, mayor es la prevalencia de SM en su descendencia [87]. Las alteraciones genéticas que afectan a determinados componentes del SM suelen ser responsables a lo largo de la evolución de la patología de las diferentes expresiones del SM.

Entre los factores ambientales, la falta de actividad física, el hábito tabáquico y la dieta rica en carbohidratos se han asociado de manera individual con cada uno de los componentes del SM. Existen varios trabajos que han relacionado de forma directa y significativa la incidencia de SM con el exceso de peso derivado de una insuficiente cantidad de ejercicio físico y con el sedentarismo [88-90]. Las circunstancias socioeconómicas también ejercen su influencia sobre la fisiopatología del SM y varios estudios lo avalan [91].

## **1.5. COMPONENTES DEL SINDROME METABÓLICO**

El SM constituye una condición patológica de riesgo múltiple para el desarrollo de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico [92,93]. Esta es una tendencia mundial de la que no parece escapar a ninguna sociedad, pues el aumento de la obesidad ha sido evidente en todas las regiones del mundo durante los últimos 30 años [94] y la diabetes mellitus le sigue inseparablemente [95]. Cada componente de SM está individualmente asociado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo que SM conduzca a un mayor riesgo cardiovascular que la suma de sus componentes, sigue siendo materia de debate [96]. Se ha sugerido que el número de componentes de SM puede ser más útil en la predicción de enfermedades cardiovasculares que SM por sí mismo, [97] ya que el riesgo cardiovascular aumenta como aumenta el número de componentes [2,51]. Los componentes del SM son la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia, cifra patológicamente baja de c-HDL en plasma), elevación de la presión arterial, la glucemia plasmática y un estado protrombótico y proinflamatorio [98].

### **1.5.1. Factores de riesgo**

#### **1.5.1.1. Dislipemia aterogénica**

La dislipidemia asociada con el SM es altamente aterogénica [99], lo que contribuye a la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular y se caracteriza por: Hipertrigliceridemia: TG  $\geq$ 150 mg/dL; Colesterol de alta densidad disminuido: Hombres: c-HDL  $<$ 40 mg/dL y

mujeres: c-HDL <50 mg/dL; Incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas; Aumento de ácidos grasos libres en plasma; Aumento de apolipoproteína B. Todas estas alteraciones promueven el desarrollo de aterosclerosis.

### **1.5.1.2. Hiperglucemia**

Uno de los principales objetivos de los sistemas públicos de salud debe ser retrasar o prevenir aquellas patologías que tienen una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular, como la DM2. La presencia de diabetes mellitus tipo 1 ó 2, aumenta el riesgo de la ECV ampliamente. También existe evidencia que relaciona la intolerancia a los carbohidratos (IC) y la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) con un aumento en el riesgo cardiovascular; aunque el último en menor proporción [100]. Es de reseñar que la relación entre glucemia e incidencia de diabetes no es lineal. El estudio Hoorn mostró que el riesgo de conversión a DM2 durante 6,5 años de seguimiento fue 10 veces mayor en personas con intolerancia hidrocarbonada o glucemia alterada en ayunas en comparación con sujetos normoglucémicos [101]. Estas evidencias han sido consideradas por la Asociación Americana de la diabetes para definir la prediabetes como la presencia tanto de intolerancia hidrocarbonada como de glucemia anómala en ayunas [102]. Considerando que en 2003 esta Asociación disminuyó el valor normal de glucosa a 100 mg/dL [103], y los criterios de SM posteriores adoptaron esta cifra [39], la relevancia del estado prediabético ha sido claramente reforzada. La predisposición de los sujetos con criterios de prediabetes para desarrollar DM2 ha sido confirmada en datos recientes: de los 872 participantes en el estudio *Insuline Resistance Athorosclerosis*, aquellos que presentaban tolerancia normal a la glucemia mostraron una incidencia de diabetes del 8% a los 5 años, mientras el 33% de los individuos con intolerancia a la glucosa desarrollaron DM2 durante el mismo período de tiempo [104].

### **1.5.1.3. Obesidad abdominal**

Desde el punto de vista epidemiológico, la creciente epidemia de obesidad, se ha conectado con el aumento en las ECV y el SM. La obesidad se puede definir como un aumento en el porcentaje de grasa corporal total, por encima de un valor estándar, que refleja a nivel celular un aumento en el número y/o tamaño de los adipocitos. Esta situación por lo general, es producto de un desequilibrio entre las calorías que se ingieren y las que se gastan. Claro que la obesidad comprende toda una serie de mecanismos biológicos (genéticos, hormonales, inmunológicos, etc.), psicológicos y sociales, que la hacen un fenómeno complejo. En los últimos años, se le ha dado mucha importancia a la

distribución del tejido adiposo, más que a su volumen *per se*. Existe buena evidencia que asocia la obesidad central o superior al riesgo cardiovascular y metabólico, por su alta relación con grasa perivisceral.

Varios estudios evidencian que la grasa intraabdominal medida por la circunferencia abdominal se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM, y sugieren que puede tener un papel central en la patogénesis del SM [105]. El perímetro abdominal y la relación cintura/cadera evalúa la adiposidad central. Se recomienda utilizar más el perímetro abdominal [106].

Diversas evidencias han demostrado que el tejido adiposo no solo tiene el almacenamiento y movilización de grasas sino que se debe considerar un importante órgano endocrino, que tiene capacidad de liberar numerosas citoquinas, entre otras moléculas inflamatorias. Este tema lo trataremos en el apartado de inflamación.

#### **1.5.2.4. Hipertensión**

Actualmente existe amplia evidencia de la asociación lineal del aumento de presión arterial, con el riesgo cardiovascular. Además hay estudios como el PAMELA, donde la confirmación de hipertensión estuvo presente en más del 80% de los individuos con SM, seguido en cuanto a la prevalencia de factores, por orden decreciente de frecuencia, por la obesidad abdominal, las alteraciones lipídicas y la glucemia alterada en ayunas [107]. La alta prevalencia de alteraciones de la presión arterial en el SM justifica que los sujetos hipertensos, que reúnen criterios de SM, presenten una elevada frecuencia de lesión asintomática de órgano diana como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la rigidez arterial y la aparición de microalbuminuria [108]. Algunos de estas lesiones orgánicas silentes pueden hallarse de forma habitual en individuos con SM pero normotensos, lo que sugiere que el resto de factores que conforman este síndrome participan en el desarrollo de lesión orgánica de forma independiente a las alteraciones de la presión arterial. De forma general, los componentes del SM se caracterizan por un alto grado de interacción, favoreciendo cada uno de ellos la aparición y acción del resto. Durante años se ha reconocido, por ejemplo, que los 2 principales factores del SM, como la obesidad y la RI, pueden tener un papel fundamental en el aumento de las cifras de presión arterial.

Se puede concluir que para que el SM sea evidente, son necesarias una serie de susceptibilidades metabólicas, lo que comprende alteraciones del tejido adiposo, manifestadas de forma típica por la obesidad abdominal, factores genéticos y raciales, el envejecimiento y desórdenes endocrinos.



## **1. SOBREPESO Y OBESIDAD**

En los últimos años, la obesidad ha dejado de ser considerada como un problema estético para ser reconocida como una enfermedad de carácter crónico. En la sociedad del siglo XXI, la obesidad se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública. En la última década, la prevalencia de la obesidad ha aumentado y continúa incrementándose de forma alarmante, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.

La obesidad, es considerada como una enfermedad y al mismo tiempo un reconocido factor de riesgo para muchas otras, dado que aumenta sustancialmente no solo el riesgo de diabetes y de ECV, sino también ciertos tipos de cáncer y otras enfermedades altamente prevalentes [109]. Aunque se han identificado diversos factores que interactúan en la génesis de la obesidad, lo cierto es que se trata de una enfermedad que no distingue género, raza, edad, estado socioeconómico ni cultural.

### **2.1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO**

La OMS definió a la obesidad como “la enfermedad epidémica no transmisible más grande del mundo”, considerando como obesidad y sobrepeso “la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Por su parte, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), se refiere a la obesidad como “una enfermedad crónica caracterizada por el aumento de peso, que se produce por un desequilibrio prolongado en el balance energético, entre la ingesta calórica y el gasto energético” [110]. Un exceso en la ingesta calórica que no vaya acompañado de un aumento del gasto energético conduce a un aumento de la grasa corporal, y por tanto, a la obesidad. Pero, una definición más detallada de la obesidad sería que es una enfermedad compleja multifactorial que aparece por la influencia interactiva de factores sociales, ambientales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares [111].

En los adultos y en los adolescentes se forman depósitos intraabdominales, patrón que se asocia con un mayor riesgo de trastornos metabólicos [112]. Con lo cual la definición de sobrepeso y obesidad debería diagnosticar el exceso de grasa corporal e indicar un riesgo aumentado de problemas de salud [113]. La definición (en epidemiología) y el diagnóstico (en la práctica clínica) [114] del sobrepeso y la obesidad se basan en un análisis de la composición corporal para la detección de un exceso de grasa corporal y de las complicaciones metabólicas relacionadas.

Para estudiar la composición corporal, la masa corporal se ha dividido clásicamente en dos componentes: la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG) [115]. La MG consta de todos los lípidos del tejido adiposo y otros tejidos, mientras que la MLG incluye agua, proteínas y componentes minerales [115]. La cuantificación de MG corporal se realiza por métodos indirectos. Existen varios métodos para estimar su contenido: la hidrodensitometría, el desplazamiento del aire por pletismografía, las técnicas de dilución y la absorciometría de rayos X duales (DEXA) son los métodos más fiables para obtener medidas de la MG total. Por otra parte, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética son métodos que además, permiten cuantificar la distribución del tejido adiposo en visceral, subcutáneo e intermuscular. De hecho, estos dos últimos métodos son considerados los más precisos para la cuantificación de la composición corporal in vivo, al permitir no sólo la cuantificación del tejido adiposo, sino también del músculo esquelético y otros órganos y tejidos internos [115].

Todos estos métodos se conocen como «métodos de referencia» [116] y su gran inconveniente es que no son suficientemente aplicables a la práctica clínica y estudios epidemiológicos. Por ello, los métodos antropométricos, junto con la bioimpedancia eléctrica, son los métodos más utilizados en estudios de gran escala, cuando los recursos económicos disponibles son bajos y se requiere de una medida de bajo coste [115]. Los métodos antropométricos habituales son: diferentes índices derivados de la combinación entre peso y talla, como el IMC, el índice ponderal o el índice de masa corporal porcentual o relativo; la circunferencia de la cintura, del cadera o su combinación, la combinación entre la cintura y la talla, y el estudio de pliegues cutáneos.

### **2.1.1. Mejor método para estimar la grasa corporal**

La medida ideal de grasa corporal debe ser «precisa en la estimación del grasa corporal, con un error de medida pequeño; accesible en términos de simplicidad y coste; fácil de usar; aceptada por el sujeto; bien documentada y con valores de referencia que permita la comparación entre poblaciones». Pero no hay ninguna medida que satisfaga todos estos criterios [117].

Por su facilidad de aplicación y bajo coste, los métodos antropométricos han sido los métodos más utilizados de aproximación al exceso de grasa corporal, aunque su precisión es menor que la de los métodos de referencia. Entre los métodos antropométricos, el IMC es el parámetro internacionalmente más empleado para la definición y el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad, tanto en la práctica clínica como la epidemiología. Y es que la

comunidad científica ha recomendado el uso del IMC para clasificar a la población en sobrepeso y obesidad a partir de los 2 años de vida [118].

#### **2.1.1.1. Índice de masa corporal**

En los adultos, está ampliamente aceptado que una persona con sobrepeso es aquella que tiene un IMC entre 25 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup>, y con obesidad aquella que tiene un IMC igual o superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> [116], ya que existen evidencias del incremento de riesgo de mortalidad y morbilidad cuando se sobrepasan estos puntos [119, 120].

En los niños y los adolescentes, la definición de sobrepeso y obesidad es más complicada [121], ya que se encuentran en una situación de cambio permanente en cuanto a distribución y composición corporal a medida que van creciendo. Mientras que en las niñas el desarrollo puberal está asociado con un incremento de la MG, los niños tienen lugar una disminución de la MG y un aumento de la MLG, así como también picos de crecimiento mayores [119]. Por este motivo, hay un consenso en que para definir el sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes es más apropiado considerar el IMC por edad y sexo, y emplear gráficas de crecimiento percentilares que describen datos de referencia poblacional, o calcular desviaciones estándar, relativos a los datos de referencia poblacionales [114, 122].

#### **2.1.1.2. Perímetro de cintura**

El perímetro de cintura es un marcador indirecto de la obesidad intraabdominal (una suma de la grasa abdominal y subcutánea a este nivel) [123], el cual es conocido como el más patogénico. Los adultos con un gran perímetro de cintura presentan mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, así como más dolor de espalda [122]. En niños y adolescentes, también parece haber evidencias de riesgo de salud asociado con un exceso de grasa intraabdominal [123]. De hecho, Moreno y col. [124] indicaron que el perímetro de la cintura es uno de los determinantes del SM más importante en los niños y adolescentes.

El perímetro de la cintura se ha establecido como un método útil para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad en adultos [122] con el fin de mejorar la estimación de la presencia de riesgos asociados a la obesidad. Su uso también se ha incrementado en niños y adolescentes [122], y también podría tener algunas aplicaciones útiles, como aportar información adicional, a la que aporta el IMC al ser especialmente adecuado para detectar pequeños cambios en la población infantil y adolescente a lo largo del tiempo [122, 125].

### **2.1.1.3. Pliegues cutáneos**

Los pliegues cutáneos miden la grasa subcutánea en diversas partes del cuerpo, aunque los más comunes son los pliegues del tríceps y el subescapular. Se trata de una medida económica y relativamente fácil [117] que se ha utilizado tanto en los estudios epidemiológicos como clínicos, y tanto a nivel poblacional como individual [126]. Y es que los pliegues cutáneos se correlacionan bien con la grasa corporal (40-60% puede ser medido directamente con un lipocalímetro [126]), aunque hay que tener en cuenta que la grasa corporal depende de la edad y el sexo [117]. Ahora bien, hay que hacer notar que la reproducibilidad y fiabilidad de la medida aumenta con el uso de una metodología estandarizada. Por otra parte, la predicción de la MG corporal a través de los pliegues cutáneos se realiza aplicando ecuaciones. Hay varias ecuaciones para predecir la MG corporal a partir de los pliegues cutáneos, pero Rodríguez y col. [126] han recomendado el uso preferencial de la ecuación de Slaughter y col. [127] en los adolescentes.

## **2.2. PREVALENCIA DE LA OBESIDAD**

Tanto la obesidad, como la diabetes (o ésta a causa de la primera), están suponiendo una nueva epidemia en el mundo occidental. Así, en Estados Unidos, y basado en el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* [128], en el año 2000, se encontró una prevalencia de obesidad (IMC  $\geq 30$ ) de 19.8%, y de diabetes de 7.3%. De entre todos los participantes, el 17.5% decían estar siguiendo recomendaciones para ingerir menos calorías e incrementar su actividad física. A pesar de ello, en el año 2001 [129], con una sistemática idéntica, encuentran que las prevalencias aumentaban, llegando a un 20.9% de obesos y 7.9% de diabéticos. Estos estudios se basaban en la declaración por teléfono de los participantes de su peso y talla, estando demostrado que los sujetos tienden a definirse como algo más altos y algo más delgados que la realidad. Esto puede hacer que la prevalencia sea aún mayor, aunque no le resta validez a estos estudios para hacer una estimación y para valorar la tendencia de las cifras. De forma más objetiva, Flegal y col. [130] publicaron un estudio en una muestra de adultos americanos dentro del estudio NHANES. Se encontró una prevalencia de obesidad del 30.5% en el periodo 1999-2000. La obesidad mórbida (IMC  $\geq 40$ ) se presentaba en el 4.7 % de estos individuos.

Tomando datos del *National Center for Health Statistics* [131], en Estados Unidos, la prevalencia de la obesidad entre adultos de 20 o más años ha pasado de un 19.4% en 1997, a un 28.4% en 2010. Sea cual sea la fuente, aunque presenten ligeras variaciones entre ellas, lo que todos los estudios encuentran es un rápido y progresivo aumento de la obesidad en la sociedad.

En lo referente a los estudios de obesidad en España, en el año 2000, Gutiérrez-Fisac y col. [132] publicaron una comparación de la prevalencia del sobrepeso en población española entre 1987 (con una muestra de 17676 sujetos) y 1995-97 (n=7004), todos entre 25 y 64 años. En 1995-97 el sobrepeso estimado afectaba al 18.4% de la población (22.9% de los varones y 13.5% de las mujeres), mientras que la obesidad lo era al 12.2% del total de la muestra (12.3% de los varones por 12.1% de las mujeres). En los 8-10 años de diferencia entre la primera y la segunda toma de datos, el sobrepeso aumentó en términos absolutos un 2.2%, mientras que la obesidad lo hizo un 3.9%. Es de destacar que este aumento se daba en todos los niveles de educación, pero era más importante en los niveles bajos, a excepción del grupo de mujeres con sobrepeso.

En 2003, Aranceta y col. [60] publicaron los resultados del estudio SEEDO 2000, sobre prevalencia de la obesidad en España. Este trabajo toma datos de estudios realizados por separado en distintas regiones españolas. Globalmente, la prevalencia encontrada es del 14.5% (15.75% en mujeres y 13.39% en hombres). El sobrepeso (IMC 25-29.9) estaría en el 45.0% de los hombres y el 32% de las mujeres. Aquí la prevalencia más elevada la tienen Andalucía, Galicia y las Islas Canarias.

En las Islas Baleares, el *Estudio de Nutrición de las Islas Baleares* (ENIB (1999-2000)) [133], el único estudio epidemiológico transversal sobre hábitos nutricionales y estilos de vida publicado hasta ahora sobre la población adulta de las Islas Baleares, aportó que la prevalencia de obesidad en Baleares era del 13%, mayor en mujeres (14%) que en hombres (10%).

Respecto a la obesidad infantil, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado de manera alarmante en los últimos años y está afectando tanto a los países desarrollados, como en los países en vías de desarrollo. En Europa, estudios en el año 2002 constatan que se ha multiplicado [134] teniendo sólo tres países, Malta, Grecia e Italia, una cifra superior a España [135] en el 2001. En 2004, de acuerdo con los criterios *International Obesity Task Force* (IOTF), se estimó que aproximadamente el 10% de la población infanto-juvenil (de los 5 a los 17 años) tenía sobrepeso y el 2-3% obesidad [136]. Por otra parte, también hay que hacer notar que la OMS estima que en 2015 habrá 2.3 billones de personas de  $\geq 15$  años con sobrepeso, y más de 700 millones de obesos [121].

En España, existe el estudio Enkid [135], estudio epidemiológico a nivel nacional que refleja una prevalencia del 13,9%, con población mayoritariamente masculina, y de estratos socioeconómicos más bajos, donde el uso de la comida rápida, barata y rica en grasas (*fast food*) es más frecuente. Se indicó que existen variaciones geográficas dentro

de España, así, el mayor número de niños con exceso de peso se observó en Canarias y zona sur, y el menor número se encontró en el norte y noroeste.

En las Islas Baleares, se llevó a cabo entre 2007-2008 [137] el estudio *Obesidad Infantil y Juvenil en las Islas Baleares* (OBIB), que evaluaba la prevalencia y los factores de riesgo de la obesidad en los adolescentes de 12-17 años, concluyendo que uno de cada cuatro adolescentes presentaba sobrepeso y exceso de grasa y uno de cada cinco adolescentes era obeso. Además los principales factores de riesgo asociados eran la edad, el nivel de educación de los padres, a saltarse las comidas, la distracción durante la hora de comer, un sueño breve y el hábito de fumar en la actualidad.

### **2.3. REPERCUSIONES DE LA OBESIDAD PARA LA SALUD**

En cuanto a la trascendencia clínica de la obesidad, en 1999, Calle y col [138] publicaron que el riesgo de muerte por ECV, cáncer, y/o por otras enfermedades está aumentando con el sobrepeso y la obesidad, tanto para hombres y mujeres de todas las edades, siendo este riesgo mayor entre individuos caucasianos que en aquellos de raza negra.

Basado en esta misma cohorte, con un seguimiento de 900000 individuos durante 16 años, en 2003 [109] se publicó la relación entre obesidad y mortalidad por cáncer. Tanto en hombres como en mujeres, el IMC estaba asociado significativamente con mayores tasas de muerte por cáncer de esófago, colon y recto, hígado, vesícula, páncreas, riñón, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. Según este estudio, el sobrepeso y la obesidad serían responsables del 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y del 20% en mujeres.

De hecho, Peeters y col. [139] publicaron el seguimiento de una cohorte de 3607 individuos de *Framingham Heart Study* entre 1949 y 1990, valorando la esperanza de vida en relación con la obesidad. Encontraron que entre no fumadores, las mujeres de 40 años con sobrepeso tienen una esperanza de vida 3.3 años menor y 3.1 los hombres, con respecto a los individuos con normopeso; si se considera la obesidad en similares circunstancias (40 años y no fumadores) la disminución de la esperanza de vida es de 7.1 años en mujeres y 5.8 años en hombres. Las mujeres obesas fumadoras pierden 7.2 años, y los hombres obesos fumadores 13.3 años de esperanza de vida.

En cuanto a la relación de la obesidad con el riesgo de fallo cardiaco, Kenchaiah y col. [140] estudiaron si la obesidad moderada o el sobrepeso constituían un factor de riesgo para esta patología. Para ello analizaron la relación entre el fallo cardiaco y el IMC (normal entre 18.5 y 24.9, sobrepeso entre 25 y 29.9, y obesidad igual o mayor de 30) en 5881 con edad media de 55 años, 54% mujeres, participantes en el *Framingham Heart Study*, con un

seguimiento medio de 14 años. El fallo cardiaco ocurrió en 258 mujeres y 238 hombres. Después de ajustar los resultados por factores de riesgo, se encontró un aumento de riesgo del 5% en hombres y del 7% en mujeres por cada incremento de un punto en el IMC. En comparación con los sujetos normales, las mujeres con sobrepeso presentaban un riesgo de 1.46 veces más y 1.37 en hombres. En los obesos este riesgo era 2.12 veces mayor en mujeres y 1.90 en hombres.

Analizando la morbilidad ocasionada por la obesidad, Field y col. [141] estudiaron el impacto del sobrepeso en el desarrollo de enfermedades crónicas durante un seguimiento de 10 años de un grupo de 77690 mujeres y 46060 hombres. Encontraron que el riesgo de diabetes, litiasis biliar, hipertensión, enfermedades cardiacas y accidentes cerebro vasculares, se incrementaba con la severidad del sobrepeso. Además, Plourde [142] estudió si la obesidad en adolescentes está asociada con alteraciones en el control de la glucosa y lípidos cuando son adultos. Encontró que esta relación era significativa en los adolescentes de 13 a 15 años, planteando que las intervenciones para evitar la obesidad deberían ocurrir antes de esta edad.

#### **2.4. OBESIDAD COMO ORIGEN DEL SÍNDROME METABÓLICO**

En 2001, Maison y col. [143] publicaron un estudio sobre los cambios ocurridos en los componentes del SM en un seguimiento de 937 individuos en un intervalo de 4.5 años. Analizaron estadísticamente de forma aislada cada uno de los componentes del SM así como el componente principal respecto a los demás. Los análisis de la contribución de estos componentes indicaban que el IMC era el factor central en ambos sexos. Este trabajo concluye que la obesidad sería considerada el aspecto fundamental en el origen del SM.

En 2003, Kopp y col. [144] publican un estudio demostrando que la reducción de peso conseguida por una intervención reductora gástrica, en 37 sujetos con obesidad mórbida, consigue mejorar la RI, el control glucémico así como otras proteínas inflamatorias relacionadas con el SM.

En la misma línea, el trabajo de Hamdy y col. [145] estudió sujetos obesos que cumplieran criterios de SM. En todos ellos se valoró la función endotelial y concentraciones plasmáticas de componentes relacionados con el SM. Tras seis meses de intervención en cambios de hábitos de vida se consiguió que los individuos de la muestra redujeran su peso en un 6.6% y una mejora de la función endotelial, lineal con la pérdida de peso. También se redujeron los factores plasmáticos relacionados con la inflamación y el SM. Esto ahondaría en la idea de que modificando la obesidad, se conseguiría modificar el resto de los factores componentes de SM.

Todo lo dicho sobre la obesidad podríamos resumirlo escuetamente con los siguientes puntos:

- Que la obesidad resulta un factor importante, y, según algunos autores, el factor determinante del desarrollo del SM.
- Que la obesidad presenta un crecimiento epidémico en la sociedad occidental, hasta cifras de más del 20% de la población adulta
- Y que constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad, no sólo por causas cardiovasculares sino por otras causas.

## **2.5. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD**

El ser humano está biológicamente mejor preparado para resistir hambruna que para tolerar exceso de calorías y el exceso de reposo. Los mecanismos fisiológicos de saciedad alimentaria y metabólica no son lo suficientemente efectivos, con un resultado final de un balance crónicamente positivo, que acumula como grasa.

El aumento de la frecuencia de niños obesos se debe, en más de un 95%, a un cambio en el estilo de vida que incluyen un exceso de energía en la dieta y un incremento del sedentarismo. En nuestra sociedad el acto de comer está asociado a estados anímicos, adquiriendo un valor de gratificación emocional independiente de la necesidad biológica de alimentarse.

### **2.5.1. Dieta**

La ingesta de energía está relacionada, sobre todo, con el consumo de alimentos de alta densidad energética con un mayor apóposito graso, aunque no es sólo la cantidad sino también la calidad de los nutrientes los factores relevantes en el desarrollo de la obesidad y de los factores de riesgo asociados [135].

En los adultos y en los niños, el depósito de grasa se produce sólo cuando el aporte de energía excede a las necesidades. Esta energía llega al organismo principalmente a través de tres macronutrientes, proteínas, hidratos de carbono y grasas. Estos nutrientes pueden ser oxidados inmediatamente tras su ingesta, como en el caso de los dos primeros, o almacenados para oxidación diferida cuando se exceda un límite de depósito, como sucede en el caso de los lípidos [146]. La sensación de saciedad es menor con los lípidos que con las proteínas e hidratos de carbono, su termogénesis es menor [147] y varios estudios en humanos han demostrado que un “régimen con elevado contenido lipídico” promueve un balance positivo de energía y aumenta la retención de grasas [148].



### **2.5.2. Carga familiar**

La mayor prevalencia de obesidad en los familiares de los niños obesos reafirma que éstas tienen un papel fundamental en la génesis y mantenimiento de la obesidad infantil mediante la conjugación de hábitos de vida y predisposición genética.

Existen sólidos argumentos sobre el papel de los genes en la propensión a la obesidad, pero no hay acuerdo respecto a su importancia respecto a los factores alimenticios y ambientales, habiéndose publicado unos valores sobre transmisibilidad hereditaria que oscilan entre el 20 y el 85%.

En los niños obesos cuya familia también es obesa hay que analizar la medida en que influyen los padres en proporcionar un entorno que favorezca la aparición de sobrepeso en sus hijos. Estos fenotipos con sobrepeso son el resultado de la interacción entre genes y entorno. Estos entornos familiares relacionados con la comida, incluyen los alimentos que los padres proporcionan a los hijos, el comportamiento alimentario de los propios padres, sus prácticas en la alimentación de los niños, el acceso a los medios de comunicación y el contacto con hermanos y otros miembros de la familia. Así, unos padres con dificultades severas para controlar su propia ingesta calórica pueden servir de modelo para niños que están desarrollando sus hábitos de alimentación [149], pero también unos padres restrictivos que usan técnicas de restricción/estímulo para comer por miedo a la futura obesidad de su hijos, pueden estimular conductas de rechazo y condicionar malos hábitos dietéticos que conduzcan al sobrepeso [150].

En el estudio Enkid [135] se enfatiza en el efecto protector de un período de al menos tres meses de lactancia materna, del consumo de fruta y verdura y un estilo activo de vida, así como en los efectos perjudiciales del elevado consumo de bollería, bebidas azucaradas y embutidos, con un perfil dietético donde las grasas ocupan hasta el 38 % de la ingesta calórica, no se desayuna correctamente y se dedican más de 3 horas a ver televisión.

En nuestro país estamos asistiendo a una “transición nutricional”, con el reemplazo de la dieta tradicional por otra con mayor carga energética a base de grasa animal en la mayoría de los casos y de azúcares simples, con disminución de la proporción en la ingesta de hidratos de carbono complejos y de fibra.

### **2.5.3. Sedentarismo**

El sedentarismo se ha convertido en el segundo factor de riesgo para el desarrollo de ECV en países desarrollados. La actividad física en los niños está declinando a favor de las

horas que pasan viendo la televisión o con videojuegos, cifra que va aumentando exponencialmente desde los 6 años de edad.

El músculo esquelético oxida gran parte de los ácidos grasos del organismo, acción estimulada por el ejercicio físico regular, sobre todo de tipo aeróbico.

En un estudio de Gortmaker y col. [151], en niños con edades comprendidas entre los 11 y 14 años originarios de Massachussets, se recogieron los niveles de actividad física medida en equivalentes metabólicos y clasificada como baja, moderada y vigorosa, y se correlacionaron con el IMC, observando resultados compatibles con población sedentaria, sobre todo en la población femenina. Además la información más significativa indica la existencia de relaciones causales entre el tiempo dedicado a ver TV y la prevalencia de obesidad.

#### **2.5.4. Rebote adiposo**

Durante la infancia la composición corporal cambia. El IMC se correlaciona bastante bien con la cantidad de grasa corporal y su desarrollo es similar al de otras medidas entre las que encontramos el espesor de los pliegues cutáneos. Este índice sufre su mayor aumento durante el primer año de vida y alcanza su nivel más bajo a los 6 años, período denominado “rebote adiposo” [152]. Analizando las curvas de incremento de IMC individualmente se observa que la edad a la que se produce el rebote de la adiposidad está asociada con el estatus ponderal del adulto [153]. El rebote precoz está asociado con el adelanto de la maduración ósea, la obesidad en los padres y con el sedentarismo y, todo ello, con la obesidad en el adulto.

Otro periodo de riesgo para el desarrollo de la obesidad es la adolescencia, especialmente en niñas, pues el período puberal es una etapa crítica para la acumulación y distribución de la grasa en los depósitos tisulares intraabdominales. La distribución de la grasa corporal cambia a lo largo de la infancia y de la adolescencia, cambios más acusados aún durante la pubertad, pues existe un dimorfismo sexual respecto a cantidad y distribución de la grasa; así, la grasa disminuye en el varón y aumenta en las niñas, con distribución periférica en las primeras, influida por las concentraciones de estradiol y de testosterona en la primeras etapas [154], y tendencia central en los segundos [155]. Varios estudios en adolescentes obesos han demostrado efectos metabólicos adversos asociados con el aumento de masa grasa visceral, siendo sus efectos diferentes durante o después del período puberal [156]. Los niveles de grasa intraabdominal son inferiores a los de los adultos en las primeras etapas de la adolescencia, por lo que es esperable que sea durante

las últimas fases de ésta cuando existe un importante período de acumulación de grasa intraabdominal.

### **3. INFLAMACIÓN**

#### **3.1. CONCEPTOS Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA INFLAMACIÓN**

La primera línea de defensa para el organismo ante infecciones lo constituye el sistema inmune innato. Consta de barreras epiteliales y de células y proteínas circulantes que reconocen microorganismos o sustancias producidas en los procesos infecciosos e inician respuestas que eliminan los agentes patógenos [157]. Así, la respuesta inflamatoria es la reacción inicial de la inmunidad innata, y su función es destruir los microorganismos patógenos al reclutar a las células efectoras activadas hacia los tejidos infectados. La inflamación produce diversos cambios sistémicos en el organismo, mediados por proteínas llamadas citoquinas, que aumentan la capacidad del sistema inmunitario innato para erradicar la infección y, dependiendo del tiempo que persista la respuesta inflamatoria, puede contribuir a la aparición de lesión tisular sistémica o incluso provocar la muerte [158]. Así, las funciones de los cambios en el organismo durante la respuesta inflamatoria son altamente variables y diversas pero los objetivos principales son estimular la actividad antimicrobiana, reducir el daño tisular, y proveer energía suficiente para las funciones reparadoras y defensivas [159].

##### **3.1.1. La respuesta de fase aguda**

La respuesta de fase aguda (respuesta inflamatoria sistémica) representa una reacción precoz e inespecífica pero también altamente compleja del organismo frente a una variedad de agresiones como son las infecciones víricas, bacterianas o parasitarias, los traumatismos térmicos o mecánicos, radicales libres (estrés oxidativo), la necrosis isquémica o el crecimiento neoplásico. Esta respuesta puede ser relativamente transitoria o bien, puede persistir en el tiempo convirtiéndose en una respuesta inflamatoria crónica sistémica.

Así pues, frente a un factor desencadenante, se produce una reacción local con activación de macrófagos, monocitos y otras células productoras de citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas pueden actuar como mediadores desencadenando una reacción sistémica. Mientras que la reacción local se manifiesta en forma de inflamación aguda, la respuesta sistémica incluye una serie de alteraciones neurológicas, hematopoyéticas, metabólicas y hepáticas acompañadas de drásticas modificaciones en la síntesis de proteínas

plasmáticas conocidas como proteínas de fase aguda [159]. Estas proteínas, se han definido como sustancias cuya concentración aumenta (proteínas de fase aguda positivas) o disminuye (proteínas de fase aguda negativas) tras un estímulo proinflamatorio a nivel hepático [160]. Los cambios en las concentraciones de los reactantes de fase aguda positivos son beneficiosos debido a las capacidades funcionales que tienen estas proteínas. La magnitud de los cambios en las concentraciones circulantes de proteínas de fase aguda así como la velocidad con que estos se establecen, es muy variable entre las diferentes proteínas y ante las diferentes patologías.

El objetivo principal de estos mecanismos es defender al organismo y darle capacidad de adaptación ante una agresión, para finalmente restaurar la homeostasis del organismo. Sin embargo, una producción excesiva de mediadores de la inflamación puede tener efectos negativos para el organismo, cuya máxima expresión sería al shock séptico [160]. En 1996, Bone propuso tres fases para explicar el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica: a) la primera en la cual acontece la producción local de citoquinas en respuesta a la agresión o infección, b) la segunda vendría definida por la liberación de una reducida cantidad de citoquinas a la circulación sistémica con objetivos protectores, y c) la tercera representa la masiva reacción sistémica en la cual los efectos mediados por citoquinas pueden comprometer la integridad de los órganos diana [161].

### **3.1.2. Alteraciones producidas tras la respuesta inflamatoria sistémica**

La respuesta de fase aguda se asocia a diferentes alteraciones neuroendocrinas, hematopoyéticas y metabólicas. Entre estas, las más destacables son la fiebre, la somnolencia, la anorexia, las alteraciones en la síntesis de diversas hormonas (liberadora de corticotropina, corticotropina, cortisol, vasopresina, catecolaminas, somatomedina I y glucagón), un balance nitrogenado negativo, y algunas alteraciones del perfil lipídico [162]. Ante un proceso inflamatorio agudo también frecuentemente se dan otras alteraciones como la leucocitosis, la trombocitosis y anemia [159].

Esta respuesta neuroendocrina interactúa con la respuesta inflamatoria por un lado, las citoquinas proinflamatorias, principalmente la IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , son capaces de estimular el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal favoreciendo la liberación de corticotropina y glucocorticoides, y por otra parte, los glucocorticoides inhiben la liberación de diversas citoquinas proinflamatorias ejerciendo un mecanismo de retroalimentación negativo. Finalmente las citoquinas y los glucocorticoides interactúan a nivel celular en la inducción de cambios metabólicos durante la sepsis o la inflamación [163].

### **3.1.3. Participación de las citoquinas en la respuesta inflamatoria sistémica**

Las citoquinas son proteínas sintetizadas en respuesta a estímulos inflamatorios o antigénicos, actuando de forma autocrina, endocrina o paracrina, modulando algunas funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis o modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Fundamentalmente son producidas por los linfocitos y los macrófagos activados. Sin embargo también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, células epiteliales, adipocitos y miocitos entre otras. Las citoquinas pueden tener función proinflamatoria y otras tener carácter antiinflamatorio. Además pueden actuar sobre muchos tipos celulares diferentes, y una célula puede expresar receptores para más de una citoquina [157]. Hacer una generalización de sus efectos es prácticamente imposible, siendo Abbas y col. [158], los que propusieron una clasificación de acuerdo a sus funciones.

Las citoquinas tienen muchas funciones que son críticas para la defensa del organismo y que unen la inmunidad innata y específica. Una producción o acciones excesivas de las citoquinas podrían inducir lesión tisular e incluso la muerte.

### **3.2. OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA**

En los últimos años se ha asistido a un incremento exponencial en el conocimiento que se posee de la función del tejido adiposo, de su papel en la regulación de la fisiología corporal y de su impacto sobre vías insospechadas. Aunque consume relativamente poco oxígeno en comparación con otros órganos, participa de forma extraordinariamente efectiva en la regulación del balance energético. Los adipocitos sintetizan y liberan una gran cantidad de péptidos y sustancias no-peptídicas en respuesta a estímulos de diferente índole. Además, los adipocitos desempeñan funciones de inmunidad innata. El descubrimiento en 1993 de que el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) se expresara en la fracción vascular-estromal del tejido adiposo de diferentes modelos de obesidad animal, probablemente marcara el inicio del estudio del tejido adiposo como un factor importante que interviene en la regulación de diferentes vías inflamatorias. Muchos de los genes que codifican factores de transcripción, citoquinas, moléculas inflamatorias, transportadores de ácidos grasos se expresan tanto en macrófagos como en adipocitos y poseen un papel importante en la biología de estas células. Además, los preadipocitos se pueden convertir en células similares a los macrófagos, y desempeñar una actividad fagocitaria, si se utiliza el estímulo adecuado [164].

El tejido adiposo constituye el único tejido corporal capaz de sufrir un importante cambio de su tamaño una vez que se llega a la edad adulta. La masa grasa puede oscilar entre un 2-3% del peso corporal en atletas muy bien entrenados a un 60-70% en sujetos con obesidad supermórbida. En sujetos delgados, el órgano adiposo recibe 0.2-0.6 L de sangre por minuto, que corresponde al 3-7% del volumen circulante. En individuos con obesidad mórbida puede alcanzar el 15-30%. La plasticidad de estos cambios indica su capacidad de respuesta al medio ambiente, no sólo una respuesta pasiva de almacenamiento de energía, sino también probablemente una respuesta activa de defensa a la agresión. Su posición relativa a otros tejidos/órganos también determina otras funciones de protección física [164].

El adipocito y por tanto, el tejido adiposo, es el determinante de la obesidad por ser el almacén de la grasa y por su condición de órgano secretor de citoquinas y hormonas. Está considerado actualmente como hormonalmente activo para que tomen parte en el control del metabolismo y secreta un gran número de péptidos fisiológicamente activos que tienen propiedades comunes con citoquinas, y por lo tanto referidos como adipocitoquinas. La leptina, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), interleuquina-6 (IL-6) y la adiponectina son algunos de estos adipocitoquinas [165]. El patrón de producción de estas adipoquinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquéllas con acciones proinflamatorias [166]. Su cercanía, en el abdomen, a la circulación portal facilita la diseminación de estos compuestos al resto del organismo.

Concentraciones elevadas de varias citoquinas proinflamatorias, como las IL-6, PAI-1 y TNF- $\alpha$ , así como de Proteína C reactiva (PCR) se han asociado con indicadores de aumento de masa grasa: peso, IMC y con factores de riesgo cardiovascular [167,168]. Este incremento no sólo se observa en individuos adultos sino también en niños obesos, que presentan concentraciones de PCR más elevados que los niños con peso normal [169]. Esta asociación entre obesidad e inflamación se confirma con el hecho de que la pérdida de peso mediante dieta va asociada a una reducción de los niveles circulantes de IL-6, PCR, PAI-1, TNF- $\alpha$  entre otros, independientemente de la edad, el sexo y el índice de masa corporal [170, 171]. Además, también se ha encontrado una sobreexpresión de los genes específicos de la inflamación tanto en tejido adiposo como en macrófagos, así como que los genes expresados normalmente en los macrófagos se correlacionan positivamente con el tamaño de los adipocitos y con el IMC [172].

Por lo tanto se puede afirmar que en la obesidad existe una afección inflamatoria de bajo grado a nivel de tejido adiposo incluso a edades tempranas. Así mismo, se ha comprobado una correlación positiva del aumento de tejido adiposo, con el aumento de la concentración de marcadores inflamatorios vasculares [173], lo cual sugiere un comienzo temprano de los mecanismos patogénicos que pueden favorecer las complicaciones de la obesidad, pues la inflamación vascular es un proceso central que inestabiliza las placas ateroscleróticas.

### **3.2.1. Leptina**

La leptina es una hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos con una "secuencia señal" de 21 aminoácidos que se escinde antes de que pase al torrente circulatorio. Presenta una estructura terciaria y es codificada por el gen *ob* que se encuentra en el cromosoma 7q31.3, concretamente en la región donde se localizan los exones 2 y 3. Es sintetizada y segregada por el adipocito, y en menor medida por los miocardiocitos, hepatocitos y las células endoteliales [174]. El nombre de leptina deriva del griego "leptos" que significa delgado, y fue en 1978 cuando Coleman y posteriormente Harris y col. detectaron la presencia de una sustancia capaz de regular la cantidad de grasa corporal y el balance energético [175]. La secreción de la proteína *ob* se produce sobre todo a nivel del tejido adiposo blanco, y específicamente en el humano adulto a nivel de los depósitos subcutáneos, lo que permitió proponer a la leptina circulante como señal que informa al cerebro del tamaño de este tejido adiposo y como factor saciante [176]. Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la edad, la ingesta calórica y el IMC [177,178].

Para un mismo IMC la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre [179]. Esto se explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos [180]. Los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de leptina, al contrario que los estrógenos, glucocorticoides e insulina que son reguladores positivos de la misma [179]. Diversos autores han descrito que en situaciones de balance energético positivo, aumentan las concentraciones de leptina, sin previos cambios en el acúmulo adiposo, con un incremento en el consumo de oxígeno tisular, de la termogénesis y de la tasa metabólica, con lo que se evita un excesivo aumento del componente graso [181].

Es la hormona más importante en la fisiopatología de la obesidad, aunque en la mayoría de casos de obesidad humana responde en mayor proporción al modelo leptino-resistencia y no a alteraciones de la leptina. Desde su descubrimiento hasta la actualidad, se ha

confirmado que está implicada en importantes funciones fisiológicas, tanto a nivel del sistema nervioso central como de órganos periféricos. La leptina una vez secretada a la circulación sistémica puede atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar procesos relacionados con la disminución de la ingesta, aumento del gasto energético y procesos metabólicos y neuroendocrinos. Así mismo puede participar en otras funciones como la reproducción, adipogénesis e inmunidad entre otras [175].

La leptina aumenta en la obesidad, la DM2, hipertensión y SM. Numerosas publicaciones en adultos sugieren la leptina como un biomarcador para la obesidad, la RI y SM [182, 183].

### **3.2.2. Adiponectina**

La adiponectina es una hormona proteica que fue identificada entre 1995 y 1996 por varios grupos distintos de investigadores utilizando distintas técnicas [184]. Estructuralmente, la adiponectina es una proteína con un peso molecular de aproximadamente 30 kDa, constituida por 247 aminoácidos, con propiedades antiinflamatorias, sintetizada específicamente y en gran cantidad por el tejido adiposo, constituyendo el 0,01% de las proteínas plasmáticas totales [185]. Su concentración plasmática (alrededor de 5-30 µg/mL), es muy superior al resto de citoquinas y aproximadamente tres veces superior a la del resto de hormonas, debido a que es liberada a la circulación sistémica en una alta tasa. Además, la adiponectina presenta ritmo circadiano, con una disminución nocturna de sus niveles y un pico máximo a primera hora de la mañana.

El gen que codifica para la adiponectina se localiza en el brazo del cromosoma 3, concretamente en el locus 3q27. Este gen está compuesto por 3 exones y 2 intrones, con una extensión de 17 kb [186]. La adiponectina está formada por cuatro dominios y la región responsable de sus acciones es la región globular denominada gAd.

Diversos estudios, han encontrado alteraciones en las concentraciones de adiponectina asociadas a distintas patologías; niveles disminuidos de adiponectina se observan en pacientes con obesidad [187], DM2 [188], hipertensión [189], SM [190] y enfermedad coronaria [191], comprobándose un aumento del 42% en las concentraciones de esta hormona tras una reducción del IMC en un 21% [192]. Los niveles de adiponectina correlacionan negativamente con la adiposidad [185]. Otros estudios sugieren que las concentraciones séricas de adiponectina pueden servir como un marcador para SM [193,194], y que es el mejor indicador de SM, y que la evaluación de sus niveles podría contribuir a la intervención temprana en los niños obesos con SM [165].



### **Acciones metabólicas de la adiponectina**

La adiponectina actúa sobre distintos órganos y tiene propiedades antidiabéticas, pero también hay estudios recientes que apuntan a acciones antiaterogénicas y antiinflamatorias.

**Acciones antidiabéticas:** Existen numerosos estudios que ratifican la fuerte correlación negativa entre niveles de adiponectina circulantes y la RI, tanto en animales como en humanos [192,195]. Además algunos estudios en diabéticos confieren a la adiponectina un valor predictivo de la progresión de la enfermedad [196] y otros estudios constatan que tras la administración de adiponectina en pacientes con lipodistrofia que tenían niveles muy reducidos de tejido adiposo y presentaban valores de adiponectina disminuidos, se observó una disminución de la glucemia e insulina plasmática [192].

**Acciones antiaterogénicas:** El papel antiaterogénico de la adiponectina se ha comprobado también en diversos estudios clínicos, encontrando concentraciones reducidas de adiponectina en presencia de disfunción endotelial [197]. En un estudio realizado con pacientes con enfermedad renal terminal, se observó que las concentraciones disminuidas de adiponectina tienen valor predictivo para eventos cardiovasculares [198]. Tanto los estudios en animales como en humanos muestran que la adiponectina tiene un papel antiaterogénico, gracias a que inhibe la formación de la placa de ateroma en varias de sus etapas.

**Acciones antiinflamatorias:** La adiponectina ejerce efectos antiinflamatorios sobre los macrófagos, ya que suprime la producción de citoquinas proinflamatorias e induce la producción de citoquinas antiinflamatorias [199,200].

### **3.2.3. Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$**

Se trata de una citoquina inductora de la respuesta inflamatoria y es producida principalmente por monocitos, linfocitos, células endoteliales y principalmente por macrófagos infiltrados en el tejido adiposo [172,201]. El TNF- $\alpha$  presenta dos receptores biológicamente activos, y hay estudios donde el tejido adiposo de individuos obesos, presenta una sobreexpresión del receptor 2 del TNF- $\alpha$  en relación con el IMC y con el índice cintura/cadera [202,203]. Por lo cual, la actividad de esta citoquina estaría aumentada en individuos con elevada masa grasa, y los sujetos obesos, al perder peso presentarían una disminución de las concentraciones de TNF- $\alpha$ .

Se ha relacionado con la regulación a la RI, habiéndose demostrado en el tejido adiposo de humanos obesos, donde existe una elevación de su actividad paralela a la RI. En cuanto a

su relación con la hipertensión arterial, se ha comprobado un paralelismo entre las cifras sistólicas y los niveles de TNF- $\alpha$  en individuos con amplia adiposidad [204]. Además, se ha comprobado su relación con las alteraciones lipídicas dentro del SM, estimulando la síntesis de triglicéridos (TG) y de VLDL [205].

En general, posee múltiples funciones entre las que destacan su capacidad proinflamatoria, proaterogénica, favorecedora de RI y dislipemia, alterando la función adipocitaria y su poder de expansión [206]. Por lo tanto es considerado el mediador proinflamatorio por excelencia en la obesidad, RI y SM [207].

#### **3.2.4. Interleuquina-6**

La IL-6 es una citoquina multifuncional, intermediaria en procesos inflamatorios y de stress, producida por diferentes tipos celulares. Entre éstos se encuentran los adipocitos, de los que procede la tercera parte de su concentración [208]. La síntesis a partir de la grasa visceral, es tres veces superior respecto a la subcutánea y existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la masa corporal [209] además de una asociación significativa con el IMC y otros parámetros de adiposidad.

Es importante su relación con la dislipemia [210] pudiendo tener un papel en la regulación de la captación de ácidos grasos libres (AGL) por el tejido adiposo [211]. Así, presenta una asociación positiva respecto a la concentración de triglicéridos, VLDL y ácidos grasos libres postprandiales, pues tanto la IL-6 como el TNF- $\alpha$  reducen la expresión de la lipoproteínlipasa (LPL).

Además, la concentración de IL-6 en humanos tiene capacidad predictiva del riesgo de desarrollo de DM2 en humanos [212]. Además también se asocia a hipertensión y a alteraciones de la coagulación, donde en éste último contribuye a la inducción de la síntesis de fibrinógeno, un determinante mayor de la viscosidad sanguínea [164].

#### **3.2.5. Proteína C Reactiva ultrasensible**

La PCR es una proteína reactante de fase aguda descrita en el 1930, que ha sido considerada clásicamente como marcador de inflamación. Es secretada por los hepatocitos en respuesta a la IL-6, TNF- $\alpha$  y leptina, siendo inhibida por la adiponectina. Por otra parte, la PCR interacciona con la leptina, bloqueándola e incrementando la resistencia a la misma, característica de la obesidad [213].

En distintos estudios, se ha demostrado que sus niveles se asocian a parámetros antropométricos en niños [214,215] al igual que en adultos [216] entre los que se

encuentra el IMC. Así mismo se ha relacionado con el nivel de adiposidad [169], con el perfil lipídico aterogénico [214] y con otros factores de riesgo cardiovascular [217] entre los que se cuentan la RI y las cifras de tensión arterial sistólica.

Muchos estudios prospectivos han comprobado que concentraciones elevadas de PCR se correlacionan con el aumento de los componentes del SM [169,218], siendo un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en diabéticos.

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular se vio inicialmente obstaculizado por la baja sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones mínimas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCR de alta sensibilidad o PCR ultrasensible (PCRus) [219].

### **3.2.6. Inhibidor del activador de Plasminógeno-1**

El PAI-1, pertenece a la familia de las serpinas (inhibidoras de serin-proteasas). Es una glicoproteína de cadena simple, de 45 kDa, que contiene de 379 a 381 aminoácidos, y es secretado principalmente por el hígado, seguido del adipocito. Su secreción es muy variable, siendo considerado un reactante de fase aguda y además es una proteína reguladora de la cascada de la coagulación con propiedades antifibrinolíticas [220]. La producción de PAI-1 es estimulada en respuesta al incremento crónico de TNF- $\alpha$ , PCR, insulina, glucosa, AGL, entre otras [221].

Fue identificado en la década de los 80 y su aumento se ha relacionado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de origen trombótico. La secreción del PAI-1 por el tejido adiposo es mayor en la grasa visceral que en la subcutánea y sus concentraciones son mayores en sujetos hiperinsulinémicos, condicionando una mayor coagulabilidad. Actúa distorsionando el proceso fibrinolítico normal y favoreciendo la tromboembolia [222].

Se encuentra elevado en pacientes obesos, gracias a la regulación positiva que ejerce el tejido adiposo sobre el mismo [223], y en el SM [220,224], entre otros estados inflamatorios. Este incremento acontecido en la obesidad se asocia a la RI, trombosis y aceleración de la aterosclerosis.

### **3.3. PERFIL PROINFLAMATORIO Y PROTROMBÓTICO EN SÍNDROME METABÓLICO**

La conferencia de Síndrome Metabólico de la *American Heart Association* ha señalado dos nuevos componentes adicionales del SM; un estado proinflamatorio y un estado protrombótico. La inflamación participa en todos los estadios de la aterotrombosis, la

principal complicación de los pacientes con SM. Este nuevo componente inflamatorio todavía no está totalmente caracterizado, aunque cada vez existen más datos que sugieren un estado proinflamatorio crónico y subclínico como parte del SM.

Las primeras evidencias señalaban la relación de varios componentes de SM con marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno ...), y se vio cómo las concentraciones de proteína C reactiva se incrementaban conforme lo hacía la obesidad abdominal, la RI, o la hipertensión [225]. Se ha comprobado que existe una desregulación de las adipocinas en los pacientes con SM, aumentando las adipocinas implicadas en la inflamación (TNF- $\alpha$ , IL-6 ...) y disminuyendo las que poseen efectos antiinflamatorios (adiponectina...) [36,226].

Todo esto, corrobora que SM está asociado con la respuesta inflamatoria crónica, que se caracteriza por la producción anormal de citoquinas y las activaciones de las vías de señalización inflamatorias [227,39]. Así mismo hay una gran cantidad de datos epidemiológicos que indican que los sujetos con SM están en un estado proinflamatorio [50, 228-230].

Los pacientes con SM sufren modificaciones en el sistema de coagulación, en el sistema fibrinolítico y en las plaquetas, produciendo alteraciones en la hemostasia y favoreciendo un estado protrombótico. Concretamente, presentan niveles elevados de fibrinógeno, factor VII y factor de Von Willebrand, lo que aumenta el riesgo cardiovascular [231].

Las alteraciones en la fibrinólisis se deben fundamentalmente a un incremento en las concentraciones séricas de PAI-1, que puede producir trombosis arterial, incrementando, por tanto, el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la obesidad abdominal se asocia con elevados niveles de factores de coagulación, como el fibrinógeno y PAI-1 [232, 233].

Por lo tanto, el tejido adiposo juega un papel relevante en el estado proinflamatorio y protrombótico, debido a su capacidad para inducir la activación plaquetar y la cascada de coagulación, lo que aumenta la formación de trombos y los depósitos de fibrina [234]. Concretamente, el tejido adiposo: afecta la cascada de coagulación por síntesis y secreción del factor tisular y PAI-1 [235]; secreta leptina [236] y adiponectina [237], las cuales afectan a la activación plaquetar; y produce un incremento de citoquinas inflamatorias en la circulación portal, que afecta la producción de factores de coagulación y PAI-1 [238].

De esta forma, aunque en los criterios de diagnóstico del SM de la ATP III no se considera el perfil inflamatorio, la evidencia sugiere que los sujetos con SM se encuentran en un estado inflamatorio y protrombótico crónico [239-242].

#### **4. DIETA MEDITERRÁNEA Y ALIMENTACIÓN SALUDABLE**

Numerosos estudios epidemiológicos y experimentales de nutrición corroboran que la Dieta Mediterránea (DM), es quizás el modelo alimentario más saludable del planeta, ya que muestran que los países mediterráneos gozan de tasas de morbilidad por enfermedades crónicas más bajas y la esperanza de vida más elevada [243-250]. La alimentación Mediterránea, ha estado influenciada desde los tiempos más remotos, por sucesivas aportaciones de las costumbres de los pueblos del neolítico: mesopotámico, fenicio y egipcio, y más cercano, el griego, y sobre todo en España, el romano y el árabe. Adquiriendo su configuración definitiva con el descubrimiento de América (de allí se importaron la patata, pimientos, tomates, cacao, etc.).

Actualmente la DM tradicional [251] consisten en general en un consumo importante o generoso de vegetales [252], legumbres, fruta [253], frutos secos [254] y cereales, arroz y trigo; un consumo importante y abundante de aceite de oliva [255], al mismo tiempo que bajo en grasas saturadas; consumo moderado de pescado; consumo de bajo a moderado de derivados lácteos, principalmente queso y yogur; consumo bajo de carne; y por un consumo moderado, pero constante de vino, principalmente durante las comidas [256].

Hoy por hoy la DM es una filosofía de vida basada en una forma de alimentación que combina los ingredientes tradicionales y los renovados mediante las modernas tecnologías, recetas y modos de cocinar de la zona, cultura y estilos de vida típicos del Mediterráneo. La combinación de sus elementos proporciona un saludable bienestar. Es evidente que el seguimiento de la DM, no sólo en su contenido, sino en su ritmo de comidas y en el número de raciones de cada alimento, es muy beneficioso para disfrutar de una vida saludable. Así bajo el nombre de DM se definen los hábitos de vida y de cultura que mejor contribuyen a potenciar la salud, la longevidad y la calidad de vida de aquellos que la aplican.

Hay estudios que han demostrado que existe una fuerte relación entre la DM y bajas ganancias de peso corporal o incluso pérdida de peso [257,258]. Otros han probado que la DM tiene efectos beneficiosos en la disminución de riesgos de ECV [259], cáncer [260,261] y enfermedades crónicas.

Sin embargo, según algunos autores [262] desde hace más de tres décadas el aumento en la prevalencia de la obesidad en España y otros países del Mediterráneo ha sido notorio y con esto, un declive en la adherencia a la DM. Escasean así, sobre todo las verduras y las frutas, además de los alimentos ricos en hidratos de carbono complejos (pan, pasta, arroz, etc.), los lácteos, las legumbres, el agua y el aceite de oliva. Por el contrario se abusa de las

fuentes de proteínas, sobre todo de la carne, los embutidos y en menor medida de pescado y huevos. Esta alimentación alejada de la tradicional DM, se ve acompañada de un modo de vida en general sedentaria. Estos acontecimientos han afectado negativamente la salud pública no sólo en España, sino en muchos países alrededor del mundo.

#### **4.1. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES**

Los hábitos adquiridos durante la infancia marcarán nuestras pautas de conducta en etapas posteriores. La alimentación en las diferentes edades pediátricas, tiene particularidades debido a las distintas necesidades en cada una de las etapas del crecimiento. Así, la introducción paulatina de los distintos grupos de alimentos, desde la alimentación exclusivamente láctea en los primeros meses de vida, hasta la dieta cada vez más diversificada de escolares y adolescentes, se deben inculcar con pautas de alimentación saludable.

Uno de los factores de impacto en el estilo de vida y en hábitos de los niños y adolescentes es la publicidad, ya que pasan bastante tiempo viendo la televisión, donde existe gran número de anuncios que estimulan a los niños a consumir importantes cantidades de alimentos de alto contenido energético, con gran cantidad de grasas saturadas, azúcares, sal y colesterol [263,264] y con un mínimo aporte de micronutrientes. Destacar que en España se ha asistido en las últimas décadas a un importante aumento del consumo de bebidas blandas, entendidas éstas como zumos y bebidas refrescantes, desplazando a otros alimentos y bebidas de alta calidad nutricional como la leche [265].

Se conoce que el uso y la combinación adecuada de los nutrientes, junto con la práctica regular de ejercicio físico, es un seguro contra enfermedades no transmisibles como obesidad, RI, hipertensión arterial y dislipemias, componentes todas ellas del denominado SM.

Una forma de guiar a la población en cuanto a su alimentación y probablemente más fácil de entender por las personas que no son especialista en Nutrición, es la famosa pirámide alimentaria [266]. Según la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), es muy importante que la población comprenda la importancia de una nutrición mixta y equilibrada. Así, en su Guía de Alimentación Saludable incluye la Pirámide de Alimentación (Figura 1 [267]), la cual se ha convertido en la principal referencia en materia de nutrición.

**Figura 1.** Pirámide de Alimentación Saludable (SENC 2004).



Integra los alimentos propios de la dieta española característicos de una dieta mediterránea. El cumplimiento de esta pirámide, en la que no falta la recomendación de mantener una actividad física diaria, e incluso refleja el consumo responsable y opcional de bebidas fermentadas de baja graduación como uno de los hábitos más arraigados en nuestra cultura gastronómica, podría suponer una herramienta adecuada para el mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad.

Hoy por hoy están muy claras las cantidades de todos y cada uno de los nutrientes que cada persona necesita para una alimentación óptima [268]. Cuando se analizan las recomendaciones de ingestas nutricionales, se deben tener en cuenta variables como el sexo, la edad, el nivel de actividad física y en algunas ocasiones las diferentes situaciones fisiológicas, ya sea gestación, lactancia, menopausia, entre otras.

#### **4.2. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL**

El cuerpo humano está formado por tejidos y órganos cuya composición varía hasta la edad adulta y, en su normal progresión, la nutrición tiene gran influencia. Su valoración constituye un índice del “estado nutricional”.

Cuando se pretende conocer si las personas se adhieren o no a esas recomendaciones nutricionales que se supone, permiten vivir con una mejor salud y calidad de vida, se cuantifican las ingestas de alimentos y nutrientes, básicamente por medio de encuestas

nutricionales, recuerdos de 24 horas, registrados de dieta y Cuestionarios de Frecuencia de Consumo de Alimentos (FCA).

La medición de ingesta de alimentos en individuos y en poblaciones se realiza mediante diversos métodos o encuestas, que difieren en la forma de recoger la información y el período de tiempo que abarcan. La valoración del estado nutricional de una persona o de un grupo de población debe hacerse desde una múltiple perspectiva: dietética, antropométrica, bioquímica, inmunológica y clínica. Aunque no es posible tener una idea exacta del estado nutricional a partir de datos dietéticos exclusivamente, los resultados de las encuestas alimentarias sí permiten tener información sobre la posibilidad de que una persona o un grupo tengan ingestas inadecuadas de energía y nutrientes y constituyan un grupo de riesgo. Para valorar este “estado nutricional” se han desarrollado métodos que van desde las técnicas más sofisticadas y costosas, como los métodos indirectos ya citados anteriormente a las más simples, como la antropometría.

#### **4.2.1. Antropometría**

Con estos métodos se valoran los cambios producidos en la masa total del organismo (peso, talla) o de algunos de sus componentes (masa grasa y magra). Sólo se precisa un material preciso y fiable, sin grandes instalaciones, con lo que el coste es muy reducido estando al alcance de cualquier explorador, quien debe usar estos materiales con minuciosidad y cuidado.

Estos métodos proporcionan importante información clínica conociendo los valores normales en distribuciones percentiladas y las desviaciones estándar para cada grupo de edad, por lo que constituyen una herramienta excepcional de primera elección en la valoración del estado nutricional.

#### **4.3. DIETA MEDITERRÁNEA Y SÍNDROME METABÓLICO**

La dieta de estilo mediterráneo, se cree que es efectiva en la reducción de la prevalencia de SM y su riesgo cardiovascular asociado, disminuyendo así la mortalidad por causas específicas [269,270]. El seguimiento de un patrón de alimentación mediterráneo caracterizado por elevada ingesta de pescado, legumbres, vegetales y frutas, además de aceite de oliva y frutos secos podría tener efectos beneficiosos en el desarrollo del SM.

Panagiotakos y col. [271] en un estudio transversal, observaron que los individuos con mayor adherencia a la DM presentaban un 20% menos de riesgo para desarrollar SM, incluso ajustando por edad, género, actividad física, perfil lipídico y tensión arterial. Estos



resultados han sido confirmados posteriormente sobre un grupo de 870 adultos de la cohorte PREDIMED, en donde se observó que aquellos sujetos que se encontraban en el quintil más alto de adherencia a la DM mostraban un 60% menos de riesgo de presentar SM en comparación a aquellos con la menor adscripción a la DM [272].

En 2007, otro estudio transversal [273], realizado en hombres y mujeres de 18 a 89 años de edad sin ECV, donde se observó que los sujetos cuya dieta se caracterizaba por la ingesta alta de cereales, pescado, legumbres, vegetales y frutas, presentaban una menor prevalencia de SM, mientras que aquellos cuya dieta era rica en alcohol y productos cárnicos presentaban mayor prevalencia del SM.

Esta relación entre la DM y el desarrollo del SM también ha sido evaluada en estudios prospectivos. En una cohorte del estudio SUN [274,] de 3497 participantes españoles seguidos durante 6 años, se observó que los sujetos con una mayor adherencia al patrón alimentario mediterráneo presentaban una menor incidencia de SM. Otro estudio prospectivo de 9 años de seguimiento, con 9514 sujetos participantes del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), se observó que los que seguían un patrón dietético occidentalizado, caracterizado por la alta ingesta de carne y productos cárnicos, así como alimentos fritos, presentaban una mayor tasa de incidencia de DM2 durante el tiempo de seguimiento [275].

El efecto de DM sobre el SM también se ha estudiado en ensayos clínicos aleatorizados como el de Esposito y col. [270], donde mostraron que los participantes que siguieron recomendaciones de una dieta tipo mediterránea durante 2 años, presentaron menor prevalencia del SM en comparación al grupo Control.

Hay estudios que demuestran que hay un cambio en los hábitos alimenticios de una dieta mediterránea tradicional a la alimentación industrial, lo que podría explicar, en parte, los trastornos nutricionales y metabólicos que se informan en los países del sur del Mediterráneo. Prácticas alimentarias malsanas incluyen el alto consumo de grasas saturadas y carbohidratos refinados, bajo consumo de fibra, así como la conducta sedentaria. El aumento de la urbanización también fue acompañada por un aumento progresivo de los factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia [276].

#### **4.4 DIETA MEDITERRÁNEA E INFLAMACIÓN**

La inflamación sistémica de bajo grado se ha relacionado en los últimos años con el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, la DM2, las enfermedades coronarias y en

definitiva con el SM. Esto implica que aquellas intervenciones dirigidas a disminuir los procesos inflamatorios, podrían probablemente, ejercer un papel protector y/o terapéutico en estas patologías. La influencia de la dieta sobre algunos factores de riesgo metabólico tales como la presión arterial, el perfil lipídico, o el metabolismo de la glucosa han sido ampliamente estudiados. A pesar de que se desconocen buena parte de los mecanismos que explicarían esta relación (dieta-factores de riesgo metabólico), en los últimos años se ha sugerido que los efectos antiinflamatorios atribuibles a determinados alimentos podrían explicar, al menos en parte, la eficacia de estos sobre estas patologías [277-281].

En este sentido, se ha propuesto que una dieta rica en frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, pescado y frutos secos, por su elevado contenido en componentes antiinflamatorios, podría proteger ante el desarrollo y progresión de la diabetes, el SM y la ECV [282-284]. Así pues, la DM puesto que reúne estos requisitos y además es rica en grasas monoinsaturadas con marcadas propiedades antiinflamatorias [285], podría tener efectos beneficiosos sobre estas metabolopatías.

Teniendo en cuenta que uno de los determinantes más importantes que influyen en el equilibrio del proceso inflamatorio son los hábitos dietéticos, en los últimos años, estudios clínicos y epidemiológicos muestran que la inflamación podría ser modulada por factores dietéticos. La DM se ha asociado con un menor riesgo de ECV, contrariamente a lo que se observa tras el seguimiento de un patrón dietético occidental (alta ingesta de carne roja y derivados, azúcares, patatas fritas, cereales refinados y alimentos procesados) [286]. La adhesión al patrón dietético occidental conduce a constantes elevaciones postprandiales de las concentraciones de glucosa y lípidos en sangre, lo cual estimula la respuesta inmune innata en varias ocasiones al día.

Un estudio aleatorizado, realizado con pacientes con enfermedad cardiovascular previa, los cuales siguieron recomendaciones de una dieta tipo mediterránea durante 27 meses, mostró una reducción significativa de nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad por ECV en comparación con aquellos que seguían una dieta occidentalizada [287]. Otro estudio [284], con 1350 mujeres participantes asoció positivamente la adherencia a un patrón alimentario occidental con altas concentraciones de biomarcadores inflamatorios y alto riesgo de desarrollar DM2. En Grecia, un estudio transversal muestra que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con bajas concentraciones de PCR, IL-6, fibrinógeno y leucocitos [288]. En España en 2008, también encontramos otro estudio que sugiere que el patrón de dieta mediterránea tiene efectos anti-inflamatorios [289].

Existen también otros estudios de intervención donde se ha evaluado la relación entre la adherencia a la DM y la inflamación. Así, en un ensayo clínico de 2 años de seguimiento en pacientes con SM que recibieron recomendaciones de un patrón de dieta mediterránea, se observó una disminución mayor de los marcadores inflamatorios valorados (PCR, IL-6, IL-7, IL-18) en aquellos sujetos que estuvieron en el tercil más alto de adherencia a la DM [270]. También existe algún estudio contradictorio como el de Michalsen y col. [290] con pacientes con enfermedad coronaria establecida, donde no se observó ningún efecto sobre las concentraciones de PCR y fibrinógeno tras el seguimiento durante un año de un patrón dietético tipo mediterráneo.

## **II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## 1. HIPÓTESIS

Estudios recientes sitúan a la prevalencia del SM en torno al 30% en países ricos [46] y un creciente número de publicaciones confirma la tasa cada día más elevada a nivel mundial y que crece de forma paralela a la prevalencia de diabetes y obesidad. De hecho, las previsiones de prevalencia futuras se basan en las esperadas tasas de obesidad [47], por lo que ahora se considera al SM como un importante problema de salud pública.

La OMS ha definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI, por las dimensiones adquiridas en las últimas décadas, su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. En España, la tasa de obesidad en adultos ha aumentado, ya que en el año 2000, su prevalencia fue del 15%, mayor en mujeres (16%) que en hombres (13%) y en 2004 esa tasa de obesidad ya se había elevado al 16%, también mayor en mujeres (18%) que en hombres (13%). En las Islas Baleares, nuestro equipo realizó el Estudio ENIB (1999-2000) [133], el único estudio epidemiológico transversal sobre hábitos nutricionales y estilos de vida publicado hasta ahora sobre la población adulta de las Islas Baleares donde se aporta que la prevalencia de obesidad en Baleares es del 13%, mayor en mujeres (14%) que en hombres (10%). La prevalencia de SM en España oscila entre el 17% y el 30% [71], si bien existe una diversidad geográfica en su prevalencia. En Baleares todavía no se han aportado datos sobre dicha prevalencia en población adulta, si bien el 5.8% la población adolescente balear (10.5% en chicos y 2.7% en chicas) presenta SM [42].

Además, se ha propuesto recientemente que los marcadores de inflamación se incluyan en la definición del SM y se ha sugerido que la obesidad es un desorden inflamatorio. La creciente evidencia nos muestra que la inflamación juega un papel causal en el desarrollo de la obesidad y podría mediar a través de vías inflamatorias, sobre una mayor vulnerabilidad a ECV y DM2 [291].

La dieta mediterránea es un patrón dietético prudente y saludable, y que está asociado con un mejor estado de salud, debido al efecto anti-inflamatorio en la pared vascular, que puede ser otro mecanismo importante para explicar la relación entre el patrón de DM y la mortalidad cardiovascular baja [270]. Hay estudios que demuestran que hay un cambio en los hábitos alimenticios de una dieta mediterránea tradicional a la comida industrial, que podría explicar, en parte, los trastornos nutricionales y metabólicos declarados en países del sur del Mediterráneo. Prácticas alimentarias inadecuadas incluyen el consumo elevado de grasas saturadas y carbohidratos refinados, bajo consumo de fibra, así como el comportamiento sedentario. El aumento de la urbanización también fue acompañado por un aumento progresivo de los factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, la

hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia [276]. Todo esto destaca la importancia, cada vez mayor, de demanda de estrategias terapéuticas y preventivas efectivas que se basan en los cambios de dieta, ejercicio y estilo de vida [292], para disminuir el peso, y así la incidencia de obesidad, SM e inflamación asociado a la morbilidad.

En este sentido el seguimiento de la prevalencia de SM, asociado a la obesidad y a la inflamación, es importante para prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles de elevada incidencia, como la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares. Hay pocos datos sobre la relación entre obesidad, SM e inflamación, sin embargo, durante el SM puede producirse daño vascular, que puede promover la activación de células endoteliales y el reclutamiento de células inflamatorias hacia la pared vascular. Puesto que estudios epidemiológicos recientes avalan la relación entre obesidad, SM, inflamación, es muy probable que compartan mecanismos fisiopatológicos y que tratamientos por modificación de la dieta y ejercicio sean útiles para mitigar o anular todas estas consecuencias.

Por tanto, al no haber ningún estudio sobre la prevalencia de SM en la población adulta de las Islas Baleares, será conveniente conocer en qué situación nos encontramos y como las concentraciones de marcadores de inflamación se relacionan con SM, sus componentes y con la adherencia a la dieta mediterránea en esta población. Puesto que las tasas de obesidad descritas hasta ahora son elevadas, aunque algo menores que en el resto de España, cabe suponer que la prevalencia de SM presente tasas similares. Será necesario, además, calibrar los factores desencadenantes, entre los cuales se encuentra la dieta, para conocer mejor la situación y poder intervenir cuando fuera posible. Igualmente, analizar la relación del SM con los marcadores de inflamación permitirá disponer de biomarcadores adecuados a su detección.

## **2. OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es conocer la prevalencia actual del Síndrome Metabólico y sus componentes en la población adulta (16-65 años) de las Islas Baleares (OBEX 2009-2010) y evaluar su asociación con la dieta mediterránea. Además, la determinación de concentraciones de los marcadores de inflamación en estos sujetos al tiempo que en adolescentes (Estudio OBIB 2007-2008) permitirá correlacionar dichos datos con la prevalencia del Síndrome Metabólico (ya descrita en trabajos anteriores de nuestro grupo), sus componentes de riesgo y con la adherencia a la dieta mediterránea tanto de adultos como adolescentes. También se estudiará como ha cambiado la

adherencia a la dieta mediterránea en esta última década 2000-2011 en la población adulta de las Islas Baleares.

### **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

El objetivo general se divide en los siguientes objetivos específicos:

- 1.** Determinar la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes en la población adulta de las Islas Baleares.
  - 1.1.** Determinar la prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes de acuerdo al criterio NCEP-ATPIII [39].
  - 1.2.** Estudiar la asociación entre el Síndrome Metabólico y sus componentes.
  
- 2.** Determinar la adherencia a la dieta mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares.
  - 2.1.** Evaluar la tendencia de la adherencia a la dieta mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares entre el 2000 y el 2011.
  - 2.2.** Determinar la asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el SM y sus componentes.
  
- 3.** Determinar las concentraciones de los marcadores de inflamación en la población de las Islas Baleares.
  - 3.1.** Estudiar la asociación entre los marcadores de inflamación y Síndrome Metabólico en adultos y adolescentes.
  - 3.2.** Estudiar la asociación entre los marcadores de inflamación y los factores de riesgo de SM en la población adolescente y adulta de las Islas Baleares, por grupos de edad y sexo, evaluando su relación y examinando si la inflamación es una vía potencial común que une a los componentes metabólicos establecidos para el SM.
  - 3.3.** Estudiar la asociación entre los marcadores de inflamación y la adherencia a la dieta mediterránea en adultos y adolescentes.





### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **1. Planteamiento general**

El estudio de Síndrome Metabólico, dieta e inflamación es un estudio transversal multicéntrico, realizado con el objetivo de conocer la prevalencia del SM y sus componentes, así como evaluar su asociación con la adherencia a la dieta mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares (Estudio OBEX) en 2009-2010. Además, también se evalúa la asociación de los marcadores de inflamación con la prevalencia del SM, sus componentes de riesgo y con la adherencia a la dieta mediterránea, tanto en adultos como en la población adolescente de las Islas Baleares (Estudio OBIB). Finalmente se analiza cómo ha cambiado la adherencia a la dieta mediterránea en esta última década (2000-2011) en la población adulta.

De acuerdo con los objetivos del estudio, se elaboró un cuestionario que incluía preguntas referentes al estatus socio-demográfico, estilos de vida, estado de salud y hábitos dietéticos. El cuestionario también incluía un estudio nutricional y una evaluación antropométrica que en una submuestra, tanto de la muestra de adultos como de adolescentes, se complementó con una evaluación bioquímica.

### ***Aspectos éticos y legales***

Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos en seres humanos fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares. La participación en el estudio fue totalmente voluntaria y los sujetos participantes rellenaron un consentimiento informado y firmado.

## **2. Selección de los participantes**

El tamaño muestral teórico de los sujetos adultos en el año 2010 fue de 1500 individuos, con una muestra final de 1389 individuos, que representa un 93% de participación; este número de individuos permite estimar acontecimientos considerando un error tipo I = 0.05, un error tipo II = 0.01 y una precisión del 5%. El tamaño muestral teórico de sujetos adultos que fue tomada en el año 2000 también fue de 1500 individuos, pero la muestra final fue de 1200 individuos que representó el 80% de participación.

Los participantes en la muestra del año 2010 fueron hombres y mujeres seleccionados al azar, siendo la población de origen todos los habitantes de edades comprendidas entre 16 a 65 años, residentes y censados en los municipios de las Islas Baleares. La técnica de muestreo incluyó la estratificación de acuerdo al área geográfica y al tamaño de los

municipios, siendo la unidad primaria de muestreo los municipios de las Islas Baleares. Las mujeres embarazadas no fueron consideradas en el estudio.

Todos los adultos que participaron en el estudio fueron entrevistados y medidos antropométricamente y también invitados a proporcionar muestras de sangre. Un total de 232 adultos participaron en esta fase del estudio bioquímico, proporcionando una muestra de sangre en ayunas para determinar los parámetros bioquímicos (17% de participación). La razón para no participar en esta fase fue la negación del sujeto a ser pinchado. Hay que hacer notar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características (proporción de edad y sexo, y antropometría) de los sujetos en la muestra final y la muestra de sujetos que proporcionaron muestras de sangre. Las entrevistas y las medidas antropométricas y de presión arterial se llevaron a cabo en el área de trabajo, centros de salud u otros sitios públicos por dos personas previamente entrenadas para evitar coeficientes de variación inter-observador. Los coeficientes inter e intra-observadores fueron inferiores al 5%. Las muestras de sangre también fueron tomadas en área de trabajo, centro de salud o sitio público en condiciones asépticas. Tanto los sujetos que participaron en la recogida de datos antropométricos y nutricionales, como aquellos que proporcionaron muestras sanguíneas, fueron informados previamente y sólo participaron en el estudio aquellos que firmaron el oportuno consentimiento.

La selección de la población de estudio adolescente se llevó a cabo mediante varias fases y con un muestreo aleatorio simple que consistió, en primer lugar, a tener en cuenta la localización y después, de forma aleatoria, se asignaron escuelas dentro de cada pueblo y ciudad. Como la selección de las escuelas se llevó a cabo mediante selección aleatoria y cumplimiento de cuotas, y como la variable socioeconómica se consideró asociada a la ubicación geográfica y el tipo de escuela, se puede decir que esta variable se tuvo en cuenta en la asignación al azar. Por otra parte, el tamaño de la muestra también fue estratificada por edad y sexo.

Para calcular el número de adolescentes a incluir en el estudio y con el fin de garantizar una muestra representativa del conjunto de adolescentes de las Islas Baleares, se seleccionó la variable con la mayor variación para este grupo de edad a partir de los datos publicados en la literatura en el momento del planteamiento del estudio, que fue el IMC [293]. Así, la muestra fue determinada por la distribución de esta variable (IMC), con un intervalo de confianza (CI) establecido en el 95% y un error de  $\pm 0.25$ . El número de sujetos establecido inicialmente fue de 1500 adolescentes, el cual fue distribuido uniformemente entre los pueblos y ciudades, y proporcionalmente distribuido por sexo y

grupo de edad. La muestra fue de gran tamaño para evitar la pérdida de la información, lo que requirió hacer el trabajo de campo en las aulas de las escuelas.

En cada escuela, todos los adolescentes de cada aula fueron invitados a participar en el estudio. A cada adolescente se le daba previamente una carta con la información y el propósito del estudio para informar a sus padres o tutores legales. Tras recibir el consentimiento informado y firmado, los adolescentes eran considerados para su inclusión en el estudio. El número final de sujetos incluidos en el estudio fue de 1231 adolescentes (un 82% de participación). Las razones para no participar fueron: (a) negación por parte del sujeto a ser entrevistado, y (b) falta de autorización para realizar la entrevista por parte de los padres o tutores legales.

Todos los adolescentes que participaron en el estudio fueron invitados a proporcionar muestras de sangre. Un total de 362 adolescentes participaron en esta fase del estudio (30% de participación). Las razones para no participar en esta fase fueron: (a) negación por parte del sujeto a ser pinchado y (b) falta de autorización para realizar la entrevista por parte de los padres o tutores legales. Hay que hacer notar que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características (proporción de edad y sexo, y antropometría) de los sujetos en la muestra final y la muestra de sujetos que proporcionaron muestras de sangre. Las extracciones de sangre también se realizaron en las escuelas en condiciones asépticas.

### **3. Variables de estudio**

#### **3.1. Datos socio-demográficos, estilos de vida y estado de salud**

**Datos socio-demográficos:** Se recopiló información sobre la edad del encuestado, el lugar de nacimiento (que se definió como procedente de las Islas Baleares, el este de España, es decir, de la costa mediterránea española, otros lugares de España y otros países), el estado civil en caso de adultos (soltero, casado, viudo y divorciado), el nivel educativo agrupado según los años y el tipo de formación en: bajo, sin educación o escuela primaria (<6 años de educación); medio, secundaria o formación profesional (6-12 años) y alto, universidad ( $\geq 12$  años), siendo en el caso de la muestra adolescente referida al nivel educativo de los padres y nivel socioeconómico (basado en la ocupación desarrollada y clasificado en bajo, medio y alto de acuerdo a la metodología propuesta por la Sociedad Española de Epidemiología) [294], siendo en el caso de la muestra adolescente referida al nivel socioeconómico de los padres.

**Hábitos dietéticos:** La encuesta también incluía preguntas referidas al hábito de las comidas que normalmente realizaba el encuestado (desayuno, merienda a media mañana, almuerzo, merienda a media tarde; cena; antes de ir a cenar, otros), el tiempo dedicado a las tres comidas principales: desayuno, almuerzo y cena (<10 min; 10-20 min;> 20 min), la grasa que acostumbra a utilizar (aceite -de oliva, girasol, maíz-, manteca, mantequilla, margarina, otros aceites vegetales) y como los utiliza (fritos, cocinados, aliñados), si el encuestado toma algún preparado o complejo vitamínico o reconstituyente.

**Hábitos no saludables:** Se recogió información sobre el consumo de tabaco (sí, ocasionalmente <1 cigarrillo al día, no), el consumo de alcohol (sí o no).

**Actividad física:** La actividad física (AF) se evaluó utilizando el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) [295]. En adolescentes, se hizo de acuerdo a la modificación para ellos (IPAQ-A) [296]. Los tipos de actividad física analizada fueron: caminar, actividades de intensidad moderada (es decir, actividad física en el trabajo, o en la escuela), actividades físicas intensas (es decir, la práctica deportiva) y el tiempo sentado al día (se utiliza como un variable indicadora del tiempo invertido en actividades sedentarias). Información sobre horas al día dedicadas a ver televisión, usar la computadora, los videojuegos, la práctica de actividad física en el tiempo libre y la duración de la siesta y horas de sueño, también son incluidas.

La actividad física evaluada por el IPAQ se correlacionó con el Nivel de Actividad Física, de acuerdo con la estimación del coeficiente de actividad individualizada. Cada sujeto se clasifica teniendo en cuenta su valor de Nivel de Actividad Física [297] como: sedentarios ( $\geq 1.0$  a  $< 1.4$ ), baja actividad ( $\geq 1.4$  a  $< 1.6$ ), activo ( $\geq 1.6$  a  $< 1.9$ ), y muy activo ( $\geq 1.9$ ). En adultos, cada sujeto fue clasificado en Inactivo (sedentario o baja actividad) y activos (activos o muy activos).

**Estado de salud:** Se pidió información sobre la presencia de enfermedades crónicas (diabetes; hipertensión; hipertrigliceridemia; colesterol; hiperuricemia; celiaquía (intolerancia al gluten), intolerancia a la lactosa, otros) y si se seguía algún tratamiento.

### 3.2. Medidas antropométricas

Las medidas antropométricas fueron realizadas en el transcurso de la entrevista: peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera, distancia intercondílea del húmero, perímetro braquial, pliegue tricípital, masa grasa (Kg), masa grasa (%), además de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD). A partir de estas medidas se

calcularon diversos indicadores antropométricos como el IMC, el ratio cintura/cadera y el porcentaje de grasa corporal total.

**Peso corporal:** se realizó con el sujeto descalzo y en ropa ligera, utilizando una báscula portátil digital (Tefal. Sc 9210, Francia) con una precisión de 100 g.

**Talla:** Su medición se realizó utilizando un tallímetro o estadiómetro portátil (Kawe 4444, Francia) con la cabeza del sujeto en el plano de Frankfurt y con una precisión milimétrica.

**Perímetros:** Los perímetros se midieron con una cinta métrica no extensible y con una precisión de 0.1 cm (Kawe, 43972, Francia). Para realizar estas medidas se pidió a los sujetos que se mantuvieran derechos, en posición relajada y con los pies juntos. Los perímetros medidos fueron: braquial, cintura, cadera y muslo. El perímetro braquial fue medido en el punto medio del húmero. El perímetro de la cintura se midió como la menor circunferencia horizontal entre los márgenes costales y la cresta ilíaca, y en mínima respiración. El perímetro de la cadera se midió al mayor nivel de los trocánteres (la parte más ancha de la cadera). El perímetro del muslo fue medido por debajo del pliegue cutáneo.

**Pliegues cutáneos:** Se midieron el pliegue del tríceps y el subescapular con un lipocalímetro Holtain (Tanner / Whitehouse, Crosswell, Crymych, Reino Unido). De cada pliegue se hicieron un total de tres medidas en la parte derecha y se empleó la media de estas medidas.

**Índice de Masa Corporal (IMC):** Se calculó empleando el peso y la talla ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) para cada individuo. La interpretación de los valores de IMC obtenidos para adultos fue de acuerdo a prevalencia de peso normal:  $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; Sobrepeso:  $\geq 25$  a  $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; Obesidad:  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . De acuerdo con la clasificación de la OMS, para los adolescentes [298] se tomaron los datos de prevalencia de sobrepeso:  $\text{IMC} \geq p85$  a  $<p97$  y obesidad:  $\text{IMC} \geq p97$ .

**Índice cintura/cadera:** Es una relación que se emplea como medida de sobrepeso y obesidad central, más relacionada con las enfermedades metabólicas.

**Grasa corporal:** El porcentaje de grasa corporal en adultos, se calculó basándose en el IMC, mediante la fórmula de Deuremberg y en los adolescentes se calculó de acuerdo a las ecuaciones de Slaughter y col. [127], ya que estas ecuaciones han sido propuestas como las más precisas para la estimación del porcentaje de grasa corporal a partir de los pliegues tricípital y subescapular en la población adolescente [126]. Los puntos de corte utilizados para clasificar a los adolescentes según si tenían un porcentaje de grasa corporal normal o



en exceso fueron los propuestos previamente por Alvero-Cruz y col. [299]: 4.58 Kg/m<sup>2</sup> en los chicos y 7.76 Kg/m<sup>2</sup> en las chicas.

**Tensión arterial:** La tensión arterial se midió automáticamente (Omron, M4-I, Healthcare Co. Ltd., Japan) con una precisión de 1 mmHg. La medida se realizó en el brazo izquierdo con los sujetos sentados y con la palma de la mano hacia arriba. Se realizaron un total de dos medidas separadas por 5 min y se empleó la media obtenida para cada sujeto. Si la diferencia entre la primera y la segunda medida era  $\geq 10$  mmHg para la tensión sistólica y/o  $\geq 6$  mmHg para la tensión diastólica, se realizó una tercera medida, y en este caso, se empleó la media de las tres medidas realizadas.

### 3.3. Evaluación dietética

La evaluación dietética se efectuó mediante la aplicación de dos recordatorios de 24 horas no consecutivos y un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (FCA) previamente validado [300].

**Recordatorio de 24 horas:** La evaluación de la ingesta de calorías y nutrientes se basó en la información obtenida a partir de los resultados medios de dos recordatorios de 24 horas, utilizando un programa informático (Alimenta®, NUCOX, Palma, España) basado en las tablas de composición de alimentos españoles [301,302] y europeas [303], y complementado con datos de composición de alimentos disponibles para alimentos de Mallorca [304]. Este programa contiene datos referentes a alimentos y platos de consumo habitual, y proporciona información sobre el contenido de 35 nutrientes además de los contenidos de energía, alcohol y agua para cada alimento y receta.

La identificación de los adultos y adolescentes que informaron incorrectamente su ingesta (mis-reporters), se llevó a cabo mediante la evaluación de la relación entre la ingesta energética y la tasa metabólica basal (IE/TMB). Para los adultos el ratio IE/TMB:  $< 1.14$  [305], fue considerado infraestimado, y para los adolescentes lo fue un ratio IE/TMB:  $< 0.92$  para los niños y  $< 0.85$  para las niñas [306].

**Cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos:** La evaluación de los patrones de consumo y hábitos alimentarios se realizó mediante una base de datos obtenida a partir del cuestionario de frecuencia alimentaria (FCA), que incluía 145 alimentos (118 del FCA original y validado [300], más los alimentos más característicos de las Islas Baleares para facilitar la respuesta al entrevistado), y organizado por tipos de alimentos y patrón alimentario. El consumo se expresó como la frecuencia diaria, semanal o mensual de los diferentes alimentos o grupos de alimentos en las raciones estándar. Las

raciones reportadas fueron transformadas a gramos según el tamaño de la porción de cada alimento y posteriormente dividido entre la frecuencia de consumo.

### 3.4. Patrón de Dieta Mediterránea

El patrón de dieta mediterránea se definió de acuerdo a una puntuación previamente definida, que indica el grado de adherencia a la dieta mediterránea tradicional [292,307]. Esta puntuación de dieta mediterránea se convirtió en porcentaje de adhesión relativo utilizando un método descrito previamente [250], que se resumirá brevemente. Un valor de la energía-ajustada se obtenía para cada individuo en el consumo diario de legumbres, cereales y raíces (incluyendo el pan y las papatas), frutas (incluyendo nueces), las verduras, el pescado, la carne (y los productos cárnicos) y leche (y los productos lácteos). El consumo de alcohol en los adolescentes debe ser nulo, y valores por encima de la referencia indican su consumo. En los adultos, con el fin de obtener una puntuación de "consumo moderado de alcohol", se utilizó una transformación centrada en el nivel de consumo de 30 g/d para hombres ( $30 - (30 - \text{consumo de alcohol absoluto})$ ), y 20 g/d para las mujeres ( $20 - (20 - \text{consumo de alcohol absoluto})$ ), obteniendo el más alto para hombres que consumen 30 g/d, o mujeres que consumen 20 g/d, y valores progresivamente más bajos, cuando el consumo sea inferior o superior a esos valores. La información sobre el consumo de todos estos alimentos se obtuvo a partir del cuestionario de frecuencia de alimentos. La ingesta diaria de ácidos grasos fue calculada como el consumo promedio registrado en los dos recordatorios de 24 h y se calculó el cociente entre ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) y ácidos grasos saturados (SFA).

Todos estos valores fueron normalizados como un valor Z. La puntuación Z expresa la diferencia entre la medida individual y el valor medio de la población de referencia (en este caso, la población de estudio), dividido entre la desviación estándar (DE) de la población de referencia ( $\text{ingesta observada} - \text{ingesta media} / \text{DE}$ ). La puntuación total de dieta mediterránea en adultos, se calculó mediante la suma de todos los puntajes Z obtenidos para los componentes de la dieta mediterránea favorables (legumbres, cereales y raíces, frutas, verduras, pescado, alcohol moderado, relación MUFA:SFA) y restando el valor obtenido de Z en el consumo de carne y leche:

$$\begin{aligned} \sum Z_i &= Z_{\text{legumbres}} + Z_{\text{cereales y raíces}} + Z_{\text{frutas}} + Z_{\text{vegetales}} + Z_{\text{pescado}} \\ &+ Z_{\text{alcohol moderado}} + Z_{\text{MUFA:SFA}} - Z_{\text{carne}} - Z_{\text{leche}} \end{aligned}$$

En adolescentes la puntuación total de dieta mediterránea, se calcula mediante la suma de todas las puntuaciones Z obtenidos para los componentes de la dieta mediterránea

favorables (legumbres, cereales y raíces, frutas, verduras, pescado, relación MUFA:SFA) y restando el valor Z obtenido a partir del consumo de carne, leche entera (alta principalmente en grasa) y alcohol.

$$\begin{aligned} \sum Z_i = & Z_{\text{legumbres}} + Z_{\text{cereales y raíces}} + Z_{\text{fruta}} + Z_{\text{vegetales}} + Z_{\text{pescado}} \\ & + Z_{\text{MUFA:SFA}} - Z_{\text{carne}} - Z_{\text{leche entera}} - Z_{\text{alcohol}} \end{aligned}$$

La puntuación de dieta mediterránea se convirtió en porcentaje de adherencia relativo utilizando el rango de valores de la muestra. Este porcentaje varió desde 100 (la máxima adherencia) a 0 (la adhesión mínima):

$$\text{Adherencia (Percentage}_i) = (\sum Z_i - \sum Z_{\text{min}}) \times 100 / (\sum Z_{\text{max}} - \sum Z_{\text{min}})$$

Una vez que el porcentaje de adhesión al patrón de dieta mediterránea se calculó, las variables que podrían determinar una mayor o menor adhesión fueron evaluadas [308,309].

#### **4. Definición de Síndrome Metabólico**

Para los sujetos de la muestra de población adulta, 16-65 años, se ha utilizado la definición de ATP III modificada [39], para definir Síndrome Metabólico. Se entiende que los participantes poseen SM, si poseen tres o más de los siguientes criterios: (1) circunferencia de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres, (2) triglicéridos  $\geq$ 150 mg/dL, (3) colesterol-HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, (4) la presión sanguínea  $\geq$ 130/85 mmHg, y (5) el nivel de glucosa en plasma en ayunas  $\geq$ 100 mg/dL.

La definición utilizada en adolescentes, de 12-17 años, fue la ATP III modificada por Ferranti y col. [41]. Así, los participantes que cumplen tres o más de los siguientes criterios fueron definidos con SM: (1) triglicéridos  $\geq$ 97 mg/dL, (2) colesterol-HDL <50 mg/dL (en caso de niños de 15-17 años se aplica el valor <45 mg/dL, (3) el nivel de glucosa en plasma en ayunas  $\geq$ 110 mg/dL, (4) circunferencia de cintura >P75 por edad y sexo [310], y (5) la tensión arterial sistólica o diastólica >P90 por edad, sexo y talla [311].

#### **5. Determinaciones de análisis clínicos en sangre**

Las muestras de sangre fueron obtenidas de una submuestra de la población entrevistada (n=232, 17% de la población adulta; n=362, 30% de la población adolescente). La extracción de sangre se realizó en vena antecubital con vacutainer sin aditivo para la obtención del suero, tras 12 horas de ayuno. Las concentraciones de glucosa, triglicéridos

(TG) y colesterol-HDL fueron determinados en muestras de suero por espectrofotometría utilizando un Hitachi Cobas c 711. Las concentraciones circulantes de marcadores de inflamación, como adiponectina, la leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), activador del plasminógeno 1 (PAI-1) e interleuquina-6 (IL-6) se determinaron mediante la técnica de microesferas recubiertas (xMAP) en un citómetro de flujo Luminex 200. La proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se determinó en muestras de suero mediante inmunonefelometría en un nefelómetro Dade Behring BNII.

## **6. Análisis estadístico**

El primer paso para la realización del tratamiento estadístico es la creación de una base de datos. En el caso de la presente tesis, se ha creado una base de datos mediante el programa SPSS versión 19.0 y se ha usado para el tratamiento estadístico de los mismos.

Los procedimientos para analizar dichos datos han sido los siguientes:

### **6.1. Estadística descriptiva**

Para todas las variables cuantitativas continuas y discretas se han empleado procedimientos de estadística descriptiva para hallar las tablas de frecuencias en el caso de variables categóricas tales como sexo, grupos de edad, presencia de SM, etc. y para variables numéricas los parámetros muestrales fundamentales (media, desviación típica, error estándar de la media, valores mínimo y máximo) observados en la muestra, así como los cuartiles y percentiles. De igual modo, mediante el módulo de gráficos se representan las distribuciones de frecuencias de dichas variables usando los correspondientes diagramas de barras.

### **6.2. Estadística analítica o inferencial**

Con el fin de realizar las comparaciones de los diferentes parámetros analizados con el procedimiento más correcto posible, se deben comprobar los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas y también si existe alguna observación extrema que pueda conducirnos a un resultado erróneo. Para ello, en primer lugar se ha aplicado para cada variable cuantitativa continua y cada grupo el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Al analizar las distintas características cuantitativas (antropométricas, bioquímicas, etc.) de los participantes, estratificadas por sexo, o por grupo de edad, se ha llevado a cabo mediante  $\chi^2$  y para diferencias entre grupos (distintos niveles socio-demográficos,

presencia de SM, grado de adherencia etc.) la técnica aplicada ha sido ANOVA (Análisis de Varianza).

El modelo de regresión logística múltiple ha sido utilizado para evaluar los odds ratio de los distintos cuartiles de adherencia a la DM (más altos frente al más bajo) y la prevalencia de SM o sus componentes (ajustado por sexo, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico y nivel de actividad física) así como para los distintos marcadores frente a sexo, edad, grupos de IMC, SM, actividad física y presión sanguínea.

Al analizar los datos de la población para ver las diferencias al cabo de diez años de la adherencia, frente a características socio-demográficas y estilo de vida, el análisis estadístico se realizó mediante el análisis de ANCOVA (Análisis de Covarianza), ajustado por sexo y edad. También lo utilizamos para evaluar la asociación de los marcadores de inflamación frente a grupos de IMC, SM, actividad física y presión sanguínea.

#### **IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---



**PUBLICACIONES**

---





**Manuscript I**

**Metabolic syndrome and its components, and adherence to the Mediterranean diet among the adult population of the Balearic Islands, a Mediterranean region**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur  
(Remitido para publicación)



**Metabolic syndrome and its components, and adherence to the Mediterranean diet among the adult population of the Balearic Islands, a Mediterranean region**

**Authors:** Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

**Address:** Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress. University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Running title:** Metabolic syndrome and Mediterranean diet.

Corresponding author:

Dr. Josep A. Tur(✉)

Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress,

Universitat de les Illes Balears,

Guillem Colom Bldg, Campus

E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

Phone: 34-971-173146

Fax: 34-971-173184

e-mail: [pep.tur@uib.es](mailto:pep.tur@uib.es)

## **Abstract**

**Aims:** To determine the prevalence of metabolic syndrome (MetS) and its components in adults in the Balearic Islands, in the western Mediterranean Sea and to evaluation its association with the Mediterranean diet.

**Methods:** A cross-sectional nutritional survey was carried out in the Balearic Islands, Spain (2009-2010). A random sample (n=232, 73 men and 159 women) of the adult population (16-65 years) was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. The MetS prevalence was defined by the updated National Cholesterol and Education Program Adult Treatment Panel III criteria. Adherence to the Mediterranean diet (MD) was defined according to a score constructed considering the consumption of MD components: high monounsaturated fatty acids (MUFA)/saturated fatty acids (SFA) ratio, moderate ethanol consumption, high legume, cereals and roots, fruit, vegetables, and fish consumption, and low meat and milk consumption.

**Results:** The overall MetS prevalence was 13% (men 16.4%, women 11.4%). MetS criteria were met by 60.0% of obese, 12.9% of overweight, and in 0% of normal weight adults. The 60.9% of the adults had at least one or more MetS component and the 1.4% had all five risk factors (data not shown). High fasting glycaemia (40.7%), high triglyceride level (44.4%), hypertension (88.9%), low HDL cholesterol level (77.8%) and central obesity (92.6%) were common among adults with MetS. Higher adherence to MD was associated with significantly lower odds ratio of having MetS.

**Conclusions:** MetS prevalence was significant among adults in the Balearic Islands, especially among obese adults. A high adherence to MD in adults was associated with a low prevalence of the MetS criteria.

**Key Words:** Metabolic syndrome, Balearic Islands, glycaemia, triglyceride, hypertension.

## **Introduction**

The MetS is a cluster of common cardiovascular risk factors, including central obesity, hyperglycaemia, low HDL-cholesterol concentrations, hypertension and hypertriglyceridemia. The association of MetS with the risk of developing diabetes and cardiovascular disease (CVD) is well documented, implying a greater risk of mortality [1,2]. The aetiology of MetS, although largely unknown, is considered to reside in a complex interaction between genetic, metabolic, and environmental factors [3,4,5].

Weight loss or gain can be considered to be one of the main environmental determinants of the MetS [6]. Physical activity and diet have also been reported to be important factors related to the MetS [7]. Higher adherence to the Mediterranean diet (MD) has been associated with low prevalence of MetS [8].

In developed countries the MetS seems to affect around 25% of the population [9,10], and his prevalence is increasing rapidly throughout the world, in parallel with the increasing prevalence of diabetes and obesity; thus, it is now considered as a major public health problem [11].

With the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) definition, prevalence of the MS in Europe, Asia, Australia, and North and South America ranges between 9.6% and 55.7%; with the World Health Organization (WHO) definition, prevalence ranges between 13.4% and 70.0%; and with the International Diabetes Federation definition, prevalence ranges between 7.4% and 50% [12,13,14].

The aim of the study was to assess the prevalence of MetS and its components and the relationship between adherence to the Mediterranean diet (MD) in adults in the Balearic Islands, in the western Mediterranean Sea.

## **Methods**

### ***Study design***

The study is based cross-sectional nutritional survey was carried out on random samples of the Balearic Islands adult population, Spain (OBEX Survey 2009-2010).

### ***Selection of participants***

The target population consisted of all inhabitants living in the Balearic Islands aged 16-65 years, and the sample population was derived from residents aged 16-65 years registered in the official population census of the Balearic Islands [15]. The theoretical sample size

was set at 1500 individuals and the final sample was 1389 (93% participation) and the one specific relative precision of 5% (type I error = 0.05; type II error = 0.10). The sampling technique included stratification according to geographical area and municipality size, age (three strata), and sex of inhabitants, and randomisation into subgroups, with Balearic Islands municipalities being the primary sampling units, and individuals within these municipalities comprising the final sample units. Pregnant women were not considered in this study. Participants were interviewed, anthropometrically measured, and invited to provide blood samples in order to determine biochemical parameters. Two hundred thirty-two individuals participated in the biochemical phase (17% participation). The reason not to participate was (a) the subject declined the interview or blood sample provision. There were no statistical differences between the characteristics (age, sex proportion, and anthropometry) of the individuals in the final sample and the blood sample providers. The interviews, anthropometric and blood pressure (BP) measurements were performed in area work, health center or other public site by two well-trained observers to avoid the inter-observer coefficients of variation. Inter- and intra-observer coefficients of variation were less than 5%. The blood samples were also taken in area work, health center or other public site.

### ***Anthropometric measurements***

Height was determined to the nearest millimetre using a mobile anthropometer (Kawe 44444, France), with the subject's head in the Frankfurt plane. Body weight was determined to the nearest 100 g using a digital scale (Tefal, sc9210, France). The subjects were weighed in bare feet and light underwear, which was accounted for by subtracting 300 g from the measured weight. Triceps skinfold (TSF) and subscapular skinfold thickness (SCSF) were measured using a Holtain skinfold calliper (Tanner/Whitehouse, Crymych, UK), and the mean of three measurements (right arm) was used to calculate body fat (BF) as described previously [16].

Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured using a non-stretchable measuring tape (Kawe 43972, France). The subjects were asked to stand erect on a flat surface in a relaxed position with both feet together. WC was measured as the smallest horizontal girth between the costal margins and the iliac crests at minimal respiration. Measurements were made to the nearest 0.1cm. HC was taken as the greatest circumference at the level of the greater trochanter (the widest portion of the hip) on both sides. Measurements were made to the nearest 0.1 cm. For both WC and HC, two measurements were made, and the mean of the two readings was taken as the final value. The waist-to-hip ratio (WHR) was also calculated.

Automated (Omron, M4-I, Healthcare Co. Ltd., Japan) BP measurements to the nearest 1 mmHg were taken from seated participants with the right arm resting and palm facing upward. Two readings were taken 5 min apart, and the mean of the two readings was taken. If the difference between the first and the second reading was  $\geq 10$  mmHg for systolic pressure (SBP) and/or  $\geq 6$  mmHg for diastolic pressure (DBP), then a third measurement was made, and the mean of all three measurements was taken.

### ***General questionnaire***

Information was collected about age, educational level (grouped according to years and type of education: low, uneducated or primary school; medium, secondary education and/or professional formation; high, college), socioeconomic level (based on occupation and classified as low, medium and high, according to the Spanish Society of Epidemiology methodology [17], smoking habit (no; yes; occasionally,  $<1$  cigarette/day), and alcohol consumption (no; yes).

Physical activity (PA) was evaluated according to guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [18]. The specific types of activity assessed were walking, moderate-intensity activities (i.e. PA at work), vigorous-intensity activities (i.e. sport practice) and sitting time (used as an indicator variable of time spent in sedentary activity). Information on hours per day of television viewing, computer use, video games, other leisure time physical activity practice and typical sleep duration to the nearest 10 min was also included. PA assessed by the IPAQ was correlated with Physical Activity Level (PAL) according to the estimation of the individualised activity coefficient. Each subject was classified taking into account their PAL value [19] as: sedentary ( $PAL \geq 1.0 < 1.4$ ), low active ( $PAL \geq 1.4 < 1.6$ ), active ( $PAL \geq 1.6 < 1.9$ ), and very active ( $PAL \geq 1.9$ ). Each subject was then classified into no active (sedentary or low active) and active (active or very active).

### ***Determination of glycaemia, triglycerides, total cholesterol, and HDL-cholesterol***

Venous blood samples were obtained from the antecubital vein in suitable vacutainers at 08:00 h of the interview day after 12-h overnight fasting conditions. Serum glycaemia, triglycerides (TG) and HDL-cholesterol were determined by spectrophotometry using the Hitachi Cobas C 711 (Roche).



### ***Metabolic syndrome definition***

Program's Adult Treatment Panel III [20] was used to define MetS. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: (1) waist circumference  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women; (2) serum triglyceride  $\geq 150$  mg/dL; (3) HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dL in men and  $< 50$  mg/dL in women; (4) blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg; and (5) fasting plasma glucose level  $\geq 100$  mg/dL. Participants who were being treated with antidiabetic, antihypertensive or triglyceride-lowering medications were considered as diabetic, hypertensive or hypertriglyceridemic, respectively.

### ***Dietary questionnaire***

Two non-consecutive 24-h diet recalls and a validated [21] semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ, 145 food items) were obtained from the participants. Two well-trained dieticians administered the recalls and verified and quantified the food records. To estimate volumes and portion sizes, the household measures found in the subjects' own homes were used. Conversion of food into nutrients was made using a self-made computerized program based on Spanish [22] and European [23] Food Composition Tables and complemented with Balearic Islands' food composition data [24].

### ***Mediterranean dietary pattern***

The Mediterranean dietary pattern has been defined according to a previously defined score indicating the degree of adherence to the traditional MD [25, 26] which was calculated from the FFQ food items.

### ***Statistics***

Analyses were performed with SPSS version 19.0. Almost all tests were stratified by sex. Significant differences in prevalence were calculated by means of  $\chi^2$ . Differences between group means were tested using ANOVA. Quartiles of the adherence to the MD were built. A multiple logistic regression model was used to evaluate the odds ratio for the fourth quartil of adherence to the MD (compared with the three lower quartiles) and the prevalence of MetS or its components. The multivariate logistic regression was adjusted for sex, age, educational level, socioeconomic status and physical activity level. Multiple logistic regression was used to assess the association between MD quartiles (dependent variables) and each of the MetS components (dependent variables). Multiple logistic regression

models with polynomial contrast were used to generate P for trend. The analyses were conducted for the whole sample.

### **Ethics**

All participants were informed of the purpose and methods of this study and provided written informed consent before enrolment. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Balearic Islands Ethics Committee.

### **Results**

Table 1 shows the characteristics of the participants. The adults studied were homogenous in terms of age, BMI status, HC, socioeconomic status, alcohol consumption, and DBP. There were significant differences in weight, height, BMI, TSF, WC, WHR, total body fat, educational level, PAL, current smoking habit, SBP, and fasting glycaemia, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and TG levels between men and women. Men were more active than women. The mean adherence to the MD was 44.6% (SD 7.1) and the median adherence was 43.7%. Half of Balearic Islands' adults, both men and women, were above and below the median value.

Table 2 shows MetS components among adults (high fasting glycaemia, high triglyceridaemia, low HDL-cholesterol level, abdominal obesity and hypertension) according to gender, BMI status, and adherence to the MD. The overall prevalence of MetS was 13.0%. This prevalence was higher in men (16.4%) than in women (11.4%). The criteria for MetS were met by 60% of obese adults (61.5% men; 58.8% women), 12.9% of overweight (11.5% men; 13.6% women), and by 0% of normal weight adults.

The 60.9 adults had at least one component of MetS: 35.3% had 1 risk factor, 12.6% had 2 risk factors, 6.3% had 3 risk factors 5.3% had 4 risk factors and 1.4% had five risk factors for MetS (data not shown). Hypertension was the highest component observed of MetS (44.9%), while high triglyceride was the lowest (11.5%). The prevalences of low HDL-cholesterol level, high fasting glycaemia and abdominal obesity were similar among adults (18.2%, 16.8% and 18.9%, respectively). The highest values of MetS components were observed among obese adults. The prevalence of MetS components was higher among adults with low adherence to the MD, despite the lack of statistical significance. The percentage of participants with cardiovascular disease risk factor values above the cut-off point for defining MetS is shown in Table 3. Central obesity (92.6%), high blood pressure (88.9%), low HDL-cholesterol level (77.8%), high triglyceridaemia (44.4%) and hyperglycaemia (40.7%) were commonly associated with MetS. High systolic blood

pressure was more common than high diastolic blood pressure. A higher percentage of subjects with MetS were observed among adults with low adherence to the MD. The association of anthropometric variables (weight, height, BMI, fat, WC, HC, WHR and TSF) with MetS was also evaluated (Table 4). Individuals having MetS showed greater and more statistically significant values for all anthropometric variables evaluated with the exception of height and TSF after adjustment for sex, age, educational level, socioeconomic status and PAL.

Table 5 shows the relationship between MetS criteria and adherence to the MD. A higher adherence to the MD (quartile 4) was associated with a lower prevalence of the high triglyceride criteria and observed a trend with low HDL-cholesterol and glucose criteria in relation to the first, second and third quartile. No association between anthropometric variables and adherence to the MD was observed (data not shown).

## **Discussion**

The metabolic syndrome (MetS) mainly due to the simultaneous clustering of some metabolic abnormalities (such as diabetes, hyperlipaemia, obesity and hypertension) occurring in the same individual is of clinical importance thought to predict the future risk of all causes of mortality and CVD, and predictive of newly onset diabetes [27]. Estimates of the (MetS) prevalence vary because of the variability of evaluated populations and of diagnosis criteria [28]. The determinants and aetiology of metabolic syndrome are not well understood and only few studies shed light on its development in southern Mediterranean countries [29,30]. Also Mediterranean-style diet is thought to be effective in reducing the prevalence of MetS and its associated cardiovascular risk and, the rate of all-causes and cause-specific mortality [31,32]. There are studies that show that there is a shift in dietary habits from a traditional Mediterranean diet to industrial food which could explain, in part, the nutritional and metabolic disorders reported southern Mediterranean countries. Unhealthy dietary practices include the high consumption of saturated fats and refined carbohydrates, low consumption of fibre as well as sedentary behaviour. Increased urbanisation was also accompanied by a progressive increase in cardiovascular risk factors, such as obesity, hypertension, diabetes and hypercholesterolaemia [33].

In this study, we report prevalence estimates of the metabolic syndrome and its components in the Balearic Island adults and we evaluate the relationship between adherence to Mediterranean diet and metabolic syndrome.

The MetS prevalence in Balearic Islands' adult (16-65 years) was 13.0% (16.4% men and 11.4% women) using ATP III criteria. The estimated prevalence of the metabolic syndrome found in this study is lower than the reported prevalence of about 25% in the Americas,

Europe and India, where at least one-fourth of the adults carry the syndrome [34]. However was a somewhat lower than the MetS prevalence (17.5%) in a study prospective in Tehran in 2006 and the MetS in men was somewhat higher than in women (18.2% (men) and 16.9%(women) [4], but there were no gender differences as in our study. Other studies have shown gender differences in the Mediterranean area [7]. In another study by Oliveira et al [35], the prevalence of metabolic syndrome was similar to that obtained in our study but population were young adults.

Our findings indicate that MetS is far more common among our obese adults (60%) compared with overweight adults (12.9%) and normal weight (0.0%) [36]. The MetS prevalence in Balearic Islands' obese adults was higher than in other studies (obese: 51.7%) [37]. A significant prevalence was observed for all components of the syndrome: abdominal obesity (18.9%), high triglycerides (11.5%), low HDL-c (18.2%), high fasting glycemia (16.8%) and hypertension (44.9%). Prevalence of hypertension was observed in 44.9% of the sample, but this prevalence of hypertension was higher, particularly among men (61.64%), and even more in obese men (93.3%). Overall prevalence of hypertension, abdominal obesity low HDL, high TG and high fasting glycaemia was higher for obese (77.1%, 88.2%, 58.3%, 30.3% and 33.3% respectively) than for overweight adults (58.3%, 17.1%, 17.9%, 13.7% and 11.5% respectively).

Obese adults are particularly at risk for developing MetS, and this has important implications for their health, especially in coronary heart disease and diabetes [38]. The higher MetS prevalence in obese adults compared with overweight adults further highlights the importance of a small degree of weight loss to avoid MetS-associated morbidities [39] and demands effective preventive and therapeutic strategies that rely on diet, exercise and lifestyle changes [26].

Gender differences in fasting glycaemia, HDL-cholesterol levels, triglyceridaemia, WC and SBP were also observed [40]. Men showed high SBP, and other studies have confirmed that premenopausal women have a lower tendency to develop hypertension than do age-matched men [41]. The risk of men showing a higher SBP compared to women is agree with studies where was shown the higher prevalence of hypertension among men compared with women in young and middle-aged adults [42].

The MS is a multiple risk factor for cardiovascular disease and is characterized by increased waist circumference, raised triglycerides, reduced HDL cholesterol, elevated blood pressure, and raised plasma glucose [43]. From these, reduced HDL-c and elevated blood pressure are common components of both CAD risk and MetS [38]. Our finding show a central obesity (92.6%), high blood pressure (88.9%), low HDL-cholesterol level (77.8%) High triglyceridaemia (44.4%) and hyperglycaemia (40.7%) and were commonly

associated with MetS. The prevalence of MetS factors in Balearic Islands' adults follows the pattern in developed countries when we stratified by the presence or absence of MetS.

Comparative findings about the mean values of anthropometric variables of groups with and without MetS can be explained by the recognised association between excess weight and body fat, and metabolic alterations [35].

On the one hand, contrary to previous studies in the Mediterranean area no association was observed between sociodemographic factors: educational level, socioeconomic status, current smoking habit and alcohol consumption, and MetS prevalence, but there were association between PAL and MetS prevalence (data not shown) [7].

Several epidemiological studies have assessed the relationship between MetS and the adherence to the MD in adults. Two cross-sectional studies in adults [44,45] showed that some components of the MD had a protective effect on the MS and its components. A clinical trial [46] showed the lowest cumulative incidence of MetS in subjects with the highest adherence to MD. A cross-sectional study in high cardiovascular risk subjects [8] showed that high adherence to MD is associated with a low prevalence of the MetS criteria. Our findings show that a high adherence to MD in adults is associated with a low prevalence of triglycerides and shows a trend with a low prevalence of HDL-c and glucose. However, the findings that half of Balearic Islands' adults, both men and women, were above the median adherence to MD suggest that the prevalence of metabolic disorders could soon increase among them.

In summary, 60.9% of the Balearic Islands' adults had at least one of the MetS components and a significant number of them, especially the obese, had MetS. These findings highlight an emerging health problem in the Balearic Islands as the number of adults overweight and obesity is increasing worldwide and most of them will become more likely to develop MetS. MetS is a major risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD). Specifically, a three-fold increase in the prevalence of metabolic syndrome is associated with a two-fold increased risk of cardiovascular disease fatality, 150% increase in total mortality, and a five-fold increased risk of diabetes mellitus [27]. Because metabolic syndrome is associated with increased risk for CVD and diabetes mellitus [47-50], early diagnosis of metabolic syndrome and resultant intervention strategies may help reduce the incidence of these associated diseases.

The inverse association between adherence to the MD and MetS suggests that a higher adherence to the MD may hinder the development of detrimental mechanisms involved in the genesis of these metabolic disorders. Therefore, effective preventive and therapeutic strategies to promote the MD and healthy lifestyle habits are necessary lifelong.

## **Conflict of interest**

The authors state that there are not conflicts of interest.

## **Acknowledgements**

Funding sources: Spanish Ministry of Health and Consumption Affairs (Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Projects 05/1276, 08/1259, and 11/01791, and Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Spanish Ministry of Education and Science (FPU Programme, PhD fellowship to Maria del Mar Bibiloni). Grant of support to competitive research groups in the innovation system of the Balearic Islands (Resolution of the Balearic Islands Ministry of Innovation, Interior and Justice no. 13359, BOIB 18-06-2011) funded by the Autonomous Community of the Balearics (Directorate General for Research, Technological Development and Innovation) and co-financed with FEDER funds of the European Union. The Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands belongs to the Centre Català de la Nutrició (IEC), Exernet network, and CIBERobn (ref. CB12/03/30038).

## References

- [1] Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
- [2] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- [3] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- [4] Mirmiran P, Noori N, Azizi F. A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(8):567-73.
- [5] Branth S, Ronguist G, Stridsberg M, Hambraeus L, Kindgren E, Olsson R, et al. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to long-term stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;7:427-35.
- [6] Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Cato RK, et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes* 2007;31:1442-8.
- [7] Buckland G, Salas-Salvadó J, Roure E, Bulló M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr* 2008;11(12):1372-8.
- [8] Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:563-70.
- [9] Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1157-9.
- [10] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- [11] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.

- [12] Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-8.
- [13] Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;4:7.
- [14] Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:380-6
- [15] Institut d'Estadística de les Illes Balears (IBESTAT). <http://www.ibestat.es/> (accessed April 2011).
- [16] Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Profile of overweight and obese people in a Mediterranean Region. *Obes Res* 2005;13:527-36.
- [17] Alvarez C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG-Sociedad Española de Epidemiología; 1995.
- [18] IPAQ-International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Available at: [www.ipaq.ki.es](http://www.ipaq.ki.es).
- [19] Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes. Chapter 12. Physical activity. Washington, DC: The National Academies Press 2005:880-935.
- [20] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- [21] Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-519.
- [22] Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Juan J, Borregón A. Tablas de composición de alimentos españoles, 4th ed. INTA-Universidad de Granada; 2004.
- [23] Feinberg M, Favier JC, Ireland-Ripert J. Répertoire général des aliments. Paris: Tec & Doc Lavoisier; 1995.
- [24] Ripoll L. La cocina de las Islas Baleares. 5th ed. Palma de Mallorca: L. Ripoll Pub. Co; 1992.



- [25] Tur JA, Romaguera D, Pons A. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands. *Br J Nutr* 2004;92:341-6.
- [26] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608.
- [27] Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–78.
- [28] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28.
- [29] Rguibi M, Belahsen R. Metabolic syndrome among Moroccan Sahraoui adult women: its prevalence and characteristics. *Am J Hum Biol* 2004;16:598–601.
- [30] Bouguerra R, Ben Salem L, Alberti H, Ben Rayana C, El Atti J, Blouza S et al. Prevalence of metabolic abnormalities in Tunisian adults: a population based study. *Diabetes Metab* 2006; 32(3):215–21.
- [31] Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras- Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292(12):1433–9.
- [32] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12): 1440–6
- [33] Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. *Public Health Nutr* 2006;9:1130-5.
- [34] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629–36.
- [35] Oliveira RM, Franceschini Sdo C, Rosado GP, Priore SE. Influence of prior nutritional status on the development of the metabolic syndrome in adults. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2):101-12.
- [36] Jang M, Berry D. Overweight, Obesity, and Metabolic Syndrome in Adults and Children in South Korea: A Review of the Literature. *Clin Nurs Res* 2011;20:276.
- [37] Irace C, Scavelli F, Carallo C, Serra R, Cortese C, Gnasso A. Body mass index, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2009;20(2):94-9.

- [38] Takahashi MM, de Oliveira EP, de Carvalho AL, Dantas LA, Burini FH, Portero-McLellan KC, Burini RC. Metabolic Syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:7.
- [39] Moayeri H, Rabbani A, Keihanidoust Z, Bidad K, Anari S. Overweight adolescents: a group at risk for metabolic syndrome (Tehran Adolescents Obesity Study). *Arch Iranian Med* 2008;11:10-5.
- [40] Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006;95:136-47.
- [41] Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S162-77.
- [42] Dasgupta K, O'Loughlin J, Chen S, Karp I, Paradis G, Tremblay J, Hamet P, Pilote L. Emergence of sex differences in prevalence of high systolic blood pressure: analysis of a longitudinal adolescent cohort. *Circulation* 2006;114:2663-70.
- [43] Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
- [44] Álvarez-León EE, Henríquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr* 2006;9:1089-98.
- [45] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147:106-12.
- [46] Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-González MA. Mediterranean diet is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007;30:2957-9.
- [47] Galassi A, Reynolds K, He J: Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006,119(10):812-9.
- [48] Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2007,38(7):2063-9.

- [49] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108(4):414-9.
- [50] Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: Prevalence and prediction of cardiovascular events. *The Cardiovascular Health Study. Diabetes Care* 2005,28(4):882-7.

**Table 1.** General characteristics of the subjects studied.

	Women (n=159)	Men (n= 73)	Total (n= 232)	P value
Age (years), mean $\pm$ SD	37.3 $\pm$ 12.5	36.9 $\pm$ 10.7	37.2 $\pm$ 12.0	0.788
Weight (kg), mean $\pm$ SD	65.5 $\pm$ 13.3	82.3 $\pm$ 15.9	70.8 $\pm$ 16.1	0.001
Height (cm), mean $\pm$ SD	161.5 $\pm$ 10.7	174.1 $\pm$ 7.3	165.5 $\pm$ 11.4	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	25.3 $\pm$ 4.9	27.1 $\pm$ 4.7	25.8 $\pm$ 4.9	0.001
BMI status (%)				
Normal weight	55.4	39.7	50.4	
Overweight	31.8	38.4	33.9	0.057
Obesity	12.7	21.9	15.7	
TSF (mm) $\pm$ SD	24.3 $\pm$ 7.4	16.1 $\pm$ 7.1	21.7 $\pm$ 8.2	0.001
WC (cm) $\pm$ SD	78.9 $\pm$ 12.0	91.7 $\pm$ 14.0	83.0 $\pm$ 12.0	0.001
HC (cm) $\pm$ SD	102.8 $\pm$ 9.6	103.6 $\pm$ 9.0	103.1 $\pm$ 9.4	0.575
WHR $\pm$ SD	0.8 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.09	0.001
Total body fat (%)	30.9 $\pm$ 7.2	22.0 $\pm$ 7.5	28.0 $\pm$ 8.4	0.001
Educational level (%)				
Low	8.9	4.1	7.4	
Medium	54.8	32.9	47.8	0.001
High	36.3	63.0	44.8	
Socioeconomic status (%)				
Low	51.6	36.7	48.0	
Medium	25.3	33.3	27.2	0.362
High	23.2	30.0	24.8	
Physical activity level (%)				
Inactive	65.6	38.9	57.1	
Active	34.4	61.1	42.9	0.001
Current smoking habit (%)				
Yes	26.9	12.9	22.6	
Occasional	5.1	2.9	4.4	0.038
No	67.9	84.3	73.0	
Alcohol consumption (%)				
Yes	68.9	80.3	72.5	0.076
No	31.1	19.7	27.5	
Fasting glycaemia level	86.9 $\pm$ 10.8	93.0 $\pm$ 26.0	88.8 $\pm$ 17.3	0.012
TG	85.4 $\pm$ 41.8	102.4 $\pm$ 61.0	90.7 $\pm$ 49.2	0.014
HDL c	63.4 $\pm$ 14.8	51.0 $\pm$ 12.7	59.5 $\pm$ 15.3	0.001
SBP	121.5 $\pm$ 17.7	134.0 $\pm$ 16.2	125.5 $\pm$ 18.2	0.001
DBP	78.1 $\pm$ 14.5	81.4 $\pm$ 12.0	79.2 $\pm$ 13.8	0.097
<b>Adherence to MD (%)</b>				
Above median value ( $\geq$ 50%)	53.2	44.4	50.4	0.219
Under median value ( $<$ 50%)	46.8	55.6	49.6	

Abbreviations: BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio; TG, triglyceride level; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol level; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MD, Mediterranean diet.

Men vs. women by  $\chi^2$  except BMI status, education level, socioeconomic status, physical activity level, current smoking habit, alcohol consumption and adherence to MD by ANOVA.

**Table 2.** Prevalence of metabolic syndrome components among adults.

	Nº of subjects	High fasting glycaemia	High TG	Low HDL-c	Abdominal obesity (WC)	Hypertension	Metabolic syndrome
Total	232	16.8	11.5	18.2	18.9	44.9	13.0
<b>Sex</b>							
Men	73	20.5	13.0	20.5	19.7	61.64***	16.4
Women	159	15.1	10.8	17.1	18.6	36.8	11.4
<b>BMI status and sex</b>							
Normal weight							
BMI (<25 kg/m <sup>2</sup> )	118	15.5	4.5	6.1	-	25.2	-
Men	30	20.7	3.6	3.4	-	32.1	-
Women	88	13.8	4.9	7.0	-	22.8	-
Overweight							
BMI (≥25-<30 kg/m <sup>2</sup> )	78	11.5	13.7	17.9	17.1	58.3	12.9
Men	28	14.3	18.5	17.9	7.4	74.1*	11.5
Women	50	10.0	10.9	18.0	22.4	48.9	13.6
Obesity							
BMI (≥30 kg/m <sup>2</sup> )	36	33.3	30.3	58.3	88.2	77.1	60.0
Men	16	31.3	21.4	56.3	80.0	93.3	61.5
Women	20	35.0	36.8	60.0	94.7	68.4	58.8
<b>Adherence to MD (%)</b>							
Above median value (≥50%)	117	12.2	8.3	17.9	17.0	41.3	10.8
Under median value (<50%)	115	21.2	14.2	19.1	20.5	48.6	14.7

Abbreviations: TG, triglyceride level; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol level; WC, waist circumference; MD, Mediterranean diet.

Statistically significant differences between men and women by ANOVA: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

**Table 3.** Percentage of participants with cardiovascular disease risk factor values above the cut-off point for defining metabolic syndrome.

	Men			Women			Total		
	Without MetS (n=62)	With MetS(n=11)	Pvalue	Whithout MetS(n=143)	With MetS(n=16)	Pvalue	Whithout MetS(n=205)	With MetS(n=27)	Pvalue
<b>Cardiovascular disease risk factors</b>									
High fasting glycaemia	3.8	45.5	0.001	3.2	37.5	0.001	3.3	40.7	0.001
High TG	3.6	54.5	0.001	5.6	37.5	0.001	5.0	44.4	0.001
Low HDL-c	5.8	72.7	0.001	8.9	81.3	0.001	7.8	77.8	0.001
Abdominal obesity (WC)	5.4	81.8	0.001	8.9	100.0	0.001	7.8	92.6	0.001
Hypertension	51.8	100.0	0.003	29.0	81.3	0.001	36.1*	88.9	0.001
Elevated SBP	50.0	90.9	0.012	21.0	75.0	0.001	30.0*	81.5	0.001
Elevated DBP	23.2	72.7	0.001	17.7	68.8	0.001	19.4	70.4	0.001
<b>Adherence to MD (%)</b>									
Above median value ( $\geq 50\%$ )	86.2	13.8	0.785	90.4	9.6	0.436	89.2	10.8	0.401
Under median value ( $<50\%$ )	83.8	16.2		86.2	13.8		85.3	14.7	

Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; TG, triglyceride; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MD, Mediterranean diet; Q, quartiles.

\*Statistically significant differences between men and women: \* $p < 0.001$

**Table 4.** Anthropometric variables of body composition with or without a diagnosis of metabolic syndrome.

	Without MetS (n=205)	With MetS (n=27)	P-value
Weight (kg)	64.9 (62.6-67.2)	91.4(84.4-98.5)	0.001
Height (cm)	164.8(162.1-167.4)	168.3(160.2-176.3)	0.413
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2(23.5-24.9)	31.9(29.7-34.0)	0.001
BF (%)	27.1(25.8-28.4)	32.9(28.7-37.2)	0.010
TSF (mm)	22.0(20.6-23.5)	25.6(21.3-29.9)	0.122
WC (cm)	77.5 (75.5-79.4)	101.4(95.4-107.3)	0.001
HC (cm)	100.0 (99.30-101.9)	110.9(106.8-115.1)	0.001
WHR	0.77 (0.75-0.78)	0.91(0.8-0.9)	0.001

Abbreviations: MetS, metabolic syndrome; BMI, body mass index; BF, body fat; TSF, triceps skinfold; WC, waist circumference, HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio.

Data are expressed as mean (95% confidence interval); statistical analysis was performed by ANCOVA, trend analysis, adjusted by sex, age, educational level, socioeconomic status and physical activity level.

**Table 5.** Metabolic syndrome components risk (odds ratio and their 95% confidence intervals) by quartiles of adherence to the Mediterranean diet in all subjects (n=27).

	Q1,Q2,Q3 (<75%)	Above Q4 (≥75%)	P for trend
n= (women/men)	7/7	9/3	
<b>Metabolic syndrome criteria</b>			
Waist circumference (≥102 cm in men, ≥88cm in women)			
All subjects	1	0.609(0.330-1.123)	0.112
HDL- cholesterol (<40 mg/dL in men, <50 mg/ dL in women)			
All subjects	1	0.578(0.308-1.084)	0.088
Triglycerides (≥150 mg/dL or hypotriglyceridemic treatment)			
All subjects	1	0.309(0.152-0.628)	0.001
Glucose (≥100 mg/dL or antidiabetic medication)			
All subjects	1	0.582(0.335-1.011)	0.055
Blood pressure (systolic≥ 130 mmHg, diastolic ≥ 85 or antihypertensive medication)			
All subjects	1	0.872(0.534-1.424)	0.585

Q, Quartiles of adherence to the MD. The multivariate logistic regression was adjusted for sex, age, educational level, socioeconomic status and physical activity level. Multiple logistic regression was used to assess the association between MD quartiles (dependent variables) and each of the MetS components (dependent variables). Multiple logistic regression models with polynomial contrast were used to generate P for trend.





**Manuscript II**

**Trends in adherence to the Mediterranean diet in Balearic Islands' population between 2000 and 2011.**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur  
(Remitido para publicación)



**Trends in adherence to the Mediterranean diet in Balearic Islands' population between 2000 and 2011**

**Authors:** Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

**Address:** Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Running title:** Ten year trends of Mediterranean Diet Adherence.

Corresponding author:

Dr. Josep A. Tur(✉)

Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress,

Universitat de les Illes Balears,

Guillem Colom Bldg, Campus

E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

Phone: 34-971-173146

Fax: 34-971-173184

e-mail: [pep.tur@uib.es](mailto:pep.tur@uib.es)

## **Abstract**

**Aims:** To investigate whether adherence to the Mediterranean diet changed during the period 2000–2011 in Balearic Islands population.

**Methods:** Two population-based cross-sectional nutritional surveys, (1999-2000, n=1200 and 2010-2011 n=1389, aged 16-65 years) were carried out in the Balearic Islands, Spain. Dietary habits were assessed by means of two 24 h recalls and a validated quantitative food-frequency questionnaire. Adherence to the MDP was defined according to a score constructed considering the consumption of nine MDP characteristic components: high MUFA:SFA ratio, moderate ethanol consumption, high legumes, cereals and roots, fruits, vegetables, and fish consumption, and low consumption of meat and milk. Socio-economic status, education level, lifestyle factors and health status were also assessed.

**Results:** Adherence to the MDP was 43.1% (SD±5.8) in 1999-2000 and 44.6% (SD± 8.3) in 2010-2011. Age was directly associated with a higher adherence to the MDP and this association was higher in males than in females, being higher in the period 2010-2011. Younger generations and smokers showed the lower adherence to MDP, whereas people with higher educational and socio-economic level, and physically active showed the higher adherence. According to the place of birth, adherence to MDP has increased lower among the Balearic Islands' natives than among people born abroad.

**Conclusions:** The adherence to the MDP has been stabilized and slightly recovered among the Balearic Islands' population in the last decade.

**Key Words:** Mediterranean diet, Balearic Islands, nutritional survey

## Introduction

The traditional Mediterranean diet is characterised by a high intake of vegetables, legumes, fruits and nuts, and cereals (which in the past were largely unrefined), a high intake of olive oil but a low intake of saturated lipids, a moderately high intake of fish (depending on the proximity of the sea), a low-to-moderate intake of dairy products (and then mostly in the form of cheese or yoghurt), a low intake of meat and poultry and a regular but moderate intake of ethanol, primarily in the form of wine and generally during meals [1,2]. The traditional Balearic diet corresponds to the typical Mediterranean dietary pattern [3].

Ecological evidence suggesting beneficial health effects of the Mediterranean diet emerged from the classic studies of Keys [4,5,1]. Overall, the Mediterranean dietary pattern is considered a healthy prudent dietary pattern and a high adherence to it has been associated with a better health status, due to the protective effect that this pattern shows against various chronic diseases [6-8], including a favourable effect on total mortality, cardiovascular disease and several cancers [9-13]. Based on the above features, many food indexes have been developed to evaluate the benefits of this dietary pattern [14]. Further, several countries bounded by the Mediterranean sea are among the nations with higher life expectancy at birth in the world, with Spain, France, Italy, Greece, Cyprus and Israel showing a lifespan of 80 years [15]. The Mediterranean diet has been proposed as one of the determinants of the longevity of these populations [16,17].

In spite of the increasing evidence and public knowledge of the health benefits of the Mediterranean diet [8,18], this was reported as being gradually substituted by the 'western' or 'globalized' dietary patterns in countries of the Mediterranean littoral over recent times [19-21]. Epidemiological evidence suggests that dietary patterns in the Mediterranean countries are changing rapidly, with an increased consumption of animal products and saturated fat and a decline of intake of basic foodstuffs based on vegetables [22]. Reasons for this development can be found in the substantial socio-economic changes throughout all of Europe over the past 40 years. All the recent nutritional surveys carried out in Spain in different groups of the population confirm a progressive departure from the traditional Mediterranean diet, mainly in younger generations [22-25,5]. However, available data on the nutritional transition in Mediterranean countries are scanty and rather heterogeneous across different geographical areas [26-31]. Thus, we investigated whether the adherence to the traditional Mediterranean diet changed over the past 10 years in the Balearic Islands population.

## **Methods**

### ***Study design***

The study of two population-based cross-sectional nutritional survey carried out in the Balearic Islands, Spain in 1999-2000 [32] and 2010-2011.

### ***Selection of participants, recruitment and approval***

The target population consisted of all inhabitants living in the Balearic Islands, registered in the official population census of the Balearic Islands aged 16-65 years. The theoretical sample size was 1500 individuals for both in order to provide a specific relative precision of 5% (type I error= 0.05; type II error= 0.10), taking into account an anticipated 70% participation rate. The sampling technique included stratification according to geographical area and municipality size (six strata), age (three strata) and sex of inhabitants, and randomisation into subgroups, with Balearic Islands municipalities being the primary sampling units, and individuals within these municipalities comprising the final sample units.

The final sample was 1200 individuals (80% participation) in the group of 1999-2000 and 1389 (93% participation) in the group of 2010-2011. The reason to not participate was: the subject declined to be interviewed. Pregnant women were not considered in this study.

### ***Questionnaires***

Dietary questionnaires and a global questionnaire incorporating questions related to socio-economic status (based on the occupation and classified as low, medium and high, according to the Spanish Society of Epidemiology methodology [33]), education level (grouped according to years and type of education: low, uneducated or primary school; medium, secondary education and/or professional formation; high, college), lifestyle factors and health status were utilised (p.ej, smoking habit (no; yes; occasionally, <1 cigarette/day), and alcohol consumption (no; yes). Physical activity (PA) was evaluated according to guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [34]. The specific types of activity assessed were walking, moderate-intensity activities (i.e. PA at work), vigorous-intensity activities (i.e. sport practice) and sitting time (used as an indicator variable of time spent in sedentary activity). Information on hours per day of television viewing, computer use, video games, other leisure time physical activity practice and typical sleep duration to the nearest 10 min was also included. PA assessed by the IPAQ was correlated with Physical Activity Level (PAL) according to the

estimation of the individualized activity coefficient. Each subject was classified taking into account their PAL value [19] as: sedentary ( $\text{PAL} \geq 1.0 < 1.4$ ), low active ( $\text{PAL} \geq 1.4 < 1.6$ ), active ( $\text{PAL} \geq 1.6 < 1.9$ ), and very active ( $\text{PAL} \geq 1.9$ ). Each subject was then classified as: sedentary ( $\text{PAL} \geq 1.0 < 1.4$ ), l ( $\text{PAL} \geq 1.4 < 1.9$ ), and very active ( $\text{PAL} \geq 1.9$ ). Anthropometric measures were also obtained. Dietary questionnaires included two 24 h diet recalls and a semi-quantitative food-frequency questionnaire covering 145 food items. The 24 h recall was carried out twice during the study period; the first in the warm season (May–September). The 24 h recall was carried out twice during the study period; the first in the warm season (May–September) and the second in the cold season (November–March). This was to avoid the influence of seasonal variations. To avoid bias brought on by day-to-day intake variability, the questionnaires were administered homogeneously from Monday to Sunday. Conversion of food into nutrients was made using a self-made computerised program based on Spanish [35,36] and European [37] food composition tables and complemented with food composition data available for Majorcan food items [38]. Identification of under-reported food intake was made using the energy intake:BMR ratio;  $< 1.14$  classified the individual as an under-reporter [39].

### ***Mediterranean dietary pattern***

The MDP was defined according to a previously defined score indicating the degree of adherence to the traditional Mediterranean diet [1,40]. This Mediterranean dietary score (MDS) was converted to relative percentage of adherence using a previously described method [25] that will now be briefly summarised.

An energy-adjusted value was obtained for each individual for the daily consumption of legumes, cereals and roots (including bread and potatoes), fruit (including nuts), vegetables, fish, meat (and meat products) and milk (and milk products). In order to score 'moderate alcohol consumption', a transformation centred at the level of consuming 30 g/d for men ( $30 - (30 - \text{absolute alcohol intake})$ ), and 20 g/d for women ( $20 - (20 - \text{absolute alcohol intake})$ ) was used to obtain the highest value for men consuming 30 g/d or women consuming 20 g/d, and progressive lower values as the consumption was lower or higher than these values. These values were associated with the lowest CHD risk in previous studies [41,42]. Information about the consumption of all these food items was obtained from the food-frequency questionnaire. The daily intake of fatty acids was calculated as the average intake recorded from the two 24 h recalls, and the MUFA: saturated fatty acids (SFA) ratio was calculated.



All these values were standardised as a Z value. A Z score expresses the difference between the individual's measurement and the mean value of the reference population (in this case, the study population), as a proportion of the SD of the reference population (observed intake-mean intake/SD). The total MDS was computed by adding up all the Z scores obtained for the favourable or more Mediterranean' dietary components (legumes, cereals and roots, fruit, vegetables, fish, moderate alcohol, MUFA:SFA ratio) and subtracting the Z value obtained from the consumption of meat and milk:

$$\sum Z_i = Z_{\text{legumes}} + Z_{\text{cereals and roots}} + Z_{\text{fruit}} + Z_{\text{vegetables}} + Z_{\text{fish}} \\ + Z_{\text{moderate alcohol}} + Z_{\text{MUFA:SFA}} - Z_{\text{meat}} - Z_{\text{milk}}$$

The MDS was converted to relative percentage of adherence using the range of values of the sample. This percentage ranged from 100 (maximum adherence) and 0 (minimum adherence):

$$\text{Adherence (Percentage)}_i = \frac{\sum Z_i - \sum Z_{\text{min}}}{\sum Z_{\text{max}} - \sum Z_{\text{min}}} \times 100$$

Once the percentage of adherence to the MDP was calculated, the variables that could determine a higher or lower adherence were assessed [32].

### **Statistics**

Analyses were performed with SPSS version 19.0. Statistical analysis was performed by ANCOVA, trend analysis, adjusted by sex and age. Data are expressed as mean (95% confidence interval). It was applied to compare values of adherence to the Mediterranean diet in the different areas for both periods and to assess the association between sociodemographic and lifestyle variables respect to period of interview and MDP. Mean adherence values and SD were calculated. The level of significance was established for P values <0.05.

### **Ethics**

The present study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by the Balearic Islands Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all subjects.

## **Results**

The final sample was 1200 individuals (80% participation) in the group of 1999-2000 and 1389 (93% participation) in the group of 2010-2011. Under-reporters were excluded from

the analysis of dietary patterns in order to avoid respondent bias usually present in recall dietary methods.

Fig. 1 shows that the distribution of percentage of adherence to the MDP roughly follows a normal distribution in the two interview periods. The mean adherence was 43.1 % (SD  $\pm$ 5.8) and the median adherence was 42.1 % in the period of interview 1999-2000, and the mean adherence in the period of interview 2010-2011 was 44.6 % (SD $\pm$ 8.3) and the median adherence was 43.7%.

Table 1 shows the mean and SD of the percentage of adherence according to period of interview and selected socio-demographic and lifestyle variables. The adults studied were homogeneous adherence in terms of age for group 16-25 years, marital status except married, educational level for group low, socio-economic status except medium occupational level, physical activity levels and smoking habit. There were significant differences in sex, age group for 26-45 and 46-65 years, in married group, place of birth, educational level for medium and high level and for socio-economic status, medium occupational level.

## **Discussion**

In nutritional epidemiology, analyses of individual nutrients and food can ignore important interactions between components of a diet. For this reason, there is an increasing interest in the study of dietary patterns because individuals do not eat isolated nutrients. The Mediterranean diet could offer an interesting alternative in health promotion because this pattern, and not only its individual nutrients, has been postulated as being protective against several diseases [1,17,25]. Nevertheless, despite all the increasing evidence about the benefits of the Mediterranean diet, nowadays we are witnessing a reduction in the quality of this diet in many Mediterranean regions towards a more Western form [22]. We investigated whether the adherence to the traditional Mediterranean diet changed over the past 10 years in the Balearic Islands population.

Pelucchi et al. [43] shows data weigh against an appreciable deviation from the Mediterranean dietary pattern in northern Italy since the 1990. Lower consumption of meats and increased monounsaturated/ saturated fat ratio were healthy components of the MDS that increased over the past 15 years in both sexes. A nutrition transition to a diet with lower intake of cereals and higher consumption of meat and dairy products was reported in Italy and the Mediterranean region since the 1960 [26,44]. Thus, a major shift from the traditional Mediterranean diet is likely to have occurred before the period covered by our study [43,45].

The MDP was measured according to a MDS (Mediterranean dietary score), computed taking into account the most characteristic components of this dietary pattern and expressed as the percentage of adherence to this dietary pattern. The MDP changed over the past 10 years in this population, being the percentage of adherence, higher for the interview period 2010-2011. Adherence to the MDP was 43.1% (SD±5.8) in 1999-2000 and 44.6% (SD±8.3) in 2010-2011. We found that age was directly associated with a higher adherence to the MDP. Other studies carried out to assess dietary patterns in Spain have also found an association between age and a greater adherence to the MDP [22-25,46]. These findings have also been replicated in other Mediterranean regions such as Italy and Greece [47,48]. It is probable that older individuals, with risk factors, had changed their diet in a healthier way as a result of medical advice or prescription [32], as it has been observed in previous studies [49]. When we analyzed the influence of age separately by sex, we could observe that this trend is more pronounced in males than in females (data not shown), in both periods. There are significant differences between the two periods in the age groups 26-45 and 46-65 years, being higher in the period 2010-2011. In contrast to younger ages, the difference was not statistically significant. This confirms that the younger generations continue at high nutritional risk, and it has also been demonstrated that the Mediterranean diet contributes to nutritional quality in Spanish schoolchildren and adolescents [50-52].

Socio-economic status and educational levels were important determinants of the health status in a community. There has been some speculation as to which dietary factors contribute to disease inequalities [53,54]. In the present study we find significant differences in the percentage of adherence to the MDP, between the two periods, finding a greater percentage of adherence to high educational levels and socio-economic. Studies carried out in Spain, did not find variations in the adherence to the Mediterranean diet according to educational level or social class [22,25], but in previous studies we have found that lower socio-economic and educational groups were at a higher risk of low intake of foods rich in antioxidant nutrients [52]. Also, studies conducted in Spain have demonstrated that lower socioeconomic and educational levels had a lower consumption of fruits, vegetables and vitamins but a higher consumption of legumes and cereals [22-25,55]. Similarly, Darmon et al. [56] show that education and other socioeconomic indexes are related to diet quality. In addition, there was higher adherence in married group too.

A more physically active lifestyle is associated with a greater adherence to the Mediterranean diet. This association has been observed in many other studies [22,25,46,48]. Thus, it seems that healthy lifestyle variables tend to cluster and therefore we could speak about the Mediterranean lifestyle, including a higher level of physical activity as one aspect associated with the MDP that can be protective against different

diseases. Our results indicate that there was higher adherence if there was more physical activity, but comparing the two periods of interview the adherence is maintained.

Surprisingly in the period of interview 1999-2000 we could also observe in the analysis that smoking is also associated with a greater adherence to the Mediterranean diet. It has been documented that smoking is linked to less-healthy dietary habits that might contribute to the higher risk for cancer and CVD in smokers [57,58]. This result should be interpreted with caution. This association has been carefully analyzed and we have observed that this is not replicated when under-reporters are included in the analysis. The diet of smokers was also further analyzed and it was observed that it was not significantly different to that of non-smokers, but it was slightly more fatty and sweeter than the non-smokers' diet. Therefore, it is possible that the association was caused by chance, taking into account the related power reduction and lower precision due to the decrease in the sample size of smokers after excluding under-reporters, and therefore does not represent the real association that may exist in the reference population. In the period of interview 2010-2011, we get a lower adherence to smokers and between the two populations no statistically significant differences.

Based on place of birth observed that adherence is significantly higher for the 2010-2011 period at all. In proportion has increased lower among the Balearic Islands' natives than among people born abroad.

## **Conclusions**

The present study demonstrates that the MDP has increased in this period of 10 years in the Balearic Islands. Age was directly associated with a higher adherence to the MDP and this association was higher in males than in females, being higher in the period 2010-2011. It is not surprising that older age group subjects had more health conscious dietary habits than young adults (that is, higher consumption of fruit and vegetables, lower consumption of meats), as the former are more prone to several health conditions known to be associated to diet. Younger generations and smokers showed the lower adherence to MDP, whereas people with higher educational and socio-economic level, and physically active showed the higher adherence. Therefore the promotion of not only the MDP but also the Mediterranean lifestyle, including greater physical activity, should be reinforced in the Balearic younger generations [32]. According to the place of birth, adherence to MDP has increased lower among the Balearic Islands' natives than among people born abroad, in the last ten years. Generally, the adherence to the MDP has been stabilized and slightly recovered among the Balearic Islands' population in the last decade, coinciding with other study in Spain [59].

## **Conflict of interest**

The authors state that there are not conflicts of interest.

## **Acknowledgements**

Funding sources: Spanish Ministry of Health and Consumption Affairs (Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Projects 05/1276, 08/1259, and 11/01791, and Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Spanish Ministry of Education and Science (FPU Programme, PhD fellowship to Maria del Mar Bibiloni). Grant of support to competitive research groups in the innovation system of the Balearic Islands (Resolution of the Balearic Islands Ministry of Innovation, Interior and Justice no. 13359, BOIB 18-06-2011) funded by the Autonomous Community of the Balearics (Directorate General for Research, Technological Development and Innovation) and co-financed with FEDER funds of the European Union. The Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands belongs to the Centre Català de la Nutrició (IEC), Exernet network, and CIBERobn (ref. CB12/03/30038).

## References

- [1] Trichopoulou A, Costacou T, Barnia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New Engl J Med* 2003;348:2599–608.
- [2] Serra-Majem L, Bach A, Roman B. Recognition of the Mediterranean diet: going step further. *Public Health Nutr* 2006;9:101–2.
- [3] Tur JA. Nutritional survey of the Balearic Islands (ENIB, 1999–2000). *Rev Cién (IEB)* 2002;27–30,1–620.
- [4] Trichopoulou A. Mediterranean diet: the past and the present. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11(4):1–4.
- [5] Hu FB. The Mediterranean diet and mortality – olive oil and beyond. *New Engl J Med* 2003;348:2595–96.
- [6] Keys A, Aravanis C, Blackburn, H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS et al. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. 1980. Harvard University Press, Cambridge, MA and London. 1-381.
- [7] Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27–47.
- [8] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: metaanalysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
- [9] Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 1980;207:153–60.
- [10] La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr* 2006;9:1077–82.
- [11] Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:869–73.
- [12] Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091–94.
- [13] Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer* 2009;61:756–66.

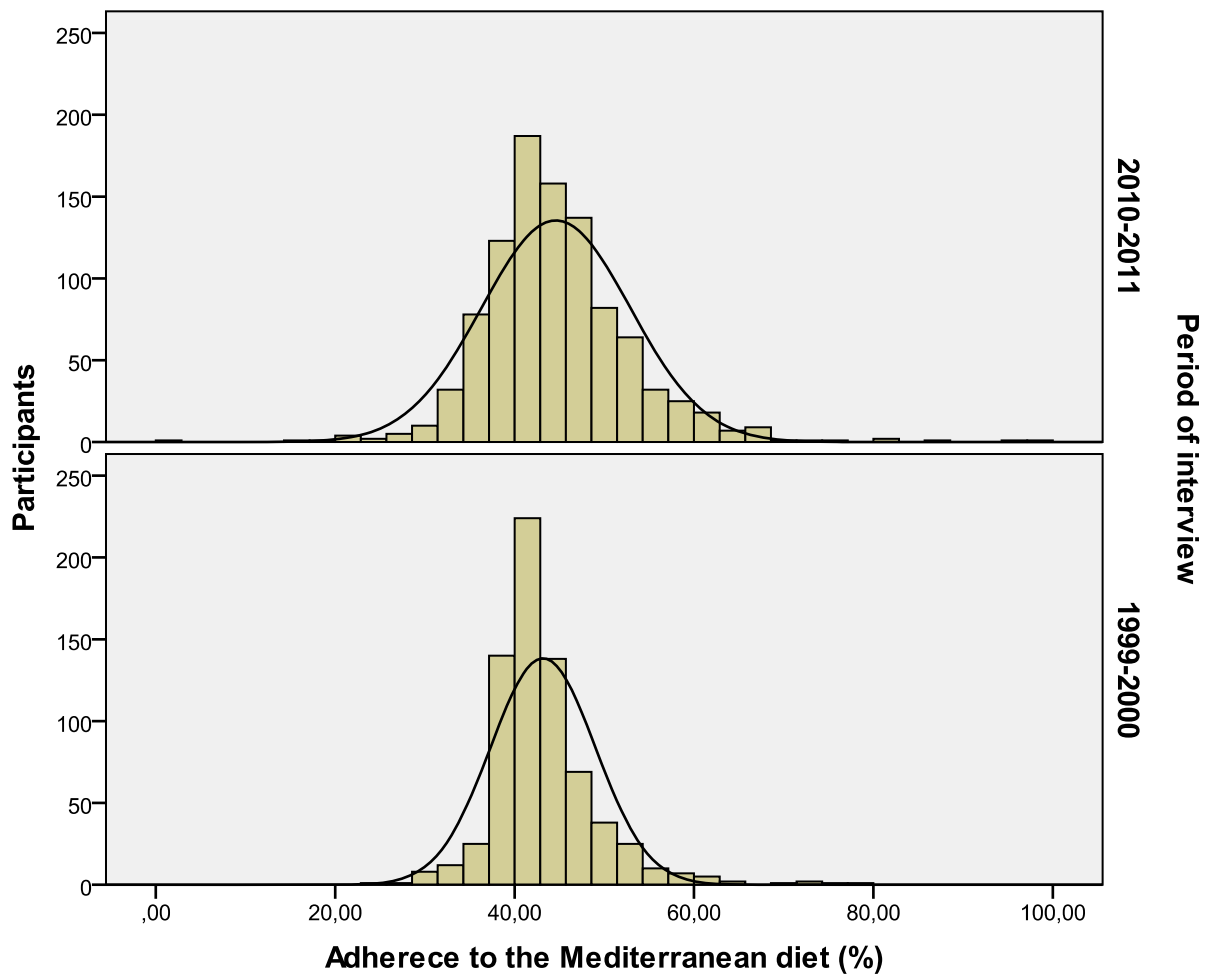
- [14] Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132–46.
- [15] World Health Statistics 2008. Mortality and Burden of Disease. World Health Organization (WHO):Geneva, 2008:36–55.
- [16] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457–60.
- [17] Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* 2000;84(2): S205–9.
- [18] Dernini S. Towards the advancement of the Mediterranean food cultures. *Public Health Nutr* 2006;9:103–4.
- [19] García-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr* 2006;9:53–60.
- [20] WCRF/AICR. Dietary patterns. In: *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. World Cancer Research Fund International:Washington, DC, 2007;190–196.
- [21] Da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961–1965 and 2000–2003. *Public Health Nutr* 2009;12:1676–84.
- [22] EPIC Group in Spain. Diferencias sociodemográficas en la adhesión al patrón de dieta mediterránea en poblaciones de España (Sociodemographic differences in the pattern of adherence to the Mediterranean diet in Spanish populations). *Gac Sanit* 2002;16:214–221.
- [23] Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001;4:1399–402.
- [24] Moreno LA, Sarría A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: a European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:992–1003.
- [25] Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002;41:249–57.

- [26] Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiú MP, Verducci G, Fruttini D. Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:854-60.
- [27] Tur JA, Romaguera D, Pons A. Food consumption patterns in a Mediterranean region: does the Mediterranean diet still exist? *Ann Nutr Metab* 2004;48:193-201.
- [28] Tessier S, Gerber M. Factors determining the nutrition transition in two Mediterranean islands: Sardinia and Malta. *Public Health Nutr* 2005;8:1286-92.
- [29] Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. *Public Health Nutr* 2006;9:1130-35.
- [30] Baldini M, Pasqui F, Bordoni A, Maranesi M. Is the Mediterranean lifestyle still a reality? Evaluation of food consumption and energy expenditure in Italian and Spanish university students. *Public Health Nutr* 2008;12:148-55.
- [31] Valdés J, Grau M, Subirana I, Marrugat J, Covas MI, Schroder H. Secular trends in energy intake and diet quality in a Mediterranean population. *Ann Nutr Metab* 2009;54:177-83.
- [32] Tur JA, Romaguera D, Pons. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands. *Brit J Nutr* 2004;92:341-6.
- [33] Alvarez C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG-Sociedad Española de Epidemiología; 1995.
- [34] IPAQ-International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Available at: [www.ipaq.ki.es](http://www.ipaq.ki.es).
- [35] Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Juan J, Borregón A. Tablas de Composición de Alimentos Españoles 4th ed. INTA-Universidad de Granada;2004.
- [36] Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos (Food Composition Tables), 7th ed. Madrid: Pirámide;2003.
- [37] Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. Répertoire Général des Aliments: Table de Composition (Foods General Repertory: Composition Tables), 2nd ed. Paris: Tec & Doc Lavoisier;1995.
- [38] Ripoll L. La Cocina de las Islas Baleares (The Balearic Islands Cookery), 5th ed. L Palma de Mallorca, Spain: Ripoll Ed; 1992.



- [39] Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, Prentice AM. Critical evaluation of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569–581.
- [40] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E et al. Diet and overall survival in the elderly. *BMJ* 1995;311:1457–60.
- [41] Stampfer MK, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267–73.
- [42] Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464–68.
- [43] Pelucchi C, Galeone C, Negri E and La Vecchia C. Trends in adherence to the Mediterranean diet in an Italian population between 1991 and 2006. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(10):1052–6.
- [44] Balanza R, García-Lorda P, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J, Bonet MB, Salas-Salvadó J. Trends in food availability determined by the Food and Agriculture Organization's food balance sheets in Mediterranean Europe in comparison with other European areas. *Public Health Nutr* 2007;10:168–76.
- [45] Sofi F, Vecchio S, Giuliani G, Martinelli F, Marcucci R, Gori AM et al. Dietary habits, lifestyle and cardiovascular risk factors in a clinically healthy Italian population: the 'Florence' diet is not Mediterranean. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:584–91.
- [46] Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA, De Irala-Estevez J. Gender, age, socio-demographic and lifestyle factors associated with major dietary patterns in the Spanish Project SUN. *Clin Nutr* 2003;57:285–92.
- [47] De Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, Iacopino L, Serranò P, Perriello G. Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960–1996: still a reference Italian Mediterranean diet? *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:121–5.
- [48] Costacou T, Bamia C, Ferrari P, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Tracing the Mediterranean diet through principal components and cluster analyses in the Greek population. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1378–85.
- [49] Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez-de-la-Cámara A, Pascual O et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the

- Spanish population: the DRECE study I. Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab* 2000;44:108-14.
- [50] Serra-Majem L, Ribas L, García A, Pérez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1):S35-9.
- [51] Serra-Majem L, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, García-Closas R, Peña-Quintana L, Aranceta J. Determinants of nutrient intake among children and adolescents: results from the enKid Study. *Ann Nutr Metab* 2002;46(1):S31-8.
- [52] Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean type diet, still provide adequate antioxidant nutrient intakes? *Eur J Nutr* 2005;44(4):204-13.
- [53] De Irala-Estévez J, Groth M, Johansson L, Oltersdorf U, Prättälä R, Martínez-González MA. A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:706-14.
- [54] Giskes K, Turrell G, Patterson C, Newman B. Socioeconomic differences among Australian adults in consumption of fruit and vegetables and intakes of vitamins A, C and folate. *J Hum Nutr Dietet* 2002;15:375-85.
- [55] Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra-Majem L. Vitamin status in different groups of the Spanish population: a meta-analysis of national studies performed between 1990 and 1999. *Public Health Nutr* 2001;4:1325-29.
- [56] Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr* 2008;87:1107-17.
- [57] Schröder H, Marrugat J, Elosua R, Covas MI. Tobacco and alcohol consumption: impact on other cardiovascular and cancer risk factors in a southern European Mediterranean population. *Br J Nutr* 2002;88:273-81.
- [58] Lloveras G, Ribas Barba L, Ramon JM, Serra Majem L, Román Viñas B. Food consumption and nutrient intake in relation to smoking (in Spanish). *Med Clin* 2001;116:129-32.
- [59] Bach-Faig A, Fuentes-Bol C, Ramos D, Carrasco JL, Roman B, Bertomeu IF et al. The Mediterranean diet in Spain: adherence trends during the past two decades using the Mediterranean Adequacy Index. *Public Health Nutr* 2011;14(4):622-8.



**Fig.1** Distribution of percentage of adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands according to the period of interview.

**Table 1.** Percentage of adherence according to period of interview and selected socio-demographic and lifestyle variables.

Socio-demographic and lifestyle variables	Period of interview (2010-2011)		Period of interview (1999-2000)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	
Sex					
Male	44.86	7.71	42.13	7.74	0.001
Female	44.99	7.11	43.39	7.13	0.001
Age group					
16-25	42.91	7.55	42.70	7.66	0.650
26-45	45.19	7.34	42.73	7.36	0.001
46-65	48.39	6.95	43.99	6.89	0.001
Marital status					
Divorced	45.56	7.49	43.45	7.53	0.317
Widowed	43.79	8.71	43.59	8.62	0.993
Married	46.39	6.53	43.26	6.52	0.001
Single	44.01	7.74	42.89	7.77	0.067
Place of birth					
Balearic Islands	44.09	7.14	42.87	7.17	0.001
Spanish East coast	47.43	8.03	43.96	8.23	0.020
Other Spanish regions	48.38	7.44	43.96	7.35	0.011
Other country	45.72	7.94	42.72	8.46	0.028
Educational level					
Low	44.74	7.69	44.04	7.69	0.142
Medium	44.60	7.38	43.12	7.47	0.001
High	45.40	7.57	43.11	7.62	0.017
Socio-economic status					
Low occupational level	44.29	8.03	42.63	8.27	0.088
Medium occupational level	45.29	6.40	43.15	6.38	0.001
High occupational level	45.98	6.94	42.83	6.94	0.227
Physical activity levels					
Sedentary	43.98	8.19	43.42	8.31	0.319
Light	45.66	7.98	44.70	8.09	0.259
Active	45.69	7.70	46.06	7.78	0.332
Smoking habit					
Yes	44.50	8.39	46.42	8.44	0.493
Occasionally	45.45	7.83	44.70	7.55	0.162
No	44.90	8.09	46.06	8.08	0.961

Educational level is grouped according to years and type of education: low (6 years of education); medium (6-12 years of education); high (> 12 years of education)

Socio-economic level is based on the occupation of the head of household.

Physical activity level was determined according to the level of exercise reported by the interviewee during their free time.

Smoking habit was classified as: no (never); yes (>1 cigarette/d); occasionally (<1 cigarette/d).

Data are expressed as mean (95% confidence interval); statistical analysis was performed by ANCOVA, trend analysis, adjusted by sex and age.



**Manuscript III**

**Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

(European Journal of Clinical Nutrition 66, 1141-1145 (October 2012). doi:10.1038/ejcn.2012.112)



**Manuscript IV**

**Inflammatory markers and metabolic syndrome among adults**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur  
(Remitido para publicación)





**Inflammatory markers and metabolic syndrome among adults**

**Authors:** Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

**Address:** Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Running title:** Inflammatory markers and metabolic syndrome.

Corresponding author:

Dr. Josep A. Tur(✉)

Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress,

Universitat de les Illes Balears,

Guillem Colom Bldg, Campus

E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

Phone: 34-971-173146

Fax: 34-971-173184

e-mail: [pep.tur@uib.es](mailto:pep.tur@uib.es)

## **Abstract**

**Objetives:** Metabolic syndrome (MetS) is believed to be associated with chronic inflammatory response which is characterized by abnormal cytokine production and the activations of inflammatory signaling pathways. The aim of this study was to assess levels of inflammatory markers among adults, and their association with MetS.

**Methods:** A random sample (n=232, 73 men and 159 women) of the adult population (16-65 years) in the Balearic Islands, Spain (2009-2010), was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. Circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured. The association between inflammatory markers and sex, age, BMI status, MetS, physical activity and blood pressure was also calculated.

**Results:** Adiponectin levels are inversely related to leptin levels are inversely associated with MetS and BMI. Leptin levels also are directly associated with MetS, BMI, hypertension (women) and low physical activity (women). PAI-1 levels are directly associated with MetS (women) and hs-CRP levels are directly associated with IMC in both sex, and MetS, physical inactivity and hipertension in men.

**Conclusions:** Evaluation of serum adiponectin, leptin, PAI-1 and hs-CRP levels may be used as biomarkers to predict MetS among adults and that inflammation is substantial key mechanism in the development of MetS.

**Key Words:** Metabolic syndrome, adiponectin, leptin, PAI-1, hs-CRP.

## Introduction

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of atherosclerotic cardiovascular disease risk factors, namely abdominal adiposity, high blood pressure, elevated triglyceride, low high density lipoprotein (HDL) cholesterol and impaired glucose tolerance [1,2]. Parallel to the constantly increasing obesity rates, the overall prevalence of MetS is rising [3,4], and thus, this polygenic disorder [5] is one of the greatest health problems in the urbanized world.

The high prevalence of MetS is of considerable concern, because several studies have shown people with MetS are more likely to die prematurely and that they are at greater risk of developing diabetes mellitus and cardiovascular disease [6,7].

MetS is believed to be associated with chronic inflammatory response which is characterized by abnormal cytokine production and the activations of inflammatory signalling pathways [8].

Adipose tissue is currently considered to be hormonally active and to take part in the control of metabolism. Adipose tissue secretes a large number of physiologically active peptides that have common properties with cytokines, and therefore referred to as adipocytokines [9]. Some of these adipocytokines are leptin, the inflammatory cytokines tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), resistin, and angiotensinogen as well as the anti-inflammatory cytokine adiponectin [10].

Several new features, such as the decrease of adiponectin and the increase of plasminogen activator inhibitor-1 and C-reactive protein (CRP) have been recently added to the definition of MetS, which is considered as a low-grade inflammatory state [9]. In several prospective studies it has been shown that hs-CRP can be a predictor of incident CVD [11–13]. Elevated hs-CRP levels also correlate with several components of the metabolic syndrome and particularly with obesity [14–15].

In a state of excess body fat (obesity), secretion of these adipokines is markedly increased, with the exception of adiponectin, which is dramatically decreased [16]. Notably, the larger the fat cells, the more adipokines are produced [17]. Thus, adipocyte hypertrophy, caused by the storage of excess fat, leads to the altered secretion pattern seen in obesity with increased amounts of inflammatory cytokines [18].

Accordingly, it appears reductions in anti-inflammatory or an increased in proinflammatory markers underlies the development of MetS. However, to our knowledge, few studies have measured proinflammatory and anti-inflammatory markers in adults in the Balearic Island, and thus relations between inflammatory markers and MetS cannot be evaluated. Therefore, we conducted this cross-sectional study to investigate the independent

associations between MetS and these inflammatory markers and evaluated their magnitude in relation to MetS.

## **Materials and methods**

### ***Study design***

A random sample (n=232, 73 men and 159 women) of the Balearic Islands adults population (16-65 years) was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. All participants were informed of the purpose and methods of this study and provided written informed consent before enrolment. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Balearic Islands Ethics Committee.

### ***Anthropometric measurements***

Height was determined using a mobile anthropometer (Kawe 44444, France) to the nearest millimetre, with the subject's head in the Frankfurt plane. Body weight was determined to the nearest 100 g using a digital scale (Tefal, sc9210, France). The subjects were weighed in bare feet and light underwear, which was accounted for by subtracting 300 g from the measured weight. Triceps (TSF) and subscapular skinfold thickness (SCSF) were measured using a Holtain skinfold caliper (Tanner/Whitehouse, Crymych, UK), and the mean of three measurements (right arm) was used, and used to calculate body fat (BF) as described previously [19].

Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured using a non-stretchable measuring tape (Kawe, 43972, France). The subjects were asked to stand erect in a relaxed position with both feet together on a flat surface. WC was measured as the smallest horizontal girth between the costal margins and the iliac crests at minimal respiration. Measurements were made to the nearest 0.1 cm. HC was taken as the greatest circumference at the level of greater trochanters (the widest portion of the hip) on both sides. Measurements were made to the nearest 0.1 cm. For both WC and HC, two measurements were made; and the mean of the two readings was taken as the final value. The waist-to-hip ratio (WHR) was also calculated.

Automated (Omron, M4-I, Healthcare Co. Ltd., Japan) BP measures were taken of seated participant with right arm resting and palm facing upward to the nearest 1 mm Hg. Two readings were taken five minutes apart, and the mean of the two readings was taken. If the difference between the first and the second reading was  $\geq 10$  mm Hg for systolic pressure and/or  $\geq 6$  mm Hg for diastolic pressure, then a third measurement was made; and the

mean of all three measurements was taken. The prevalence of BMI (Normal weight: <25 kg/m<sup>2</sup>; Overweight: ≥25-<30 kg/m<sup>2</sup>; Obesity: ≥30 kg/m<sup>2</sup> was calculated.

### ***General questionnaire***

Physical activity (PA) was evaluated according to guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [20]. The specific types of activity assessed were walking, moderate-intensity activities (i.e. PA at work), vigorous-intensity activities (i.e. sport practice) and sitting time (used as an indicator variable of time spent in sedentary activity). Information on hours per day of television viewing, computer use, video games, other leisure time physical activity practice and typical sleep duration to the nearest 10 min was also included. PA assessed by the IPAQ was correlated with Physical Activity Level (PAL) according to the estimation of the individualised activity coefficient. Each subject was classified taking into account their PAL value [21] as: sedentary (PAL ≥1.0 < 1.4), low active (PAL ≥1.4 < 1.6), active (PAL ≥1.6 < 1.9), and very active (PAL ≥ 1.9). Each subject was then classified into no active (sedentary or low active) and active (active or very active).

### ***Metabolic syndrome definition***

Program's Adult Treatment Panel III [22] were used to define MetS. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: (1) waist circumference > 102 cm in men and >88 cm in women; (2) serum triglyceride ≥150 mg/dL; (3) HDL-cholesterol < 40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women; (4) blood pressure ≥130/85 mmHg; and (5) fasting plasma glucose level ≥100 mg/dL. Participants who were being treated with antidiabetic, antihypertensive or triglyceride-lowering medications were considered as diabetic, hypertensive or hypertriglyceridemic, respectively.

### ***Biochemical measurements***

Venous blood samples were obtained from the antecubital vein in suitable vacutainers at 08:00 h of the interview day after 12-h overnight fasting conditions. Circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were determined by fluorokine MultiAnalyte Profiling Human Obesity Base kit based on Luminex®-technology (R&D systems®, USA and Canada). High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by nephelometry (Dade Behring BNII, Marburg, Germany).

## **Statistics**

Analyses were performed with SPSS version 19.0. Significant differences in prevalence were calculated by means of  $\chi^2$ . Differences between group means were tested using ANOVA. Differences between markers of vascular inflammation were performed by ANCOVA, adjusted for sex and age and it was used to assess the association between BMI status, MetS, physical activity and blood pressure with each marker. Multivariate logistic regression models were used to analyze the association between inflammatory markers and sex, age, BMI status, MetS, physical activity and blood pressure.

## **Results**

General characteristics of the 232 adults are reported in Table 1. The adults studied were homogenous in terms of age, BMI status, HC and MetS. Men showed higher weight, height, BMI, WC, HC and physical activity, and women higher total body fat. The overall prevalence of MetS in men was 16.4 % and in women 11.4%. In total there were 13.0% of MetS in adults.

Table 2 shows markers of vascular inflammation among adults adjusted by sex and age, according to BMI status, MetS, physical activity level and blood pressure. Adiponectin levels decreased, and leptin and hs-PCR levels increased according to BMI in both women and men. Respect to MetS, adiponectin (men and women) levels decrease, and leptin (men and women), PAI-1 (women) and hs-PCR (men) levels increased. Leptin levels increased in women and hs-CRP increased in men with hypertension and inactive.

Table 3 shows multivariate logistic regression analysis with sex, age, BMI status, MetS, physical activity, and blood pressure as dependent variables. Leptin was directly associated with sex, MetS, BMI status, physical inactivity, and blood pressure. Adiponectin was inversely associated with MetS and BMI. PAI-1 was directly associated with MetS and hs-CRP was directly associated with BMI, MetS and physical inactivity.

## **Discussion**

Much evidence exists that the MetS, which is defined by the clustering of several metabolic abnormalities in the same person, mainly abdominal adiposity, hyperglycaemia, dyslipidaemia, and hypertension [22], is closely connected to CVD risk [12,23-25]. In developed countries the MetS seems to affect around 25% of the population [26,27], and his prevalence is increasing rapidly throughout the world, in parallel with the increasing prevalence of diabetes and obesity; thus, it is now considered as a major public health

problem [28]. A large body of epidemiological data indicates that subjects with MetS are in a pro-inflammatory state [25,29-31]. MetS has been associated with a proinflammatory state characterized by elevated plasma concentrations of several markers of inflammation [22].

In the present study, adiponectin concentrations were lower in subjects with MetS and in subjects with higher BMI. Adiponectin, an anti-inflammatory and antiatherogenic adipocytokine was associated with MetS and concurs with the findings of previous studies performed in various population [2,32-34] and suggests that a reduced level of protection against inflammation is associated with the development of MetS. Adiponectin, is secreted predominantly by adipocytes [35], and has been related to obesity, adipose tissue distribution, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance, all of which are related to clustering of the components of MetS [34].

Leptin, plays a major role in energy regulation and homeostasis, control of appetite, neuroendocrine functions, and metabolism in state of energy excess/deficiency [36,37].

However, most obese individuals have high circulating leptin levels caused by leptin resistance [38]. Although hyperleptinemia has been repeatedly linked to metabolic abnormalities over the past decade [39-44], only limited documentation exists regarding the association of leptin with MetS delineated by conventional criteria [36,45,46]. Moreover, leptin concentrations significantly and positively correlate with the amount of body fat [47-49]. We observed here that compared with subjects without MetS, leptin concentrations are significantly higher in subjects with MetS. Leptin also was associated with higher BMI status in both sexes, women with hypertension and inactive women. Also high value of leptin in women than in men, is explained by that from puberty increases the difference, which could be explained, at least in part by high levels of testosterone in men who have a negative effect on leptin concentrations [50,51].

Many previous studies confirmed that PAI-1 is closely associated with the MetS [52-55]. Increased PAI-1 levels have been associated with risk of thrombosis and fibrosis, and PAI-1 has been shown to have a direct effect on the development of insulin resistance and type 2 diabetes [51]. Our results show that PAI-1 levels are directly associated with MetS among adult women.

Hs-CRP is a sensitive marker of systemic inflammation, and is produced by the liver. Various epidemiological studies have reported a linear association between hs-CRP levels and metabolic disorders, including insulin resistance, MetS, and the components of MetS [2,14,32-33,56-58]. In the present study, hs-PCR is directly associated with BMI, MetS and physical inactivity, but only showed a significant increase when adult men presented MetS, physical inactivity and hypertension.



To date the influence of sex on the association between inflammation and MetS has not been determined. Although in this study, several general factors were found to differ between men and women, and it is likely that another set of factors related to inflammation impact this situation, such as, cyclical hormonal changes associated with the menstrual cycle and subclinical autoimmune reactions [59].

### ***Limitations of the study***

Our study was a cross-sectional analysis, not prospective, which limits assumptions about the duration of any MetS criteria, and then causal inferences cannot be made.

### **Conclusions**

Inflammatory markers, such as adiponectin, leptin, PAI-1 and hs-CRP were associated with MetS. The present results suggest that inflammation is substantial key mechanism in the development of MetS and knowledge of these mechanisms has relevance in the context of preventive and therapeutic strategies.

### **Conflict of interest**

The authors state that there are not conflicts of interest.

### **Acknowledgements**

Funding sources: Spanish Ministry of Health and Consumption Affairs (Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Projects 05/1276, 08/1259, and 11/01791, and Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Spanish Ministry of Education and Science (FPU Programme, PhD fellowship to Maria del Mar Bibiloni). Grant of support to competitive research groups in the innovation system of the Balearic Islands (Resolution of the Balearic Islands Ministry of Innovation, Interior and Justice no. 13359, BOIB 18-06-2011) funded by the Autonomous Community of the Balearics (Directorate General for Research, Technological Development and Innovation) and co-financed with FEDER funds of the European Union. The Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands belongs to the Centre Català de la Nutrició (IEC), Exernet network, and CIBERobn (ref. CB12/03/30038).

## References

- [1] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359.
- [2] Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(4):871-876.
- [3] Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008;7:21-6.
- [4] Wang Y, Mi J, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int J Obes* 2007;31:177-88.
- [5] Kolovou G, Anagnostopoulou K, Cokkinos D. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-66.
- [6] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4):683-689.
- [7] Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A. Syndrome X and mortality: A population-based study. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):958-966.
- [8] Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-1788.
- [9] Alikashifoğlu A, Gönc N, Ozön ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):233-9.
- [10] Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
- [11] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.

- [12] Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38:64–80.
- [13] Muntner P, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 2004;14:686–95.
- [14] Festa A, D’Agostino Jr R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.
- [15] Guldiken S, Demir M, Arikan E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res* 2007;119:79–84.
- [16] Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
- [17] Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res* 2004;12:454-60.
- [18] Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S-5S.
- [19] Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Profile of overweight and obese people in a Mediterranean Region. *Obes Res* 2005;13:527-36.
- [20] IPAQ – International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). <http://www.ipaq.ki.es/>
- [21] Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes. Chapter 12. Physical activity. Washington, DC: The National Academies Press 2005:880-935.
- [22] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.

- [23] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–304.
- [24] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
- [25] Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A–11A.
- [26] Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1157-9.
- [27] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- [28] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
- [29] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2–10.
- [30] Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818–25.
- [31] Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D’Agostino Sr RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380–5.
- [32] Lim S, Lee HK, Kimm KC, Park C, Shin C, Cho NH. C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(2):126-133.
- [33] Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):235-240.
- [34] Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
- [35] Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism* 2007;56(11):1486- 1492.

- [36] Ingelsson E, Larson MG, Yin X, Wanq TJ, Meiqs JB, Lipinska I et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3149-57.
- [37] Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152:93-100.
- [38] Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297:E1247-59.
- [39] Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A et al. Plasma leptin: association with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:418-26.
- [40] Ho SC, Tai ES, Eng PH, Ramli A, Tan CE, Fork AC. A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:246-52.
- [41] Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwane-The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1265-71.
- [42] Haluzík M, Fiedler J, Nedvídková J, Ceska R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition* 2000;16:429-33.
- [43] Lyoussi B, Ragala MA, Mguil M, Chraibi A, Israili ZH. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:377-94.
- [44] Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005;19:535-41.
- [45] Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism* 2010;59:424-29.
- [46] Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-16.

- [47] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
- [48] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- [49] Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP. Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:904-8.
- [50] Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Teller W & Hauner H (1997) Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 100, 808–813.
- [51] Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. (1997) Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2904–2910.
- [52] Bastard JP, Piéroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:192-201.
- [53] Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
- [54] Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care* 2005;28:2211-6.
- [55] Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
- [56] González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos A, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(6):802-9.
- [57] Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: Possible hepatic contribution

to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(1):193-7.

- [58] Ford ES. The metabolic syndrome and C reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168(2):351-8.
- [59] Makita S, Nakamura M, Horamori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke* 2005;36(10):2138-42.

**Table 1.** Characteristics of the adults.

	Women (n=159)	Men (n= 73)	Total (n= 232)	P value*
Age (years), mean $\pm$ SD	37.3 $\pm$ 12.5	36.9 $\pm$ 10.7	37.2 $\pm$ 12.0	0.788
Weight (kg), mean $\pm$ SD	65.5 $\pm$ 13.3	82.3 $\pm$ 15.9	70.8 $\pm$ 16.1	0.001
Height (cm), mean $\pm$ SD	161.5 $\pm$ 10.7	174.1 $\pm$ 7.3	165.5 $\pm$ 11.4	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	25.3 $\pm$ 4.9	27.1 $\pm$ 4.7	25.8 $\pm$ 4.9	0.001
BMI status (%)				
Normal weight	55.4	39.7	50.4	
Overweight	31.8	38.4	33.9	0.057
Obesity	12.7	21.9	15.7	
WC (cm) $\pm$ SD	78.9 $\pm$ 12.0	91.7 $\pm$ 14.0	83.0 $\pm$ 12.0	0.001
HC (cm) $\pm$ SD	102.8 $\pm$ 9.6	103.6 $\pm$ 9.0	103.1 $\pm$ 9.4	0.575
WHR $\pm$ SD	0.8 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.09	0.001
Total body fat (%)	30.9 $\pm$ 7.2	22.0 $\pm$ 7.5	28.0 $\pm$ 8.4	0.001
Physical activity level (%)				
Inactive	65.6	38.9	57.1	
Active	34.4	61.1	42.9	0.001
Metabolic Syndrome (%)				
With MetS	11.4	16.4	13.0	0.319
Without MetS	88.6	83.6	87.0	

BMI, body mass index; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio. \*Men vs. women by ANOVA (except physical activity level, BMI status and metabolic syndrome by  $\chi^2$ ).



**Table 2.** Levels of inflammatory markers among adults.

	Adiponectin (ug/mL)	Leptin (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
<b>BMI status and sex</b>					
Normal weight					
Men	16.1 $\pm$ 11.1*	5.8 $\pm$ 3.9***	8.1 $\pm$ 3.4	213.1 $\pm$ 44.3	0.101 $\pm$ 0.122*
Women	11.5 $\pm$ 1.3*	27.9 $\pm$ 19.1***	7.8 $\pm$ 3.1	203.5 $\pm$ 39.0	0.136 $\pm$ 0.17*
Overweight					
Men	9.8 $\pm$ 1.4	11.4 $\pm$ 7.8	9.8 $\pm$ 3.1	208.0 $\pm$ 39.1	0.207 $\pm$ 0.380
Women	11.0 $\pm$ 1.4	56.9 $\pm$ 34.0	8.5 $\pm$ 3.8	201.3 $\pm$ 59.4	0.301 $\pm$ 0.63
Obesity					
Men	6.9 $\pm$ 3.5	26.8 $\pm$ 26.5	8.5 $\pm$ 4.3	189.2 $\pm$ 80.0	0.379 $\pm$ 0.295
Women	10.5 $\pm$ 1.3	101.0 $\pm$ 63.4	8.9 $\pm$ 4.2	226.5 $\pm$ 38.3	0.425 $\pm$ 0.54
<b>Metabolic Syndrome</b>					
With MetS					
Men	6.5 $\pm$ 2.7*	27.1 $\pm$ 25.7***	9.9 $\pm$ 4.2	209.6 $\pm$ 78.2	0.426 $\pm$ 0.28***
Women	10.5 $\pm$ 1.2*	87.7 $\pm$ 50.3***	8.5 $\pm$ 4.6	249.0 $\pm$ 49.5***	0.318 $\pm$ 0.24
Without MetS					
Men	12.9 $\pm$ 13.0	9.5 $\pm$ 11.6	8.8 $\pm$ 3.4	203.0 $\pm$ 45.3	0.121 $\pm$ 0.15
Women	11.2 $\pm$ 1.4	39.4 $\pm$ 31.4	8.4 $\pm$ 3.2	200.1 $\pm$ 44.5	0.218 $\pm$ 0.48
<b>Physical activity level</b>					
Inactive					
Men	11.0 $\pm$ 12.0	15.5 $\pm$ 12.1	8.9 $\pm$ 3.8	206.7 $\pm$ 69.8	0.337 $\pm$ 0.41**
Women	10.9 $\pm$ 1.3	55.1 $\pm$ 44.5***	8.4 $\pm$ 3.6	210.5 $\pm$ 47.2	0.266 $\pm$ 0.52
Active					
Men	12.1 $\pm$ 11.5	10.7 $\pm$ 17.7	8.9 $\pm$ 3.3	205.6 $\pm$ 38.3	0.118 $\pm$ 0.12
Women	11.4 $\pm$ 1.5	32.0 $\pm$ 26.7	7.7 $\pm$ 3.3	197.5 $\pm$ 46.1	0.165 $\pm$ 0.19
<b>Blood pressure</b>					
With Hypertension					
Men	10.5 $\pm$ 9.5	14.2 $\pm$ 16.7	9.2 $\pm$ 3.7	205.5 $\pm$ 56.3	0.271 $\pm$ 0.35*
Women	11.1 $\pm$ 1.3	55.6 $\pm$ 50.7*	8.1 $\pm$ 3.7	210.2 $\pm$ 48.6	0.250 $\pm$ 0.39
Without Hypertension					
Men	13.4 $\pm$ 14.5	9.9 $\pm$ 13.6	8.2 $\pm$ 3.2	206.5 $\pm$ 45.3	0.104 $\pm$ 0.12
Women	11.2 $\pm$ 1.4	40.7 $\pm$ 32.0	8.4 $\pm$ 3.3	203.1 $\pm$ 46.3	0.221 $\pm$ 0.48

Values are mean  $\pm$  SD. TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; BMI, body mass index. Statistically significant differences between adults by ANCOVA, adjusted by sex and age: \*p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis with sex, age, BMI status, MetS, physical activity, and blood pressure as dependent variables.

	OR	95% CI	P-value
<sup>1</sup> Dependent variable: sex; ref.: men (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	0.99	0.95-1.03	0.656
Leptin (ng/mL)	1.09	1.06-1.12	0.001
TNF- α (pg/mL)	0.95	0.88-1.03	0.223
PAI-1 (ng/mL)	1.00	0.99-1.01	0.932
hs-CRP (mg/mL)	1.20	0.50-2.89	0.685
<sup>2</sup> Dependent variable: age; ref.: 16-25 years (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	1.03	0.92-1.15	0.629
Leptin (ng/mL)	1.01	1.00-1.02	0.123
TNF- α (pg/mL)	1.01	0.91-1.10	0.924
PAI-1 (ng/mL)	1.01	1.00-1.014	0.058
hs-CRP (mg/mL)	1.02	0.86-1.22	0.074
<sup>1,2</sup> Dependent variable: BMI status; ref.: normal weight: (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	0.68	0.54-0.84	0.001
Leptin (ng/mL)	1.06	1.04-1.08	0.001
TNF- α (pg/mL)	1.01	1.01-1.19	0.122
PAI-1 (ng/mL)	1.00	0.99-1.01	0.982
hs-CRP (mg/mL)	1.50	0.70-3.88	0.002
<sup>1,2</sup> Dependent variable: MetS; ref.: without MetS (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	0.61	0.47-0.81	0.001
Leptin (ng/mL)	1.03	1.02-1.04	0.001
TNF- α (pg/mL)	1.05	0.93-1.17	0.445
PAI-1 (ng/mL)	1.02	1.01-1.03	0.002
hs-CRP (mg/mL)	1.10	0.93-2.30	0.044
<sup>1,2</sup> Dependent variable: physical activity; ref.: active: (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	1.01	0.96-1.05	0.804
Leptin (ng/mL)	1.02	1.01-1.04	0.004
TNF- α (pg/mL)	1.01	0.92-1.11	0.813
PAI-1 (ng/mL)	1.01	0.99-1.01	0.846
hs-CRP (mg/mL)	1.05	1.02-1.08	0.019
<sup>1,2</sup> Dependent variable: blood pressure; ref.: without hypertension: (1.00)			
Adiponectin (ug/mL)	0.97	0.93-1.02	0.315
Leptin (ng/mL)	1.02	1.01-1.03	0.016
TNF- α (pg/mL)	1.02	0.94-1.10	0.634
PAI-1 (ng/mL)	1.01	0.99-1.02	0.534
hs-CRP (mg/mL)	1.55	0.72-3.40	0.260

Adjusted for <sup>1</sup>age and <sup>2</sup>sex. OR: Odds ratio; CI: confidence interval; MetS: metabolic syndrome.



**Manuscript V**

**Metabolic syndrome criteria and inflammatory markers**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur  
(Remitido para publicación)



**Metabolic syndrome criteria and inflammatory markers**

**Authors:** Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

**Address:** Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Running title:** Metabolic syndrome and inflammatory markers.

Corresponding author:

Dr. Josep A. Tur(✉)

Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress,

Universitat de les Illes Balears,

Guillem Colom Bldg, Campus

E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

Phone: 34-971-173146

Fax: 34-971-173184

e-mail: [pep.tur@uib.es](mailto:pep.tur@uib.es)

## **Abstract**

**Aims:** To assess levels of inflammatory markers among adults and adolescent on relation with Metabolic syndrome components risk.

**Methods:** Two random sample, one adolescents (n=362, 143 boys and 219 girls, 12-17 years) and one adults (n=232, 73 male and 159 female, 18-65 years) of the population in the Balearic Islands, was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. Serum glycaemia, triglycerides (TG), HDL-cholesterol and circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured.

**Results:** With increasing age, the higher the risk of MetS prevalence of MetS components, except prevalence of low HDL-c in males and prevalence of high TG in female. MetS prevalence in males is 10.5% (ages 12-17), 15.7% (ages18-45) and 25% (ages 46-65) and in female was 2.7%, 6.9% and 23.1% respectively. Female show lower hypertension values than male and male show higher MetS, except at higher ages, where women show prevalence of MetS lower. Leptin, TNF- $\alpha$  and hs-CRP are directly associated with age, and adiponectin levels are inverse. Significant differences were observed for most of the components of the Metabolic Syndrome regarding markers of inflammation, adiponectin, leptin, hs-CRP and PAI-1 (adult women).

**Conclusions:** MetS prevalence was significant among subjects respect to age in the Balearic Islands. A low value of adiponectin and high value of leptin, hs-CRP and PAI-1 (adult women) were associated positively with most of the MetS components.

**Key Words:** Metabolic syndrome, inflammatory markers, leptin, hs-CRP, PAI-1.

## Introduction

The metabolic syndrome (MetS) is a combination of interrelated metabolic abnormalities (central obesity, hyperglycaemia, low HDL-cholesterol concentrations, hypertension and hypertriglyceridemia), that significantly increase the risk of cardiovascular disease, and type 2 diabetes mellitus (DM2). [1–6]. Parallel to the constantly increasing obesity rates, the overall prevalence of MetS is rising [7,8], and thus, this polygenic disorder [9] is one of the greatest health problems in the urbanized world.

The prevalence of metabolic syndrome (MetS) in adolescents has been estimated at 4% overall. Although this prevalence is low in children of normal weight, it is high (30-50%) among obese children and adolescents [10], and a high percentage of adolescents have at least one MetS risk factor [11, 12]. With the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) definition, prevalence of the MetS in Europe, Asia, Australia, and North and South America ranges between 9.6% and 55.7%; with the World Health Organization (WHO) definition, prevalence ranges between 13.4% and 70.0%; and with the International Diabetes Federation definition, prevalence ranges between 7.4% and 50% [13-15].

Each component of MetS is individually associated with an increased risk of cardiovascular disease; however, whether MetS leads to greater cardiovascular risk than the sum of its components remains a matter of debate [16]. It has been suggested that the number of MetS components may be more useful in predicting cardiovascular disease than MetS itself, [17 ] since cardiovascular risk increases as the number of components increases [18–20].

Recently, it has also been proposed that markers of systemic inflammation be included in the definition of the syndrome. Chronic inflammatory response which is characterized by abnormal cytokine production and the activations of inflammatory signaling pathways [21-23]. Adipose tissue is currently considered to be hormonally active and to take part in the control of metabolism. Adipose tissue secretes a large number of physiologically active peptides that have common properties with cytokines, and therefore referred to as adipocytokines [24]. Some of these adipocytokines are leptin, the inflammatory cytokines tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor 1(PAI-1), resistin, and angiotensinogen as well as the anti-inflammatory cytokine adiponectin [25].

Furthermore, mounting evidence suggests that inflammation plays a causal role in the development of both obesity and insulin resistance [26,27] and may provide a common link between established components of the syndrome [28].



The aim of the current study was to evaluate relationships between inflammatory markers and MetS components in adults and adolescent to examine whether inflammation is a potential common pathway linking established metabolic components to the full syndrome.

## **Methods**

### ***Study design***

Two random sample, one adolescents (n=362, 143 boys and 219 girls, 12-17 years) and one adults (n=232, 73 male and 159 female, 18-65 years) of the population in the Balearic Islands, was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. (OBIB Survey 2007-2008 and OBEX Survey 2009-2010).

### ***Anthropometric measurements***

Height was determined using a mobile anthropometer (Kawe 44444, France), with the subject's head in the Frankfurt plane. Body weight was determined to the nearest 100 g using a digital scale (Tefal, sc9210, France). The subjects were weighed in bare feet and light underwear, which was accounted for by subtracting 300 g from the measured weight. Triceps skinfold (TSF) and subscapular skinfold thickness (SCSF) were measured using a Holtain skinfold calliper (Tanner/Whitehouse, Crymych, UK), and the mean of three measurements (right arm) was used to calculate body fat (BF) as described previously [29]. Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured using a non-stretchable measuring tape (Kawe 43972, France). The subjects were asked to stand erect on a flat surface in a relaxed position with both feet together. WC was measured as the smallest horizontal girth between the costal margins and the iliac crests at minimal respiration. Measurements were made to the nearest 0.1cm. HC was taken as the greatest circumference at the level of the greater trochanter (the widest portion of the hip) on both sides. Measurements were made to the nearest 0.1cm. For both WC and HC, two measurements were made, and the mean of the two readings was taken as the final value. The waist-to-hip ratio (WHR) was also calculated.

Automated (Omron, M4-I, Healthcare Co. Ltd., Japan) BP measurements to the nearest 1 mmHg were taken from seated participants with the right arm resting and palm facing upward. Two readings were taken 5 min apart, and the mean of the two readings was taken. If the difference between the first and the second reading was  $\geq 10$  mmHg for systolic

pressure (SBP) and/or  $\geq 6$  mmHg for diastolic pressure (DBP), then a third measurement was made, and the mean of all three measurements was taken.

According to the WHO classification, the prevalence of overweight ( $BMI \geq p85 < p97$ ) and obesity ( $BMI \geq p97$ ) were age and gender specific calculated as described previously [30]. For adults the prevalence of normal weight:  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>; Overweight: ( $\geq 25$ - $< 30$  kg/m<sup>2</sup>); Obesity: ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

### ***Metabolic syndrome definition***

Program's Adult Treatment Panel III [2] were used to define MetS in subjects aged between 18-65. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: (1) waist circumference  $> 102$  cm in men and  $> 88$  cm in women; (2) serum triglyceride  $\geq 150$  mg/dL; (3) HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dL in men and  $< 50$  mg/dL in women; (4) blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg; and (5) fasting plasma glucose level  $\geq 100$  mg/dL.

The MetS definition used in adolescents (12-17 years) was that for adolescents proposed by de Ferranti *et al.* [31], their criteria were based closely on The Adult Treatment Panel III (ATP III) [26]. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: triglyceridemia (TG)  $\geq 1.1$  mmol/L; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c)  $< 1.3$  mmol/L (boys aged 15-17 years  $< 1.17$  mmol/L); fasting blood glycaemia  $\geq 6.1$  mmol/L; waist circumference (cm)  $> 75$ th percentile for age and sex [32]; systolic or diastolic blood pressure (mm Hg)  $> 90$ th percentile for age, sex and height [33].

### ***Biochemical measurements***

Venous blood samples were obtained from the antecubital vein in suitable vacutainers at 08:00 h of the interview day after 12-h overnight fasting conditions. Serum glycaemia, triglycerides (TG) and HDL-cholesterol were determined by spectrophotometry using the Hitachi Cobas C 711 (Roche). Circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were determined by fluorokine MultiAnalyte Profiling Human Obesity Base kit based on Luminex®-technology (R&D systems®, USA and Canada). High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by nephelometry (Dade Behring BNII, Marburg, Germany).

### **Statistics**

Analyses were performed with SPSS version 19.0. All tests were stratified by sex and age. Significant differences in prevalence were calculated by means of  $\chi^2$ . Differences between group means were tested using ANOVA.

### **Ethics**

All participants were informed of the purpose and methods of this study and provided written informed consent before enrolment. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Balearic Islands Ethics Committee.

### **Results**

Table 1 shows the general characteristics of male and female subjects according to age group. The older male subjects showed higher weight, height, BMI, TSF, WC, HC, WHR, total body fat, fasting glycaemia, TG, SBP, DBP, prevalence of high fasting glycaemia, high TG, abdominal obesity (WC), hypertension and MetS. They were homogenous in terms of HDL-c levels and prevalence of low HDL-c, but respect to HDL-c levels, showed lower values than the younger, when compared between ages 12-17 and 18-65 ( $p=0.022$ ) (data not shown). The older female subjects showed higher weight, height, BMI, TSF, WC, HC, WHR, total body fat, fasting glycaemia, TG, SBP, DBP, prevalence of high fasting glycaemia, low HDL-c, abdominal obesity (WC), hypertension and MetS. They were homogenous in terms of HDL-c levels and prevalence of high TG. The prevalence of MetS was 25.0% in men and 23.1% in women for ages 46-65.

Table 2 shows levels of inflammatory markers in male on relation with MetS components risk according to age group. For male with high fasting glycaemia levels, adiponectin levels decreased (ages 46-65) and leptin (for all ages), TNF-  $\alpha$  (ages 12-17), PAI-1 (ages 18-45) and hs-CRP (18-45 and 46-65) levels increased. With high TG levels, adiponectin levels decreased (ages 46-65) and leptin (for all ages) and hs-CRP (ages 46-65) levels increased. With Low HDL-c levels, adiponectin levels decreased (ages 18-45 and 46-65) and leptin (ages 46-65) and hs-CRP (for all ages) levels increased. With abdominal obesity, adiponectin levels decreased and leptin and hs-CRP levels increased for all ages. Males with hypertension showed adiponectin (ages 18-45) levels decreased and leptin (ages 12-17 and 46-65) and hs-CRP (ages 18-45 and 46-65) levels increased. With MetS, adiponectin (ages

18-45 and 46-65) levels decreased and leptin (for all ages), PAI-1 (ages 12-17) and hs-CRP (ages 18-45 and 46-65) levels increased.

Table 3 shows levels of inflammatory markers in female on relation with MetS components risk according to age group. For female with high fasting glycaemia levels, adiponectin levels decreased (ages 12-17) and leptin (ages 18-45 and 46-65) and PAI-1 (ages 18-45) levels increased. With high TG levels, adiponectin levels decreased (ages 12-17) and leptin (ages 12-17 and 46-65), PAI-1 (ages 46-65) and hs-CRP (ages 46-65) levels increased. With Low HDL-c levels, adiponectin levels decreased (ages 12-18 and 46-65) and leptin (ages 18-45 and 46-65), TNF- $\alpha$  (ages 12-17 and 18-45), PAI-1 (ages 46-65) and hs-CRP (ages 46-65) levels increased. With abdominal obesity, adiponectin (ages 12-17) levels decreased and leptin (for all ages), PAI-1 (ages 18-45) and hs-CRP (for all ages) levels increased. Females with hypertension showed leptin levels increased for all ages and with MetS, adiponectin (ages 12-17) levels decreased and leptin (for all ages), PAI-1 and hs-CRP (ages 18-45 and 46-65) levels increased.

## Discussion

MetS and its individual components are detectable during childhood, and these commonly persist throughout adolescence and adulthood [34,35]. Therefore, identifying MetS during childhood will be essential to curb the development and progression of cardiovascular and metabolic diseases during adulthood [35]. Our results show that the general characteristics observed in male and female older, are higher than in the younger except HDL-c levels that is lower. Prevalence of MetS components was higher at older ages, except prevalence of low HDL-c in males and prevalence of high TG in female. The prevalence of MetS for ages 12-17, 18-45 and 46-65 was 10.5%, 15.7% and 25.0% in men respectively and 2.7, 6.9 and 23.1% in women. MetS prevalence in male is higher for young with aged 12-17 and adults of 18-45 years old, but for ages 45-65 MetS prevalence is higher for women.

The mechanisms linking components underlying the metabolic syndrome remain unclear; and other investigators have suggested that inflammation plays a primary pathogenic role [36]. Prior studies show an association between inflammatory markers and clinical definitions of the metabolic syndrome [23,37-39]. Raises the possibility that systemic inflammation is a shared etiologic process that underlies the co-expression of insulin resistance, central adiposity, elevated BP, and dyslipidemia. In addition, the relationships between the metabolic syndrome and increased vulnerability to CVD and type 2 diabetes mellitus could be mediated, in part, through inflammatory pathways. To explore this

possibility, we examined the associations between metabolic components and inflammation markers.

Adipocytes are known to have an active endocrine function; IL-6, TNF- $\alpha$ , PAI-1, leptin and adiponectin are produced in adipose tissue [40]. Adiponectin, an anti-inflammatory and antiatherogenic adipocytokine, is secreted predominantly by adipocytes [41], and has been related to obesity, adipose tissue distribution, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance, all of which are related to clustering of the components of MetS [42]. Previous studies [42-45] suggests that a reduced level of protection against inflammation is associated with the development of MetS. Adiponectin decreases in obesity and related diseases, and may be involved in cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus pathology [46]. Hotta et al [47] showed that adiponectin levels in patients with type 2 diabetes mellitus were lower than those of non-diabetic patients, and were particularly low in subjects with coronary artery disease. Increased adiponectin is associated with a lower risk of impaired glucose tolerance, decreased myocardial infarction risk, and has been proposed as a biomarker of early atherosclerosis [48-50]. Weight loss induces an increase in adiponectin levels in obese subjects. This state suggests the existence of a negative feedback mechanism between adipose mass and the production of adiponectin in humans [51]. Winer et al [52] suggested that adiponectin may have a function as a biomarker of MetS in childhood obesity. Ogawa et al [53] have shown that hypo adiponectinemia was associated with visceral fat accumulation and MetS in obese boys. Other studies suggested that serum adiponectin levels may serve as a marker for MetS [53,54], that adiponectin is the best indicator of MetS, and that the assessment of their levels might contribute to early intervention in obese children with MetS [55]. Our results show that adiponectin levels are inversely associated with MetS, MetS components risk, with age and with other markers. Older men with high fasting glycaemia, high TG, low HDL-c and MetS showed lower values than normal subjects. For male subject with abdominal obesity showed lower values for all age. With hypertension, for ages 18-45. In female, were the youngest with high fasting glycaemia, high TG, abdominal obesity and MetS who showed lower values than normal subjects. With low HDL-c show lower values for ages 12-17 and 46-65.

Leptin, plays a major role in energy regulation and homeostasis, control of appetite, neuroendocrine functions, and metabolism in state of energy excess/deficiency [56,57]. However, most obese individuals have high circulating leptin levels caused by leptin resistance [58]. Although hyperleptinemia has been repeatedly linked to metabolic abnormalities over the past decade [59,65], only limited documentation exists regarding the association of leptin with MetS delineated by conventional criteria [56,66,67].

Moreover, leptin concentrations significantly and positively correlate with the amount of body fat [68-70]. Our results show that leptin levels are directly associated with MetS, MetS components risk, with age and with other markers. Male with high fasting glycaemia, high TG, abdominal obesity and MetS showed higher values than normal subjects for all ages. For male with low HDL-c show higher values for ages 46-65 and with hypertension for 12-17 and 46-65. In female, leptin levels were higher for subjects with abdominal obesity, hypertension and MetS in all ages. With high fasting glycaemia and low HDL-c show higher values for 18-45 and 45-65 and with high TG show higher values for 12-17 and 46-65.

A proinflammatory state, as indicated by increased circulating TNF- $\alpha$  and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, and a prothrombotic state, evidenced by increased PAI-1 levels, are often observed in MetS patients [71]. In addition, increased PAI-1 levels have been associated with risk of thrombosis and fibrosis, and PAI-1 has been shown to have a direct effect on the development of insulin resistance and type 2 diabetes [72]. Tsinopoulou et al. [73] showed that PAI-1 levels contributed to the prevalence of MetS and indicated the initiation of endothelial dysfunction. Our results show that TNF- $\alpha$  levels, for male with high fasting glycaemia had higher values than normal subjects for ages 12-17 and in female with low HDL-c, it had for ages 12-17 and 18-45. Compared to PAI-1 levels, for male with high fasting glycaemia had higher values than normal subjects for ages 18-45 and with MetS for the youngest. In female PAI-1 levels, for subjects with high TG and low HDL-c were higher for the oldest, with high fasting glycaemia and abdominal obesity for aged 18-45 and with MetS for aged 18-45 and 45-65.

In addition to diet and obesity, other environmental factors and genetics contribute to systemic inflammation. For example, systemic levels of CRP have been shown to be highly heritable and to share genetic determinants with multiple components of the metabolic syndrome, including BMI, insulin, insulin resistance, BP, and triglycerides [74]. Hs-CRP is a sensitive marker of systemic inflammation, and is produced by the liver. Various epidemiological studies have reported a linear association between hs-CRP levels and metabolic disorders, including insulin resistance, MetS, and the components of MetS [43-45, 75-78]. Our results show that hs-CRP levels are directly associated with MetS and with MetS components risk. For male subject with high fasting glycaemia, hypertension and MetS showed higher values for ages 18-45 and 46-65. With high TG, it had for ages 46-65 and with low HDL-c levels and abdominal obesity for all ages. In older female, hs-CRP levels were higher for subjects with high TG and low-HDL-c. Female with abdominal obesity had hs-CRP levels higher for all ages and with MetS for ages 18-45 and 46-65. In prospective

studies [79], risk factors like HDL-c show an inverse association with systemic markers of inflammation.

Significant differences were observed for most of the components of the MetS regarding markers of inflammation, adiponectin, leptin and hs-CRP. For PAI-1 levels, were observed mainly, for adult féminas. Evidence that overeating and adiposity contribute to systemic inflammation and development of the metabolic syndrome raises the possibility that lifestyle interventions may provide effective means of reducing risk. In this regard, converging evidence shows that weight reduction and exercise interventions are associated with decreases in markers of systemic inflammation [80]. Furthermore, lifestyle interventions decreased risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high-risk, prediabetic population [81].

In summary, with increasing age, the higher the risk of MetS and prevalence of MetS components, except prevalence of low HDL-c in males and prevalence of high TG in female.

In addition, female show lower hypertension values than male and male show higher MetS, except at higher ages, where women show prevalence of MetS lower. Generally, leptin, TNF- $\alpha$  and hs-CRP are directly associated with age, and adiponectine levels are inverse (data not show). In addition, adiponectin levels are inversely associated with MetS components risk, with MetS and with other markers. Leptin and hs-CRP levels are directly associated with most MetS components and with MetS. The results were particularly strong regarding adiposity, raising the possibility that inflammatory mediators derived from adipose tissue contribute to metabolic risk. Given the relative ease of measure of inflammatory markers, the inclusion of inflammatory markers in the clinical definition of metabolic syndrome seems warranted and may be tested for its ability to improve prognostic assessment of risk of type 2 diabetes mellitus and CVD.

### ***Limitations of the study***

The results should be interpreted in the context of a number of limitations. Our findings are cross-sectional, which precludes any causal interpretations of relationships between factors that contribute to cumulative risk. Despite these shortcomings, our findings show a association between markers of inflammation, adiponectin, leptin, hs-CRP and PAI-1 (adult female), and the metabolic syndrome components, providing support for the hypothesis that systemic inflammation comprises a component of the syndrome.

## **Conclusions**

MetS prevalence was significant among subjects respect to age in the Balearic Islands. A low value of adiponectin and high value of leptin, hs-CRP and PAI-1 (adult female), were associated positively with most of the MetS components.

## **Conflict of interest**

The authors state that there are not conflicts of interest.

## **Acknowledgements**

Funding sources: Spanish Ministry of Health and Consumption Affairs (Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Projects 05/1276, 08/1259, and 11/01791, and Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Spanish Ministry of Education and Science (FPU Programme, PhD fellowship to Maria del Mar Bibiloni). Grant of support to competitive research groups in the innovation system of the Balearic Islands (Resolution of the Balearic Islands Ministry of Innovation, Interior and Justice no. 13359, BOIB 18-06-2011) funded by the Autonomous Community of the Balearics (Directorate General for Research, Technological Development and Innovation) and co-financed with FEDER funds of the European Union. The Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands belongs to the Centre Català de la Nutrició (IEC), Exernet network, and CIBERobn (ref. CB12/03/30038).



## References

- [1] Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1070–77.
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735–52.
- [3] Hanley AJ, Festa A, D’Agostino Jr RB, Wagenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, et al. Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes.* 2004; 53:1773–81.
- [4] Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2004;4:63–8.
- [5] Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004;27:2676–81.
- [6] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059–62.
- [7] Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008;7:21-6.
- [8] Wang Y, Mi J, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int J Obes* 2007;31:177-88.
- [9] Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005;81:358-66.
- [10] Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005;111:1999-2012.

- [11] Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- [12] Singh R, Bhansali A, Sialy R, Aggarwal A. Prevalence of metabolic syndrome in adolescents from a north Indian population. *Diabet Med* 2007;24:195-9.
- [13] Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32-8.
- [14] Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;4:7.
- [15] Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, et al. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:380-6.
- [16] Mentz A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction. A case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2390-8.
- [17] Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lespérance J et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol*. 2004;93:159-64.
- [18] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
- [19] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly D, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
- [20] Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110:1245-50.
- [21] Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-1788.
- [22] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.

- [23] Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL et al. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109:IV6-19.
- [24] Alikashiöğlu A, Gönç EN, Ozön ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):233-9.
- [25] Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
- [26] Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-21.
- [27] Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70-5.
- [28] Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome- an interplay of obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:218-32.
- [29] Tur JA, Li Serra-Majem, Romaguera D, Pons A. Profile of overweight and obese people in a Mediterranean Region. *Obes Res* 2005;13:527-36.
- [30] De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull WHO* 2007;85: 660-7.
- [31] De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
- [32] Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A & Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. *Curvas de referencia para la tipificación ponderal*. Madrid: IM&C, S.A. 2002.
- [33] National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High

- Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
- [34] Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:17-22.
- [35] Camhi SM, Kuo J, Young DR. Identifying adolescent metabolic syndrome using body mass index and waist circumference. *Prev Chronic Dis* 2008;5:115-23.
- [36] Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108:1546-51.
- [37] Piché ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005;96:92-7.
- [38] Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002;25:1371-7.
- [39] Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181:101-8.
- [40] Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose as an endocrine and secretory organ. *Proc Nut Soc* 2001;60:329-39.
- [41] Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism* 2007;56(11):1486- 1492.
- [42] Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
- [43] Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S, et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(4):871-876.

- [44] Lim S, Lee HK, Kimm KC, Park C, Shin C, Cho NH. C-reactive protein level as an independent risk factor of metabolic syndrome in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70(2):126-133.
- [45] Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2): 235-240.
- [46] Shargorodsky M, Boaz M, Goldberg Y, Matas Z, Gavish D, Fux A et al. Adiponectin and vascular properties in obese patients: is it a novel biomarker of early atherosclerosis? *Int J Obes* 2009; 33(5):553–558.
- [47] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-9.
- [48] Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci* 2006;110:267–8.
- [49] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Int Med* 2005;257:167–75
- [50] Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *Biochem Soc Trans* 2006;34(5):798–801.
- [51] Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.
- [52] Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4415-23.
- [53] Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005;28:51-7.
- [54] Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006;189:401–7.
- [55] Cheung BM, Wat NM, Tam S, Thomas GN, Leung GM, Cheng CH et al. Components of the metabolic syndrome predictive of its development: a 6-year longitudinal study in Hong Kong Chinese. *Clin Endocrinol* 2008;68:730–7.

- [56] Ingelsson E, Larson MG, Yin X, Wang TJ, Meigs JB, Lipinska I et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3149-3157.
- [57] Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152:93-100.
- [58] Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297: E1247-1259.
- [59] Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A et al. Plasma leptin: association with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007;191:418-426.
- [60] Ho SC, Tai ES, Eng PH, Ramli A, Tan CE, Fork AC. A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:246-252.
- [61] Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1265-1271.
- [62] Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, Ceska R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition* 2000;16:429-433.
- [63] Lyoussi B, Ragala MA, Mguil M, Chraibi A, Israili ZH. Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:377-394.
- [64] Zeelie A, Moss SJ, Kruger HS. The relationship between body composition and selected metabolic syndrome markers in black adolescents in South Africa: The PLAY study. *Nutrition* 2010;26:1059-64.
- [65] Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT. Leptin is independently associated with systolic blood pressure, pulse pressure and arterial compliance in hypertensive African women with increased adiposity: the POWIRS study. *J Hum Hypertens* 2005;19:535-541.
- [66] Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism* 2010;59:424-429.

- [67] Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-616.
- [68] Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
- [69] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- [70] Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern MP. Leptin concentrations in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20: 904-8.
- [71] Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The metabolic syndrome and cardiovascular disease: Part I. *Prev Cardiol* 2008;11:155–61.
- [72] Chou YY, Sheu WHH, Tang YJ, Chen YM, Liao SC, Chuang YW et al. 2009. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) is a valuable biomarker for predicting the metabolic syndrome (MS) in institutionalized elderly residents in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:S41–5.
- [73] Galli-Tsinopoulou A, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, Emmanouilidou E, Kokka P. Diabese youngsters have 3.7 more chances in developing metabolic syndrome compared with the obese. *J Endocrinol Inv* 2010;33:549–53.
- [74] Wessel J, Moratorio G, Rao F, Mahata M, Zhang L, Greene W et al. C-reactive protein, an ‘intermediate phenotype’ for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *J Hypertens* 2007;25:329-43.
- [75] González AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos A, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(6):802-809.
- [76] Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(1):193-197.

- [77] Ford ES. The metabolic syndrome and C reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count : Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168(2):351-8.
- [78] Festa A, D Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-47.
- [79] Ganguli D, Das N, Saha I, Sanapala KR, Chaudhuri D, Ghosh S et al. Association between Inflammatory Markers and Cardiovascular Risk Factors in Women from Kolkata, W.B, India. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(1):38-46
- [80] Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
- [81] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.



**Table 1.** General characteristics of male and female subjects studied.

Male (n=216)	Age (years)			P value
	12-17(143)	18-45(52)	46-65(21)	
Weight (kg), mean ± SD	62.6±12.0	82.2±15.7	82.4±16.8	0.001
Height (cm), mean ± SD	170.51±9.2	174.9±6.8	172.3±8.4	0.008
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	21.4±3.0	26.9±5.1	27.5±3.9	0.001
TSF (mm) ± SD	10.1±4.0	16.3±7.4	15.9±6.6	0.001
WC (cm) ± SD	72.1±7.4	89.6±14.3	96.8±12.3	0.001
HC (cm) ± SD	91.4±8.6	103.6±8.6	103.7±10.3	0.001
WHR ± SD	0.79±0.05	0.86±0.09	0.94±0.04	0.001
Total body fat (%)	19.9±6.7	20.6±7.7	25.6±5.7	0.001
Fasting glycaemia	83.0±8.6	87.2±9.1	107.4±43.8	0.001
TG	76.5±32.9	96.3±55.2	117.5±73.0	0.001
HDL-c	54.6±11.7	50.9±13.2	51.2±11.7	0.073
SBP	122.6±15.8	133.1±15.8	136.1±17.3	0.001
DBP	66.7±10.3	79.5±12.7	86.0±8.6	0.001
High fasting glycaemia (%)	0.7	5.8	28.6	0.001
High TG (%)	18.2	9.6	28.6	0.045
Low HDL-c (%)	25.4	21.2	19.0	0.603
Abdominal obesity (WC) (%)	12.6	13.7	35.0	0.035
Hypertension (%)	31.5	57.7	71.4	0.001
MetS (%)	10.5	15.7	25.0	0.042
<b>Female (n=378)</b>				
	12-17(219)	18-45(116)	46-65(43)	P value
Weight (kg), mean ± SD	57.3±9.6	64.3±13.8	68.3±12.0	0.001
Height (cm), mean ± SD	161.6±6.2	162.8±12.1	158.6±5.8	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	21.9±3.3	24.6±5.0	27.1±4.3	0.001
TSF (mm) ± SD	14.2±4.3	23.7±7.6	25.8±6.9	0.001
WC (cm) ± SD	67.3±7.3	76.9±11.4	84.9±12.0	0.001
HC (cm) ± SD	94.7±8.0	102.5±9.9	104.0±9.3	0.001
WHR ± SD	0.71±0.06	0.75±0.07	0.81±0.06	0.001
Total body fat (%)	25.6±5.0	28.9±6.4	36.8±4.5	0.001
Fasting glycaemia	79.2±8.5	85.4±8.3	91.1±15.2	0.001
TG	72.1±25.8	79.0±37.4	104.5±48.2	0.001
HDL-c	66.3±13.3	63.3±15.0	63.9±14.8	0.935
SBP	113.9±12.9	119.6±14.5	129.6±15.7	0.001
DBP	69.3±8.4	76.9±14.6	83.0±11.4	0.001
High fasting glycaemia (%)	0.5	3.5	16.3	0.001
High TG (%)	12.8	6.1	16.3	0.203
Low HDL-c (%)	10.4	15.8	20.9	0.001
Abdominal obesity (WC) (%)	17.4	11.4	38.1	0.001
Hypertension (%)	24.2	28.2	58.5	0.001
MetS (%)	2.7	6.9	23.1	0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio; TG, triglyceride level; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol level; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MetS: metabolic syndrome.

**Table 2.** Levels of inflammatory markers in male on relation with MetS components risk according to age group.

	Adiponectin (ug/mL)	Leptin (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
<b>High fasting glycaemia</b>					
12-17	15.0 $\pm$ 2.3	13.3 $\pm$ 14.3*	14.5 $\pm$ 12.4*	476.2 $\pm$ 563.2	0.11 $\pm$ 0.13
18-45	8.7 $\pm$ 1.3	40.6 $\pm$ 38.4***	8.5 $\pm$ 6.1	236.7 $\pm$ 65.3*	0.37 $\pm$ 0.31*
46-65	10.3 $\pm$ 1.5*	18.1 $\pm$ 11.8*	9.5 $\pm$ 4.5	227.2 $\pm$ 35.5	0.56 $\pm$ 0.15*
<b>Normal</b>					
12-17	14.1 $\pm$ 5.8	8.8 $\pm$ 10.4	5.6 $\pm$ 5.7	571.6 $\pm$ 289.7	0.18 $\pm$ 0.50
18-45	11.1 $\pm$ 11.2	9.7 $\pm$ 11.8	8.7 $\pm$ 3.5	198.2 $\pm$ 56.7	0.16 $\pm$ 0.22
46-65	14.7 $\pm$ 15.6	12.3 $\pm$ 12.7	9.2 $\pm$ 2.5	209.9 $\pm$ 33.9	0.16 $\pm$ 0.14
<b>High TG</b>					
12-17	13.6 $\pm$ 5.2	18.7 $\pm$ 15.9**	5.5 $\pm$ 4.6	677.2 $\pm$ 311.7	0.10 $\pm$ 0.18
18-45	8.9 $\pm$ 1.7	16.8 $\pm$ 8.4*	10.59 $\pm$ 4.0	229.4 $\pm$ 66.1	0.19 $\pm$ 0.21
46-65	9.7 $\pm$ 1.7*	19.9 $\pm$ 12.3*	9.4 $\pm$ 4.1	219.7 $\pm$ 37.7	0.52 $\pm$ 0.14*
<b>Normal</b>					
12-17	14.2 $\pm$ 5.9	7.5 $\pm$ 8.5	5.7 $\pm$ 6.1	554.6 $\pm$ 286.7	0.18 $\pm$ 0.52
18-45	11.2 $\pm$ 11.5	11.5 $\pm$ 17.6	8.44 $\pm$ 3.7	199.4 $\pm$ 56.6	0.17 $\pm$ 0.23
46-65	14.88 $\pm$ 15.5	11.6 $\pm$ 12.1	9.3 $\pm$ 2.7	212.9 $\pm$ 34.2	0.13 $\pm$ 0.14
<b>Low HDL-c</b>					
12-17	12.9 $\pm$ 5.7	10.2 $\pm$ 9.8	5.5 $\pm$ 3.7	592.5 $\pm$ 299.7	0.31 $\pm$ 0.60**
18-45	7.6 $\pm$ 2.5*	13.2 $\pm$ 12.2	10.1 $\pm$ 4.0	194.3 $\pm$ 73.6	0.33 $\pm$ 0.32**
46-65	10.3 $\pm$ 1.7*	20.8 $\pm$ 7.8**	9.1 $\pm$ 4.7	229.4 $\pm$ 45.5	0.98 $\pm$ 0.96**
<b>Normal</b>					
12-17	14.4 $\pm$ 5.9	8.9 $\pm$ 10.1	5.3 $\pm$ 5.0	575.2 $\pm$ 287.6	0.15 $\pm$ 0.70
18-45	11.9 $\pm$ 12.3	11.6 $\pm$ 18.2	8.2 $\pm$ 3.5	204.7 $\pm$ 52.7	0.12 $\pm$ 0.159
46-65	14.1 $\pm$ 14.6	12.4 $\pm$ 12.9	9.4 $\pm$ 2.8	211.4 $\pm$ 32.1	0.16 $\pm$ 0.14
<b>Abdominal obesity (WC)</b>					
12-17	10.9 $\pm$ 4.9*	21.9 $\pm$ 15.8***	5.0 $\pm$ 4.3	605.0 $\pm$ 244.8	0.21 $\pm$ 0.16*
18-45	5.9 $\pm$ 3.7*	27.7 $\pm$ 33.5**	8.4 $\pm$ 4.9	185.8 $\pm$ 123.9	0.58 $\pm$ 0.31**
46-65	10.8 $\pm$ 1.4*	26.7 $\pm$ 12.4***	8.4 $\pm$ 3.5	213.8 $\pm$ 22.8	0.251 $\pm$ 0.09*
<b>Normal</b>					
12-17	14.6 $\pm$ 5.8	6.9 $\pm$ 7.6	5.8 $\pm$ 6.1	564.8 $\pm$ 298.9	0.168 $\pm$ 0.41
18-45	11.8 $\pm$ 11.6	9.7 $\pm$ 11.7	8.7 $\pm$ 3.6	206.0 $\pm$ 40.9	0.11 $\pm$ 0.121
46-65	15.2 $\pm$ 16.7	6.4 $\pm$ 4.1	9.5 $\pm$ 2.8	209.5 $\pm$ 34.7	0.11 $\pm$ 0.15
<b>Hypertension</b>					
12-17	13.3 $\pm$ 4.9	13.9 $\pm$ 13.0**	6.7 $\pm$ 6.7	545.7 $\pm$ 299.1	0.16 $\pm$ 0.41
18-45	8.9 $\pm$ 2.8*	13.2 $\pm$ 18.3	9.4 $\pm$ 4.1	202.3 $\pm$ 65.4	0.23 $\pm$ 0.18*
46-65	12.8 $\pm$ 15.6	17.5 $\pm$ 13.2*	8.9 $\pm$ 2.8	215.1 $\pm$ 31.4	0.39 $\pm$ 0.20*
<b>Normal</b>					
12-17	14.5 $\pm$ 6.1	7.0 $\pm$ 8.9	5.2 $\pm$ 5.4	582.1 $\pm$ 288.9	0.18 $\pm$ 0.52
18-45	13.8 $\pm$ 16.3	10.3 $\pm$ 15.2	7.6 $\pm$ 2.9	202.3 $\pm$ 46.1	0.11 $\pm$ 0.13
46-65	10.1 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 2.2	10.4 $\pm$ 3.6	214.2 $\pm$ 44.5	0.05 $\pm$ 0.05
<b>Metabolic Syndrome</b>					
12-17	13.9 $\pm$ 6.3	19.9 $\pm$ 13.6***	5.8 $\pm$ 4.2	670.0 $\pm$ 355.7*	0.11 $\pm$ 0.19
18-45	7.1 $\pm$ 2.8*	28.4 $\pm$ 30.5**	10.2 $\pm$ 4.7	214.9 $\pm$ 92.7	0.471 $\pm$ 0.32***
46-65	10.4 $\pm$ 1.4*	23.9 $\pm$ 9.8*	7.9 $\pm$ 3.8	213.0 $\pm$ 20.8	0.28 $\pm$ 0.10*
<b>Normal</b>					
12-17	14.3 $\pm$ 6.0	7.5 $\pm$ 8.5	5.4 $\pm$ 5.0	563.6 $\pm$ 285.5	0.18 $\pm$ 0.51
18-45	11.7 $\pm$ 11.8	9.1 $\pm$ 11.5	8.4 $\pm$ 3.6	201.1 $\pm$ 50.1	0.11 $\pm$ 0.154
46-65	14.7 $\pm$ 15.5	10.0 $\pm$ 11.6	9.55 $\pm$ 2.7	210.4 $\pm$ 33.7	0.13 $\pm$ 0.14

Abbreviations: TG, triglyceride level; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol level; WC, waist circumference; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; hs CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Statistically significant differences between male by ANOVA: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

**Table 3.** Levels of inflammatory markers in female on relation with MetS components risk according to age group.

	Adiponectin (ug/mL)	Leptin (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
<b>High fasting glycaemia</b>					
12-17	11.9 $\pm$ 5.2*	24.5 $\pm$ 13.0	9.3 $\pm$ 4.6	500.5 $\pm$ 72.1	0.23 $\pm$ 0.24
18-45	11.3 $\pm$ 0.9	77.1 $\pm$ 61.5**	6.9 $\pm$ 2.2	243.4 $\pm$ 68.1*	0.37 $\pm$ 0.30
46-65	10.9 $\pm$ 1.2	119.5 $\pm$ 85.2***	10.3 $\pm$ 3.6	229.1 $\pm$ 38.8	0.29 $\pm$ 0.18
<b>Normal</b>					
12-17	15.8 $\pm$ 6.3	27.6 $\pm$ 17.9	5.3 $\pm$ 5.0	505.9 $\pm$ 274.2	0.099 $\pm$ 0.20
18-45	11.2 $\pm$ 1.3	41.7 $\pm$ 31.5	7.5 $\pm$ 2.9	202.1 $\pm$ 39.9	0.21 $\pm$ 0.51
46-65	11.1 $\pm$ 1.6	42.0 $\pm$ 37.1	9.9 $\pm$ 4.6	207.2 $\pm$ 60.9	0.23 $\pm$ 0.22
<b>High TG</b>					
12-17	13.4 $\pm$ 9.0*	35.3 $\pm$ 15.1*	5.1 $\pm$ 3.7	582.7 $\pm$ 336.2	0.11 $\pm$ 0.10
18-45	10.7 $\pm$ 1.4	60.0 $\pm$ 34.1	8.9 $\pm$ 3.4	214.7 $\pm$ 25.2	0.18 $\pm$ 0.15
46-65	10.4 $\pm$ 1.3	107.5 $\pm$ 69.7**	11.2 $\pm$ 5.2	253.8 $\pm$ 67.9*	0.35 $\pm$ 0.25*
<b>Normal</b>					
12-17	16.1 $\pm$ 6.1	26.7 $\pm$ 18.0	5.4 $\pm$ 5.1	494.9 $\pm$ 268.5	0.10 $\pm$ 0.209
18-45	11.3 $\pm$ 1.3	41.8 $\pm$ 33.6	7.4 $\pm$ 2.8	203.8 $\pm$ 43.0	0.23 $\pm$ 0.53
46-65	11.2 $\pm$ 1.6	44.4 $\pm$ 46.1	9.7 $\pm$ 4.3	202.4 $\pm$ 53.1	0.22 $\pm$ 0.20
<b>Low HDL-c</b>					
12-17	13.9 $\pm$ 7.6*	26.4 $\pm$ 110.1	7.3 $\pm$ 6.3*	472.7 $\pm$ 248.4	0.15 $\pm$ 0.13
18-45	10.8 $\pm$ 1.3	57.9 $\pm$ 34.1*	9.1 $\pm$ 2.8*	221.2 $\pm$ 42.0	0.25 $\pm$ 0.30
46-65	10.0 $\pm$ 1.1*	82.0 $\pm$ 63.6*	10.2 $\pm$ 5.3	251.7 $\pm$ 53.7*	0.37 $\pm$ 0.18*
<b>Normal</b>					
12-17	16.6 $\pm$ 6.3	27.7 $\pm$ 18.8	5.1 $\pm$ 4.9	534.2 $\pm$ 273.2	0.099 $\pm$ 0.164
18-45	11.3 $\pm$ 1.3	40.6 $\pm$ 33.5	7.2 $\pm$ 2.8	201.8 $\pm$ 41.7	0.23 $\pm$ 0.55
46-65	11.4 $\pm$ 1.6	47.4 $\pm$ 51.0	9.9 $\pm$ 4.2	199.9 $\pm$ 54.9	0.20 $\pm$ 0.20
<b>Abdominal obesity (WC)</b>					
12-17	11.4 $\pm$ 5.3***	46.8 $\pm$ 27.5***	5.2 $\pm$ 5.2	578.1 $\pm$ 272.8	0.16 $\pm$ 0.16*
18-45	10.5 $\pm$ 1.1	89.7 $\pm$ 43.5***	7.8 $\pm$ 3.2	228.7 $\pm$ 44.2*	0.57 $\pm$ 0.65*
46-65	10.9 $\pm$ 1.4	97.4 $\pm$ 68.9***	9.5 $\pm$ 4.8	232.5 $\pm$ 60.3	0.27 $\pm$ 0.19*
<b>Normal</b>					
12-17	16.8 $\pm$ 6.3	23.9 $\pm$ 12.4	5.3 $\pm$ 4.9	486.2 $\pm$ 276.3	0.087 $\pm$ 0.210
18-45	11.3 $\pm$ 1.3	36.3 $\pm$ 26.1	7.4 $\pm$ 2.8	201.2 $\pm$ 41.3	0.18 $\pm$ 0.47
46-65	11.1 $\pm$ 1.7	29.3 $\pm$ 19.1	9.9 $\pm$ 3.9	199.1 $\pm$ 54.4	0.12 $\pm$ 0.22
<b>Hypertension</b>					
12-17	15.7 $\pm$ 5.7	33.0 $\pm$ 24.0*	5.1 $\pm$ 4.9	530.5 $\pm$ 253.2	0.12 $\pm$ 0.14
18-45	11.1 $\pm$ 1.4	50.6 $\pm$ 41.9*	7.5 $\pm$ 3.0	209.3 $\pm$ 41.2	0.30 $\pm$ 0.50
46-65	11.1 $\pm$ 1.2	66.7 $\pm$ 60.3*	9.7 $\pm$ 4.2	215.4 $\pm$ 57.6	0.21 $\pm$ 0.16
<b>Normal</b>					
12-17	15.8 $\pm$ 6.7	26.3 $\pm$ 15.8	5.3 $\pm$ 5.0	493.7 $\pm$ 284.4	0.094 $\pm$ 0.22
18-45	11.3 $\pm$ 1.2	39.5 $\pm$ 28.8	7.8 $\pm$ 2.7	202.2 $\pm$ 43.5	0.207 $\pm$ 0.53
46-65	11.1 $\pm$ 1.9	39.4 $\pm$ 44.3	10.3 $\pm$ 4.8	204.9 $\pm$ 59.7	0.27 $\pm$ 0.26
<b>Metabolic Syndrome</b>					
12-17	6.2 $\pm$ 6.3**	47.3 $\pm$ 9.4*	3.1 $\pm$ 0.2	635.0 $\pm$ 115.5	0.18 $\pm$ 0.14
18-45	10.4 $\pm$ 0.9	75.9 $\pm$ 35.9**	7.6 $\pm$ 3.3	250.4 $\pm$ 50.7*	0.39 $\pm$ 0.33*
46-65	10.6 $\pm$ 1.4	123.9 $\pm$ 74.1***	9.9 $\pm$ 5.0	251.2 $\pm$ 52.7*	0.35 $\pm$ 0.19*
<b>Normal</b>					
12-17	16.2 $\pm$ 6.3	27.1 $\pm$ 17.5	5.3 $\pm$ 5.1	525.2 $\pm$ 269.3	0.10 $\pm$ 0.21
18-45	11.3 $\pm$ 1.3	39.9 $\pm$ 31.3	7.7 $\pm$ 2.7	200.8 $\pm$ 40.2	0.22 $\pm$ 0.16
46-65	11.2 $\pm$ 1.6	33.8 $\pm$ 21.8	9.8 $\pm$ 4.1	199.6 $\pm$ 55.1	0.20 $\pm$ 0.21

Abbreviations: TG, triglyceride level; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol level; WC, waist circumference; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Statistically significant differences between female by ANOVA: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

**Manuscript VI**

**Adherence to the Mediterranean Diet and inflammatory markers**

Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur  
(Remitido para publicación)



**Adherence to the Mediterranean Diet and inflammatory markers**

**Authors:** Mónica González, María del Mar Bibiloni, Antoni Pons, Isabel Llompart, Josep A. Tur

**Address:** Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Running title:** Mediterranean Diet and inflammatory markers.

Corresponding author:

Dr. Josep A. Tur(✉)

Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress,

Universitat de les Illes Balears,

Guillem Colom Bldg, Campus

E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

Phone: 34-971-173146

Fax: 34-971-173184

e-mail: [pep.tur@uib.es](mailto:pep.tur@uib.es)

## **Abstract**

**Aims:** To assess levels of inflammatory markers among adults and adolescent on relation with the adherence to the Mediterranean diet.

**Methods:** Two random sample, one adolescents (n=362, 143 boys and 219 girls, 12-17 years) and one adults (n=232, 73 male and 159 female, 18-65 years) of the population in the Balearic Islands, was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. Serum glycaemia, triglycerides (TG), HDL-cholesterol and circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured. Dietary habits were assessed by means of two 24 h recalls, and a quantitative food-frequency questionnaire. Adherence to the MDP was defined according to a score constructed considering the consumption of nine MDP characteristic components: high MUFA:SFA ratio, moderate ethanol consumption, high legumes, cereals and roots, fruits, vegetables, and fish consumption, and low consumption of meat and milk.

**Results:** Mean adherence to MD in males was 50.8% (SD: 8.7) in adolescent and it was 45.7% (SD: 7.0) in adults. In females was 52.4% (SD: 8.8) in adolescent and 44.1% in adults (SD: 7.1). Young subjects had higher adherence than adults, and female had higher adherence at younger ages and lower at older ages than male. A higher reduction in the concentrations of pro-inflammatory markers and increase in adiponectin levels, was observed in adult men, who showed a higher degree of adherence to the DM. Young female show a higher reduction of leptin and hs-CRP levels.

**Conclusions:** Evidence that overeating and adiposity contribute to systemic inflammation and development of the metabolic syndrome raises the possibility that lifestyle interventions may provide effective means of reducing risk.

**Key Words:** Mediterranean diet, inflammatory markers, adiponectin, leptin, PAI-1.

## **Introduction**

The traditional Mediterranean diet is characterised by a high intake of vegetables, legumes, fruits and nuts, and cereals (which in the past were largely unrefined), a high intake of olive oil but a low intake of saturated lipids, a moderately high intake of fish (depending on the proximity of the sea), a low-to-moderate intake of dairy products (and then mostly in the form of cheese or yoghurt), a low intake of meat and poultry and a regular but moderate intake of ethanol, primarily in the form of wine and generally during meals [1,2]. The traditional Balearic diet corresponds to the typical Mediterranean dietary pattern [3].

Overall, the Mediterranean dietary pattern is considered a healthy prudent dietary pattern and a high adherence to it has been associated with a better health status, due to the protective effect that this pattern shows against various chronic diseases [3-6]. The Mediterranean diet has been proposed as one of the determinants of the longevity of these populations [7], including a favourable effect on total mortality, cardiovascular disease and several cancers [1, 6,8-12]. In addition adherence to a healthy dietary pattern has been shown to be inversely associated with MetS [13,14], some of its components [15] and type-2 diabetes[16]. Recently, it has also been proposed that markers of systemic inflammation be included in the definition of the syndrome. Chronic inflammatory response which is characterized by abnormal cytokine production and the activations of inflammatory signaling pathways [17-19]. Adipose tissue is currently considered to be hormonally active and to take part in the control of metabolism. Adipose tissue secretes a large number of physiologically active peptides that have common properties with cytokines, and therefore referred to as adipocytokines [20]. Some of these adipocytokines are leptin, the inflammatory cytokines tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), resistin, and angiotensinogen as well as the anti-inflammatory cytokine adiponectin [21].

The aim of this study was to evaluate the relationship between inflammatory markers and adherence to the Mediterranean diet in adults and adolescents to assess how affect the levels of the markers on the adherence to the Mediterranean diet.

## **Methods**

### ***Study design***

Two random sample, one adolescents (n=362, 143 boys and 219 girls, 12-17 years) and one adults (n=232, 73 male and 159 female, 18-65 years) of the population in the Balearic



Islands, was interviewed, anthropometrically measured, and provided a fasting blood sample. (OBIB Survey 2007-2008 and OBEX Survey 2009-2010).

### ***Dietary questionnaire***

Two non-consecutive 24 h diet recalls and a semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ, 145 food items) covering 145 food items, were obtained from the participants. Conversion of food into nutrients was made using a self-made computerised program based on Spanish [22,23] and European [24] food composition tables and complemented with Balearic Islands' food composition data [25].

### ***Mediterranean dietary pattern***

The MDP was defined according to a previously defined score indicating the degree of adherence to the traditional Mediterranean diet [1,7]. This Mediterranean dietary score (MDS) was converted to relative percentage of adherence using a previously described method [26] that will now be briefly summarised. An energy-adjusted value was obtained for each individual for the daily consumption of legumes, cereals and roots (including bread and potatoes), fruit (including nuts), vegetables, fish, meat (and meat products) and milk (and milk products). The alcohol consumption in adolescents must be null, and values above the reference indicate a consumption alcohol on the part of adolescents. Information about the consumption of all the food items was obtained from the FFQ. In adults, in order to score 'moderate alcohol consumption', a transformation centred at the level of consuming 30 g/d for men ( $30 - (30 - \text{absolute alcohol intake})$ ), and 20 g/d for women ( $20 - (20 - \text{absolute alcohol intake})$ ) was used to obtain the highest value for men consuming 30 g/d or women consuming 20 g/d, and progressive lower values as the consumption was lower or higher than these values. These values were associated with the lowest CHD risk in previous studies [27,28]. Information about the consumption of all these food items was obtained from the food-frequency questionnaire. The daily intake of fatty acids was calculated as the average intake recorded from the two 24 h recalls, and the MUFA:saturated fatty acids (SFA) ratio was calculated.

All these values were standardised as a Z value. A Z score expresses the difference between the individual's measurement and the mean value of the reference population (in this case, the study population), as a proportion of the SD of the reference population (observed intake–mean intake/SD). In adults the total MDS was computed by adding up all the Z scores obtained for the favourable or more Mediterranean' dietary components (legumes,

cereals and roots, fruit, vegetables, fish, moderate alcohol, MUFA:SFA ratio) and subtracting the Z value obtained from the consumption of meat and milk:

$$\begin{aligned} \sum Z_i = & Z_{\text{legumes}} + Z_{\text{cereals and roots}} + Z_{\text{fruit}} + Z_{\text{vegetables}} + Z_{\text{fish}} \\ & + Z_{\text{moderate alcohol}} + Z_{\text{MUFA:SFA}} - Z_{\text{meat}} - Z_{\text{milk}} \end{aligned}$$

In adolescent the total Mediterranean dietary score was computed by adding up all the Z scores obtained for the favourable or 'more Mediterranean' dietary components (legumes, cereals and roots, fruit, vegetables, fish and MUFA:SFA ratio) and subtracting the Z value obtained from the consumption of meat, whole milk (mainly high in fat) and alcohol:

$$\begin{aligned} \sum Z_i = & Z_{\text{legumes}} + Z_{\text{cereals and roots}} + Z_{\text{fruit}} + Z_{\text{vegetables}} + Z_{\text{fish}} \\ & + Z_{\text{MUFA:SFA}} - Z_{\text{meat}} - Z_{\text{whole milk}} - Z_{\text{alcohol}} \end{aligned}$$

The MDS was converted to relative percentage of adherence using the range of values of the sample. This percentage ranged from 100 (maximum adherence) and 0 (minimum adherence):

$$\text{Adherence (Percentage)}_i = \frac{\sum Z_i - \sum Z_{\text{min}}}{\sum Z_{\text{max}} - \sum Z_{\text{min}}} \times 100$$

Once the percentage of adherence to the MDP was calculated, the variables that could determine a higher or lower adherence were assessed [29].

### ***Anthropometric measurements***

Height was determined using a mobile anthropometer (Kawe 44444, France), with the subject's head in the Frankfurt plane. Body weight was determined to the nearest 100 g using a digital scale (Tefal, sc9210, France). The subjects were weighed in bare feet and light underwear, which was accounted for by subtracting 300 g from the measured weight. Triceps skinfold (TSF) and subscapular skinfold thickness (SCSF) were measured using a Holtain skinfold calliper (Tanner/Whitehouse, Crymych, UK), and the mean of three measurements (right arm) was used to calculate body fat (BF) as described previously [30]. Waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured using a non-stretchable measuring tape (Kawe 43972, France). The subjects were asked to stand erect on a flat surface in a relaxed position with both feet together. WC was measured as the smallest horizontal girth between the costal margins and the iliac crests at minimal respiration. Measurements were made to the nearest 0.1cm. HC was taken as the greatest circumference at the level of the greater trochanter (the widest portion of the hip) on both sides. Measurements were made to the nearest 0.1cm. For both WC and HC, two

measurements were made, and the mean of the two readings was taken as the final value. The waist-to-hip ratio (WHR) was also calculated.

Automated (Omron, M4-I, Healthcare Co. Ltd., Japan) BP measurements to the nearest 1 mmHg were taken from seated participants with the right arm resting and palm facing upward. Two readings were taken 5 min apart, and the mean of the two readings was taken. If the difference between the first and the second reading was  $\geq 10$  mmHg for systolic pressure (SBP) and/or  $\geq 6$  mmHg for diastolic pressure (DBP), then a third measurement was made, and the mean of all three measurements was taken.

According to the WHO classification, the prevalence of overweight ( $BMI \geq p85 < p97$ ) and obesity ( $BMI \geq p97$ ) were age and gender specific calculated as described previously [31]. For adults the prevalence of normal weight:  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>; Overweight: ( $\geq 25$ - $< 30$  kg/m<sup>2</sup>); Obesity: ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

### ***Metabolic syndrome definition***

Program's Adult Treatment Panel III [32] were used to define MetS in subjects aged between 18-65. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: (1) waist circumference  $> 102$  cm in men and  $> 88$  cm in women; (2) serum triglyceride  $\geq 150$  mg/dL; (3) HDL-cholesterol  $< 40$  mg/dL in men and  $< 50$  mg/dL in women; (4) blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg; and (5) fasting plasma glucose level  $\geq 100$  mg/dL.

The MetS definition used in adolescents (12-17 years) was that for adolescents proposed by de Ferranti et al. [33], their criteria were based closely on The Adult Treatment Panel III (ATP III) [34]. Participants were defined as having MetS if they met or exceeded the criteria for three or more of the following five variables: triglyceridemia (TG)  $\geq 1.1$  mmol/L; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c)  $< 1.3$  mmol/L (boys aged 15-17 years  $< 1.17$  mmol/L); fasting blood glycaemia  $\geq 6.1$  mmol/L; waist circumference (cm)  $> 75$ th percentile for age and sex [35]; systolic or diastolic blood pressure (mm Hg)  $> 90$ th percentile for age, sex and height [36].

### ***Biochemical measurements***

Venous blood samples were obtained from the antecubital vein in suitable vacutainers at 08:00 h of the interview day after 12-h overnight fasting conditions. Serum glycaemia, triglycerides (TG) and HDL-cholesterol were determined by spectrophotometry using the Hitachi Cobas C 711 (Roche). Circulating levels of adiponectin (AD), leptin, tumor necrosis

factor alpha (TNF- $\alpha$ ), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) were determined by fluorokine MultiAnalyte Profiling Human Obesity Base kit based on Luminex®-technology (R&D systems®, USA and Canada). High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured by nephelometry (Dade Behring BNII, Marburg, Germany).

### **Statistics**

Analyses were performed with SPSS version 19.0. All tests were stratified by sex and age. Significant differences in prevalence were calculated by means of  $\chi^2$ . Differences between group means were tested using ANOVA.

### **Ethics**

All participants were informed of the purpose and methods of this study and provided written informed consent before enrolment. The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Balearic Islands Ethics Committee.

## **Results**

Table 1 shows the general characteristics of male and female subjects according to age group. There were significant differences in weight, height, BMI, TSF, WC, HC, WHR, total body fat, MetS and adherence to MD both male and female. We observed that younger age, lower percentage of MetS and higher adherence to the MD.

Table 2 shows levels of inflammatory markers in male on relation with adherence to MD. Adiponectin levels are directly associated with adherence to the MD, and leptin, TNF- $\alpha$ , PAI-1 and hs-CRP levels were inversely associated, for the adult group.

Table 3 shows levels of inflammatory markers in female on relation with adherence to MD. Leptin (12-17 years) and hs-CRP (12-17 and 18-45 years) were inversely associated with adherence to the MD.

## **Discussion**

Up to now, the beneficial effect of the MDP against CVD has been attributed to its effects controlling classical atherosclerosis risk factors. Recently, some authors have suggested that an anti-inflammatory effect in the vascular wall may be another important mechanism to explain the link between the MDP and low cardiovascular mortality [37]. In addition,

several studies also suggest that a pro-inflammatory state is one component of the metabolic syndrome [38-41]. The important role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis has led to the belief that dietary preventive measures act in part by modifying related inflammatory pathways [42]. Indeed, atherosclerosis has long been considered the result of lipid accumulation in the artery wall, but there is currently compelling evidence that inflammation plays a key role at all stages of the disease [43]. Early phases of atherosclerosis involve the recruitment of inflammatory cells from the circulation, their adhesion to endothelium and finally migration to subendothelial space, a complex process mediated by inflammatory stimuli, which involves cytokine production and up-regulation of adhesion molecules on endothelial cells and leucocytes [44]. There are studies in Mediterranean populations [45,46] suggest that the MDP has anti-inflammatory effects, as was also ascertained in the US population [47]. Also, there are other research that suggests that a long-term consumption of a Mediterranean-style diet may be one effective dietary strategy for protecting against MetS, a risk factor for T2DM and CVD [48]. Our findings indicate that with increasing age in both sexes, increases weight, BMI, TSF, WC, HC, WHR, total body fat and prevalence of MetS, but lower the adherence to MD. Female, had higher adherence at younger ages and lower at older ages than male. In fact, in the adult population, the older group had a slightly higher adherence, showing lower adherence in the middle age group. It is not surprising that older age group subjects had more health conscious dietary habits than the middle age group (that is, higher consumption of fruit and vegetables, lower consumption of meats), as the former are more prone to several health conditions known to be associated to diet. In addition, it is probable that had changed their diet in a healthier way as a result of medical advice or prescription [29]. In epidemiological studies, individuals with greater adherence to the Mediterranean diet were those with lower incidence of MetS [49,50]. In our findings MetS was higher in the older group, despite than had slightly higher adherence than the middle age group. An important aspect to think about is to what extent the benefit, rather than a type of diet, is associated with a different lifestyle. We can get him or identify foods responsible for profit, but hardly get synthesize the essence of a lifestyle. Concluding that the Mediterranean diet is associated with a clear benefit over health, but no forget that part of the benefit may have to do with a lifestyle difficult to follow. Despite being the youngest group, who had higher adherence, previous studies from our group [51] found that half of Balearic Islands' adolescents, both boys and girls, were above the median adherence to MD, suggest that the prevalence of metabolic disorders could soon increase among them, but it cannot discuss the MD loss among adolescents in the Balearic Islands, because there are no previous data. Regarding markers

of inflammation, in males, adiponectin levels are directly associated with adherence to the MD, and leptin, TNF- $\alpha$ , PAI-1 and hs-CRP levels were inversely associated, for the adult group. In female, leptin (12-17 years) and hs-CRP (12-17 and 18-45 years) were inversely associated with adherence to the MD. Noted that adiponectin levels in female, was higher with greater adherence to young age (12-17), and lower in adults (18-65), compared with male. Leptin levels were higher in female in all ages and adiponectin levels, although in female, were not statistically significant, their levels were directly associated with adherence to the MD. In randomized controlled studies, the Mediterranean diet has been shown to decrease markers of inflammation and improve endothelial dysfunction in patients with MetS [52,53]. There are studies that shows that weight reduction and exercise interventions are associated with decreases in markers of systemic inflammation, including IL-6 and CRP [54]. Furthermore, lifestyle interventions decreased risk of developing type 2 diabetes mellitus in a high-risk, prediabetic population [55]. The results of this study complement existing information on markers of inflammation and suggest that further assessment in a larger subsample of patients with MetS.

## **Conclusions**

A higher reduction in the concentrations of pro-inflammatory markers and increase in adiponectin levels, was observed in adult men, who showed a higher degree of adherence to the DM. Young female show a higher reduction of leptin and hs-CRP levels. Evidence that overeating and adiposity contribute to systemic inflammation and development of the metabolic syndrome raises the possibility that lifestyle interventions may provide effective means of reducing risk. Future longitudinal studies can explore whether the decrease in risk associated with lifestyle changes is mediated by decreases in systemic inflammation.

## **Conflict of interest**

The authors state that there are not conflicts of interest.

## **Acknowledgements**

Funding sources: Spanish Ministry of Health and Consumption Affairs (Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Projects 05/1276, 08/1259, and 11/01791, and Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Spanish Ministry of Education and Science (FPU Programme, PhD fellowship to Maria del Mar Bibiloni). Grant of support to

competitive research groups in the innovation system of the Balearic Islands (Resolution of the Balearic Islands Ministry of Innovation, Interior and Justice no. 13359, BOIB 18-06-2011) funded by the Autonomous Community of the Balearics (Directorate General for Research, Technological Development and Innovation) and co-financed with FEDER funds of the European Union. The Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress, University of Balearic Islands belongs to the Centre Català de la Nutrició (IEC), Exernet network, and CIBERobn (ref. CB12/03/30038).

## References

- [1] Trichopoulou A, Costacou T, Barnia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599–608.
- [2] Serra-Majem L, Bach A, Roman B. Recognition of the Mediterranean diet: going step further. *Public Health Nutr* 2006;9:101–2.
- [3] Tur JA. Nutritional survey of the Balearic Islands (ENIB, 1999–2000). *Rev Cién (IEB)* 2002; 27–30,1-620.
- [4] Keys A, Aravanis C, Blackburn, H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS et al. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. 1980. Harvard University Press, Cambridge, MA and London. 1-381.
- [5] Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27–47.
- [6] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: metaanalysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
- [7] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457–60.
- [8] Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand* 1980;207:153–60.
- [9] Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:869–73.
- [10] Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091–94.
- [11] La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr* 2006;9:1077–82.
- [12] Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer* 2009;61:756–66.
- [13] Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:257-66.



- [14] Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr* 2007;137:992-8.
- [15] Newby PK, Muller D, Tucker KL. Associations of empirically derived eating patterns with plasma lipid biomarkers: a comparison of factor and cluster analysis methods. *Am J Clin Nutr* 2004;80:759-67.
- [16] Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-9.
- [17] Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12) 1785-8.
- [18] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- [19] Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109:IV6-19.
- [20] Alikashifoğlu A, Gönc N, Özön ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(5):233-9.
- [21] Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55:1537-45.
- [22] Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de Victoria E, Juan J, Borregón A. *Tablas de Composición de Alimentos Españoles* 4th ed. INTA-Universidad de Granada;2004.
- [23] Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, Cuadrado C. *Tablas de Composición de Alimentos (Food Composition Tables)*, 7th ed. Madrid: Pirámide;2003.
- [24] Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, Feinberg M. *Répertoire Général des Aliments: Table de Composition (Foods General Repertory: Composition Tables)*, 2nd ed. Paris: Tec & Doc Lavoisier;1995.
- [25] Ripoll L. *La Cocina de las Islas Baleares (The Balearic Islands Cookery)*, 5th ed. L Palma de Mallorca, Spain: Ripoll Ed; 1992.

- [26] Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002;41:249-57.
- [27] Stampfer MK, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-73.
- [28] Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464-68.
- [29] Tur JA, Romaguera D, Pons A. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands. *Brit J Nutr* 2004;92:341-6.
- [30] Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Profile of overweight and obese people in a Mediterranean Region. *Obes Res* 2005;13:527-36.
- [31] De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
- [32] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- [33] De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
- [34] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- [35] Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A. Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Madrid: IM&C, SA;2002.p.9-69.

- [36] National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
- [37] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA* 2004;292:1440–6.
- [38] Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-21.
- [39] Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1055-8.
- [40] Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:443-9.
- [41] Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
- [42] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:677–85.
- [43] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–95.
- [44] Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191–203.
- [45] Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152–8.
- [46] Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory

- markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:651-9.
- [47] Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005;82:163-73.
- [48] Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1608-14.
- [49] Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:563-70.
- [50] Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martínez-González MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007;30:2957-9.
- [51] Bibiloni MM, Martínez E, Llull R, Maffiotte E, Riesco M, Llompart I et al. Metabolic syndrome in adolescents in the Balearic Islands, a Mediterranean region. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(6):446-54.
- [52] Espósito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292: 1440-6.
- [53] Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
- [54] Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
- [55] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

**Table 1.** General characteristics of male and female subjects studied.

Male (n=216)	Age (years)			P value
	12-17(143)	18-45(52)	45-65(21)	
Weight (kg), mean ± SD	62.6±12.0	82.2±15.7	82.4±16.8	0.001
Height (cm), mean ± SD	170.5±9.2	174.9±6.8	172.3±8.4	0.008
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	21.4±3.0	26.9±5.1	27.5±3.9	0.001
TSF (mm) ± SD	10.1±4.0	16.3±7.4	15.9±6.6	0.001
WC (cm) ± SD	72.2±7.4	89.6±14.3	96.8±12.3	0.001
HC (cm) ± SD	91.4±8.6	103.6±8.6	103.7±10.3	0.001
WHR ± SD	0.79±0.05	0.86±0.09	0.94±0.04	0.001
Total body fat (%)	19.9±6.7	20.6±7.7	25.6±5.7	0.001
MetS (%)	10.5	15.7	25.0	0.042
Adherence to MD ± SD	50.8±8.7	45.1±7.1	47.0±6.6	0.001
Female (n=378)	12-17(219)	18-45(116)	45-65(43)	P value
Weight (kg), mean ± SD	57.3±9.6	64.3±13.8	68.3±12.0	0.001
Height (cm), mean ± SD	161.6±6.2	162.8±12.1	158.6±5.8	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	21.9±3.3	26.7±5.1	27.1±4.3	0.001
TSF (mm) ± SD	14.2±4.4	23.7±7.6	25.8±6.9	0.001
WC (cm) ± SD	67.3±7.3	76.9±11.4	84.9±12.0	0.001
HC (cm) ± SD	94.7±8.0	102.5±9.9	104.0±9.3	0.001
WHR ± SD	0.71±0.06	0.75±0.07	0.81±0.06	0.001
Total body fat (%)	25.6±5.0	28.9±6.4	36.8±4.5	0.001
MetS (%)	2.7	6.9	23.1	0.001
Adherence to MD ± SD	52.4±8.8	43.7±6.4	45.9±7.6	0.001

Abbreviations: BMI, body mass index; TSF, triceps skinfold; WC, waist circumference; HC, hip circumference; WHR, waist-to-hip ratio; MetS: metabolic syndrome; MD: Mediterranean diet.

**Table 2.** Levels of inflammatory markers in male on relation with adherence to MD.

	Adiponectin (ug/mL)	Leptin (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
Adherence to MD (%)					
Above median value ( $\geq 50\%$ )					
12-17	13.8 $\pm$ 5.8	10.4 $\pm$ 11.6	5.4 $\pm$ 5.7	577.4 $\pm$ 272.7	0.16 $\pm$ 0.36
18-45	12.1 $\pm$ 14.7*	9.41 $\pm$ 14.3*	9.1 $\pm$ 4.0	193.5 $\pm$ 56.8	0.19 $\pm$ 0.25
46-65	15.6 $\pm$ 17.4*	9.0 $\pm$ 9.6*	7.9 $\pm$ 2.4*	201.9 $\pm$ 28.7*	0.17 $\pm$ 0.18*
Under median value ( $< 50\%$ )					
12-17	14.4 $\pm$ 5.8	7.6 $\pm$ 9.1	6.0 $\pm$ 6.1	563.7 $\pm$ 309.7	0.19 $\pm$ 0.58
18-45	9.5 $\pm$ 2.4	15.0 $\pm$ 19.5	8.1 $\pm$ 3.4	212.6 $\pm$ 57.8	0.15 $\pm$ 0.18
46-65	10.6 $\pm$ 1.2	20.4 $\pm$ 14.0	11.3 $\pm$ 3.0	231.9 $\pm$ 37.8	0.41 $\pm$ 0.62

Abbreviations: MD, Mediterranean diet; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; hs CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Statistically significant differences between male by ANOVA: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

**Table 3.** Levels of inflammatory markers in female on relation with adherence to MD.

	Adiponectin (ug/mL)	Leptin (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	PAI-1 (ng/mL)	hs-CRP (mg/mL)
Adherence to MD (%)					
Above median value ( $\geq 50\%$ )					
12-17	16.4 $\pm$ 6.5	24.7 $\pm$ 13.6**	5.4 $\pm$ 4.5	476.5 $\pm$ 263.6	0.07 $\pm$ 0.10*
18-45	11.3 $\pm$ 1.5	44.3 $\pm$ 35.4	7.3 $\pm$ 3.1	204.3 $\pm$ 42.4	0.18 $\pm$ 0.33*
46-65	11.2 $\pm$ 1.4	53.3 $\pm$ 50.0	10.4 $\pm$ 4.7	226.1 $\pm$ 44.7	0.23 $\pm$ 0.21
Under median value ( $< 50\%$ )					
12-17	15.0 $\pm$ 6.0	31.3 $\pm$ 21.6	5.3 $\pm$ 5.6	538.5 $\pm$ 286.7	0.13 $\pm$ 0.30
18-45	11.1 $\pm$ 1.1	43.0 $\pm$ 33.0	7.7 $\pm$ 2.7	204.8 $\pm$ 42.8	0.28 $\pm$ 0.62
46-65	10.9 $\pm$ 1.8	56.4 $\pm$ 61.9	9.5 $\pm$ 4.1	191.4 $\pm$ 67.9	0.24 $\pm$ 0.22

Abbreviations: MD, Mediterranean diet; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1; hs CRP, high-sensitivity C-reactive protein. Statistically significant differences between female by ANOVA: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .



**COMUNICACIONES A CONGRESOS**

---





**II World Congress of Public Health Nutrition. 23-25 September. Oporto 2010.**

Diabetes and cardiovascular diseases risk factors among the Balearic Islands adult population.

M. González, MM Bibiloni, M Ferrer, A Mestre, M Riesco, I. Llompart



## DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS AMONG THE BALEARIC ISLANDS ADULT POPULATION

[1] González M; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [2] Bibiloni MM; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [3] Ferrer M; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [4] Mestre A; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [5] Riesco M; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [6] Llompart I; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Objective:** To assess the relationship between body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR), and analytical data (glucose, cholesterol, LDL-cholesterol (LDL-c), HDL-cholesterol (HDL-c), triglycerides (TG)) and hypertension. **Design:** A cross-sectional nutrition survey carried out on random samples of the Balearic Islands adult population (OBEX Survey 2009-2010). **Setting:** The Balearic Islands, North-eastern Spain. **Subjects:** Analysis is based on a total of 125 individuals (48 men, 77 women), aged 16-65 years.

**Method:** Anthropometric measurements and a general questionnaire incorporating questions related to socio-demographic, lifestyle variables, including physical activity and body image, were used. Prevalence of overweight (OW) and obesity (OB) were calculated according to the WHO classification (OW: BMI  $\geq 25$ - $<30$  kg/m<sup>2</sup>; OB: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Analytical measurements were performed by molecular absorption spectroscopy (glycaemia, cholesterolemia, HDL-cholesterol, triglycerides) using the Hitachi Modular (Roche) and LDL-cholesterol was calculated by Friedewald's formula. **Results:** The prevalence of high fasting glycaemia (2.1% OW, 18.5% OB), LDL-c (42.6% OW, 51.9% OB), TG (10.6% OW, 33.3% OB) and hypertension (41.7% OW, 55.6% OB) were higher among OW and OB adults than in normal-weight adults. There were no significant difference between total cholesterol and HDL-c levels of OW or OB. Adults that showed WHR values higher than cardiovascular risk cut-off, also showed high levels of fasting glycaemia (4.8%), LDL-c (20.8%), TG (9.6%), high total cholesterol (16.8%), and hypertension (9.6%).

**Conclusion:** Obesity is a major risk factor for the development of diabetes and predisposes individuals to hypertension and dyslipidemia. These pathologies contribute together to increase the risk of cardiovascular diseases.

(Programme of Promotion of Biomedical Research and Health Sciences, Project 08/1259, and Predimed Network-RTIC RD06/0045/1004).

**IX Congreso Internacional de Barcelona sobre la dieta mediterránea, un estilo de vida saludable para prevenir la obesidad. 27-28 Marzo. Barcelona 2012.**

Ten year trends in adherence to the Mediterranean diet among the Balearic islands' population.

M González M, MM Bibiloni, JL Coll, I Llopart, A Pons, JA Tur.



## TEN YEAR TRENDS IN ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET AMONG THE BALEARIC ISLANDS' POPULATION

[1] González M; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [2] Bibiloni MM; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [3] Coll JL; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [4] Llompart I; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [5] Pons A; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [6] Tur JA; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Aims:** To assess ten year trends in adherence to the Mediterranean dietary pattern (MDP) among the Balearic Islands' population.

**Methods:** Two population-based cross-sectional nutritional surveys (1999-2000 n=1200 and 2010-2011 n=1389, aged 16-65 years) were carried out in the Balearic Islands, Spain. Dietary habits were assessed by means of two 24 h recalls and a validated quantitative food-frequency questionnaire. Adherence to the MDP was defined according to a score constructed considering the consumption of nine MDP characteristic components: high MUFA:SFA ratio, moderate ethanol consumption, high legumes, cereals and roots, fruits, vegetables, and fish consumption, and low consumption of meat and milk. Socio-economic status, education level, lifestyle factors and health status were also assessed.

**Results:** Adherence to the MDP was 43.1% (SD  $\pm$ 5.8) in 2000 and 44.6% (SD  $\pm$  8.3) in 2011. Age was directly associated with a high adherence to the MDP, and this association was higher in males than in females. Younger generations and smokers showed the lower adherence to MDP, whereas people with higher educational and socio-economic level, and physically active showed the higher adherence. According to the place of birth, adherence to MDP has increased lower among the Balearic Islands' natives than among people born abroad.

**Conclusions:** The adherence to the MDP has been stabilized and slightly recovered among the Balearic Islands' population in the last decade.





**IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. 7-10 Noviembre.  
Cádiz 2012.**

Marcadores de inflamación y síndrome metabólico entre adolescentes.

M González M, MM Bibiloni A Pons, I Llopart, JA Tur.



## MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO ENTRE ADOLESCENTES

[1] González M; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [2] Bibiloni MM; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [3] Pons A; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [4] Llompart I; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain [5] Tur JA; Research Group on Community Nutrition and Oxidative Stress; University of Balearic Islands, E-07122 Palma de Mallorca, Spain.

**Objetivos:** Evaluar los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios entre adolescentes y la asociación entre esos niveles y el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el Síndrome Metabólico (SM), la actividad física y la presión arterial.

**Material y Métodos:** Estudio transversal de nutrición a una muestra aleatoria de la población adolescente de las Islas Baleares (n = 362, 143 varones y 219 mujeres de 12-17 años). Se determinaron peso y talla corporal, circunferencia de cintura y de cadera, presión arterial y niveles de actividad física, así como los niveles plasmáticos en ayunas de glucemia, trigliceridemia, HDL-colesterol, adiponectina, leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor de plasminógeno-1 (PAI-1), interleuquina 6 (IL-6) y proteína C reactiva ultrasensible (hs-PCR). Se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se definió Síndrome Metabólico (SM) según Adult Treatment Panel III (2002) y De Ferranti et al. (2004).

**Resultados:** Los niveles de adiponectina están inversamente asociados y los niveles de leptina están directamente asociados a SM e IMC. Además la leptina muestra una asociación indirecta con el nivel de actividad física y directa con la hipertensión. Las muchachas muestran mayores niveles de adiponectina y leptina que los chicos. Los niveles de PAI-1 están directamente asociados a SM.

**Conclusiones:** Leptina, adiponectina y PAI-1 son biomarcadores útiles para predecir el Síndrome Metabólico entre adolescentes.

(FIS (Proyectos 05/1276 y 08/1259), Red Predimed-RETIC RD06/0045/1004), Programa FPU)



## **V. RECAPITULACIÓN**

---



El síndrome metabólico (SM), debido principalmente a la agrupación simultánea de algunas anormalidades metabólicas (como diabetes, hiperlipemia, obesidad e hipertensión) que se producen en un mismo individuo, adquiere importancia clínica para predecir el riesgo futuro de mortalidad en enfermedad cardiovascular y predictivo de la aparición reciente de diabetes [312]. Al haberse propuesto recientemente que los marcadores de inflamación sistémica se incluyen en la definición del SM, la creciente evidencia sugiere que la inflamación juega un papel causal en el desarrollo de la obesidad [291] y podría mediar a través de vías inflamatorias, sobre una mayor vulnerabilidad a ECV y DM2. Además, la dieta mediterránea, conocida como patrón dietético saludable, está asociada con un mejor estado de salud, debido al efecto anti-inflamatorio en la pared vascular, que puede ser otro mecanismo importante para explicar la relación entre el patrón de dieta mediterránea y la mortalidad cardiovascular baja [270]. Por tanto, cada vez hay mayor demanda de estrategias terapéuticas y preventivas efectivas que se basen en los cambios de dieta, ejercicio y estilo de vida [292], para disminuir el peso, SM e inflamación asociado a la morbilidad.

### **1. Prevalencia del Síndrome Metabólico y sus componentes en los adultos de las Islas Baleares (2009-2010)**

Las definiciones más ampliamente utilizadas para el cálculo de la prevalencia de SM en estudios publicados y ensayos clínicos son, fundamentalmente, la NCEP-ATP III actualizada [39] y, en menor medida, la IDF. Los criterios actualizados de NCEP-ATP III facilitan la realización de estudios epidemiológicos sobre el SM al utilizar parámetros mucho más asequibles a la práctica clínica y, así, son los criterios más utilizados en los últimos años. Por ello, los criterios de definición de SM utilizados en este estudio, serán estos últimos, debiendo cumplirse tres de los cinco criterios de SM.

La prevalencia de SM en los adultos de las Islas Baleares (2009-2010), entre 16-65 años, de acuerdo a los criterios NCEP-ATP-III actualizados [39], es del 13%. Esta prevalencia es inferior a la descrita en América, Europa y la India (alrededor del 25% [313]) y en otros estudios realizados en España (17-30% [71]), aunque se mantiene dentro del rango, si lo comparamos con otros estudios en el 2007, donde se obtuvo en Europa, Asia, Australia y América del Norte y del Sur una prevalencia que oscila entre el 9.6% y el 55.7% [48]. La prevalencia en los hombres (16.4%) fue mayor que en las mujeres (11.4%), sin embargo no se encontraron diferencias de género, como sí ocurre en estudios de poblaciones españolas [314] y poblaciones no mediterráneas [315]. La presencia de diferencias entre



géneros es probable que refleje la constatación clínica de que los hombres experimentan enfermedades cardiovasculares y complicaciones relacionadas unos 10 años antes que las mujeres, cuyo riesgo aumentará tras la menopausia, pues durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis del efecto protector de los estrógenos, aunque los mecanismos exactos de esta teoría todavía están investigándose [316].

Es importante destacar que, a pesar de que la prevalencia media es del 13% y más baja que en la mayoría de estudios, es bastante más elevada en los adultos obesos (60.0%), que en adultos con sobrepeso (12.9%), siendo la prevalencia en adultos obesos incluso mayor que la descrita en otros estudios (51.7%) [317].

Entre los componentes de riesgo de SM, el más común en los adultos estudiados fue la hipertensión (44.9%) y el menos frecuente la hipertrigliceridemia (11.5%). El resto de componentes, bajo nivel de c-HDL, hiperglucemia y obesidad abdominal presentaron porcentajes similares (18.2%, 16.8% y 18.9%, respectivamente). La prevalencia de hipertensión, además de ser el componente más común, fue especialmente elevada en los hombres (61.6%) y más aún en los hombres obesos (93,3%). En general, la prevalencia de todos los componentes de riesgo de SM, hipertensión, bajo c-HDL, obesidad abdominal, hiperglucemia en ayunas e hipertrigliceridemia fue mayor para los adultos obesos (77.1%, 88.2%, 58.3%, 30.3% y 33.3%, respectivamente) que para los adultos con sobrepeso (58.3%, 17.1%, 17.9%, 13.7% y 11.5% respectivamente). Con lo cual, los adultos obesos están particularmente en riesgo de desarrollar SM, con importantes implicaciones para la salud, especialmente en la enfermedad coronaria y la diabetes [318].

La mayor prevalencia de SM en adultos obesos en comparación con los adultos con sobrepeso, destaca aún más la importancia de un pequeño grado de pérdida de peso para evitar el SM asociado a la morbilidad y demanda de estrategias terapéuticas y preventivas efectivas que se basen en los cambios de dieta, ejercicio y estilo de vida [292]. Además, también hay que comentar que no se observó asociación entre los factores socio-demográficos: nivel educativo, nivel socioeconómico, tabaquismo y el consumo de alcohol con la prevalencia del SM, pero sí hubo asociación entre el SM y la actividad física, lo cual pone de manifiesto que hábitos de ejercicio en nuestras vidas son saludables

El 60.9% de los adultos tuvieron al menos un componente de SM: 35.3% tuvieron un factor de riesgo, 12.6% tuvieron dos factores de riesgo, 6.3% tuvieron tres factores, 5.3% tuvieron cuatro y 1.4% tuvieron los cinco factores de riesgo para SM. En los adultos con SM, la obesidad central fue la más abundante (92.6%), seguida de la tensión arterial alta (88.9%), los bajos niveles de c-HDL (77.8%), la hipertrigliceridemia (44.4%) y la

hiperglucemia (40.7%). La prevalencia de los factores de SM en adultos de las Islas Baleares sigue el modelo de los países desarrollados cuando se estratifica por la presencia o ausencia de SM. Además los resultados comparativos sobre los valores medios de las variables antropométricas, que son mayores para el grupo con SM que para los sin SM, se explican por la asociación reconocida entre el exceso de peso y la grasa corporal y alteraciones metabólicas [319].

Con lo cual, todos estos resultados obtenidos ponen de relieve un problema de salud emergente en las Islas Baleares, como el número de adultos con sobrepeso y obesidad está aumentando en todo el mundo y la mayoría de ellos serán más propensos a desarrollar SM. Dado que el SM está asociado con un mayor riesgo de ECV y diabetes mellitus, el diagnóstico precoz del SM y las estrategias resultantes de intervención pueden ayudar a reducir la incidencia de estas enfermedades asociadas.

## **2. Dieta Mediterránea en los adultos de las Islas Baleares**

Se sabe que varios países delimitados por el mar Mediterráneo, se encuentran entre los países con mayor esperanza de vida al nacer en el mundo, siendo España, Francia, Italia, Grecia, Chipre e Israel, con una vida útil de 80 años [320]; siendo la dieta mediterránea propuesta como uno de los factores determinantes de longevidad en estas poblaciones [247,307]. La dieta de los adultos en las Islas Baleares se ha evaluado de acuerdo al típico patrón de dieta mediterránea [321]. La dieta mediterránea tradicional se caracteriza por un alto consumo de verduras, legumbres, frutas y frutos secos, y cereales (que en el pasado fueron en gran parte sin refinar), un alto consumo de aceite de oliva, pero una baja ingesta de lípidos saturados, una ingesta moderadamente alta de pescado, una ingesta de baja a moderada de los productos lácteos (principalmente en forma de queso o yogur), un bajo consumo de carne y aves de corral y un consumo regular pero moderado de etanol, principalmente vino y, en general durante las comidas [292,322]. La dieta mediterránea, se define de acuerdo a un puntaje que indica el grado de adherencia a la dieta mediterránea tradicional [292,307]. Esta puntuación de dieta mediterránea se convirtió en porcentaje relativo de adherencia utilizando el método descrito previamente [292].

### **2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea y Síndrome Metabólico**

Al evaluar la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el SM, se observa que hay una relación inversa entre ellos, mostrando que la dieta mediterránea tiene un efecto protector frente al SM y algunos de sus componentes, como demuestran otros estudios de

corte transversal [271,323] y ensayos clínicos [274]. Nuestros resultados indican que una mayor adherencia a la dieta mediterránea en los adultos de las Islas Baleares, está asociada con una menor prevalencia de hipertrigliceridemia y se observa una tendencia con los criterios de bajos niveles de glucosa y altos de c-HDL. Por lo tanto, la asociación inversa entre la adhesión a la dieta mediterránea y SM sugiere que una mayor adherencia a la dieta mediterránea puede obstaculizar el desarrollo de mecanismos negativos implicados en la génesis de estos trastornos metabólicos; puesto que también existe asociación entre el SM y la actividad física, la eficacia de las estrategias preventivas y terapéuticas para promover la dieta mediterránea y los hábitos de vida saludables son necesarios para toda la vida. Hay que tener en cuenta que, en nuestro estudio, la mitad de los adultos de las Islas Baleares, tanto hombres como mujeres, están por encima de la mediana de adhesión a la dieta mediterránea, lo cual sugiere que la prevalencia de los trastornos metabólicos pronto podría aumentar entre ellos.

## **2.2. Tendencia de la adherencia a la Dieta Mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares en la última década (2000-2011)**

El patrón de dieta mediterránea se considera un patrón sano y una alta adherencia se ha asociado con un efecto favorable sobre la mortalidad total, las enfermedades cardiovasculares y varios tipos de cáncer [324,325]. A pesar de la creciente evidencia y el conocimiento del público sobre los beneficios para la salud de la dieta mediterránea [326], se ha ido reduciendo la calidad de la dieta en muchas regiones mediterráneas, hacia un patrón de dieta más occidental [327,328].

La evidencia epidemiológica sugiere que los patrones de la dieta en los países del Mediterráneo están cambiando rápidamente, con un aumento del consumo de productos de origen animal y grasas saturadas y una disminución de la ingesta de alimentos básicos a base de verduras. Las razones para este desarrollo se pueden encontrar en los importantes cambios socioeconómicos por toda Europa en los últimos 40 años.

Todas las encuestas nutricionales recientes llevadas a cabo en España en los diferentes grupos de la población confirman una progresiva reducción de la dieta mediterránea tradicional, sobre todo en las generaciones más jóvenes [250,329,330]. Sin embargo, los datos disponibles sobre la transición nutricional en los países mediterráneos son escasos y heterogéneos a través de diferentes zonas geográficas [276,331-334]. Por lo tanto, en nuestro estudio, al llevarse a cabo dos encuestas nutricionales transversales, una entre 1999-2000, n=1200 y otra en 2010-2011, n=1389, en adultos con edades entre 16-65

años, se analizó como ha ido evolucionando la adherencia a la dieta mediterránea tradicional, en estos últimos 10 años.

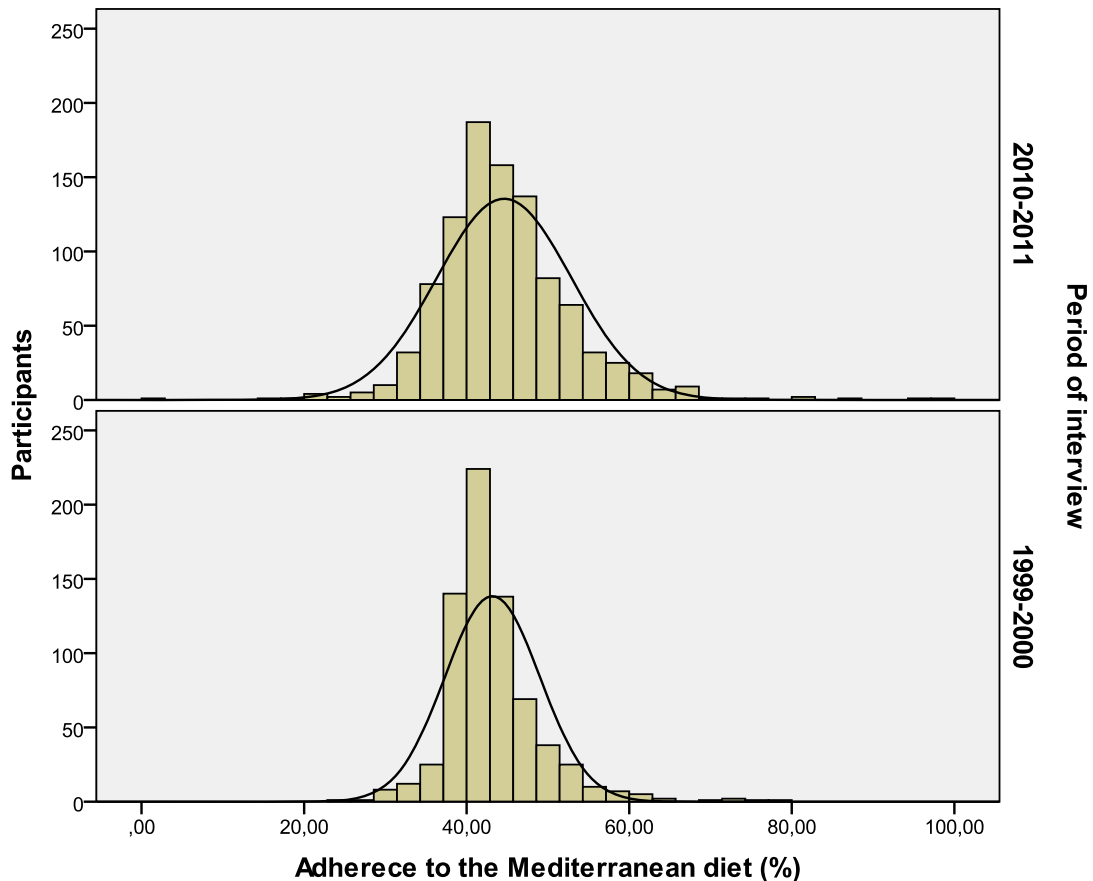
La edad se asocia directamente con una mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea, datos que coinciden con otros estudios [335] y también han sido replicados en otras regiones mediterráneas como Italia y Grecia [336,337]. Es probable que las personas más mayores, a pesar de tener mayor riesgo de SM, hayan cambiado su dieta en una forma más sana como resultado de consejo médico o prescripción [308], como se ha observado en estudios anteriores [338]. Al analizar la influencia de la edad por sexo, se observa que este incremento de adherencia con la edad es más pronunciado en los hombres que en las mujeres, en ambos períodos. Hubo también diferencias en estos diez años respecto a los grupos de edad 26-45 y 46-65 años, siendo mayor en el período 2010-2011, en cambio para edades más jóvenes, la adherencia se mantiene, confirmando que las generaciones más jóvenes siguen en alto riesgo nutricional.

Las personas con mayor nivel educativo y socioeconómico, mostraron una mayor adherencia en estos últimos 10 años, estando de acuerdo con estudios anteriores donde niveles socio-económicos y educacionales bajos, tienen riesgo más alto de baja ingesta de alimentos ricos en nutrientes antioxidantes [339]. Además, estudios realizados en España han demostrado que la reducción de los niveles socioeconómicos y educativos tuvo un menor consumo de frutas, verduras y vitaminas que un mayor consumo de legumbres y cereales [250,329,330]. Del mismo modo, Darmon y col. [340] mostraron que la educación y otros indicadores socioeconómicos están relacionados con la calidad de la dieta.

Los que practican actividad física tienen una mayor adherencia, así como los que no fuman, pero en ambos casos las adherencias no han mostrado cambios en estos últimos 10 años. A pesar del aumento de la adherencia a la dieta mediterránea, ésta ha sido menor entre los nativos de las islas Baleares que entre las personas nacidas en el extranjero.

En general, se puede concluir que el patrón de dieta mediterránea ha aumentado en los últimos 10 años en las Islas Baleares, siendo el porcentaje de adherencia, mayor para el periodo 2010-2011, 44.60% frente a 43,15% en el año 2000. En la Figura 2, se muestra la distribución del porcentaje de la adherencia al patrón de dieta mediterránea entre la población de las Islas Baleares de acuerdo con el periodo de entrevista. En el año 2000, se describía que la adherencia estaba siendo perdida sobre todo para los adultos más jóvenes. Actualmente, a pesar que es más baja que en otras regiones, se ha notado un incremento, aunque en los más jóvenes sigue manteniéndose los bajos porcentajes. Desde 1960 en Italia y región del Mediterráneo se ha ido informando de una transición

nutricional hacia un consumo bajo de cereales y un mayor consumo de carne y productos lácteos. Pero ya desde 1990 Pelucchi y col. [341] no encontraron cambios significativos en los últimos 15 años (1991-2006). Por lo tanto, un cambio importante de la dieta mediterránea tradicional es probable que haya ocurrido antes del período cubierto por nuestro estudio, y ahora parece que se ha estabilizado y se recupera ligeramente en la población de las islas Baleares en esta última década, coincidiendo también con otro estudio realizado en España [342].



**Figura 2.** Distribución del porcentaje de la adherencia al patrón de dieta mediterránea entre la población de las Islas Baleares de acuerdo con el periodo de entrevista.

### 3. Marcadores de inflamación en la población de las Islas Baleares

Los marcadores de inflamación nos orientan sobre el grado de respuesta inflamatoria y numerosos estudios se han centrado en el interés de demostrar la utilidad de su determinación, al indicar que los sujetos con SM están en un estado pro-inflamatorio [50,228-230]. Además, se sabe que el adipocito, y por tanto el tejido adiposo, es el

determinante de la obesidad por ser el almacén de la grasa y está considerado actualmente como hormonalmente activo para que tomen parte en el control del metabolismo y secreta un gran número de péptidos fisiológicamente activos que tienen propiedades comunes con citoquinas, y por lo tanto llamados adipocitoquinas [165].

Algunas de estas adipocitoquinas que hemos analizado en nuestro estudio son: leptina, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), interleuquina-6 (IL-6) y adiponectina. Además, también se analizó la PCR-ultrasensible (PCRus), por su relación con SM y obesidad [225,343] y su rol predictivo de incidencia cardiovascular [51,344].

### **3.1. Marcadores de inflamación y Síndrome Metabólico**

#### **3.1.1. En adolescentes de las Islas Baleares**

En la población adolescente de 12-17 años en las Islas Baleares, después de hacer un análisis de regresión logística multivariante asociando los marcadores de inflamación y las variables de sexo, edad, IMC, SM, actividad física y presión arterial, se observó que la leptina se asocia directamente con el sexo (las chicas muestran valores más elevados que los chicos), IMC, SM, inactividad física y presión arterial; la adiponectina se asoció directamente con el sexo (siendo mayor también en chicas) e inversamente con el IMC y SM; PAI-1 se asoció inversamente con el sexo (mayor en chicos) y la edad y directamente con SM. Así mismo, al analizar los marcadores, diferenciando por sexo frente al IMC, SM, hipertensión e inactividad física, se obtuvo en referencia a:

- IMC: las concentraciones de adiponectina decrecen y las de leptina en ambos sexos y PAI-1 en chicas, aumentan.
- SM: en ambos sexos, las concentraciones de leptina aumentan y las de PAI-1 sólo lo hacen en chicos. Como era previsible, las concentraciones de adiponectina decrecen, pero sólo en chicas.
- Hipertensión e inactividad: aumentaron las concentraciones de leptina.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos, podemos afirmar:

**Adiponectina:** Los resultados coinciden en su mayoría con otros estudios clínicos que han demostrado que la pérdida de peso induce un aumento en las concentraciones de adiponectina en sujetos obesos. Este estado indica la existencia de un mecanismo de

retroalimentación negativa entre la masa adiposa y la producción de la adiponectina en humanos [345]. El incremento de adiponectina se asocia con un menor riesgo de intolerancia a la glucosa, disminución del riesgo de infarto de miocardio y se ha propuesto como biomarcador de la aterosclerosis precoz [346,347]. Existen estudios que corroboran que los niveles de adiponectina deben ser considerados un factor de protección contra la obesidad y un marcador biológico del SM en niños y adolescentes [348,349]. Otros estudios sugieren que las concentraciones séricas de adiponectina pueden servir como un marcador para SM [193,194], que la adiponectina es el mejor indicador del SM y que la evaluación de sus niveles podría contribuir a la intervención temprana en los niños obesos con SM [165]. Así, nuestros resultados indican que las concentraciones de adiponectina se asocian inversamente con el SM y el IMC, pero directamente con el sexo (las chicas muestran niveles más altos que los varones). Además, en las chicas que presentan SM, la concentración de adiponectina es menor que en los chicos con SM [350].

**Leptina:** Está descrito que regula la masa adiposa y el peso corporal por la inhibición de la ingesta de alimentos y el gasto energético estimulante. Por ello aumenta en la obesidad, la DM2, hipertensión y SM. Numerosas publicaciones en adultos sugieren a la leptina como un biomarcador para la obesidad, la RI y SM [182,183]. Nuestros resultados indican que las concentraciones de leptina se asocian directamente con el SM, el IMC, la presión arterial y la inactividad también entre los adolescentes. Además, las concentraciones más elevadas obtenidas en chicas respecto a chicos, concuerdan con publicaciones que señalan que las chicas mostraban mayores concentraciones de leptina que los chicos, independientemente del grado de obesidad [351-353]. Así, las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la ingesta calórica y el IMC [177,178]. Para un mismo IMC, la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre [179] y esto se explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos [180].

**PAI-1:** Se ha asociado con el riesgo de trombosis y fibrosis, y se ha demostrado que tienen un efecto directo sobre el desarrollo de la RI y la DM2 [354]. Además Galli-Tsinopoulou y col. [355] mostraron que las concentraciones de PAI-1 contribuyen a la prevalencia de SM e indican el inicio de la disfunción endotelial. Nuestros resultados indican que los niveles de PAI-1 están directamente relacionados con SM entre los adolescentes.

La obesidad, la prevalencia de SM y los factores de riesgo asociados en niños y adolescentes se han incrementado dramáticamente en las últimas décadas [356-358]. Además, un estudio anterior de nuestro equipo llegó a la conclusión de que la mitad de los

adolescentes de las Islas Baleares tenía, al menos, uno de los componentes del SM y un número significativo de ellos, especialmente los obesos, tenían SM [42]. Estos datos muestran un problema de salud emergente en la región, detectando una prevalencia de SM en los adolescentes de 5.8%, superior en chicos (10.5%) que chicas (2.7%). El SM y sus componentes individuales se pueden detectar en la infancia y estos normalmente persisten durante toda la adolescencia y la edad adulta [359]. Por lo tanto, la identificación de SM en la infancia será esencial para frenar el desarrollo y la progresión de las ECV y metabólicas durante la edad adulta [359]. Hay que destacar que el aumento alarmante de la obesidad en todo el mundo es motivo de preocupación, debido a la asociación de la obesidad con SM y que, además, al estar asociado a un estado pro-inflamatorio caracterizado por concentraciones plasmáticas elevadas de varios marcadores de inflamación, la determinación de niveles de leptina, adiponectina y PAI-1 en nuestro estudio, se podrían utilizar como biomarcadores para predecir SM entre los adolescentes. La evaluación de sus niveles podría contribuir a la intervención temprana en los niños obesos con SM.

### **3.1.2. En adultos de las Islas Baleares**

El SM está asociado a una respuesta inflamatoria crónica que se caracteriza por la producción anormal de citoquinas y la activación de las vías de señalización inflamatorias [227]. Paralelamente al constante aumento de obesidad, la prevalencia global de SM está aumentando [360,361] y por lo tanto, este trastorno poligénico, es uno de los mayores problemas de salud en el mundo urbanizado, ya que varios estudios han demostrado que las personas con SM tienen mayor probabilidad de morir en edades más tempranas y tienen un mayor riesgo para desarrollo de diabetes mellitus y ECV [362]. Tras realizar un análisis multivariante de regresión logística asociando los marcadores de inflamación y las variables de sexo, edad, IMC, SM, actividad física y presión arterial, en la población adulta de 18-65 años en las Islas Baleares se obtuvo: La leptina se asocia directamente con el sexo (las mujeres muestran valores más elevados que los hombres), el IMC, SM, la inactividad física y la presión arterial; La adiponectina se asoció inversamente con el IMC y SM; PAI-1 se asoció directamente con el SM y PCRus lo hizo con el IMC, SM y la inactividad física.

Al analizar los marcadores, diferenciando por sexo frente al IMC, SM, hipertensión e inactividad física, se obtuvo en referencia a:



- IMC: disminuyen los niveles de adiponectina y los niveles de leptina y PCRus aumentan en ambos sexos.
- SM: los niveles de adiponectina disminuyen en ambos sexos y leptina (ambos sexos), PAI-1 (mujeres) y PCRus (hombres) aumentan.
- Hipertensión e inactividad: los niveles de leptina aumentan en mujeres y niveles de PCRus aumentan en hombres.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos, podemos afirmar:

**Adiponectina:** Es una adipocitoquina anti-inflamatoria y antiaterogénica, y nuestros resultados muestran concentraciones inferiores en pacientes con SM y con un mayor IMC. Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados en diversas poblaciones [241,363,364] y sugieren que una reducción del nivel de protección contra la inflamación, está asociada con el desarrollo de SM.

**Leptina:** Juega un papel importante en la regulación de la energía y la homeostasis, el control del apetito, las funciones neuroendocrinas, y el metabolismo en estado de exceso de energía/deficiencia [365]. Existen estudios que asocian leptina con SM [365-367] y bibliografía que correlaciona positivamente las concentraciones de leptina con la cantidad de grasa corporal [368,369]. En nuestros resultados se observa que las concentraciones de leptina son significativamente mayores en los pacientes con SM, los que presentan mayor IMC (ambos sexos), y en mujeres hipertensas e inactivas. Las concentraciones de leptina son superiores en las mujeres que en los hombres y si comparamos población adulta y adolescente los resultados son superiores en la población adulta, hecho que puede explicarse porque en la pubertad, los altos niveles de testosterona en los hombres tienen un efecto negativo sobre las concentraciones de leptina [370], lo que provoca una mayor diferencia entre las concentraciones obtenidas.

**PAI-1:** Está estrechamente asociado con el SM [371,372] y con el riesgo de trombosis y fibrosis. Además, se ha demostrado que tienen un efecto directo sobre el desarrollo de RI y DM2 [371]. Nuestros resultados demuestran que los niveles de PAI-1 están directamente asociados con SM en mujeres adultas.

**PCRus:** En varios estudios prospectivos se ha demostrado que PCRus puede ser un predictor de ECV incidente [51,344] y, además, se correlacionan con varios componentes del SM y particularmente con la obesidad [225,343]. En nuestro estudio, está directamente asociado con IMC, SM, inactividad física. Diferenciando por sexos, se obtiene que los

hombres adultos presentan un aumento significativo cuando se asocia con SM, inactividad física e hipertensión.

Así, este estudio sugiere que los marcadores de inflamación, como la adiponectina, leptina, PAI-1 y PCRus pueden utilizarse como biomarcadores para predecir el SM entre los adultos y que la inflamación, al ser un mecanismo importante clave en el desarrollo de SM, tiene relevancia el conocimiento de estos mecanismos en el contexto de las estrategias preventivas y terapéuticas.

### **3.2. Marcadores de inflamación y criterios de Síndrome Metabólico en adultos y adolescentes de las Islas Baleares**

Al estudiar adultos y adolescentes, diferenciándolos en tres grupos de edad, 12-17 años, 18-45, y 46-65 años, se obtiene que, a mayor edad, las variables antropométricas (peso, IMC, pliegue del tríceps, perímetro de la cintura y la cadera, cociente cintura/cadera, porcentaje de masa grasa) aumentan; los valores de presión sanguínea, niveles séricos de glucosa en ayunas y triglicéridos también aumentan, excepto los niveles de c-HDL que decrecen; la prevalencia de los componentes de SM (hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia, bajos niveles de c-HDL, obesidad abdominal e hipertensión) también fueron más altas excepto para niveles bajos de c-HDL en el género masculino y TG altos en género femenino.

Diferenciando por edad y sexo, la prevalencia del SM en el género masculino fue del 10.5% (12-17 años), 15.7% (18-45 años) y 25% (46-65 años) y en el género femenino fue de 2.7%, 6.9% y 23.1% respectivamente, viendo un claro aumento de SM a mayor edad, tanto en varones como en mujeres, donde los varones muestran mayor prevalencia de SM y, a edades más avanzadas, la diferencia frente a las mujeres se hace menor. Además, respecto a la hipertensión las féminas muestran porcentajes más bajos 24.2% (12-17 años), 28.2% (18-45 años) y 58.5% (46-65 años) que los varones 31.5%, 57.5 y 71.4%, respectivamente.

Teniendo en cuenta que el número de componentes de SM puede ser más útil en la predicción de ECV que SM por sí mismo [97], ya que el riesgo cardiovascular aumenta al hacerlo el número de componentes [2,51] y la creciente evidencia sugiere que la inflamación juega un papel causal en el desarrollo de la obesidad [291] y que podría mediar a través de vías inflamatorias sobre una mayor vulnerabilidad a ECV y DM2, se examinó si la inflamación es una vía potencial común, que une a los componentes metabólicos establecidos para el SM.

Así, en nuestro estudio, se obtuvo que para la población en general, diferenciando entre tres grupos de edad, los niveles de leptina [20.2 ng/mL (12-17 años), 33.5 ng/mL (18-45 años) y 41.3 ng/mL (46-65 años)], TNF- $\alpha$  [5.4 pg/mL (12-17 años), 7.8 pg/mL (18-45 años) y 9.8 pg/mL (46-65 años)] y PCRus [0.13 mg/mL (12-17 años), 0.21 mg/mL (18-45 años) y 0.25 mg/mL (46-65 años)] están directamente asociados con la edad y los niveles de adiponectina [15.2 pg/mL (12-17 años), 11.8 pg/mL (18-45 años) y 11.1 pg/mL (46-65 años)] lo están inversamente.

Los resultados para cada uno de los marcadores, diferenciando por edad y sexo fueron:

**Adiponectina:** En general, sus niveles se asociaron inversamente con SM, con sus componentes y con el resto de marcadores estudiados. Los varones de edad comprendida entre 46-65 años y con presencia de hiperglucemia, concentraciones elevadas de TG, bajas de c-HDL y/o presencia de SM, mostraron concentraciones de adiponectina inferiores que los sujetos normales. Los que presentaban obesidad abdominal mostraron concentraciones más bajas para todas las edades, sin embargo para los hipertensos, la concentración era inferior en el grupo con edad entre 18-45 años. Para el grupo de edad entre 18-45 las concentraciones de adiponectina fueron inferiores para los sujetos con concentraciones bajas de c-HDL y con SM. En las féminas, fueron las más jóvenes con hiperglucemia, altos niveles de TG, obesidad abdominal y presencia de SM, las que mostraron concentraciones inferiores a las de los sujetos normales. Para el colectivo femenino con bajas concentraciones de c-HDL, la adiponectina era inferior en los grupos de edad entre 12-17 y 46-65 años. Numerosas publicaciones han relacionado la adiponectina con la obesidad, la distribución en el tejido adiposo, la dislipidemia y la hipertensión, factores que a su vez forman parte de los componentes del SM [364]. Winer y col. [349] sugirieron que la adiponectina puede ser un biomarcador de SM en la obesidad infantil, en tanto que Ogawa y col. [193] demostraron que hipoadiponectinemia se asocia con la acumulación de grasa visceral y SM en los niños obesos. Nuestros resultados demuestran que para chicos y chicas de 12-17 años, la adiponectina disminuye significativamente al presentar obesidad abdominal, lo que coincide con la literatura revisada. Otros estudios sugieren que la adiponectina es el mejor indicador del SM [165] y que la evaluación de sus niveles podría contribuir a la intervención temprana en los niños obesos con SM.

**Leptina:** Sus niveles se asocian directamente con SM, con los componentes de riesgo de SM y con otros marcadores. Los varones con elevadas concentraciones de glucosa, TG, obesidad abdominal y/o SM mostraron valores más altos de leptina que los sujetos sanos.

Para el grupo con niveles bajos de c-HDL los valores de leptina aumentan para edades de 46-65 años y, si existe hipertensión aumenta para edades de 12-17 y 46-65 años. En mujeres, la concentración de leptina fue mayor con presencia de obesidad abdominal, hipertensión y SM en todas las edades. Con hiperglucemia y bajos niveles de c-HDL lo fue para edades de 18-45 y 45-65 años, y con niveles altos de TG para edades de 12-17 y 46-65 años. Estudios previos aseguran que las concentraciones de leptina se correlacionan significativa y positivamente con la cantidad de grasa corporal [368,369]. Además, los individuos más obesos tienen altas concentraciones de leptina circulante causadas por resistencia a la leptina [373]. En nuestro estudio, tanto para féminas como para varones los valores de leptina fueron significativamente mayores en presencia de obesidad abdominal, y SM.

**PAI-1:** Las concentraciones de PAI-1 para los varones fueron más elevadas en presencia de hiperglucemia respecto a los sujetos sanos, para edades comprendidas entre 18-45 años. En presencia de SM, las concentraciones superiores fueron para los varones más jóvenes. En cuanto a las féminas, las concentraciones fueron más elevadas en presencia de niveles altos de TG y bajos de c-HDL para edades de 46-65 años. En presencia de hiperglucemia y obesidad abdominal, lo fueron para edades de 18-45 años. Finalmente, las féminas de edades entre 18-45 y 45-65 años y en presencia de SM también tuvieron concentraciones de PAI-1 superiores.

**PCRus:** Las concentraciones elevadas de PCRus se asocian directamente con SM y con los componentes de riesgo de SM. Para los varones con edades entre 18-45 y 46-65 y con hiperglucemia, hipertensión y SM, las concentraciones fueron superiores a las de los varones sanos. En presencia de altos niveles de TG, muestran valores más altos de PCRus para edades entre 46-65 y en presencia de bajos niveles de c-HDL y obesidad abdominal lo muestran para todas las edades. En cuanto a las féminas, las concentraciones de PCRus fueron más elevadas en presencia de niveles altos de TG y bajos de c-HDL en el grupo de edad comprendida entre 46-65. Con presencia de obesidad abdominal las concentraciones fueron superiores para todas las edades y con SM para edades entre 18-45 y 46-65 años.

En la población adulta y adolescente se observaron diferencias significativas para la mayoría de los componentes del SM, con respecto a la adiponectina, leptina y PCRus. Para niveles de PAI-1, se observaron principalmente, para mujeres adultas. Los resultados concuerdan con la evidencia de que la reducción de peso y la realización de ejercicio se asocian con disminución en los marcadores de inflamación sistémica [374]. Así, la relativa facilidad de la medición de marcadores inflamatorios y su asociación (adiponectina,

leptina, PCRus y PAI-1) con los componentes del SM proporciona apoyo a la hipótesis de que la inflamación sistémica forma parte de la definición clínica de SM y puede ser probada su capacidad para mejorar la evaluación del pronóstico de riesgo de DM2 y ECV.

### **3.3. Marcadores de inflamación y adherencia a la Dieta Mediterránea en adultos y adolescentes de las Islas Baleares**

Al estudiar la adherencia en los distintos grupos de edad y sexo, se obtuvo que la media de la adherencia a la dieta mediterránea en los varones jóvenes de 12-17 años fue de 50.8% (DE 8.7) y de 45.7% (DE 7.0) en los adultos de 18-65 años. En las féminas más jóvenes fue del 52.4% (DE 8.8) y en las adultas de 44.1% (DE 7.1). Se observa que, a mayor edad, se obtiene mayor prevalencia de SM, pero disminuye la adherencia a la dieta mediterránea. Además, las féminas presentan mayor adherencia a edades más jóvenes, respecto a los varones, disminuyendo a mayor edad. Se ha demostrado que la adherencia a la dieta mediterránea está inversamente asociada con el SM [375].

En el caso de los adultos entre 18-65, se han diferenciado dos grupos entre 18-45 y 46-65 años, donde los de mayor edad mostraban mayor SM, pero la adherencia también era algo mayor respecto a los adultos más jóvenes. No es sorprendente que los sujetos adultos de mayor edad sean más conscientes de los hábitos dietéticos más saludables (es decir, un mayor consumo de frutas y verduras, reducir el consumo de carnes), ya que son más propensos a varias condiciones de salud que se conoce que están asociadas a la dieta. Hay estudios epidemiológicos donde los individuos con una mayor adherencia a la dieta mediterránea fueron quienes presentaron menor incidencia de SM [274,376]. En nuestros resultados, el SM fue mayor en el grupo de mayor edad, a pesar de tener una adherencia ligeramente más alta que el grupo de adultos más jóvenes.

Un aspecto importante a considerar es en qué medida el beneficio, más que un tipo de dieta, se asocia a un estilo de vida diferente. Podemos obtener o identificar los alimentos responsables de este beneficio, pero se hace más complicado al tener que unirlo a un correcto estilo de vida. Con lo cual, la dieta mediterránea se asocia con un claro beneficio sobre la salud, pero no hay que olvidar que parte del beneficio tiene que ver con un estilo de vida, a veces difícil de mantener (práctica regular de actividad física diaria, costumbres saludables como la siesta y en un clima benigno, etc.). Los más jóvenes (grupo de 12-17 años) mostraron mayor adherencia y menos SM, en comparación con los adultos. A pesar de ser el grupo más joven quien tenía mayor adherencia, los estudios previos de nuestro grupo [42] encontró que la mitad de los adolescentes en las Islas Baleares, tanto chicos

como chicas, estaban por encima de la mediana de la adhesión a la dieta mediterránea y sugieren que la prevalencia de los trastornos metabólicos podría incrementarse pronto entre ellos, pero no se puede hablar de pérdida de esta dieta mediterránea en los adolescentes de las Islas Baleares, ya que no existen datos previos.

Al evaluar los resultados de asociación de los marcadores de inflamación con la adherencia a la dieta mediterránea, se observa que en los varones las concentraciones de adiponectina están directamente asociadas con la adherencia a la dieta mediterránea, en tanto que la leptina, TNF- $\alpha$ , PAI-1 y los niveles de PCRus lo hicieron inversamente para el grupo de adultos. En féminas, leptina (12-17 años) y PCRus (12-17 y 18-45 años) se asociaron inversamente con la adhesión a la dieta mediterránea. Cabe destacar que las concentraciones de adiponectina en féminas son más altas a mayor adherencia en el grupo de 12-17 años y más bajas en el grupo de 18-65 años, comparado con los varones. Además, las concentraciones de leptina fueron más altas en el sexo femenino a todas las edades y las concentraciones de adiponectina, a pesar de que en féminas no fueron estadísticamente significativas, sus concentraciones se asociaron directamente con la adhesión a la dieta mediterránea. Nuestros datos concuerdan con otros estudios en poblaciones mediterráneas [288,289], donde se sugiere que el patrón de dieta mediterránea tiene efectos anti-inflamatorios, demostrando así que con esta dieta disminuyen los marcadores de inflamación y mejora la disfunción endotelial en pacientes con SM [270,377] y con factores de riesgo para DM2 y ECV [378].

Hay que destacar la existencia de estudios donde se demuestra que el estilo de vida, asociado a la dieta, disminuye el riesgo de desarrollar DM2 en población prediabética [379]. Por tanto, si la adiposidad y comer en exceso, sin seguir un patrón de dieta mediterránea, contribuyen a la inflamación sistémica y al desarrollo del SM, las iniciativas y las intervenciones para promocionar un estilo de vida saludable con una dieta mediterránea pueden provocar un descenso de factores de riesgo de SM y ECV.

#### **4. Limitaciones del estudio**

En este trabajo se han realizado estudios epidemiológicos transversales, no prospectivos, lo que limita la suposición sobre la duración de los criterios de SM y, por tanto, no se pueden hacer inferencias causales.

Los datos obtenidos de alimentación y actividad física se basan en la autodeclaración. La literatura indica que la subestimación de los alimentos a menudo está asociada con el sexo

y el peso corporal. En cuanto a la actividad física, la autodeclaración también puede ser sobreestimada debido al deseo social; por tanto, el número de personas inactivas puede ser mayor del reportado. Sin embargo, en muchos casos la autodeclaración es el único método factible para evaluar la actividad física y la ingesta alimentaria en los estudios epidemiológicos. Aunque los epidemiólogos hacen lo posible para obtener los datos más precisos posibles, existe la posibilidad de una información errónea.

Además, en este estudio se administraron dos recordatorios no consecutivos para evaluar la ingesta habitual, reduciendo la dependencia en el consumo el día anterior y la disponibilidad de alimentos en casa. Pero aunque los recordatorios de 24 horas recogen datos poco después de la ingesta, también tienen limitaciones relacionadas con la memoria y los prejuicios. Dificultades para evaluar el tamaño de las porciones también pueden contribuir a una subestimación de la ingesta energética [380].

La subestimación y sobreestimación contribuyen de manera significativa al sesgo sistemático de la autodeclaración de las evaluaciones de la dieta, aumentando o disminuyendo las estimaciones de la incidencia de la ingesta inadecuada. Para resolver estas deficiencias, se ha señalado [381] que los estudios de la dieta deberían incluir un procedimiento de validación interna. Desde 1995, el cut-off de Goldberg y col. [382] ha sido utilizado para identificar la ingesta energética mal informada. Sin embargo, el cut-off de Goldberg ha sido generalmente mal interpretado. En el año 2000, Negro [381] reafirmó los principios básicos del cut-off de Goldberg para identificar la ingesta energética subestimada. Según las contribuciones de Negro [381], el cut-off de Goldberg puede ser utilizado para determinar el grado de sesgo general para la ingesta de energía, informada en una evaluación de la dieta. Por lo tanto, nosotros hemos utilizado la modificación de Negro sobre el cut-off de Goldberg para resolver la información errónea, aunque somos conscientes de que esto es sólo una aproximación a su problema, y que la solución todavía necesita investigación adicional. No obstante, un estudio de validación [380] de los métodos de evaluación dietética en niños y adolescentes utilizando agua doblemente marcada demostró que los porcentajes erróneos de ingesta energética son similares a los nuestros, por lo que cabe concluir que el método aplicado en nuestro estudio es aceptable.

## **VI. CONCLUSIONES**

---





1. La prevalencia del SM en los adultos de las Islas Baleares es del 13%, mayor en los hombres (16.4%) que en las mujeres (11.4%). Esta prevalencia es algo inferior a las tasas españolas, pero similar a lo descrito en Europa, Asia, Australia, Norteamérica y Sudamérica. Es más frecuente entre los adultos obesos que entre aquellos con sobrepeso, siendo la obesidad central el componente de riesgo del SM más abundante.
2. La prevalencia del SM es inversamente proporcional a la práctica de actividad física.
3. La hipertensión es el componente de riesgo de SM más común entre la población adulta de las Islas Baleares, siendo mayor en hombres y entre los obesos.
4. A mayor edad, mayor prevalencia de los componentes del SM en la población de las Islas Baleares, tanto adulta, como adolescente, tanto en el género masculino como en el femenino.
5. La adhesión al patrón de Dieta Mediterránea en la población adulta de las Islas Baleares ha pasado del 43.1% en el año 2000 hasta el 44,6% en 2011. A mayor edad, mayor adherencia.
6. La adherencia a la Dieta Mediterránea es mayor entre los adolescentes que entre los adultos más jóvenes (<46 años), para luego incrementarse con la edad. Las mujeres presentan mayor adherencia que los varones a edades más jóvenes, pero disminuye con la edad.
7. Los fumadores presentan menor adherencia al patrón de Dieta Mediterránea, mientras que las personas con mayores niveles educativos y socioeconómicos y físicamente activos muestran mayor adherencia. La adhesión al patrón de Dieta Mediterránea es más baja entre los nativos de las Islas Baleares que entre las personas nacidas en el extranjero.
8. Existe una relación inversa entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y el SM.
9. Al relacionar los marcadores de inflamación con el SM y la adherencia a la Dieta Mediterránea en adultos y adolescentes se obtiene:
  - 9.1. En adolescentes, la leptina se asocia directamente con género, IMC, SM, inactividad física y presión arterial. La adiponectina se asocia directamente con el género e inversamente con IMC y SM. El PAI-1 se asocia directamente con el SM.
  - 9.2. En adultos, la leptina se asocia directamente con el género, el IMC, SM, la inactividad física y la presión arterial (las dos últimas sólo para mujeres). La

adiponectina se asocia inversamente con el IMC y SM. PAI-1 se asocia directamente con el SM en las mujeres. PCRus se asocia con el IMC y en hombres con SM, inactividad física e hipertensión.

- 9.3. En ambas poblaciones, las concentraciones de leptina, TNF- $\alpha$ , PCRus se asocian directamente con la edad e inversamente las concentraciones de adiponectina.
  - 9.4. Las concentraciones de adiponectina están directamente asociadas con la adherencia a la Dieta Mediterránea. En varones adultos, las concentraciones de leptina, TNF- $\alpha$ , PAI-1 y PCRus lo están inversamente. En mujeres se asocian inversamente leptina y PCRus. Las mujeres muestran las concentraciones más elevadas de leptina.
10. La facilidad de medición de los marcadores de inflamación y su asociación con el Síndrome Metabólico apoya la hipótesis de que merece la pena determinar marcadores de inflamación para evaluar el riesgo de SM y sus patologías asociadas. Leptina, adiponectina y PAI-1 han demostrado ser biomarcadores útiles para predecir el SM.
  11. El patrón de Dieta Mediterránea tradicional disminuye las concentraciones de los marcadores de inflamación; por tanto, iniciativas tendentes a incrementar la adherencia a la Dieta Mediterránea pueden disminuir la aparición del Síndrome Metabólico.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(4):403-14.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
4. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
5. Vélez LF, Gracia B. La selección de los alimentos: una práctica compleja. *Colomb Med*. 2003;34:92-6.
6. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-36.
7. Mirmiran P, Noori N, Azizi F. A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18(8):567-73.
8. Branth S, Ronquist G, Stridsberg M, Hambraeus L, Kindgren E, Olsson R, et al. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to longterm stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;7:427-35.
9. Beijer T, Bosman-Jelgersma HA, Dudok van Heel SAC, Keeman JN, Nolthenius de Man G, Wesdorp IC. Nicolaes Tulp. Six art Promotions BV. Amsterdam;1991.
10. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, Coin A, Sergi G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's/De Sedibus et causis morborum per anatomen indagata/. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:534-5.
11. Kylin E. Studien ueber das Hipertonie-Hyperglyka "mie Hyperurika" miesydrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin* 1923;183:175-6.
12. Marañón G. Prediabetic states. R Novac & C;1927.
13. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the form of obesity. *Press Med* 1947;30:339-40.
14. Reaven G, Calciano A, Cody R, Lucas C, Millar R. Carbo-hydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardialinfarction without known diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1963;23:1013-23.
15. Albrink MJ, Meigs JW. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1965;131:673-83.
16. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967;4:36-41.
17. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-7.

18. Krotkiewski M, Björntörp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150-62.
19. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease in death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenberg. Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-61.
20. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin T. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-4.
21. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
22. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75(3):809-17.
23. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
24. Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38(3):304-9.
25. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149(7):1514-20.
26. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41(6):715-22.
27. DeFronzo RA, Ferrenini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
28. World Health Organization (WHO) Consultation Group: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification. Geneva;1999.
29. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
30. Zimmet P, Alberti KG, Serrano M. A new international Diabetes Federation Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371-6.
31. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
32. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2009;2(5-6):231-7.

33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
34. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:236-52.
35. Cameron AJ, Shaw, JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-75.
36. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
37. Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, Kitajima K, Yamane Y. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
38. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians?. *Diabetes Care* 2004;27:1182-6.
39. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An american Heart Association/National Heart Lung and blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005;112:285-90.
40. Alberti, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
41. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
42. Bibiloni M, Martínez E, Llull R, Maffiotte E, Riesco M, Llompart I, Pons A, Tur JA. Metabolic syndrome in adolescents in the Balearic Islands, a Mediterranean region. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(6):446-54.
43. Bener A, Zirie M, Musallam M, Khader YS, Al-Hamaq AO. Prevalence of Metabolic Syndrome According to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria: A Population-Based Study. *Metab Syndr relat Disord* 2009;7(3):221-9.
44. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1157-9.
45. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.



46. Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health*. 2011;11:4.
47. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213–5.
48. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:32–8.
49. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *JAMA* 2002;287(3):356-9.
50. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110(4):380-5.
51. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108(4):414-9.
52. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107(3):391-7.
53. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52(8):2160-7.
54. Gang Hu, Qing Qiao, Tuomilehto, Balkau, Borch-Johnsen, Pyorala. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. DECODE study group. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
55. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French DESIR study. *Diabetes Metab* 2003;29:526-32.
56. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17(4):230-4.
57. Mirmiran P, Noori N, Azizi F. A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:567-73.
58. Masia R, Sala J, Rohlfs I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J. Prevalence of diabetes mellitus in the province of Girona, Spain: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(3):261-4.
59. Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, Caro JL, Acuna JG, Maqueda IG. Impact of hypertension in cardiac diseases in Spain. The CARDIOTENS Study 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.
60. Aranceta J, Perez C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles J, Vioque J et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 Study. *Med Clin* 2003;120(16):608-12.

61. Álvarez León EE, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of the Canary Islands, Spain. *Med Clin* 2003;120:172-4.
62. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, Riviriego J et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spain province of Segovia. *Med Clin* 2005;125(13):481-6.
63. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
64. Calbo JM, Terrance I, Fernández P, Rodríguez MJ, Martínez V, Santisteban Y et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp* 2007;207(2):64-8.
65. Lopez A, Elvira J, Beltrán M, Alwakil M, Saucedo JM, Bascuñana A et al. Prevalence of obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome in over 50-years-olds in Sanlúcar de Barrameda, Spain. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(11):1150-8.
66. Benach J, Yasui Y, Martínez JM, Borrell C, Pasarin MI, Daponte A. The geography of the highest mortality areas in Spain: a striking cluster in the southwestern region of the country. *Occup Environ Med* 2004;61(3):280-1.
67. Boix R, Aragonés N, Medrano MJ. Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):850-6.
68. Vines JJ, Díez J, Guembe MJ, González P, Amezcua C, Barba J et al. Study of vascular risk in Navarre: objectives and design. Prevalence of metabolic syndrome and of vascular risk factors. *An Sist Sanit Navar* 2007;30(1):112-24.
69. Ascaso J, Gabriel R, Franch J, Goday A, Fernández de Bobadilla J, Ortega R, et al. Grado de concordancia de los distintos criterios que definen el síndrome metabólico en el estudio DESIRE. *Av Diabetol* 2004;1:20-3.
70. Martínez J, Franch J, Romero J, Cánovas C, Gallardo A, Páez M. Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions. *Aten Primaria* 2006;38:72-9.
71. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:295–304.
72. Rigo F, Frontera G, Llobera J, Rodríguez T, Borrás I, Fuentespina E. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Balearic Islands (CORSAIB Study). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(12):1411-9.
73. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005;111:1999-2012.

74. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
75. Das UN. Is obesity an inflammatory condition?. *Nutrition* 2001;17:953-66.
76. Steven M, Haffner MD. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: Do we have all the answers?. *T Am J Med* 2007;120:10-7.
77. Ritchie SA, Connell JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319-26.
78. Oda E. The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertens res* 2008;431:1283-91.
79. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8(9):605-19.
80. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008;207(6):928-34.
81. Davis BR, Blaufox MD, Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Zimbaldi N, Cutler JA, et al. Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153(15):1773-82.
82. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction non blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-8.
83. Vaverkova H, Harasek D, Novotny D, Jackuliakova D. Apolipoprotein B versus LDL-cholesterol: association with other risk factors for atherosclerosis. *Clin Biochem* 2009;42:1246-51.
84. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:37-44.
85. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
86. Llese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI et al. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the ARIC study. *Diabetologia* 1997;40:963-70.
87. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14478-83.
88. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB: Physical activity and TV watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-8.
89. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* 2006;296:171-9.
90. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56:2655-67.

91. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Vicente D, Rodríguez-Artalejo F. Life socioeconomic circumstances, physical inactivity and obesity influences on metabolic syndrome. *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81:25-31.
92. Gotto AM, Blackburn GL, Dailey GE et al. The metabolic syndrome: a call to action. *Coron Artery Dis* 2006;17:77-80.
93. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
94. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557-67.
95. Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:28-35.
96. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction. A case-control study of 26903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2390-8.
97. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Lespérance J et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159-64.
98. Reaven G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:286-8.
99. Sattar N, Williams K, Sniderman A, D'Agostino R, Haffner S. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation* 2004;110:2687-93.
100. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
101. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
102. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1-8.
103. Genus S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
104. D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27:2234-40.

105. Wagenknecht L, Langefeld C, Scherzinger A, Norris J, Haffner S, Saad M et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003;52:2490-6.
106. McTigue K, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton A et al. Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;139:933-49.
107. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007;49:40-7.
108. McLaughlin T, Abbasi K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
109. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, Obesity and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
110. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* 2000;115:587-97.
111. Bastarrachea R, Laviada H, Vargas L. La obesidad y enfermedades relacionadas con la nutrición en Yucatán. *Rev Endocrinol Nutr* 2001;9:73-6.
112. Aranceta A, Pérez C, Ribas L, Serra-Majem L. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005;7(1):S13-S20.
113. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(3):327-41.
114. Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J* 2006;82:429-37.
115. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(5):566-72.
116. Reilly JJ, Dorosty AR, Emmett PM. The ALSPAC Study Team. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *Int J Obes* 2000;24:1623-7.
117. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:507-26.
118. Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(3):200-4.
119. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. En: Technical Report Series, WHO. Ginebra;1995.
120. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. En: Technical Report Series, WHO. Ginebra;2000.

121. Chan RSM, Woo J. Prevention of overweight and obesity: How effective is the current public health approach. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7:765–83.
122. Reilly JJ. Assessment of obesity in children and adolescents: synthesis of recent systematic reviews and clinical guidelines. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(3):205–21.
123. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarría A et al. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(3):S54–8.
124. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG et al. Leptin and the metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res* 2002;34:394–9.
125. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth age 11-16 years: cross-sectional survey of waist circumference. *Br Med J* 2003;326:624–7.
126. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarría A et al. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(10):1158–66.
127. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youths. *Hum Biol* 1988;60:709–23.
128. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The Continuing Epidemics of Obesity and Diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-1200.
129. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of Obesity, Diabetes and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
130. Flegal KM, Carrol MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and Trend in Obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-27.
131. National Center for Health Statics: Prevalence of obesity among adults aged 20 years and over: United States, 1997-2010.
132. Gutierrez-Fisac JL, Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *Eur J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1677-82.
133. Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Profile of overweight and obese people in a Mediterranean region. *Obes Res* 2005;13(3):527-36.
134. International Obesity Task Force. European Association for the Study of Obesity. Obesity in Europe. The Case for Action. Position paper. London;2002.
135. Serra-Majem I, Ribas-Barba L, Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra-Santana P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Serra Majem I, Aranceta Bartrina J, editores. *Obesidad infantil y juvenil*. Barcelona: Masson; 2001.
136. Lobstein T, Baur L, Uauy R, the IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5(1):4–85.
137. Bibiloni MM, Martínez E, Llull R, Juarez MD, Pons A, Tur JA. Prevalence and risk factors for obesity in Balearic Islands adolescents. *Br J Nutr* 2010;103(1):99-106.

138. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341: 1097-105.
139. Peeters A, Barendregt JJ, Mackenbach JP, Mamun AA, Bonneux L: Obesity in Adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:24-32.
140. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:305-13.
141. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581-6.
142. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC. Family Practice* 2002;3:18.
143. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time?. Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care* 2001;24:1758-63.
144. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E et al. Impact of weight loss on inflammation proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(6):1042-7.
145. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003;26:2119-25.
146. Maffei C, Pinelli L, Schutz Y. Fat intake and adiposity in 8 to 11- year-old obese children. *Int J Obes* 1996;20:170-4.
147. Maffei C, Schutz Y, Grezzani A, Provera S, Piacentini G, Tato L. Meal-induced thermogenesis and obesity: is a fat meal a risk factor for fat gain in children? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:214-9.
148. Stubbs RJ, Ritz P, Coward WA, Prentice AM. Covert manipulation of the dietary fat to carbohydrate ratio and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995;62:330-7.
149. Birch LL, Fisher JO. Mother's child feeding practices influence daughter's eating and weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1054-61.
150. Fisher JO, Birch LL. Restricting access to foods and children's eating. *Appetite* 1999;69:405-19.
151. Gortmaker SL. Papel de la actividad física en la obesidad de los niños y adolescentes de los países industrializados. *Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program.* 2002;49:36-9.
152. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35.
153. Dorosty AR, Emmet PM, Cowin IS, Reilly JJ. Factors associated with early adiposity rebound. *ALSPAC Study Team. Pediatrics* 2000;105:1115-8.

154. De Ridder CM, Bruning P, Zonderland ML, Thijssen JH, Bonfrer JM, Blankenstein MA et al. Body fat mass, body fat distribution, and plasma hormones in early puberty in females. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:888-93.
155. Baumgartner RN, Roche AF, Guo S, Lohman T, Boileau RA, Slaughter MH. Adipose tissue distribution: the stability of principal components by sex, ethnicity and maturation stage. *Hum Biol* 1986;58:719-35.
156. Brambilla P, Monzani P, Agostinni G, Beccaria L, Ruotolo G, Sironi D et al. Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intra-abdominal fat during adolescence. *Int J Obes* 1999;23:299-303.
157. Regueiro J, López C, Gonzalez S, Martínez E. *Células y tejidos del sistema inmune*. 3ra ed. Madrid (España):Panamericana;2000.
158. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Inmunología celular y molecular*. 2a ed. Madrid (España): Interamericana-McGraw Hill;1995.
159. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
160. Cecilian F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein pept lett* 2002;9(3):211-23.
161. Bone R. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996;24(1):163-72.
162. Schlag G, Redl H. Mediators of Injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20:406-10.
163. Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351-62.
164. Moreno B, monereo S, Álvarez J. *La obesidad en el tercer milenio*. 3ra ed. Madrid: Panamericana; 2004.
165. Alikashioglu A, Gönç EN, Ozön ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumour Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1;233-9.
166. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* 2006;4(4):195-204.
167. Medell MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross-sectional study. *Br Med J* 1996;312:1061-5.
168. Visser M, Boute LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2131-5.
169. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107:1-6.



170. Nicoletti G, Giugliano G, Pontillo A, Cioffi M, D'Andrea F, Giugliano D et al. Effect of a multidisciplinary program of weight reduction on endothelial function in obese women. *J Endocrinol Invest* 2003;26:RC5-8.
171. Heibroee LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-70.
172. Weisberg SP, McCann D, Deasi M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-808.
173. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Exposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.
174. Gualillo O, González-Juanatey JR, LagobF. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007; 17:b275-83.
175. Miguel A, Campo F, Mazón MA, Alonso N, Calvo B, Martin-Gil FJ et al. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. *Quim Clin* 2006;25(1):5-9.
176. Simon S, del Barrio AS. Leptina y obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002;25(1):53-64.
177. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80.
178. Sabath EF. Leptina. *Rev Invest Clin* 2002;54:161-5.
179. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
180. Casabiell X, Pineir V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Met* 1998;83:2149-55.
181. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoro C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250-2.
182. J'équier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. Lipids and insulin resistance: the role of fatty acid metabolism and fuel partitioning. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:379-88.
183. Moran O, Phillip M. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects-a review. *Pediatr Diab* 2003;4:101-9.
184. Domínguez C. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15(3):149-55.
185. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79-83.

186. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(7):861-8.
187. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev* 2009;10(3):269-79.
188. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(6):1595-9.
189. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004;43(6):1318-23.
190. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110(25):3842-8.
191. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(1):85-9.
192. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med* 2001;7:941-6.
193. Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res* 2005;28:51-7.
194. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006;189:401-7.
195. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23(5):963-74.
196. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the PIMA Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8.
197. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42(3):231-4.
198. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):134-41.

199. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(3):924-9.
200. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 AND il-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(2):630-5.
201. Smith U, Andersson Ch, Gustafson B, Hammarstedt A, Isakson P, Wallerstedt E. Adipokines, systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance. *International Congress Series*. 2007;1303:31-4.
202. Hotamisligil GS, Arner P, Atkinson RL. Spiegelman BM. Differential regulation of the p80 Tumor Necrosis Factor Receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1997;46:451-5.
203. Fernández Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J et al. Plasma level of the soluble fraction of Tumor Necrosis Factor receptor-2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1752-62.
204. Zinman B, Hanley AJG, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating TNF alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:272-8.
205. Grunfeld G, Feingold KR. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes* 1992;41:97-101.
206. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. *FEBS Lett* 2008;582:117-31.
207. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:731-40.
208. Prentice AM, Black AE, Murgatriyd PR, Goldberg GR, Coward WA. Metabolism of appetite: question of energy balance with particular reference to obesity. *J Hum Nutr Diet* 1989;2:95-104.
209. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1313-6.
210. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Richart C, Ricart W. Interleukin 6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1334-9.
211. Páth G, Bornstein SR, Ehrart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin 6 and the interleukin 6 receptor in the human adrenal gland; expression and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2343-9.
212. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in non obese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1844-8.

213. Chen K, Li F, Li J, Cai H, Strom S, Bisello A et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006;12:425-32.
214. Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol* 2003;56:94-100.
215. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001;138:486-92.
216. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.
217. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular disease risk factors. *Atherosclerosis* 2000;49:139-50.
218. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
219. Prasad K. C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Int J Angiol* 2003;12:1-12.
220. Alessi MCh, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:240-5.
221. Alessi MCh, Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic syndrome: Links, causes and consequences. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2200-07.
222. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2:800-3.
223. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:223-33.
224. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-80.
225. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
226. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12(6):295-300.
227. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
228. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97:3A-11A.
229. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:II2-10.

230. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818–25.
231. Lansbury AJ, Grant PJ, Catto AJ. Atherothrombotic risk factors in subjects with a family history of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002;14(3-4):153-60.
232. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89(4):601-9.
233. Eriksson P, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetología* 1998;41(1):65-71.
234. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009;10(5):554-63.
235. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996;7(11):813-7.
236. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999;48(2):426-9.
237. Shoji T, Koyama H, Fukumoto S, Maeno T, Yokoyama H, Shinohara K et al. Platelet activation is associated with hypoadiponectinemia and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;188(1):190-5.
238. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006;55(6):1554-61.
239. Pi-Sunyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone* 2006;8(4):S14- 23.
240. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics* 2006;61(5):433-40.
241. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):235-40.
242. Nishida M, Moriyama T, Ishii K, Takashima S, Yoshizaki K, Sugita Y et al. Effects of IL-6, adiponectin, CRP and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007;384(1-2):99-104.
243. Austin GL, Adair LS, Galancko JA, Martín CF, Satia JA, Sandle RS. A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 2007;137(4):999-1004.
244. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG et al. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008;63(7):917-23.

245. Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008;99(1):191-5.
246. Castro-Rodríguez JA, García- Marcos L, Rojas JD, Valverde-Molina J and Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr* 2008;152(6):823-8.
247. Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr* 2004;7(7):943-7.
248. Trichopoulou A. Modified Mediterranean diet and survival:EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7498):991-5.
249. Trichopoulou A. Mediterranean diet and mortality. *Ann Nutr Metab* 2007;51:20-1.
250. Sanchez-Villegas A, Martinez JA, De Irala J, and Martínez-Gonzalez MA. Determinants of the adherence to an “a priori” defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 2002;41(6):249-7.
251. Trichopoulou A. Mediterranean diet, traditional foods, and health: Evidence from the Greek EPIC cohort. *Food Nutr Bull* 2007;28(2):236-40.
252. Masala G, Ceroti M, Pala V, Krogh V, Vineis P, Sacerdote C et al. A dietary pattern rich in olive oil and raw vegetables is associated with lower mortality in Italian elderly subjects. *Br J Nutrition* 2007;98(2):406-15.
253. Aranceta J. Fruits and vegetables. Review. *Arch Latinoam Nutr.* 2004;54(1):65-71.
254. Aranceta J, Rodrigo CP, Naska A, Vadillo VR, Trichopoulou A. Nut consumption in Spain and other countries. *Br J Nutr* 2006;96(1)s3-s11.
255. Trichopoulou A, Dilis V. Olive oil and longevity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(10):1275-8.
256. Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet, traditional foods and health: critical components and mediating mechanisms. *Cell Biol Toxicol* 2008;24(4):342-5.
257. Goulet J, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on anthropometric profile in healthy women from the Quebec city metropolitan area. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(11):1293-300.
258. Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis.* 2003;170:115-24.
259. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A et al. Modified Mediterranean and survival alter myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol* 2007;22(12):871-81.
260. Tempfer C, Bentz E. Breast cancer prevention in clinical practice-Potential and limitations. *Tumordiagnostik & Therapie* 2007;28(3):133-40.
261. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R, Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R et al. Dietary fatty acids and colorectal cancer.: A case-control study. *Am J Epidemiol* 2007;166(2):181-95.

262. Mendez M, Popkin B, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sánchez MJ et al. Adherent to a Mediterranean Diet Is Associated with Reduced 3-Year Incident. *J Nutr* 2006;136:11.
263. Varela G, Ruíz-Roso B, Fernández-Valderrama C. Bollería, ingesta grasa y niveles de colesterol en sangre. Serie Divulgación Nº 14. Fundación Española de la Nutrición. Madrid; 1993.
264. Mur de Frenne L, Fleta J, Moreno L. Ingesta de alimentos a lo largo del día en niños zaragozanos. *Nutr Clin* 1994;2:19-30.
265. Asociación Española de pediatría. Consumo de bebidas refrescantes por niños y adolescentes en España. Implicaciones para la salud de su mal uso y abuso. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *Han Esp Pediatr* 2003;6:584-93.
266. Willet WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferroluzzi A, Helsing E et al. Mediterranean diet pyramid- a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6):s1402-s6.
267. SENC. Guía de Alimentación Saludable. Madrid:Everest;2004.
268. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. National Academy of Sciences. US Institute of Medicine. Washington, DC:National Academy press;2002-2005.
269. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292(12): 1433–9.
270. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-6.
271. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147(1):106-12.
272. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr* 2009;12(9):1607-17..
273. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Stefanadis C. The association between food patterns and the metabolic syndrome using principal components analysis: The ATTICA Study. *J Am Diet Assoc* 2007;107(6):979-87.
274. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nunez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome:the SUN prospective cohort. *Diabetes Care* 2007;30(11):2957-9.
275. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome:the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation* 2008;117(6):754-61.
276. Belahsen R, Rguibi M. Population health and Mediterranean diet in southern Mediterranean countries. *Public Health Nutr* 2006;9:1130-5.

277. Mori T, Woodman R, Burke V, Puddey I, Croft K, Beilin L. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Rad Biol Med* 2003;35(7):772-81.
278. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr* 2004;134(7):1806-11.
279. Ma Y, Griffith J, Chasan-Taber L, Olendzki B, Jackson E, Stanek E et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):760-6.
280. Paschos G, Rallidis L, Liakos G, Panagiotakos D, Anastasiadis G, Votteas V et al. Background diet influences the anti-inflammatory effect of alpha-linolenic acid in dyslipidaemic subjects. *Br J Nutr* 2004;92(4):649-55.
281. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134(11):2991-7.
282. Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antunez E, Nicolas JM, Fernandez-Sola J et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. *Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis* 2004;175(1):117-23.
283. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation* 2004;109(13):1609-14.
284. Schulze M, Hoffmann K, Manson J, Willett W, Meigs J, Weikert C et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):675-684.
285. Miles EA, Zoubouli P, Calder PC. Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition* 2005;21(3):389-94.
286. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(1):3-9.
287. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):779-85.
288. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):152-8.
289. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M et al. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:651-9.



290. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(4):478-85.
291. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70-5.
292. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348(26):2599-608.
293. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarría A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:175-81.
294. Alvarez C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG-Sociedad Española de Epidemiología;1995.
295. IPAQ-International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Available at: [www.ipaq.ki.es](http://www.ipaq.ki.es).
296. Hagströmer M, Bergman P, De Bourdeaudhuij I, Ortega FB, Ruiz JR, Manios Y et al. Concurrent validity of a modified version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-A) in European adolescents: The HELENA Study. *Int J Obes* 2008;32:542-8.
297. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes. Chapter 12. Physical activity. Washington, DC: The National Academies Press;2005.
298. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85: 660-7.
299. Alvero-Cruz JR, Alvarez E, Fernández-García JC, Barrera J, Carrillo M, Sardinha LB. Validity of body mass index and fat mass index as indicators of overweight status in Spanish adolescents: Esccola Study. *Med Clin (Barc)* 2010;135(1):8-14.
300. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez J, Salvini S et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993;22:512-9.
301. Mataix J, Mañas M, Llopis J et al. Tablas de composición de alimentos españoles, 4<sup>th</sup> ed. Granada: INTA-Universidad de Granada;2004.
302. Ortega RM, López AM, Requejo AM et al. La composición de los alimentos. Herramienta básica para la valoración nutricional, Madrid: Ed. Complutense;2004.
303. Feinberg M, Favier JC, Ireland-Ripert J. Répertoire général des aliments. París: Tec & Doc Lavoisier,1995.
304. Ripoll L. La cocina de las Islas Baleares, 5th ed. Palma de Mallorca: L. Ripoll Pub. Co; 1992.
305. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA et al. Critical evaluation of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.

306. Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr* 2003;133:895S–920S.
307. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457–60.
308. Tur JA, Romaguera D, Pons A. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among the population of the Balearic Islands. *Brit J Nutr* 2004;92:341-6.
309. Martínez E, Llull R, Bibiloni MM, Pons A, Tur JA. Adherence to the Mediterranean dietary pattern among Balearic Islands adolescents. *Br J Nutr* 2010;103(11):1657-64.
310. Serra L, Aranceta J, Pérez C, Moreno B, Tojo R, Delgado A & Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Madrid: IM&C, SA;2002.
311. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
312. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769–78.
313. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–36.
314. Buckland G, Salas-Salvadó J, Roure E, Bulló M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public Health Nutr* 2008;11(12):1372-8.
315. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Vol S, Cailleau M, Balkau B. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: The DESIR cohort. *Int J Epidemiol* 2006;35:190–6.
316. Ng MK. New perspectives on Mars and Venus: unravelling the role of androgens in gender differences in cardiovascular biology and disease. *Heart Lung Circ* 2007;16:185–92.
317. Irace C, Scavelli F, Carallo C, Serra R, Cortese C, Gnasso A. Body mass index, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Coron Artery Dis* 2009;20(2):94-9.
318. Takahashi MM, de Oliveira EP, de Carvalho AL, Dantas LA, Burini FH, Portero-McLellan KC et al. Metabolic Syndrome and dietary components are associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a crosssectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:7.
319. Oliveira RM, Franceschini Sdo C, Rosado GP, Priore SE. Influence of prior nutritional status on the development of the metabolic syndrome in adults. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(2):101-12.
320. World Health Statistics 2008. Mortality and Burden of Disease. World Health Organization (WHO):Geneva;2008.
321. Tur JA. Nutritional survey of the Balearic Islands (ENIB, 1999–2000). *Rev Cién (IEB)* 2002;27-30,1–620.
322. Serra-Majem L, Bach A, Roman B. Recognition of the Mediterranean diet: going step further. *Public Health Nutr* 2006;9:101–2.

323. Álvarez-León EE, Henríquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr* 2006;9:1089-98.
324. La Vecchia C, Bosetti C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr* 2006;9:1077-82.
325. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer* 2009;61:756-66.
326. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: metaanalysis. *BMJ* 2008;337:a1344.
327. García-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr* 2006;9:53-60.
328. Da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr* 2009;12:1676-84.
329. Aranceta J. Spanish food patterns. *Public Health Nutr* 2001;4:1399-402.
330. Moreno LA, Sarría A, Popkin BM. The nutrition transition in Spain: a European Mediterranean country. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:992-1003.
331. Tur JA, Romaguera D, Pons A. Food consumption patterns in a mediterranean region: does the mediterranean diet still exist? *Ann Nutr Metab* 2004;48:193-201.
332. Tessier S, Gerber M. Factors determining the nutrition transition in two Mediterranean islands: Sardinia and Malta. *Public Health Nutr* 2005;8:1286-92.
333. Baldini M, Pasqui F, Bordonni A, Maranesi M. Is the Mediterranean lifestyle still a reality? Evaluation of food consumption and energy expenditure in Italian and Spanish university students. *Public Health Nutr* 2008;12:148-55.
334. Valdés J, Grau M, Subirana I, Marrugat J, Covas MI, Schroder H. Secular trends in energy intake and diet quality in a Mediterranean population. *Ann Nutr Metab* 2009;54:177-83.
335. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA, De Irala-Estevez J. Gender, age, socio-demographic and lifestyle factors associated with major dietary patterns in the Spanish Project SUN. *Clin Nutr* 2003;57:285-92.
336. De Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, Iacopino L, Serranò P, Perriello G. Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960-1996: still a reference Italian Mediterranean diet? *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:121-5.
337. Costacou T, Bamia C, Ferrari P, Riboli E, Trichopoulos D, Trichopoulos A. Tracing the Mediterranean diet through principal components and cluster analyses in the Greek population. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1378-85.
338. Ballesteros-Pomar MD, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez-Fuentes JA, Gómez-Gerique JA, Gómez-de-la-Cámara A, Pascual O et al. Dietary habits and cardiovascular risk in the Spanish population: the DRECE study I. Diet and Cardiovascular Events Risk in Spain. *Ann Nutr Metab* 2000;44:108-14.

339. Tur JA, Serra-Majem L, Romaguera D, Pons A. Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean type diet, still provide adequate antioxidant nutrient intakes? *Eur J Nutr* 2005;44(4):204-13.
340. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr* 2008;87:1107–17.
341. Pelucchi C, Galeone C, Negri E, La Vecchia C. Trends in adherence to the Mediterranean diet in an Italian population between 1991 and 2006. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(10):1052-6.
342. Bach-Faig A, Fuentes-Bol C, Ramos D, Carrasco JL, Roman B, Bertomeu IF et al. The Mediterranean diet in Spain: adherence trends during the past two decades using the Mediterranean Adequacy Index. *Public Health Nutr* 2011;14(4):622-8.
343. Guldiken S, Demir M, Arikan E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res* 2007;119:79–84.
344. Bonora E. The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med* 2006;38:64–80.
345. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293–300.
346. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci* 2006; 110: 267–8.
347. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin-journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Int Med* 2005;257:167–75.
348. Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Eur J Med Res* 2010;15:147–51.
349. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4415–23.
350. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Kumpusalo E, Laakso M. Gender differences in C-reactive protein, interleukin-1 receptor antagonist and adiponectin levels in the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabet Med* 2008;25:747–50.
351. Antunes H, Santos C, Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr* 2009;101:1262–66.
352. Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P, Lisá L. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res* 2003;52:53–60.
353. García-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary–gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2849–55.
354. Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011;170:845–50.

355. Galli-Tsinopoulou A, Grammatikopoulou MG, Stylianou C, Emmanouilidou E, Kokka P. Diabese youngsters have 3.7 more chances in developing metabolic syndrome compared with the obese. *J Endocrinol Inv* 2010;33:549–53.
356. Ji CY, Cheng TO. Epidemic increase in overweight and obesity in Chinese children from 1985 to 2005. *Int J Cardiol* 2009;132:1–10.
357. Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: national health and nutrition examination survey (NHANES), 2001–2006. *Arch Pediatr Adol Med* 2009;163:371–7.
358. Cali AMG, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:31–6.
359. Camhi SM, Kuo J, Young DR. Identifying adolescent metabolic syndrome using body mass index and waist circumference. *Prev Chronic Dis* 2008; 5:115–23.
360. Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008;7:21-6.
361. Wang Y, Mi J, Shan XY, Wang QJ, Ge KY. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int J Obes* 2007;31:177-88.
362. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
363. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S et al. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(4):871-6.
364. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):29-33.
365. Ingelsson E, Larson MG, Yin X, Wanq TJ, Meiqs JB, Lipinska I et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3149-57.
366. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations. *Metabolism* 2010;59:424-9.
367. Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, Roubenoff R, Benjamin EJ, Levy D et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009;32:612-6.
368. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
369. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.

370. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904–10.
371. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
372. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care* 2005;28:2211-6.
373. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297: E1247-59.
374. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
375. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:257-66.
376. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:563-70.
377. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruíz-Gutiérrez V, Covas MI et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
378. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1608-14.
379. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
380. Waling MU & Larsson CL. Energy intake of Swedish overweight and obese children is underestimated using a diet history interview. *J Nutr* 2009;139:522–527.
381. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *Int J Obes* 2000;24:1119–1130.
382. Livingstone MBE & Black AE. Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status. *J Nutr* 2005;133:895S–920S.





**Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo**  
**Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud**  
**Universitat de les Illes Balears (UIB)**