



IMIBIC



INSTITUTO MAIMÓNIDES DE
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
DE CÓRDOBA



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD TRAS UNA
INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA Y EJERCICIO
FÍSICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO**

Trabajo presentado por Leslie Landaeta Díaz, Licenciada en Nutrición y
Dietética, para optar al grado de Doctor

Córdoba, 2012

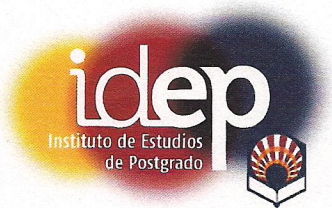
Leslie Landaeta Díaz

TÍTULO: *Calidad de vida relacionada a la salud tras una intervención con dieta mediterránea y ejercicio físico en pacientes con síndrome metabólico*

AUTOR: *Leslie Landaeta Díaz*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2012
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD TRAS UNA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA Y EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

DOCTORANDO/A: LESLIE LANDAETA DÍAZ

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

Que el trabajo que lleva por título "CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD TRAS UNA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA Y EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO" ha sido realizado por Leslie Landaeta Díaz bajo nuestra dirección, en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, grupo de Nutrigenómica y Síndrome Metabólico, adscrito al IMIBIC/HURS/UCO.

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 05 de Junio de 2012

Fdo.: D. Francisco Pérez Jiménez

Fdo.: D. Juan Marcelo Fernández

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, grupo de Nutrigenómica y Síndrome Metabólico, adscrito al IMIBIC/HURS/UCO, con la financiación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, para la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía, Orden de 19 de Julio de 2007 (BOJA nº 140 de fecha 30 de Julio de 2007) y gracias a la concesión de una beca de postgrado MAEC-AECID (Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo) del Ministerio de Asuntos Exteriores y de Cooperación, del Gobierno de España (2008-2012) y una beca de doctorado, Becas Chile-CONICYT (Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica) del Ministerio de Educación, del Gobierno de Chile (2009-2012).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al director de tesis, **Dr. Francisco Pérez Jiménez**, por darme la oportunidad de desarrollar mi trabajo de investigación y alcanzar el sueño de finalizar con éxito todo este período de formación científica y profesional.

A mi co-tutor de tesis y compañero de trabajo **Dr. Juan Fernández** por su apoyo durante todo el período de trabajo.

También agradecer a cada uno de los profesionales que formaron parte del equipo humano y que trabajaron en este estudio ayudando así a que esta tesis hoy sea un hecho.

Agradezco a todas esas personas anónimas que aceptaron participar en este estudio, y que sin su colaboración no habría sido posible presentar hoy estos resultados.

Finalmente y muy importante para mí, agradecer el apoyo incansable de mi papá y mi novio Tito, que desde la distancia siempre me dieron una palabra de aliento y me animaron constantemente a que este sueño sea hoy una realidad.

Muchas gracias a todos, porque hoy después de cuatro años, finalmente puedo escribir estas líneas.

"Cuando algo termina, termina"

Simplemente así. Si algo terminó en nuestras vidas, es para nuestra evolución, por lo tanto es mejor dejarlo, seguir adelante y avanzar ya enriquecidos con esa experiencia. Creo que no es casual que estén leyendo esto, si este texto llegue a nuestras vidas hoy; es porque estamos preparados para entender que ningún copo de nieve cae alguna vez en el lugar equivocado!

Cuarta ley de la Espiritualidad de la India

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. INTRODUCCIÓN	5
1. Síndrome Metabólico	5
<i>1.1 Patogenia</i>	<i>7</i>
<i>1.2 Epidemiología</i>	<i>10</i>
2. Calidad de Vida Relacionada a la Salud	13
<i>2.1 Estudio de la calidad de vida relacionada a la salud</i>	<i>14</i>
<i>2.2 Calidad de vida relacionada a la salud en el síndrome metabólico</i>	<i>19</i>
3. Manejo no farmacológico del síndrome metabólico	21
<i>3.1 Dieta mediterránea y síndrome metabólico</i>	<i>26</i>
• <i>Efecto de la dieta mediterránea sobre la calidad de vida relacionada a la salud</i>	<i>37</i>
<i>3.2 Ejercicio físico de moderada a alta intensidad y síndrome metabólico</i>	<i>40</i>
• <i>Efecto del ejercicio físico de moderada a alta intensidad sobre la calidad de vida relacionada a la salud</i>	<i>52</i>
III. HIPÓTESIS	57
IV. OBJETIVOS	61
V. DISEÑO Y METODOLOGÍA	65
1. Población	67
2. Diseño de intervención	68
3. Análisis estadístico	79
VI. RESULTADOS	81
VII. DISCUSIÓN	97
VIII. CONCLUSIONES	109
IX. BIBLIOGRAFÍA	113
X. ANEXO. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	149

I. RESUMEN

El síndrome metabólico (SMet) se asocia con depresión, estrés psicosocial y peor calidad de vida relacionada a la salud. La dieta mediterránea y el ejercicio físico tienen un efecto positivo sobre el SMet aunque se desconoce su impacto sobre la calidad de vida relacionada a la salud y la capacidad física en estos pacientes.

Objetivos: Estudiar el efecto de un modelo de dieta mediterránea, combinada o no con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad, sobre: a) la calidad de vida relacionada a la salud, b) la capacidad cardiorrespiratoria, c) la respuesta a un esfuerzo físico sub-máximo, c) la capacidad funcional, y d) los componentes del SMet.

Metodología: 40 voluntarios (50-70a), con SMet completaron uno de dos posibles tratamientos de 12 semanas de duración: a) un modelo hipocalórico de dieta mediterránea (MeD) o b) la misma dieta combinada con ejercicio físico de moderada a alta intensidad (MeDE). Antes y después del tratamiento se evaluó la calidad de vida usando los cuestionarios EQ5D y SF36. Además, se determinó la capacidad cardiorrespiratoria, la respuesta cardiovascular al esfuerzo físico, capacidad funcional y componentes del SMet.

Resultados: La MeD mejoró varios componentes de la calidad de vida: función física, salud general, vitalidad y auto-percepción de salud, incrementó moderadamente la capacidad cardiorrespiratoria y funcional y redujo la prevalencia de componentes del SMet ($p < 0.05$). La MeDE mejoró más los componentes de la calidad de vida mencionados y benefició específicamente a: limitaciones físicas, dolor, función social y perfil de salud ($p < 0.05$). Además, la MeDE tuvo un mayor efecto positivo sobre la capacidad cardiorrespiratoria, funcional y la respuesta al ejercicio sub-máximo ($p < 0.05$). Por último, provocó mayor reducción de la prevalencia de componentes del SMet.

Conclusiones: Un modelo hipocalórico de dieta mediterránea, combinado con un programa de ejercicio físico aeróbico de moderada a alta intensidad induce mayor mejora de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con SMet. Además, tiene mayor efecto sobre la capacidad cardiorrespiratoria, capacidad funcional, respuesta cardiovascular al ejercicio y prevalencia de componentes del SMet, que el mismo modelo dietético sin ejercicio físico.

II. INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SMet) es una constelación de factores de riesgo interrelacionados de origen metabólico, genéticos y ambientales, que parece promover directamente el desarrollo de enfermedad cardiovascular (1), y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En los últimos años, varios grupos de expertos han propuesto criterios de clasificación simple para el SMet, con el fin de ser utilizados en la práctica clínica para identificar a los pacientes que manifiestan los diversos componentes del SMet (tabla 1). Estos criterios han variado poco en los elementos específicos, pero en general, incluyen una combinación de factores metabólicos y subyacentes.

Los factores de riesgo metabólico más ampliamente conocidos son: altos niveles de glucosa en ayuno, obesidad central, bajos niveles de HDL-c, incremento en los niveles de triglicéridos (TG) e hipertensión arterial (HTA) (2,3). Por otro lado, las personas con estas características comúnmente manifiestan un estado pro-trombótico, un estado pro-inflamatorio y estrés oxidativo.

El SMet se refiere a menudo, como una entidad discreta con una sola causa, no obstante, los datos disponibles sugieren que realmente es una agrupación de factores de riesgo que probablemente tiene más de una causa.

Tabla. 1 Diversos criterios propuestos para la clasificación de síndrome metabólico.

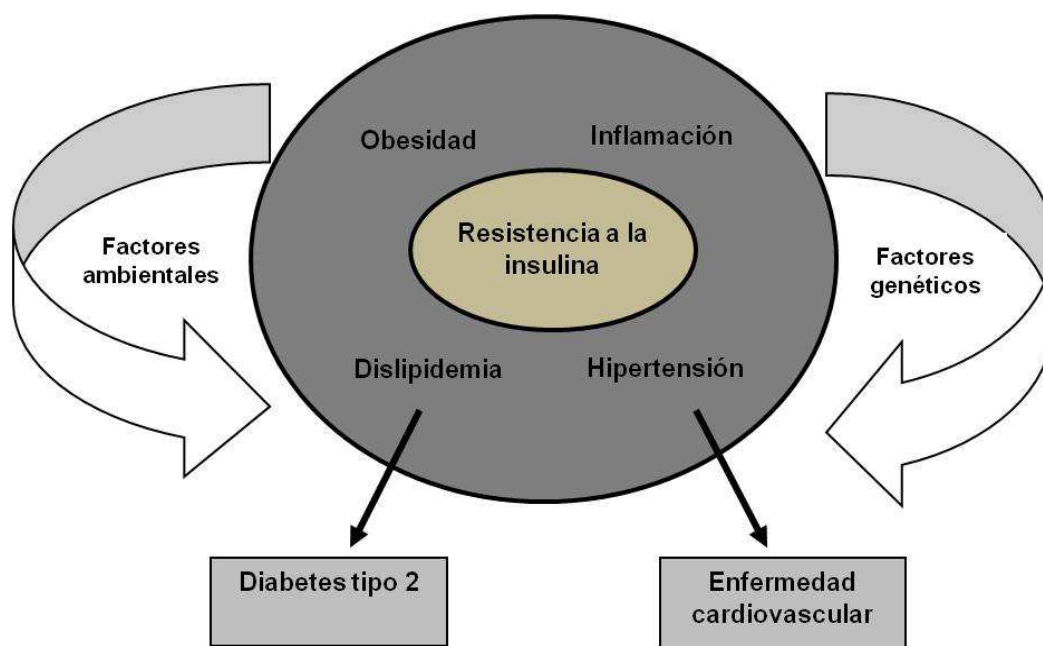
Indicadores	NCEP- ATP III (2001) (4)	IDF (2005) (5)	AHA/NHLBI or Update NCEP (2005) (1)
Obesidad (perímetro de cintura)	> 102 cm hombres > 88 cm mujeres	≥ 94 cm hombres ≥ 80 cm mujeres *	≥102 cm hombres ≥88 cm mujeres
Lípidos	TG ≥ 150 mg/dL ó HDL-c < 40 hombres; < 50 mujeres o con fármacos hipolipemiantes.	TG ≥ 150 mg/dL ó HDL-c < 40 hombres; < 50 mujeres o con fármacos hipolipemiantes.	TG ≥ 150 mg/dL ó HDL-c < 40 hombres; < 50 mujeres o con fármacos hipolipemiantes.
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg o con fármacos anti-hipertensivos.	≥ 130/85 mmHg o con fármacos anti-hipertensivos.	≥ 130/85 mmHg o con fármacos anti-hipertensivos
Glucosa (en ayunas)	≥110 mg/dL	≥100 mg/dL(5.6 mmol/L) o DM2	≥100 mg/dL o fármacos hipoglucemiantes

* Puntos de corte específicos para población europea; **TG**: triglicéridos; **HDL-c**: lipoproteína de alta densidad; **DM2**: diabetes tipo 2. Adaptado de L. Duvnjak., M. Duvnjak. J Physiol Pharmacol 2009; 60:19-24.

1.1 Patogenia

La patogénesis del SMet es compleja y no se entiende completamente, pero la interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales (6-8) son conocidos por contribuir a su desarrollo (figura 1). Por ello, no existe una hipótesis única que explique la patogenia del SMet. Diferentes teorías concuerdan en que la resistencia a la insulina es fundamental en el SMet, mientras que la obesidad abdominal es la manifestación clínica más prevalente (9). Algunos de los factores que predisponen a este fenotipo son alteraciones genéticas en las vías de señalización de la insulina y la función mitocondrial, la edad avanzada y ciertos fármacos como los corticoesteroides (10).

Figura 1. Patogenia del síndrome metabólico



La resistencia a la insulina se ha considerado como el núcleo del síndrome metabólico, mientras que la obesidad, la hipertensión arterial, el estado de inflamación y dislipidemia serían las manifestaciones más prevalentes que juegan un papel importante en la patogénesis del síndrome metabólico, aumentando el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Adaptada de L. Duvnjak., M. Duvnjak. J Physiol Pharmacol 2009; 60:19-24

La obesidad abdominal (11-13) y la resistencia a la insulina (14, 15) como factores de riesgo subyacentes del SMet, pueden estar asociadas a otras situaciones, como la inactividad física (12, 16), el envejecimiento (12, 16, 17) y la desregulación hormonal (18) aumentando el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y DM2.

Existen múltiples vías metabólicas que sugieren la existencia de una vinculación de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora con otros factores de riesgo metabólico (19, 20). El principal contribuyente al desarrollo de la resistencia a la insulina es el exceso de ácidos grasos libres circulantes (21), que derivan tanto, de los depósitos de TG del tejido adiposo que están sometidos a la lipasa dependiente de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) como de la lipólisis de lipoproteínas ricas en TG. Al desarrollarse la resistencia a la insulina, aumenta la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, que a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina. Por otro lado, los ácidos grasos libres suponen un exceso de sustratos para los tejidos sensibles a la insulina y provocan alteraciones de la glucosa en el músculo, modifican la acción de las proteína-quinasa y en el hígado, inciden defectos en los receptores estimulados por insulina (22).

Algunos autores consideran que una alteración en el almacenamiento de la energía en el paciente obeso es el punto clave para el desarrollo del SMet. Según esta teoría, la resistencia a la insulina es consecuencia de las alteraciones en el procesado y acumulación de ácidos grasos y TG. La tendencia fisiológica es el almacenamiento de TG en adipocitos pequeños y periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en el músculo y causan resistencia a la insulina en dichos tejidos (23). Por último el aumento del tejido adiposo intra-abdominal o visceral en este tipo de pacientes, provoca un aumento en el flujo de ácidos grasos hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático. Como consecuencia aumentan la producción de glucosa, la síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas, incrementando substancialmente el riesgo de resistencia a la insulina (24-29).

Aunque el exceso de acumulación de grasa visceral se asocia con varias anormalidades aterogénicas, una cuestión importante es si la grasa visceral es un factor causal o simplemente un marcador de un perfil dismetabólico (25, 30, 31). Independientemente de las contribuciones relativas de la grasa visceral y de la grasa abdominal a la resistencia a la insulina, un patrón de obesidad abdominal se relaciona más con resistencia a la insulina y SMet.

Recientes evidencias indican que un estado pro-inflamatorio contribuye a la resistencia a la insulina (32, 33). Los macrófagos derivados del tejido adiposo pueden ser la fuente primaria de citoquinas pro-inflamatorias (34). Es así como una secreción aumentada de interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) por los adipocitos y macrófagos derivados de monocitos, conducirían a una mayor resistencia a la insulina. La IL-6 y otras citoquinas también aumentan la producción de glucosa hepática y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por el hígado. Además, las citoquinas y ácidos grasos libres son conocidos por aumentar la producción hepática de fibrinógeno y la producción del activador del plasminógeno inhibidor 1 (PAI-1), que conducen a un estado pro-trombótico (20). En este sentido, los altos niveles de citoquinas circulantes estimulan la producción hepática de proteína C-reactiva (PCR) (35) que reducen la producción de citoquinas anti-inflamatorias (36) otorgando un ambiente más trombogénico.

Estudios en modelos celulares y animales han descrito el papel de las LDL oxidadas en la patogenia del SMet (37, 38). Esta hipótesis está apoyada por algunos estudios prospectivos poblacionales, como el estudio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) que demostró una mayor incidencia de SMet en individuos con mayores niveles circulantes de LDL-ox. Además determinó que estos pacientes presentaban otras tres características en común: obesidad, hiperglucemia e hipertrigliceridemia (39).

La **dislipidemia** es el resultante de anormalidades en el metabolismo de lipoproteínas ricas en TG (40). Aunque en pacientes con SMet, los niveles de LDL-c pueden ser similares a los observados en individuos sanos, los primeros presentan una dislipidemia caracterizada por bajos niveles de HDL-c, altos

niveles de TG y mayores niveles de partículas LDL-c más pequeñas y densas (41). Estos tres componentes de la dislipidemia aterogénica son asociadas individualmente con riesgo cardiovascular. Los elevados niveles séricos de TG podrían estar asociados a una reducción en los niveles de HDL-c en estos pacientes (42-44). En particular, los niveles de HDL-c guardan una fuerte asociación inversa con riesgo cardiovascular (45-48), por lo que incrementar esta fracción parece tener importantes beneficios para el riesgo de enfermedad cardiovascular (49).

La **hipertensión arterial (HTA)** es frecuente en pacientes con SMet explicando en parte, la elevada incidencia de daños orgánicos sub-clínicos que podrían ser resultado de la hipertrofia ventricular izquierda, de un aumento de la excreción urinaria de proteínas y de la rigidez de las paredes arteriales (50). Además, la resistencia a la insulina se asocia con mayor prevalencia de HTA y disfunción endotelial (51), aunque cuales de estas patologías es más una causa que una manifestación clínica en esta relación, no está totalmente claro.

1.2 Epidemiología

La prevalencia de SMet depende de la población estudiada, y está determinada por la edad, sexo, raza, u origen étnico, así como los criterios de clasificación utilizados.

En países desarrollados, el SMet afecta aproximadamente al 25% de la población general (52, 53) y su prevalencia puede ser aún mayor a medida que aumenta el grado de envejecimiento y la presencia de obesidad. Se estima que uno de cada 4 o 5 adultos puede desarrollar SMet dependiendo de las condiciones ambientales y de su estilo de vida.

En una muestra de población española de pacientes ancianos (> 65 años), la prevalencia total de SMet fue de 48,9%, cuando se aplicaron los criterios diagnósticos de la IDF, y de 46,8% de acuerdo a los criterios del NCEP-ATP III, resultando mayor en mujeres que en hombres (54). Por otro lado, otros estudios muestran que la prevalencia de SMet incrementó significativamente con la edad, siendo 4 veces mayor en los individuos mayores de 60 años que

en los menores de 40 años (55); sin embargo, existen datos que aseguran que este porcentaje es aún mayor cuando la población se categoriza según su índice de masa corporal (IMC) (56-58).

Un empeoramiento del estilo de vida, tal como la disminución del ejercicio físico y una mala calidad de la dieta, parecen explicar la distribución epidemiológica y la prevalencia antes mencionada. (53, 59).

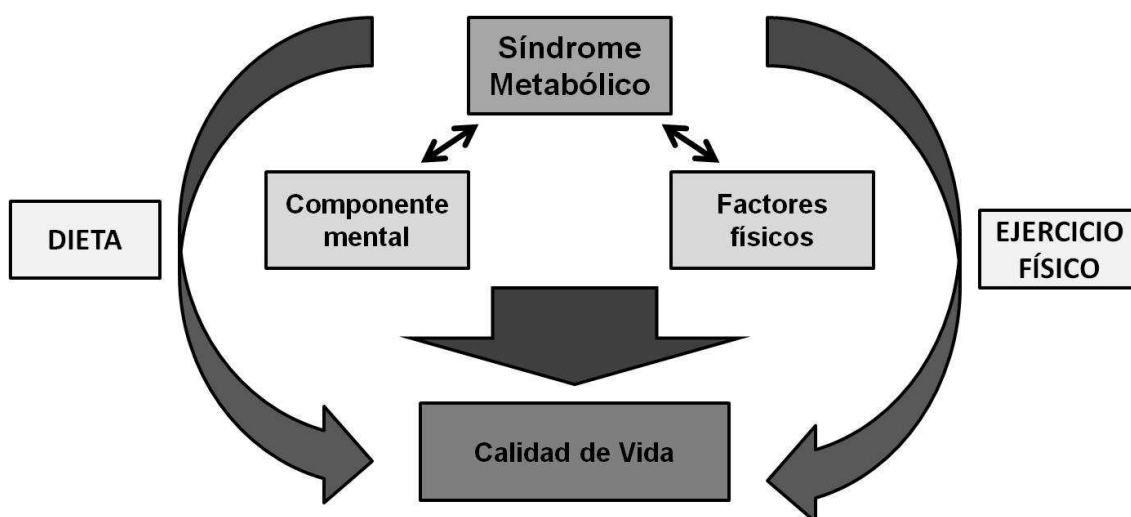
La importancia epidemiológica del SMet se debe principalmente a que incrementa dos veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (60) y cinco veces el riesgo de desarrollar DM2 (2) comparado con un individuo sano de la misma edad. Sin embargo, además de la obesidad, el SMet también se asocia a otras condiciones patológicas como la hiperuricemia, un desequilibrio del estado oxidativo y un estado inflamatorio crónico, que favorecen el desarrollo de algunas patologías degenerativas como la artritis (61). Estas patologías asociadas al SMet, empeoran por el sedentarismo, la sarcopenia y el incremento de peso, determinando lesiones del aparato locomotor que afectan directamente la capacidad física de estos pacientes (62).

La depresión y la ansiedad, se han asociado frecuentemente con el SMet (63, 64). Una revisión (65) de estudios prospectivos, demostró que los síntomas depresivos, en hombres y mujeres diabéticos o con SMet de entre 35 a 75 años, fueron dos veces más frecuentes que aquellos sujetos sin dicha patología. Aunque aún no está completamente entendida esta relación, es posible que factores derivados del propio estilo de vida, el estrés psicológico de estos pacientes y las tensiones con su medio ambiente, sean determinantes importantes de esta interacción. Además, estudios previos, demuestran que el bajo nivel educativo, frecuentemente asociado a la obesidad, el aislamiento social y el estrés laboral, pueden afectar la evolución del SMet, así como el estado mental y psicosocial de los sujetos (66).

Por su parte, la DM2 y la evolución del SMet hacia la enfermedad cardiovascular tiene consecuencias obvias sobre la calidad de vida de estos pacientes y su productividad laboral. En esta perspectiva, el tratamiento y el manejo precoz del SMet a través de un manejo no farmacológico, que incluya

un modelo de dieta adaptado a las necesidades del paciente, el incremento de la actividad física en tiempo libre y la práctica regular de ejercicio físico, podrían mejorar los factores físicos y mentales que interactúan en el SMet y que determinan el empeoramiento de la calidad de vida de este tipo de pacientes. Figura 2.

Figura 2. Factores que interactúan en la calidad de vida de los pacientes con Síndrome metabólico



El manejo no farmacológico del SMet, que incluye un modelo de dieta saludable y el aumento en la práctica de ejercicio físico, podrían mejorar la interacción de los factores físicos y mentales con el SMet estableciendo una mejor calidad de vida de estos pacientes.

2. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD

De forma general, el término **calidad de vida** fue introducido en la década de los 70 como un concepto multidimensional que refleja la condición subjetiva del bienestar físico y mental de un individuo (67). Esta no es sólo consecuencia de la enfermedad, sino también de las condiciones familiares y sociales que rodean al sujeto (68). Igualmente, la organización mundial de la salud (OMS) definió la calidad de vida como *"la percepción que un individuo tiene de su existencia en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno"* (69, 70). A su vez, la interacción de estos componentes define un aspecto de gran interés para las ciencias médicas denominado **calidad de vida relacionada a la salud** (figura 3). La calidad de vida relacionada a la salud es el grado en que se ve afectado el bienestar físico, emocional y social por una enfermedad (especialmente crónica) (71) o por su tratamiento; por lo que su evaluación es actualmente una estrategia útil para el análisis de los programas de prevención primaria, secundaria y terciaria de enfermedades cardiovasculares en el área de la salud pública (72).

Figura 3. Componentes de la calidad de vida relacionada a la salud



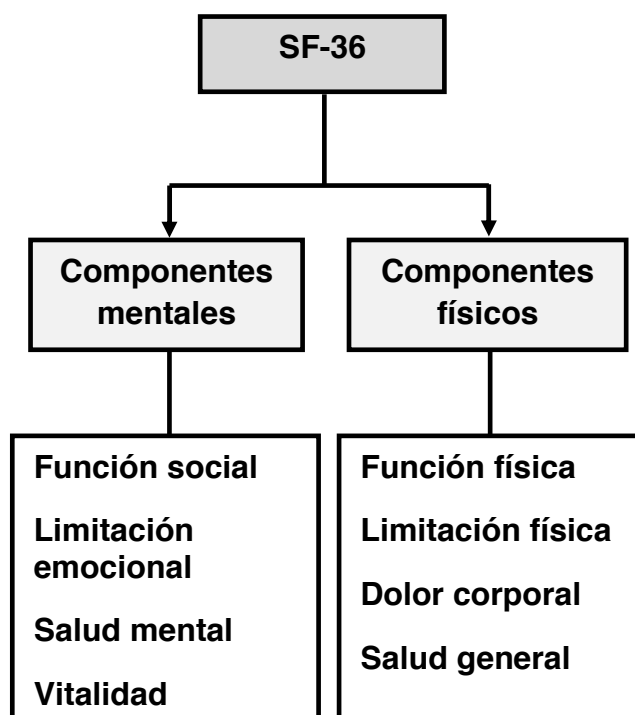
La calidad de vida relacionada a la salud incluye los conceptos de calidad de vida en los aspectos de salud y enfermedad considerando el rol social, físico y mental de cada individuo. Adaptada de Dinesh Khanna., et al. Am J Manag Care 2007; 13:S218-S223

2.1 Estudio de la calidad de vida relacionada a la salud

En las últimas décadas se han desarrollado y validado diferentes instrumentos o cuestionarios relativamente sencillos para medir la calidad de vida relacionada a la salud, permitiendo relacionarla con mortalidad, hospitalización y uso de recursos sanitarios, además de su utilidad como un objetivo terapéutico en sí misma (72). Entre ellos, podemos destacar, por su uso, tanto en estudios de intervención como en grandes estudios epidemiológicos, a dos cuestionarios ampliamente validados. Por otro lado, existe una batería de pruebas de capacidad física funcional validada ampliamente, que se ha utilizado en estudios poblacionales para determinar el grado de fragilidad o aptitud funcional de pacientes, asociándolo a resultados sobre la calidad de vida.

a) **El cuestionario de salud de 36 preguntas formato corto (SF-36, 36-Item Short Form)**: desarrollado en Estados Unidos, para su uso en el Estudio de los Resultados Médicos (MOS, Medical Outcomes Study) (73) y es el instrumento más utilizado en aquellos estudios que miden la calidad de vida relacionada a la salud. El cuestionario SF-36 está compuesto por 36 preguntas que permiten evaluar 8 dominios o dimensiones de la calidad de vida relacionada a la salud: la función física, función social, salud mental, limitaciones físicas, rol emocional, vitalidad, dolor corporal y percepción de la salud general (73). Estos 8 dominios pueden ser categorizados en dos componentes, componentes físicos y componentes mentales (figura 4). La utilidad de este cuestionario, radica en el hecho de que puede ser utilizado tanto para evaluar la calidad de vida relacionada a la salud a nivel poblacional como individual o en subgrupos específicos de pacientes (74); ello permite valorar el efecto de diversas enfermedades y detectar los beneficios para la salud producidos por un amplio rango de tratamientos. Existe una versión española del cuestionario SF-36 adaptada por Alonso y cols (75), que posee una aceptable validez y reproducibilidad, por lo que se ha usado en diferentes estudios con adultos y adultos mayores (76-78).

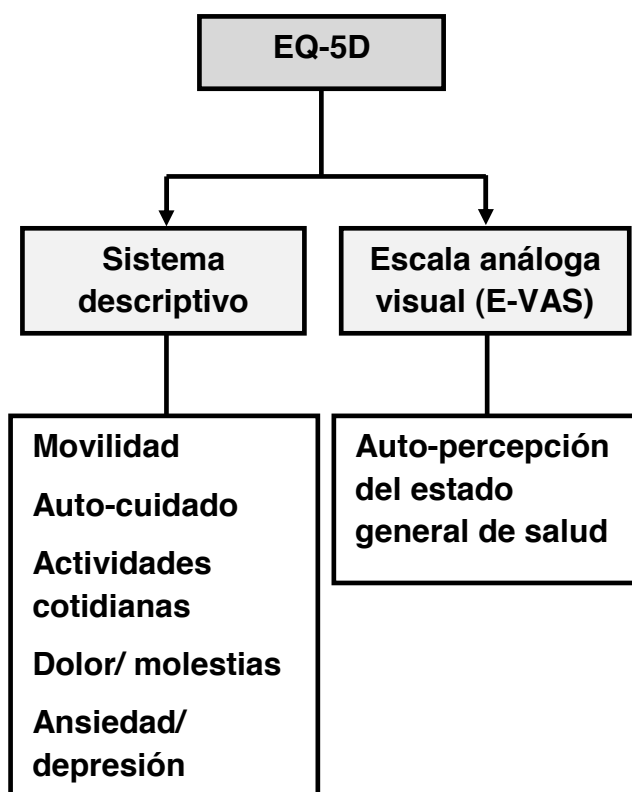
Figura 4. Componentes del sf-36



b) El **cuestionario de calidad de vida de investigación europea** (EQ-5D™, The European Research Questionnaire Quality of Life) (79): fue desarrollado por un grupo de investigadores europeos (EuroQoL, group) con el fin de proporcionar una medida estandarizada del estado de salud a través de una herramienta sencilla, económica y válida. El EQ-5D consta de dos partes: un sistema descriptivo y una escala análoga visual (figura 5). El sistema descriptivo se compone de 5 dimensiones de salud (movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas, dolor y molestias, ansiedad y depresión) con 3 niveles de valoración por parte del encuestado (1= no tiene ningún problema; 2= tiene algunos problemas o 3= tiene problemas severos) que permiten obtener un perfil de salud y calcular un índice global de la salud actual de los evaluados (80). Por otra parte, la escala análoga visual (E-VAS) del EQ-5D registra la auto- percepción del estado de salud de los pacientes de acuerdo a una escala de valores graduada entre 0 y 100. En ella, el valor 0 en el extremo inferior de

la escala corresponde al “peor estado de salud imaginable”, mientras que en el extremo superior el 100 equivale al “mejor estado de salud imaginable”. Además, el EQ-5D está diseñado para ser completado de forma dirigida o autogestionada por lo que puede ser útil en estudios que incluyen entrevistas personales o incluso en grandes estudios poblacionales en los que se utilizan encuestas postales.

Figura 5. Componentes del EQ-5D



Otros instrumentos utilizados en poblaciones con patologías específicas para la evaluación de la calidad de vida relacionada a la salud se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Cuestionarios para valorar la calidad de vida en patologías específicas

Cuestionario	Objetivo
Medición de la calidad de vida en Diabetes (DQOL, Diabetes Quality of Life). (Parkenson G., Med Care 1993)	Evalúa la calidad de vida relacionada a los tratamientos intensivos de la enfermedad.
Cuestionario de calidad de vida sobre signos vitales de la hipertensión leve (VSQLQ The Mild Hypertension Vital Signs Quality of Life Questionnaire). (Leidy N., J Natl Med Assoc 2000)	Describe el impacto de la frecuencia e intensidad de los síntomas de la hipertensión experimentados por el paciente.
Escala de la calidad del bienestar (QWB, The Quality of Well-Being Scale). (Czyzewski D., Med Care 1994)	Categoriza la valoración que las personas atribuyen al alivio de ciertos síntomas.
Cuestionario de discapacidad y medición de salud (HAD-DI, The Health Assessment Questionnaire Disability Index: Spanish). (Cardiel M., Clin Exp Rheumatol 1993)	Evalúa la incapacidad, la disconformidad y el dolor, así como los efectos secundarios de los medicamentos y costos de un tratamiento.
Cuestionario de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson (PDQ-39, Quality of life Parkinson Disease Questionnaire). (Bushnoll M., Qual Life Res 1999)	Mide deterioro neurológico y limitaciones físicas en estos pacientes.

c) **Pruebas de capacidad física funcional (Batería de pruebas de Rikli®)** (81). Hasta la fecha, la mayoría de las herramientas para evaluar la capacidad física funcional en los adultos se han diseñado principalmente para detectar las limitaciones funcionales en el nivel de comportamiento, es decir, para evaluar las dificultades en la realización de actividades específicas, tales como bañarse y vestirse, caminar y subir escaleras. La limitación de estos instrumentos es que las alteraciones físicas a menudo no se detectan hasta tarde en el proceso de la incapacidad o hasta que han progresado hasta el punto en que se manifiesta la pérdida evidente de la capacidad funcional.

La batería de pruebas funcionales de Rikli®, es un método ampliamente validado en diferentes estudios (82-84) que proporciona un medio de evaluación de los principales parámetros fisiológicos que mantienen la movilidad funcional en adultos mayores. Los diferentes atributos funcionales evaluados son la fuerza de miembro superior e inferior, resistencia aeróbica, flexibilidad de miembro superior e inferior y agilidad motora y equilibrio dinámico.

A pesar de la decadencia física durante el envejecimiento, la combinación con enfermedades como la obesidad y ciertos patrones de estilo de vida tales como, los bajos niveles de actividad física, parecen incidir fuertemente en la capacidad funcional de los adultos mayores. Por lo tanto, esta batería de pruebas sería una interesante herramienta para evaluar el efecto del sobrepeso sobre la capacidad funcional en adultos mayores obesos. En el contexto de esta batería de pruebas físicas, la capacidad funcional se define como *la capacidad fisiológica para realizar normalmente las actividades diarias de manera segura e independiente sin llegar a la fatiga excesiva*. La frase sin fatiga excesiva se incluye en la definición para enfatizar la importancia de mantener una capacidad fisiológica adecuada. Cada atributo funcional evaluado representa un comportamiento necesario para el desempeño de las actividades cotidianas del individuo.

2.2 Calidad de vida relacionada a la salud en el síndrome metabólico

La calidad de vida relacionada a la salud se presenta como un buen predictor de mortalidad, observándose que una baja calidad de vida se corresponde con un aumento del riesgo de muerte por diferentes causas (85). En pacientes con SMet, se ha demostrado que existe una reducción de la calidad de vida relacionada a la salud asociada con un empeoramiento significativo de la función física (86, 87). Entre los componentes físicos de la calidad de vida relacionada a la salud que resultan afectados por el SMet, resulta obvia la influencia negativa de la HTA, la DM2 y la obesidad, impactando directamente sobre las dimensiones de dolor corporal y función

física (88). Además, otros factores que se suman a la obesidad reduciendo la calidad de vida, es la prevalencia de trastornos alimentarios por atracón (89, 90) y el sexo femenino, que ejerce una mayor influencia en este sentido (91, 92).

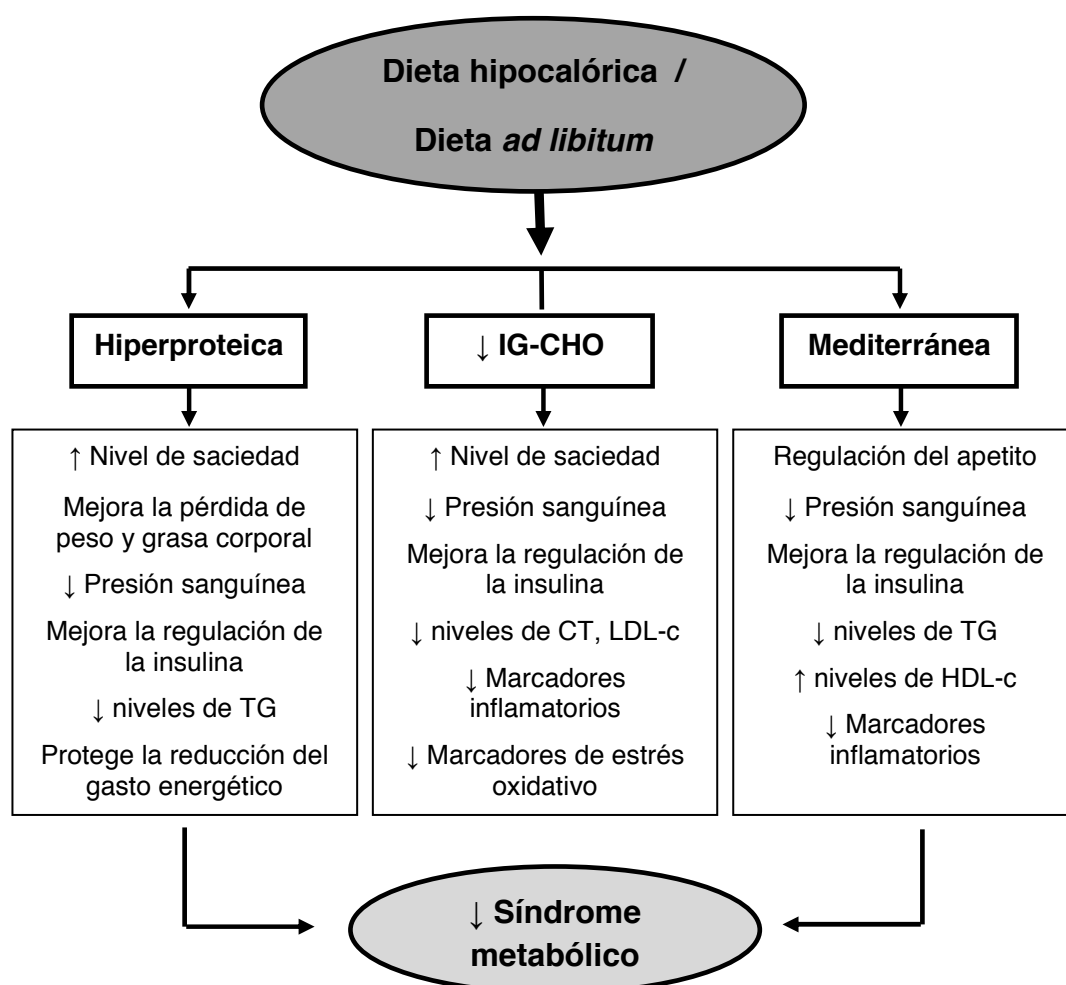
Por otra parte, junto al SMet, existe una elevada prevalencia de trastornos depresivos y ansiedad, dos componentes psico-sociales que incrementan aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular y la severidad del propio estado mental (93). Entre los determinantes de este fenómeno, el ambiente social desfavorable puede contribuir al padecimiento y severidad de trastornos psico-sociales y a tener una peor auto-percepción de la calidad de vida (94). En el ambiente social y cultural del individuo con obesidad y SMet, también tiene una importante influencia la adherencia a un estilo de vida físicamente activo (95), por otra parte, modelos alimentarios poco restrictivos o flexibles, y socialmente aceptados, como un modelo de dieta típica mediterránea (96, 97) pueden dar beneficios adicionales a la salud física (98) y mental (99) de estos pacientes. Sin embargo, no se ha estudiado en detalle cuales podrían ser los principales mecanismos por los que la dieta y la práctica regular de ejercicio físico provocan estos beneficios en pacientes con SMet.

3. MANEJO NO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Basado en algunos ensayos clínicos (100-102) el control activo de los componentes del SMet podría evitar o retrasar la aparición de DM2 y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En este sentido los cambios en el estilo de vida, específicamente la dieta y el ejercicio físico, se consideran como la piedra angular en el manejo no farmacológico del paciente con SMet (103). Específicamente, la pérdida de peso, a través del uso de estrategias dietéticas como mejorar la calidad de la dieta y la restricción de la ingesta calórica, o bien el aumento del gasto energético, a través del ejercicio físico o idealmente una combinación de ambas estrategias, son las principales vías para el control metabólico de estos pacientes, mejorando su sensibilidad a la insulina (104), adiposidad abdominal (105), perfil lipídico (106), marcadores de inflamación (107) y presión sanguínea (108).

En el caso de la dieta, no existe un modelo dietético único para el tratamiento de pacientes con SMet. El manejo intencionado o culturalmente definido de la proporción de nutrientes ingeridos definen varios modelos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento del SMet, como es el caso de la dieta baja en grasas y rica en hidratos de carbono (CHO) complejos (109), dietas bajas en CHO o con una selección de bajo índice glucémico (110), y la típica dieta mediterránea (111) (figura 6).

Figura 6. Modelos de dieta con beneficios sobre el síndrome metabólico



IG: índice glucémico; **TG:** Triglicéridos; **CT:** colesterol total; **LDL-c:** lipoproteína de colesterol de baja densidad; **HDL-c:** lipoproteína de colesterol de alta densidad. Cambios metabólicos promovidos por distintos modelos de dieta con un aporte energético reducido o *ad libitum* usadas para el manejo de los componentes del síndrome metabólico. Adaptada de Abete I. Nutr Rev 2010; 68:214-231.

Tabla 3. Estudios de intervención nutricional y sus efectos sobre el peso corporal, variables bioquímicas y metabólicas.

Referencia	Datos del estudio	Dietas	Pérdida de peso y presión sanguínea	Glucosa y metabolismo lipídico	Inflamación y/o marcadores del estrés oxidativo
Estruch y Cols. (2006) (112)	n=772 hombres y mujeres alto riesgo de ECV	Baja en grasa Mediterránea rica en aceite de oliva Mediterránea rica en frutos secos	Peso=, ↓ TAD Peso=, ↓ TAS, ↓ TAD Peso=, ↓ TAS, ↓ TAD	↑ TG, ↓ HDL-c, ↑ HDL/CT ↓ glucosa, ↑ HDL-c, ↑ HDL/CT ↓ glucosa, ↑ HDL-c, ↓ HDL/CT, ↓ CT, ↓ TG	↑ ICAM-1, ↑ IL-6, ↑ VCAM Ambas dietas mediterráneas ↓ PCR, ↓ ICAM-1, ↓ IL-6, ↓ VCAM
Abete y Cols. (2009)	n=19 hombres obesos. 8 sem.	Control (15%P; 30%L; 55%CHO) Hiperproteica (30%P; 30%L; 40%CHO)	-5.5kg, ↓ TAS, ↓ TAD -8.3kg, ↓ TAS, ↓ TAD	= Insulina, ↓ CT, = TG, ↓ LDL-c, ↓ HDL-c ↓ Insulina, ↓ CT, ↓ TG, ↓ LDL-c, ↓ HDL-c	No evaluados
Buscemi y Cols. (2009)	n=20 mujeres obesas. 2 meses	Atkin (30%P; 65%L; 5%CHO) Mediterránea (20%P; 25%L; 55%CHO)	-7.6kg, ↓ TAS, ↓ TAD -4.9kg	Ambas dietas: ↓ Insulina, ↓ CT, = TG, ↓ LDL-c, = HDL-c	Ambas dietas: = IL-6, = TNF-α, = adiponectina, = 8-iso-PGF _{2β} .

Referencia	Datos del estudio	Dietas	Pérdida de peso y presión sanguínea	Glucosa y metabolismo lipídico	Inflamación y/o marcadores del estrés oxidativo
Petersen y Cols. (2006)	n=771 adultos obesos. 10 sem.	Baja en grasa (20-25%L; 60-65%CHO; 15%P) Alta en grasa (40-45%L; 60-65%CHO; 15%P)	-6,9 kg -6,6 kg	↓CT, ↓TG, ↓LDL-c, ↓HDL-c (cambios fueron mayores en este grupo) ↓CT, ↓TG, ↓LDL-c, ↓HDL-c. Ambos grupos: ↓insulina	No evaluados
Pérez-Jiménez y Cols. (2001) (113)	n=59 jóvenes sanos	Alta en ac.grasos MONO Baja en grasa y ↑CHO *Ambas después de periodo con dieta rica en grasa SAT	Sin cambios en peso corporal	Ambas dietas mejoraron sensibilidad a la insulina, ↓LDL-c, ↓HDL-c.	No evaluados
Raben y Cols. (2002)	n=398 obesos. 6 meses	Baja en grasa, ↑CHO, ↑IG (ad libitum) Baja en grasa, ↑CHO, ↓IG (ad libitum)	-1,7 kg -2,6 kg	Ambos grupos mejoraron insulina, glucosa y lípidos.	No evaluados

IG: índice glucémico; **TAS:** tensión arterial sistólica; **TAD:** tensión arterial diastólica; **CT:** colesterol total; **TG:** triglicéridos; **LDL-c:** lipoproteína de baja densidad; **HDL-c:** lipoproteína de alta densidad; **IL-6:** interleuquina 6; **TNF-α:** factor de necrosis tumoral; **PCR:** proteína C reactiva; **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular 1; **VCAM:** molécula de adhesión celular vascular; **8-iso-PGF2α:** 8-iso prostaglandina F2α; **L:** lípidos; **P:** proteínas; **CHO:** hidratos de carbono; **MONO:** ácidos grasos monoinsaturados

Por otra parte, se ha observado que el ejercicio físico reduce el riesgo de SMet en individuos obesos (114) y mejora todos los componentes cuando ya está establecido el SMet (115). Tradicionalmente el ejercicio aeróbico se ha promocionado como el tipo de ejercicio más efectivo para el tratamiento de pacientes con SMet y DM2, debido a que favorece la reducción de la masa grasa y mejora el perfil lipídico de estos pacientes (116). Sin embargo, más recientemente, diferentes documentos de consenso de prestigiosas instituciones vinculadas a las ciencias del deporte, han publicado guías de ejercicio físico saludable, reconociendo la importancia del entrenamiento con ejercicios de resistencia (117, 118) y el efecto que este tiene para aumentar la masa muscular (119), mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo el tejido adiposo (120-122). No obstante, en términos de calidad de vida relacionada a la salud, no existe un consenso respecto a que programa de entrenamiento físico es el óptimo en pacientes con SMet. Más aún, son muy escasos los datos sobre un tratamiento óptimo que combine dieta y ejercicio físico para pacientes con SMet; ya que la mayor cantidad de evidencia científica sobre los beneficios de la dieta y el ejercicio físico en estos pacientes, se observan en estudios que han evaluado una u otra forma de estrategias de tratamiento. Por ello, se revisaran a continuación las principales evidencias y beneficios sobre el SMet, de dos de las principales intervenciones usadas en cuanto a dieta y ejercicio físico.

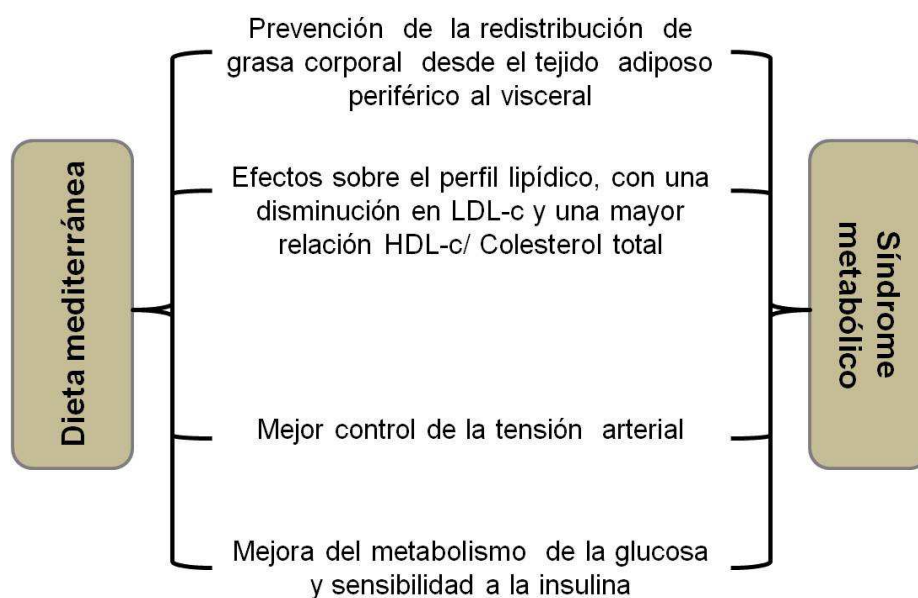
3.1 Dieta mediterránea y síndrome metabólico

La “*Dieta Mediterránea*” es uno de los patrones de dieta que mejor satisface la necesidad de nutrición, salud y placer. El patrón de dieta mediterránea enfatiza el consumo de grasas vegetales ricas en ácidos grasos monoinsaturados (MONO), principalmente a través del aceite de oliva, y fomenta el consumo diario de frutas, verduras, productos lácteos bajos en contenido graso y de cereales integrales, el consumo frecuente de pescado, aves de corral, frutos secos y legumbres, y el consumo mensual de carnes rojas, así como un consumo moderado de alcohol, normalmente acompañado con las comidas.

Este tipo de patrón alimentario parece tener efectos pleiotrópicos y ha demostrado ser beneficioso para la salud mediante la prevención y el tratamiento del SMet, y en la reducción del riesgo de enfermedad y muerte cardiovascular.

En las últimas décadas, varios estudios poblacionales han propuesto consolidar y demostrar la pertinencia del aceite de oliva virgen como un componente clave cardioprotector de la dieta mediterránea (123). Gracias a estos resultados, hemos aprendido que la protección cardiovascular de la dieta mediterránea no se plantea sólo por sus efectos sobre los lípidos plasmáticos, sino por los efectos sobre varias vías, incluyendo sensibilidad a la insulina, la tensión arterial y marcadores inflamatorios (124). Figura 7.

Figura 7. Efecto de la dieta mediterránea y posibles mecanismos en el tratamiento y prevención del síndrome metabólico



LDL-c: lipoproteína de baja densidad; **HDL-c:** lipoproteína de alta densidad. Adaptada de Pérez-Martínez P., et al. Curr Pharm Des 2011;17:778-8.

Efecto de la dieta mediterránea sobre la obesidad

Durante estas últimas décadas la evidencia científica ha demostrado la importancia de la dieta mediterránea en la prevención y tratamiento de la obesidad (111, 125-127).

La dieta mediterránea modula un efecto sobre la reducción de peso corporal mediante algunas de las siguientes características de este patrón de alimentación: es altamente saciante debido a su alto contenido en fibra la que se compone de grandes volúmenes de alimentos con baja densidad calórica; por su alto contenido en CHO complejos no desencadena el hambre y por lo tanto no favorece el hábito de comer en exceso, además es un patrón de alimentación que mantiene las proporciones adecuadas de nutrientes; se

puede mantener en el tiempo, y es más sabroso que otros modelos dietéticos bajos en grasa. Por otro lado, el aporte de aceite de oliva virgen mejora el sabor de algunos alimentos y contribuye a aumentar la ingesta de verduras y hortalizas (128).

Un estudio realizado (129) en población Griega (222 mujeres y 310 hombres), mostró una mayor relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y niveles de adiponectina, observándose que los individuos que se ubicaron en el tercil más alto para la dieta mediterránea presentaron mayores niveles de adiponectina que aquellos en el tercil más bajo. Por otro lado, una dieta (130) isocalórica rica en ácidos grasos MONO impidió la disminución de la expresión génica postprandial de la adiponectina periférica inducida por una dieta rica CHO en pacientes con resistencia a la insulina. La identificación de intervenciones dietéticas que promuevan aumentos en los niveles de adiponectina es de gran interés para el tratamiento de pacientes obesos con SMet, puesto que regula el metabolismo energético del organismo mediante el estímulo de la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa a través de un aumento de la sensibilidad a la insulina.

Un reciente estudio realizado sobre 1.500 pacientes, demostró que tras el consumo de un modelo de dieta mediterránea, el peso corporal disminuyó en un 9,8% y provocó una mejora significativa en los parámetros relacionados con glucosa, colesterol y ácido úrico (131). Por otro lado, dietas hipocalóricas que fueron relativamente altas en grasa por la incorporación de aceite de oliva, fueron alternativas efectivas a la tradicional dieta baja en grasa, para promover una pérdida de peso inicial y su mantenida en personas obesas, logrando una mejor palatabilidad y adherencia al tratamiento (132). En el estudio prospectivo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) (112) donde se han evaluado dos modelos de dieta mediterránea *ad libitum*, uno enriquecido con aceite de oliva y otro con frutos secos, se demostró que después de tres meses de seguimiento, ninguno de los modelos de dieta mediterránea tuvo efecto sobre la ganancia de peso corporal. Posteriormente, a un año del inicio del programa,

se logró reducir el perímetro de cintura a pesar de no tener efecto sobre la pérdida de peso, sugiriendo una redistribución de la grasa corporal (133). Por su parte, datos que incluyen a pacientes con sobrepeso y con resistencia a la insulina, sugieren que, comparado con dietas baja en grasa, una dieta rica en ácidos grasos MONO, previene la redistribución de grasa corporal desde el tejido adiposo periférico al tejido adiposo visceral, sin afectar el peso corporal total (130).

Un estudio multicéntrico europeo EPIC-PANACEA (Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Physical Activity, Nutrition, Alcohol, Cessation of Smoking, Eating Out of Home and Obesity) demostró una asociación inversa entre el consumo de dieta mediterránea y la circunferencia de cintura, aún cuando esta fue ajustada por el índice de masa corporal (IMC) , sugiriendo que este patrón de alimentación no sólo está relacionado con la cantidad de grasa corporal sino también con su distribución (134). En esta misma cohorte, (135) se observó que los individuos con una mayor adherencia a la dieta mediterránea fue 10% menos probable que desarrollaran sobrepeso u obesidad que aquellos individuos con menor adherencia a este patrón de alimentación.

Los mecanismos propuestos para estos beneficios se explicarían a través de:

a) La elevada proporción de verduras, hortalizas y frutas que ayudan a aumentar la saciedad (la señal para dejar de comer durante el transcurso de una comida y la sensación que determina la duración del período entre las comidas). Este efecto se debe al incremento del volumen de comida con una baja densidad energética, limitando la ingesta a corto plazo (125). Además, la masticación prolongada favorece el aumento del volumen gástrico y la estimulación de la liberación de colescistoquinina (CKK), hormona que ocasiona el retardo del vaciamiento gástrico y la contracción de la vesícula biliar para que ésta vierta bilis e inicie la absorción de las grasas (formación de micelas) (125); b) Por el aporte de aceite de oliva, elemento clave en los efectos de la dieta mediterránea sobre el control del peso corporal. Este efecto quedó demostrado en un estudio (136), donde la ingesta de ácidos grasos

MONO, sobre todo el oleico, se asoció con un menor número de adipocitos del tejido adiposo subcutáneo (región peri umbilical, intra-abdominal y peri visceral de la vesícula biliar), sugiriendo que puede limitar la hiperplasia de este tejido. Además, se ha propuesto, que el ácido oleico puede inducir la oxidación de ácidos grasos en estado post-prandial de manera más activa respecto de otros ácidos grasos (125), promoviendo un aumento de la termogénesis inducida por la dieta y un mayor gasto energético diario comparado con las grasas saturadas (137, 138). En este sentido, se ha argumentado que el ácido oleico tiene la capacidad de reducir la actividad de la esteroil-CoA desaturasa (139), enzima que sintetiza ácido oleico de ácidos grasos saturados (SAT) y que es un elemento clave en la acumulación de grasa en el cuerpo (140). De esta manera se podría dar una explicación fisiológica del por qué el consumo de aceite de oliva es menos probable de ser asociada con ganancia de peso (141).

Junto con el aceite de oliva, los frutos secos se han asociado con un aumento de la termogénesis, un mayor gasto energético diario y una malabsorción de grasas (142). El mecanismo propuesto para ello estaría condicionado por la estructura de los lípidos de almacenamiento de los frutos secos y de los componentes de la fibra que poseen, provocando una malabsorción de la grasa y un incremento de su excreción en las heces.

Efecto de la dieta Mediterránea sobre la dislipidemia

Varios estudios demuestran que la dieta mediterránea, rica en ácidos grasos MONO, particularmente ácido oleico, tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, promoviendo la reducción de los niveles totales de LDL-c, el incremento de la relación HDL-c/ colesterol total (112, 143, 144), reducción de la susceptibilidad a la oxidación de la LDL-c y la disminución de los niveles de TG (112, 145).

En este sentido, la sustitución a una dieta rica en ácidos grasos MONO, por una dieta Americana promedio, disminuyó los niveles de colesterol total y LDL-c en un 5,5% y 7% respectivamente, mientras que los niveles de HDL-c fueron

mayores y los de TG menores respecto a una dieta baja en grasa y rica en CHO (146). Se ha establecido que la ingesta de aceite de oliva mejora el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales induciendo bajas concentraciones de TG y un aumento de las concentraciones de HDL-c comparada con la ingesta aguda de una dieta rica en grasa saturada (147). Por otro lado, la sustitución isocalórica de ácidos grasos MONO por CHO redujo los niveles plasmáticos de TG en el contexto de dietas bajas en grasas (148).

La 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A (HMG-CoA) reductasa es la enzima limitante en la síntesis de colesterol y está regulada por una variedad de factores. Recientes estudios indican que los polifenoles del aceite de oliva virgen pueden tener una influencia adicional sobre el metabolismo lipídico, reduciendo la actividad de la HMG-CoA reductasa (149). Esto quedó demostrado en un interesante estudio cruzado y aleatorizado, donde el consumo de aceite de oliva virgen con tres diferentes concentraciones de contenido fenólico durante tres semanas (bajo 2.7 mg/kg; medio 164 mg/kg y alto 366 mg/kg de aceite de oliva, respectivamente), señaló un aumento de HDL-c y disminución de la relación colesterol total/ HDL-c según el contenido de fenoles presentes en el aceite de oliva consumido (150). Este estudio despertó gran interés entre los investigadores, sospechando que el aceite de oliva virgen induce sus efectos sobre el metabolismo lipídico por diferentes mecanismos, a los de sus ácidos grasos. Por lo tanto, existen pruebas substanciales que indican que la dieta mediterránea puede modular los biomarcadores implicados en procesos biológicos durante el desarrollo de la aterosclerosis (124). Además, las partículas de LDL-c de las personas que consumen una dieta mediterránea, están protegidos contra la modificación oxidativa, en comparación con individuos que consumen dietas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados (POLI) (151). Una mejora en la vasodilatación dependiente del endotelio y una disminución en la respuesta de los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias endoteliales también se ha observado en pacientes con hipercolesterolemia (152).

La lipemia postprandial es la situación metabólica habitual en la que se encuentra el ser humano a lo largo del día, y se caracteriza por un aumento de los TG totales y de las lipoproteínas ricas en TG de origen intestinal y hepático. Por ello es de especial interés estudiar el comportamiento de esta situación metabólica en pacientes con SMet, puesto que su modulación a través de la dieta puede disminuir el riesgo de desarrollar aterosclerosis. En este sentido, se ha observado que la ingesta de aceite de oliva virgen, disminuye la susceptibilidad oxidativa de las LDL-c (153). Estas partículas de LDL-c ricas en compuestos fenólicos, disminuyen su capacidad para inducir quimiotaxis y adhesión de los monocitos (154). En este sentido, un estudio comparó la ingesta de una dieta rica en ácidos grasos SAT (control) con otras dos dietas que contenían moderada a alta proporción de ácidos grasos MONO (155). Ambas dietas ricas en ácidos grasos MONO lograron reducir la proporción de la apolipoproteína B-48, lo que sugiere que los quilomicrones aumentan de tamaño con este tipo de grasa. Por otro lado, estos quilomicrones entran más rápidamente en la circulación y son aclarados de forma precoz comparado con aquellos que se originan tras la ingesta de grasa saturada (156, 157). Estos mecanismos otorgarían al aceite de oliva una característica menos aterogénica.

Efecto de la dieta Mediterránea sobre la tensión arterial

La tensión arterial elevada en pacientes que padecen SMet puede provocar accidente cerebrovascular, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica e insuficiencia renal, y sin embargo, es claramente modificable (158). En este sentido, las guías para el manejo de la hipertensión enfatizan en los cambios de estilo de vida (159, 160).

Algunos estudios epidemiológicos demuestran que la adherencia a largo plazo, a un patrón de dieta mediterránea, tiene una asociación inversa con niveles de tensión arterial (161-163). En el estudio SUN (Seguimiento Universidad de Navarra), el cual incluyó más de 41.000 personas-año de seguimiento, la adherencia a la tradicional dieta mediterránea no se asoció al riesgo de hipertensión (164). Otros datos, establecen una significativa asociación entre

dieta mediterránea y reducción de la tensión sistólica y diastólica en población con SMet, observándose también una reducción sobre otros efectos metabólicos y anti-inflamatorios (124). Por otro lado, un estudio transversal de 2.282 residentes de la zona de Ática en Grecia (que rodea e incluye la ciudad capital de Atenas), informó que la adherencia a la dieta mediterránea aumenta la probabilidad de mantener niveles controlados de tensión arterial (165). De los componentes de la dieta mediterránea, los principales responsables de la aparente protección sobre la hipertensión, estaría dada por el aporte de verduras, frutas y aceite de oliva virgen. El alto contenido de minerales, en los alimentos de origen vegetal, tiende a reducir la tensión arterial (incluyendo potasio, magnesio y calcio), mientras que el alto contenido de antioxidante en el aceite de oliva virgen podría contribuir también a la integridad del sistema vascular (166-168).

Recientes estudios clínicos en individuos sanos, profundizan en los beneficios de la dieta mediterránea y demuestran una reducción en la tensión arterial, comparado con dietas bajas en grasa o altas en grasa saturada (169, 170). Un efecto similar se ha observado en pacientes con DM2 (171). El efecto de dos modelos de dieta mediterránea sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular fue evaluado en hombres y mujeres entre 55-80 años (112). Después de tres meses de seguimiento, se observó una disminución de la tensión sistólica y diastólica en ambos grupos de dieta mediterránea comparado con aquellos pacientes asignados al grupo de dieta baja en grasa. En otro interesante estudio (172), se comparó el consumo de aceite de oliva con el aceite de girasol en adultos con tratamiento farmacéutico anti-hipertensivo. Las dosis diarias de medicación para el control de la tensión arterial se redujeron en un 48% durante la dieta con aceite de oliva y un 4% durante la dieta con aceite de girasol. Este hallazgo podría ser atribuido al contenido de polifenoles del aceite de oliva, ya que el aceite de girasol carece completamente de estos compuestos, aumentando la concentración de óxido nítrico que ayuda a la dilatación de las arterias. Posteriormente, estos datos fueron confirmados en otro estudio donde se observó una mejora de la hiperemia reactiva isquémica

inmediatamente después de la ingesta de aceite de oliva virgen (145). Otros trabajos, demuestran que la ingesta de aceite de oliva comparado con la ingesta de aceite de girasol en cantidades isocalórica, logra reducir la tensión sistólica en población adulta hipertensa (173).

En conclusión, las evidencias antes expuestas, determinan que un modelo de dieta mediterránea típica es inversamente asociado con tensión arterial. La ingesta de aceite de oliva virgen por sí solo, puede ser tan importante como la ingesta de frutas y verduras en el aparente efecto beneficioso de la dieta mediterránea, en el contexto del control de la tensión arterial.

Efecto de la dieta Mediterránea sobre la resistencia a la insulina

Se ha propuesto que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (174), y que significativamente influye sobre la calidad de vida (175). Existe evidencia creciente de que la composición de la dieta mediterránea en términos de calidad y cantidad de grasa, juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Estudios en animales y humanos demuestran que los ácidos grasos SAT aumentan la resistencia a la insulina (176-178). Por otro lado, el papel de los ácidos grasos POLI (ω -3 y ω -6) sobre la sensibilidad a la insulina sigue siendo polémica (179, 180). Sin embargo, estudios que determinan el efecto de los ácidos grasos MONO sobre la resistencia a la insulina, demuestran mejorías sobre la sensibilidad a la insulina periférica, tanto en sujetos sanos (170, 181) como en cohortes de sujetos diabéticos (182).

Características de la dieta mediterránea, como el tipo de grasas de la dieta, así como el índice glucémico, se proponen como importantes moduladores de la resistencia a la insulina (183). En este sentido, el efecto de tres dietas isocalóricas (184) se estudió en pacientes resistentes a la insulina (pre-diabéticos). Una dieta rica en ácidos grasos SAT, otra dieta rica ácidos grasos MONO y una dieta rica en CHO. La dieta rica en ácidos grasos MONO, a diferencia de las otras dos dietas, mejoró la sensibilidad a la insulina (HOMA-ir) y los niveles de pro-insulina. Además, disminuyó los niveles post-prandiales de

glucosa, de insulina, e incrementó la concentración del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, glucagon-like peptide 1) comparado con la dieta rica en CHO.

La actividad biológica del GLP-1 incluye la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, disminución de glucosa en sangre, inhibición del vaciado gástrico e ingesta de alimentos, y la estimulación de la proliferación de células β del páncreas e inhibición de su apoptosis (185). En este sentido, los efectos metabólicos post-prandiales de la grasa MONO puede reforzar la acción directa e indirecta de la GLP-1 sobre la función de las células β . Finalmente, los efectos favorables de una comida rica en ácidos grasos MONO, reducen los picos de glucosa sérica, comparadas, por ejemplo, con comidas ricas en CHO.

En el estudio KANWU (181) sobre una población de adultos sanos, el cambio en la proporción de los ácidos grasos de la dieta, disminuyendo los ácidos grasos SAT y aumentando los ácidos grasos MONO, mejoró la sensibilidad a la insulina pero no afectó la secreción de ésta. Apoyando estos hallazgos, un interesante estudio (113) en jóvenes sanos demostró que la sustitución isocalórica de ácidos grasos SAT por CHO y ácidos grasos MONO, mejoró la sensibilidad a la insulina in vivo y in vitro. Asimismo, es interesante destacar, que la composición de ácidos grasos también tiene un efecto inmediato sobre la sensibilidad a la insulina, es así como una intervención en pacientes con DM2, demostró que una dieta rica en ácidos grasos MONO (33% de la ingesta energética total) redujo los requerimientos de insulina y la concentración de glucosa, comparada con una dieta baja en grasa y alta en CHO (25% de grasa y 60% CHO de la ingesta energética total) (186). Una explicación alternativa para la disminución en la necesidad de insulina con dietas ricas en ácidos grasos MONO, es una reducción en la disponibilidad de glucosa y, por consiguiente, en la necesidad de insulina. Los estudios que muestran una asociación positiva entre ácidos grasos MONO y el metabolismo de la insulina (187, 188), podrían ser, sin embargo, racionalizados por el hecho de que los

ácidos grasos MONO se correlacionan inversamente con la ingesta de grasas SAT (189).

El aceite de oliva virgen, principal fuente de grasas de una típica dieta mediterránea, está compuesto entre 55-85% de ácido oleico, antioxidantes, tales como la vitamina E y compuestos fenólicos. Muchos estudios utilizan modelos de dietas ricas en ácido oleico para determinar su efecto sobre la resistencia a la insulina. En este sentido se examinó el efecto de una dieta rica en ácido oleico sobre la resistencia a la insulina y la reactividad vascular dependiente del endotelio en sujetos con DM2 (190). A los pacientes se les cambió su dieta habitual rica en ácido linoleico por una dieta rica en ácido oleico durante 2 meses. El cambio a una dieta rica en ácido oleico (MONO) redujo la resistencia a la insulina y restauró la vasodilatación dependiente del endotelio, sugiriendo una explicación para los beneficios anti-aterogénicos de una dieta mediterránea tradicional.

Los mecanismos que vinculan el tipo de grasa de la dieta con la resistencia a la insulina aún no son completamente entendidos. Sin embargo, la composición lipídica de la membrana celular está influenciada por la composición de ácidos grasos de la grasa de la dieta. El perfil específico de ácidos grasos de las membranas celulares podría afectar la acción de la insulina en varias maneras, tales como la unión del receptor de insulina, la capacidad de influir en la permeabilidad de iones y la señalización celular. Por lo tanto, el efecto de la grasa de la dieta sobre el metabolismo de la glucosa puede ser un vínculo importante en los efectos del aceite de oliva sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con SMet.

Efectos de la dieta mediterránea sobre la Calidad de Vida Relacionada a la Salud

La dieta mediterránea es un patrón de alimentación con efectos beneficiosos sobre la salud. La relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y una reducida mortalidad o menor incidencia de enfermedades crónicas, se han analizado ampliamente mediante múltiples estudios epidemiológicos (191-195).

Algunos ensayos clínicos observan una mejoría en el estado de salud con intervenciones destinadas a aumentar la adherencia a la dieta mediterránea (196, 197). Se ha atribuido a la dieta mediterránea una protección sobre el deterioro cognitivo, la demencia (198) o la incidencia de depresión (194). Por ello la dieta mediterránea puede ser considerada como un modelo de alimentación saludable, que podría reducir la carga de enfermedad entre las sociedades desarrolladas y envejecidas.

El envejecimiento de la población conduce a la preocupación general por conseguir un mejor estado de salud relacionado con la calidad de vida. En las poblaciones del Mediterráneo, un estudio transversal (199) realizado en población española demostró que la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con mayor puntuación para la auto-percepción de la salud (bienestar físico y mental). Recientes datos corroboran estas asociaciones, donde la auto-percepción de la salud mental y física de la calidad de vida relacionada a la salud, se asoció con la adherencia a la dieta mediterránea, siendo esta asociación mayor para los componentes físicos (200). En este sentido, se ha argumentado que los aspectos sociales y culturales relacionados con la dieta mediterránea, pueden proporcionar beneficios adicionales para la salud (201).

Se han observado asociaciones entre algunos componentes de la dieta mediterránea con una mejor calidad de vida, en varios estudios (202-204). Algunos de éstos, analizan el papel del consumo de pescado (o ingesta de ácidos grasos ω -3) y la calidad de vida, con resultados no concluyentes. Algunos autores (202) encontraron una relación positiva entre el consumo de pescado y auto-percepción de la salud mental del cuestionario SF-36, pero no

encontraron una relación con la salud física (componentes físicos del SF-36). Otros por el contrario (205) demostraron una asociación directa entre el consumo de pescado y los componentes físicos del SF-36 pero no con los componentes mentales. Si el consumo de pescado está relacionado o no con una mejor percepción de la calidad de vida, posiblemente corresponda a su contenido en nutrientes beneficiosos para la salud, como los ácidos grasos ω -3, vitaminas y antioxidantes. No obstante, los autores fracasaron en encontrar una asociación directa entre ácidos grasos ω -3 y calidad de vida.

En la población general se ha observado una asociación inversa entre consumo de frutas y verduras, y síntomas depresivos (206, 207), mientras que otros han observado una relación menos consistente para salud mental y una relación directamente significativa para la auto-percepción de la salud física (204).

Recientemente, se ha sugerido, el papel protector del aceite de oliva sobre los trastornos mentales, tanto por estudios transversales (208), como por estudios prospectivos (209). En este último, se observó una asociación inversa entre el consumo de aceite de oliva y la depresión, aunque esta relación se atenuó después del ajuste para la adherencia a un patrón de dieta mediterránea.

Distintos mecanismos biológicos y fisiológicos podrían explicar el efecto beneficioso de la dieta mediterránea sobre la calidad de vida. La adherencia a la tradicional dieta mediterránea se asocia con una reducción del estado inflamatorio, una mejor función endotelial, un perfil mejorado de los marcadores de coagulación y una menor resistencia a la insulina. Por otra parte, las acciones antioxidantes del aceite de oliva virgen son capaces de restaurar las defensas antioxidantes intracelulares (210) que están disminuidas entre los pacientes depresivos.

Todos estos beneficios aportados por la dieta mediterránea, podrían estar reconocidos como un estilo de vida Mediterráneo más integral, que incluye conductas como comer en casa, gastar tiempo en la preparación de las comidas, salir a comprar los alimentos y compartir el tiempo de las comidas con otras personas. De hecho, usar la hora de la comida como rol social dentro de

la familia, favorecería la estructura familiar y mejoraría la auto-percepción de la calidad de vida.

Basado en estas evidencias, se ha sugerido que la adherencia a la dieta mediterránea puede tener un efecto positivo sobre la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con SMet, aunque desconocemos hasta la fecha la existencia de estudios objetivos sobre el efecto de esta dieta en las diferentes dimensiones de la calidad de vida en pacientes con SMet.

3.2 Ejercicio físico de moderada a alta intensidad y síndrome metabólico

No debe sorprender que el ejercicio físico puede predecir la incidencia de SMet en una forma dosis-dependiente, con menores niveles de ejercicio físico y mayor incidencia de SMet, y vice versa (211, 212). En este sentido, las probabilidades de tener SMet casi se duplicaron en adultos que no realizan ejercicio moderado o vigoroso en comparación con los que realizaron al menos 150 min de ejercicio a la semana (213). Una mayor capacidad cardiorrespiratoria también predijo una menor incidencia de SMet en mujeres y hombres de mediana edad seguidos durante 5,7 años (214). El ejercicio físico y la capacidad cardiorrespiratoria probablemente protegen contra el desarrollo de SMet por el efecto que ejerce sobre cada uno de sus componentes.

En los últimos años, ha cobrado interés el efecto del ejercicio físico de resistencia de moderada a alta intensidad, en pacientes con SMet (215). El ejercicio de resistencia de moderada a alta intensidad es aquel que se realiza entre el 75-95% de la $FC_{m\acute{a}x}$ y representa un importante estímulo energético, metabólico y mecánico para el paciente obeso con SMet. A continuación se detallan algunos de los efectos del ejercicio físico de moderada a alta intensidad sobre las principales características relacionados al SMet y la capacidad cardiorrespiratoria en estos pacientes.

Ejercicio de moderada a alta intensidad y obesidad

Con el dramático aumento de las tasas de obesidad en las últimas décadas, y el reconocimiento del papel integral del ejercicio físico en el control del peso, algunos estudios epidemiológicos sugieren que 45-60 min de ejercicio físico de moderada a alta intensidad por día, puede ser necesario para prevenir el aumento de peso y la obesidad (216, 217). Otros estudios, y algunas directrices de prestigiosas instituciones (119, 217-220), apoyan consistentemente la necesidad de al menos 150-250 min/semana de ejercicio de intensidad moderada para evitar incrementos en el peso corporal y mantener la pérdida de peso conseguida durante un tratamiento dietético restrictivo. Por su parte, el informe de Surgeon General's Report (221), hace referencia a los beneficios

del ejercicio físico, indicando que la práctica regular de este, reduce el riesgo de desarrollar DM2 y podrían afectar favorablemente la distribución de la grasa corporal.

Los estudios que han abordado específicamente la influencia del entrenamiento, con ejercicio de moderada a alta intensidad, sobre la grasa abdominal, consistentemente muestran una disminución de la grasa visceral (222-224). Investigaciones recientes demuestran que después de una pérdida de peso del 15% inducida por dieta, las personas que incorporaron un entrenamiento físico, con ejercicios de moderada a alta intensidad, perdieron 37% de su grasa visceral y aumentaron su sensibilidad a la insulina en un 49%. Los resultados de este grupo fueron 29% superiores comparado con aquellos individuos que perdieron el 15% de su peso, pero que no realizaron ejercicio físico (222). En este mismo estudio, durante el año siguiente a la pérdida de peso, los individuos que realizaron el entrenamiento con ejercicio físico no recuperaron nada de su grasa visceral, mientras que los participantes que no entrenaron recuperaron más del 70% de la grasa visceral perdida (225). Aunque no hubo un aumento en el tejido adiposo visceral de los participantes que se adhirieron al ejercicio, los depósitos de grasa en otros compartimentos si incrementaron. No obstante, la prevención de ganancia de tejido adiposo visceral es importante, porque este es más fuertemente relacionado con enfermedad cardiovascular y riesgo de DM2 que la grasa depositada en otros sitios.

Ciertos ensayos clínicos controlados (226-229) en hombres y mujeres con sobrepeso, de 3-12 meses de duración y con 3-5 sesiones de ejercicios de 30-60 minutos por semana, demuestran que el ejercicio físico reduce notablemente la masa corporal y la masa grasa en ausencia del consumo de dietas restrictivas. Algunos de estos ensayos confirman que la cantidad de ejercicio físico es tan importante como la intensidad en la disminución de la adiposidad corporal, y que el ejercicio físico, reduce la masa grasa de una manera dosis-dependiente, por lo que, cuanto mayor es el gasto total de energía, mayor será el efecto (226, 229, 230).

Posibles mecanismos que explican la reducción de tejido adiposo inducida por el ejercicio físico de moderada a alta intensidad, se debe a un aumento de la sensibilidad a los estímulos lipolíticos por parte del adipocito, que responde más efectivamente a las catecolaminas liberadas durante una sesión de ejercicio físico de alta intensidad (231-233). De esta manera, repetidas sesiones de ejercicio a alta intensidad mantienen una elevada liberación pulsátil de catecolaminas, aumentando la lipólisis, especialmente, de la grasa visceral (233). Este efecto, favorece la sensibilidad a la insulina, ya que reduce el depósito cuantitativo de insulina en el tejido adiposo y muscular. Por otra parte, el ejercicio de moderada a alta intensidad es capaz de favorecer un aumento del gasto energético total y de reposo (234, 235) determinando una reducción de masa grasa (236), que beneficia la movilización de TG desde el tejido adiposo, para satisfacer las necesidades energéticas del organismo (236).

Ejercicio de moderada a alta intensidad y dislipidemia

Las recomendaciones actuales mediante cambios en el estilo de vida (aumentos en práctica de ejercicio físico, reducción de la ingesta de grasa saturada) aplicados en individuos con dislipidemia y con SMet, tienen el objetivo de tratar los elevados niveles de TG y aumentar los niveles de HDL-c. Una sola sesión de ejercicio físico disminuye las concentraciones plasmáticas de TG y el aumento de las concentraciones plasmáticas de partículas HDL-c en relación con el grado de gasto energético total (120). El entrenamiento con ejercicios de resistencia es el que mejor demuestra un aumento en los niveles de HDL-c (237, 238). Basados en estudios epidemiológicos prospectivos, éste puede ser un mecanismo por el cual el ejercicio disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, un estudio (239) en hombres y mujeres sanos y sedentarios, demostró, que después de un entrenamiento durante 24 semanas con ejercicios de resistencia a intensidad moderada (65% $VO_{2m\acute{a}x}$), éste indujo cambios favorables en el perfil lipídico, aumentando los niveles de HDL-c y disminuyendo significativamente los niveles de TG, y de

partículas LDL pequeñas, independientemente de la dieta o del cambio en la grasa corporal conseguida con el ejercicio. En mujeres adultas sanas, se demostró que tanto el entrenamiento de resistencia (1-3 sesiones de 8 repeticiones, hasta 8 repeticiones máximas) como el entrenamiento aeróbico a alta intensidad (caminata 3 veces a la semana a 70% $VO_{2máx}$) aumentaron los niveles de HDL-c y disminuyeron la concentración plasmática de TG después de 10 semanas de entrenamiento (240). Estos cambios favorables ocurridos sin cambios en el peso corporal y sin cambios en la dieta, indican que el ejercicio de alta intensidad puede ser utilizado por sí solo, para modificar los niveles plasmáticos de lípidos. Otros datos en cambio (241), demuestran que después de 8 meses de seguimiento con un protocolo de entrenamiento que mezcló ejercicios de resistencia muscular, aeróbicos, y actividades dirigidas a mejorar el equilibrio y flexibilidad, fue el único que logró reducir significativamente las concentraciones de TG y aumentar los niveles de HDL-c, comparado con un protocolo de entrenamiento que sólo incluía ejercicios de resistencia muscular. La lipemia postprandial es un aspecto importante en la dislipidemia de los sujetos con SMet. Existe evidencia que sugiere una mejor respuesta en la lipemia postprandial en sujetos con SMet que realizaron sesiones de ejercicio físico de baja (35-45% $VO_{2máx}$) y moderada intensidad (60-70% $VO_{2máx}$) (caminata en cinta realizada 12-14 horas antes de ingerir una comida grasa) (242). A diferencia, en sujetos sanos, se demostró que el entrenamiento realizado a moderada intensidad (caminar en cinta a un 65% $VO_{2máx}$ realizado 1 hr antes de la comida grasa) obtuvo una mejor respuesta en los niveles de TG en el postprandio comparado con un entrenamiento a baja intensidad (25% $VO_{2máx}$) (243). La respuesta postprandial estudiada en pacientes con obesidad central comparado con individuos sanos, demostró que caminar 90 min en cinta a una intensidad de 50% $VO_{2máx}$ 16-18 hr antes del consumo de una comida rica en grasa, redujo de manera significativa la concentración de TG en el postprandio en ambos grupos respecto a su control (sin ejercicio), además se detectaron efectos positivos en los marcadores de glucosa e insulina (244).

Finalmente, debido a los cambios favorables que se dan en términos generales sobre lípidos y lipoproteínas, y de los beneficios sobre otros factores de riesgo cardiovascular y metabólicos, el efecto del ejercicio físico sobre la dislipidemia debe ser considerada como una estrategia básica en el tratamiento de pacientes con SMet.

Ejercicio de moderada a alta intensidad y tensión arterial

La tensión arterial alta es un importante problema de salud y a pesar de que es una de las características más comunes en pacientes con SMet, su control es a menudo insuficiente. Existe un gran interés en el desarrollo y la aplicación de intervenciones sobre cambios en el estilo de vida en pacientes con HTA. Las principales intervenciones conductuales que se recomiendan son la práctica regular de ejercicio físico y modificaciones en la dieta. Recientes estudios en humanos demuestran que inmediatamente después de una sola sesión de ejercicio, hay cambios profundos en los mecanismos que regulan y determinan la presión arterial (245). Estos cambios dan lugar a una hipotensión post-ejercicio que dura casi 2 horas en individuos sanos y pueden durar más allá de 12 horas en pacientes hipertensos (245).

Un estudio (246) analizó la recomendación dada por la American College of Sports Medicine and the Centers for Disease Control and Prevention (ACSM-CDC), de caminar 30 minutos al día a una intensidad moderada (60-75% $VO_{2máx}$), en mujeres post-menopáusicas en etapa 1 de hipertensión, sobre los niveles de tensión sistólica y diastólica en reposo. Al término de 24 semanas de entrenamiento, la tensión sistólica se redujo en 11 mmHg sin observar cambios en la tensión diastólica. El peso corporal se redujo en 1.3 kg, aunque este no se correlacionó con el cambio de la tensión arterial. Otros hallazgos (247) observados también en mujeres, con alto riesgo de enfermedad coronaria, (sedentarias, hipertensión no controlada y DM2) demostraron que la tensión sistólica y diastólica de reposo se redujo significativamente tras realizar un protocolo de entrenamiento de 12 semanas de duración, que incluía 30 min de carrera (primera sesión 15 min, y aumentos en las siguientes 2 sesiones hasta

completar los 30 min), 3 veces/ semana, a una intensidad de 70-80% $VO_{2m\acute{a}x}$. Estas observaciones podrían añadirse a la evidencia de los beneficios para la salud, del ejercicio físico de alta intensidad para adultos sedentarios. El efecto inmediato del ejercicio y 24 h post-ejercicio sobre la tensión arterial, se analizó en pacientes mayores después de realizar una sola sesión de caminata (248). Inmediatamente después de realizar la sesión de ejercicio, se observó una reducción de 12 mmHg y 4 mmHg en la tensión sistólica y diastólica respectivamente. Durante el periodo de vigilia y sueño, tanto la tensión sistólica como diastólica fueron menores después de la sesión de ejercicio comparado con un período de descanso sin ejercicio. Otro datos (249) indican que un protocolo con ejercicio de intervalo (caminata, 5 o más sesiones, de 2-3 min a una intensidad baja, 40% $VO_{2m\acute{a}x}$, seguida de 3 min de alta intensidad, 75-85% $VO_{2m\acute{a}x}$, al menos 4 veces por semana) es más eficaz que un protocolo con ejercicio continuo (caminata, 8000 pasos, a una intensidad moderada, 50% $VO_{2m\acute{a}x}$) en conseguir disminuciones significativas en la tensión arterial. Además sugiere una estrecha relación entre tensión sistólica y $VO_{2m\acute{a}x}$, ya que la tensión sistólica disminuyó en el 76% de los participantes que aumentaron su $VO_{2m\acute{a}x}$.

Las teorías sobre los mecanismos de acción asociados con el ejercicio físico sobre la tensión arterial, implican el aumento en el flujo sanguíneo, la tensión cíclica de la pared vascular asociado con el flujo sanguíneo pulsátil, y las catecolaminas que estimulan la liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular. De hecho, algunos estudios en humanos han sugerido que la producción de óxido nítrico puede aumentar después de un ejercicio agudo (250). También está establecido que el óxido nítrico atenúa la respuesta vasoconstrictora a la estimulación del receptor [alfa]-adrenérgico. Al respecto, se sugiere que el óxido nítrico contribuye a la hipotensión post-ejercicio por debilitar las respuestas vasoconstrictoras. Sin embargo, hay un número de otros vasodilatadores potenciales que podrían modificar la respuesta [alfa]-adrenérgico. En este sentido, un estudio en pacientes con SMet demostró un incremento significativo de la vasodilatación mediada por el endotelio, después

de un entrenamiento con ejercicios aeróbicos 3 veces por semana de 30 min al 80% $VO_{2m\acute{a}x}$ durante 3 meses (251). Otros análisis (252) sobre la vasodilatación mediada por el endotelio fueron estudiadas en pacientes con SMet, mediante la aplicación de dos protocolos de entrenamiento, uno aeróbico continuo de 47 min a 70% $VO_{2m\acute{a}x}$ y otro aeróbico discontinuo de 40 min a intensidades de 70-90% $VO_{2m\acute{a}x}$ durante el esfuerzo y 40% $VO_{2m\acute{a}x}$ durante el descanso, observando que la vasodilatación mediada por el endotelio (medida por ultrasonido vascular de alta resolución) mejoró por ambos tipos de entrenamientos en 5% y 9% respectivamente, sin embargo un aumento en la disponibilidad de óxido nítrico sólo se observó después del entrenamiento discontinuo. Por otra parte, la LDL oxidada, que regula negativamente la biodisponibilidad de óxido nítrico, se redujo en un 17% con el ejercicio discontinuo pero no con el ejercicio continuo. Estos hallazgos, determinan que un protocolo con ejercicio discontinuo podría ser más eficaz en mejorar la vasodilatación mediada por el endotelio que un ejercicio continuo.

Aunque el efecto del ejercicio físico sobre la tensión arterial es importante, se puede añadir un mayor beneficio cuando este se combina con una modificación de la dieta y/o una reducción de peso (253).

Ejercicio de moderada a alta intensidad y resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina ha sido generalmente considerada como una importante patología subyacente del SMet. Aunque no existen criterios definitivos para categorizar a un individuo como resistente a la insulina o sensible a la insulina, la mayoría de las personas que tienen SMet son relativamente resistentes a producir más insulina.

El ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina, de forma aguda (inmediatamente post-ejercicio) y crónica (después de un período mayor de entrenamiento). En este sentido, un estudio (254) llevado a cabo en pacientes con DM2, demostró que 16 semanas de entrenamiento con ejercicios de fuerza mejoró la sensibilidad a la insulina comparado con el grupo que no realizó el entrenamiento. Por otro lado, pacientes diabéticos que realizaron un

entrenamiento de 8 semanas con ejercicios de resistencia demostró a corto plazo, un efecto positivo sobre el metabolismo de la glucosa, mejorando la sensibilidad a la insulina (255). Así mismo, un protocolo de corta duración, en mujeres con alto riesgo cardiovascular, obesas, sedentarias e hipertensas, entrenadas durante 7 días con ejercicios aeróbicos, este mejoró la sensibilidad a la insulina independientemente de los cambios en el nivel de capacidad física, peso o composición corporal (256). Estos resultados confirman que los beneficios logrados por el ejercicio físico sobre el metabolismo de la glucosa y de la insulina, puede ser efecto del ejercicio reciente. La tolerancia a la glucosa y la respuesta a la insulina post-carga oral con 75g de glucosa, se estudió en sujetos sedentarios con obesidad abdominal, sometidos a 10 días de entrenamiento con ejercicios aeróbicos (257). La concentración de insulina plasmática a los 60 y 120 minutos fueron significativamente menores en el período post-ejercicio comparado con valores pre-ejercicio. La glucosa plasmática a los 120 minutos fue menor después de los 10 días con entrenamiento comparado con el período anterior al entrenamiento. Los mecanismos que explican la mejora aguda de la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa de los músculos esqueléticos, parece estar relacionada con los cambios en la señalización de la insulina en respuesta a la contracción muscular, tales como un aumento de la translocación de transportadores de glucosa GLUT4 a la superficie celular (120, 122, 258). Este efecto beneficioso, sin embargo, es de corta duración de 48 a 72 h. Por lo tanto, para maximizar los beneficios del ejercicio físico sobre la sensibilidad a la insulina, el ejercicio debería practicarse preferentemente todos los días.

Aunque una sola sesión de ejercicio normalmente no mejora la tolerancia a la glucosa en una persona con resistencia a la insulina, la captación de glucosa durante el ejercicio se incrementa, y la respuesta de la insulina y la glucosa a una comida inmediatamente después del ejercicio, mejora significativamente (259). Recientes datos (260) muestran el efecto de dos tratamientos con bajo (1 sesión de 10 repeticiones) y alto volumen de ejercicio (3 sesiones de 10 repeticiones) sobre la tolerancia a la glucosa en mujeres normoglucémicas. El

área bajo la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa se redujo después de ambos tratamientos con ejercicio (bajo y alto volumen) comparado con el tratamiento sin ejercicio. La glucosa en ayunas se redujo significativamente después de la sesión con alto volumen de ejercicio; por otro lado, la sensibilidad a la insulina mejoró en 11% y 26% después de la sesión con bajo y alto volumen de ejercicio, respectivamente. Mayores beneficios en la regulación de la glucosa parece ocurrir después de un mayor volumen de ejercicio físico. No obstante, una reducción en la glucosa e insulina, también se observó después de un entrenamiento con bajo volumen, sugiriendo que los individuos que no pueden tolerar bien un mayor volumen de ejercicio físico, aún puede beneficiarse de un entrenamiento con bajo volumen.

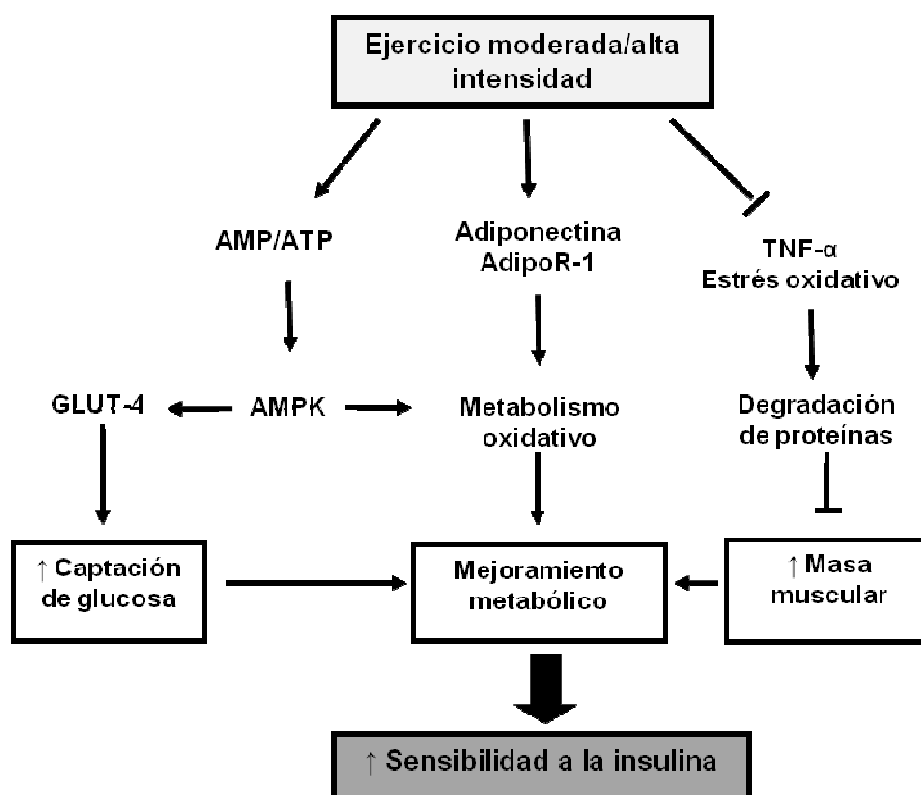
La mayoría de los programas de entrenamiento que duran 3 o más meses y son de suficiente intensidad y volumen, mejoran la sensibilidad a la insulina, independientemente de los efectos agudos del ejercicio (120, 122). El ejercicio físico frecuentemente se traduce en un grado variable de pérdida de peso, y su efecto sobre la sensibilidad a la insulina se ve favorecido si se asocia con esta reducción (121). Incluso en ausencia de cambio de peso, la intensidad moderada o alta, o el entrenamiento con ejercicios de resistencia, pueden alterar la composición corporal o la distribución de la grasa a largo plazo, que conjuntamente pueden influir sobre la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos (figura 8) por los cuales la mayor intensidad del ejercicio físico favorece la sensibilidad a la insulina, es el aumento de la cantidad de ciertas adipoquinas, como por ejemplo la adiponectina, que contribuye a mejorar la sensibilidad a la insulina (261). Por otro lado, la activación del receptor-1 de la adiponectina muscular (AdipoR-1) en respuesta al ejercicio físico (262), favorece las señales de transducción metabólica de la adiponectina, incrementando el metabolismo oxidativo y favoreciendo la sensibilidad a la insulina. Por otro lado, la inhibición de las vías apoptóticas, y el incremento de la secreción de miokinas como la IL-6, favorece la disminución de la inflamación y de fenómenos oxidativos (263, 264), favoreciendo la preservación

de las fibras del músculo esquelético, y mejorando sus funciones hacia la sensibilidad a la insulina.

Mientras mayor sea el área muscular involucrada durante la contracción muscular, mayor será el efecto sobre la sensibilidad a la insulina (265, 266). Además, un cambio en el tipo de fibras musculares, desde un fenotipo predominante 2b, de bajo poder oxidativo, a fibras musculares 2a de moderado poder oxidativo y más sensible a la insulina explicarían el aumento de la sensibilidad (267).

Figura 8. Efectos moleculares del ejercicio de moderada a alta intensidad sobre la sensibilidad a la insulina



AMP/ATP: moléculas de adenosin mono-fosfato/adenosin tri-fosfato; **AMPK:** proteína kinasa de adenosin-monofosfato; **GLUT-4:** transportador de glucosa-4; **AdipoR-1:** receptor-1 de adiponectina; **TNF-α:** Factor-α de necrosis tumoral. Adaptada de Aoi W., et al. J Nutr Metab 2011;2011:676208

Ejercicio de moderada a alta intensidad y capacidad cardiorrespiratoria en el síndrome metabólico

Los beneficios del entrenamiento físico sobre la capacidad cardiorrespiratoria es respaldada con estudios, en los que se observa un 12% de mejoría (268) con mayores mejoras asociadas a una mayor intensidad de entrenamiento o con entrenamientos de intervalos (discontinuo). Sin embargo datos de entrenamientos de intervalos, en pacientes con SMet, son aún escasos (211, 212, 214, 269). Una mayor capacidad cardiorrespiratoria es inversamente proporcional a la mortalidad por ECV y la incidencia de DM2 (270-272). Por otra parte un bajo nivel de capacidad cardiorrespiratoria, normalmente expresada como $VO_{2m\acute{a}x}$, es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo en pacientes con SMet y DM2 (271, 273, 274). En este sentido, un estudio (275) mostró que hombres con un $VO_{2m\acute{a}x} < 29.1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, medido directamente mediante el análisis de gases respiratorios, fueron casi 7 veces más propensos a tener SMet que aquellos con un $VO_{2m\acute{a}x} \geq 35.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. El análisis factorial posterior sugiere que la baja capacidad cardiorrespiratoria puede considerarse como una característica más del SMet. Los bajos niveles de actividad física en tiempo libre y una reducida capacidad cardiorrespiratoria se asocian con los principales componentes del SMet y con factores relacionados, incluyendo ácido úrico, marcadores de inflamación y fibrinógenos plasmáticos (276-278). Por el contrario, mayores niveles de actividad física en tiempo libre y capacidad cardiorrespiratoria se asocian con una disminución del riesgo de desarrollar SMet (211, 212, 214, 269). El incremento de la capacidad cardiorrespiratoria que se relaciona con mejoras de los componentes del SMet, es consecuencia, entre otros fenómenos, de un fenotipo muscular caracterizado por un aumento de la densidad capilar, mayor proporción de fibras musculares tipo2 y una mayor proporción de enzimas glucolíticas (279-282). Esta mejora de la capacidad cardiorrespiratoria se relaciona con los niveles de la PCR (proteína C reactiva) (283, 284) cuya reducción refleja una disminución del estado pro-inflamatorio en pacientes con SMet.

El entrenamiento de moderada a alta intensidad (75-95% $FC_{m\acute{a}x}$) o alta intensidad ($> 95\%$ $FC_{m\acute{a}x}$), comparado con el de baja intensidad ($< 50\%$ $FC_{m\acute{a}x}$), promueve mayores beneficios sobre la capacidad cardiorrespiratoria (285, 286). El alto costo energético que este tipo de entrenamiento provoca, explicaría este efecto (287). En pacientes obesos, este beneficio sobre la capacidad cardiorrespiratoria se acompaña de la preservación del músculo esquelético, evitando la pérdida de este que se observa generalmente durante un tratamiento dietético restrictivo (288) y/o durante un entrenamiento con ejercicio de baja intensidad y larga duración. Un meta-análisis (289) de estudios de intervención con ejercicio físico sobre capacidad cardiorrespiratoria en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, determinó aumentos de 2.6 ± 1.6 y 0.3 ± 1.4 $ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ en el $VO_{2m\acute{a}x}$ entre los grupos intervenidos con ejercicio físico y grupos controles (sin ejercicio) respectivamente. El aumento de la capacidad cardiorrespiratoria fue mayor cuando se aplicaron entrenamientos con ejercicios aeróbicos de resistencia comparado con entrenamientos de ejercicios de fuerza u otros, y fue más efectivo cuando el tiempo de entrenamiento fue mayor a 6 meses que intervenciones más cortas (menor a 6 meses). Por otro lado, 8 meses de duración de una intervención combinada con ejercicios de resistencia aeróbico y ejercicios de fuerza, mejoró el $VO_{2m\acute{a}x}$ en 16% (290). Este mismo estudio demostró que 3 meses posterior a la finalización del entrenamiento (período de desentrenamiento), las adaptaciones favorables obtenidas con el entrenamiento de ejercicio combinados se perdieron (reducción del 10% del $VO_{2m\acute{a}x}$).

Pérusse et al (291) indicó que $\geq 50\%$ de la variabilidad en la capacidad cardiorrespiratoria se puede atribuir a factores hereditarios. La variación genética puede ser consecuencia de factores tales como la fuerza muscular, el $VO_{2m\acute{a}x}$, el tamaño del corazón, la masa magra, el crecimiento del músculo esquelético, y la densidad mineral ósea (292). Hasta la fecha, no hay variantes genéticas específicas identificadas que puedan explicar los niveles de capacidad cardiorrespiratoria en pacientes con SMet.

Efecto del ejercicio físico de moderada a alta intensidad sobre la Calidad de Vida Relacionada a la Salud

El estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de desarrollar distintos problemas de salud, en particular HTA, DM2, osteoporosis, depresión y SMet (221, 293, 294). Estudios observacionales y experimentales han demostrado los beneficios del ejercicio físico en la reducción de las enfermedades crónicas en población adulta general (295, 296), pero se sabe poco respecto a la relación entre calidad de vida relacionada a la salud y ejercicio físico. La mayoría de las conceptualizaciones de la calidad de vida relacionada a la salud incluye componentes físicos, mentales (incluyendo las dimensiones emocionales), y sociales (297) abarcando los atributos percibidos, como el sentido del bienestar, la capacidad de mantener buenas funciones físicas, emocionales e intelectuales, y la capacidad de tomar parte de manera satisfactoria en las actividades sociales.

Un estudio en jóvenes (298) mostró que el gasto energético total se correlacionó positivamente con la función física, vitalidad, función social, y las sub-escalas de la salud mental del cuestionario SF-36, después de ajustar por sexo e índice de masa corporal. Otras observaciones (299) apuntan a que el nivel de ejercicio físico se correlaciona positivamente con las puntuaciones de los componentes físicos y, en un grado ligeramente menor, con los componentes mentales del SF-36. En una población general se observó una asociación positiva entre la calidad de vida relacionada a la salud y la actividad física en tiempo libre tras ajustar por variables socio-demográficas, estilo de vida y variables geográficas (300). Las diferencias en las puntuaciones entre los grupos inactivos y aquellos con actividad física vigorosa fue de al menos cuatro puntos para la función física, dolor corporal y salud mental (SF-36), alrededor de nueve puntos para vitalidad y salud general (SF-36), y tres puntos en los componentes físicos, considerando que una diferencia de cinco puntos es clínicamente significativa (301). Resultados similares se encontraron entre los grupos inactivos y aquellos con actividad física moderada. Finalmente, la

calidad de vida mostró un gradiente positivo hacia el grupo con actividad física vigorosa en términos de una relación dosis-respuesta.

Numerosos mecanismos pueden ser responsables de los efectos del ejercicio físico relacionados con la calidad de vida en pacientes con SMet. Por ejemplo, el ejercicio físico mejora la composición corporal (a través de la disminución de la adiposidad abdominal y control de peso), mejora el perfil lipídico (por ejemplo, a través de reducir los niveles de TG, el aumento de las HDL, y disminución de las partículas LDL más pequeñas), mejora la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, reduce la tensión arterial, y mejora la función endotelial. Además, se asocia con un mejor bienestar psicológico, por ejemplo, a través de una reducción del estrés, la ansiedad y depresión (302, 303).

Otros beneficios que repercuten en la valoración de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes obesos con SMet, son una disminución del riesgo de caídas (304) prevención de las limitaciones funcionales (305), y del deterioro cognitivo (306).

Las limitaciones funcionales y los problemas de movilidad, tales como caminar, acostarse en la cama o las subir escaleras (307) influyen negativamente sobre la capacidad de mantenerse activos y sobre la calidad de vida (308, 309), más aún en pacientes con sobrepeso u obesos. Por lo tanto, el ejercicio físico parece ser muy importante en las intervenciones para prevenir o reducir el nivel de fragilidad (310, 311). En este sentido, un reciente meta-análisis (312) mostró que terapias con ejercicio tienen un efecto positivo sobre la movilidad y la función física. Además, las intervenciones con ejercicio físico de alta intensidad parecen ser algo más eficaz para mejorar la función física, que intervenciones con ejercicios de baja intensidad.

La sarcopenia asociada al sedentarismo es otro de los principales factores que contribuyen a la fragilidad osteomuscular y a la discapacidad en los adultos que con algún grado de obesidad, impactan negativamente sobre la calidad de vida de estas personas (313). En general, el ejercicio físico induce un aumento de la masa muscular que se asocia a una mejor estabilidad, equilibrio y menor riesgo

de lesiones por caídas, favoreciendo de esta manera, el desempeño de actividades de la vida cotidiana. Al respecto, el entrenamiento físico, de moderada a alta intensidad (75-95% $FC_{m\acute{a}x}$) promueve una mejor función en las actividades de la vida diaria (314) que un entrenamiento de baja intensidad (< 50% $FC_{m\acute{a}x}$) (315). Este efecto se asocia además, a mayores cambios en el balance y equilibrio dinámico, así como en la fuerza del miembro inferior y en la capacidad aeróbica de los sujetos (316).

Desde el punto de vista del bienestar psicológico, el ejercicio de moderada a alta intensidad parece mejorar la salud subjetiva y el estado de ánimo de adultos mayores (317), disminuyendo los niveles de ansiedad en estos pacientes.

Un posible mecanismo, que ayudaría a entender la mejora de los componentes mentales de la calidad de vida relacionada a la salud, mediante el entrenamiento físico de moderada a alta intensidad, estaría dado por el aumento de la autoeficacia (entendida como, la creencia que tiene uno de ser capaz de ejecutar una tarea específica satisfactoriamente para obtener algún resultado específico). Sin embargo, se ha observado que el entrenamiento de moderada a alta intensidad, puede provocar algunos problemas derivados de la intensidad del esfuerzo, como fatiga local o generalizada y calambres musculares; efectos que pueden impactar negativamente sobre la adherencia al tratamiento (318), más aún, cuando se trata de pacientes obesos con SMet. Se ha propuesto que, para cumplir un entrenamiento de moderada a alta intensidad, estos pacientes deberían realizar una periodización del ejercicio físico, basada en el incremento progresivo de la intensidad y/o duración de las fases de ejercicio y reposo durante las sesiones de entrenamiento a lo largo del programa, hasta lograr que el paciente pueda mantener altas intensidades durante el ejercicio continuo sin riesgo de estas complicaciones. Este tipo de periodización del entrenamiento podría mejorar la reducción del peso corporal y mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, además de contribuir a la adaptación fisiológica al esfuerzo físico en pacientes con SMet, impactando positivamente en su calidad de vida relacionada a la salud. Estas consideraciones refuerzan

las recomendaciones de que un entrenamiento con ejercicio físico supervisado o parcialmente supervisado podría ser un tratamiento efectivo en individuos obesos con SMet.

HIPÓTESIS

III. HIPÓTESIS

El SMet ha alcanzado proporciones epidémicas en países desarrollados que pueden conducir al desarrollo de DM2, aumentar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y provocar la muerte. Más aún, la obesidad y el SMet asociada a síntomas de depresión y estrés psicosocial, pueden modificar el comportamiento de los pacientes que lo padecen, hacia un perfil conductual más obesigénico al disminuir la actividad física y aumentar la ingesta energética. Este estilo de vida empeora el riesgo cardiovascular e incrementa la pérdida de capacidad física y funcional, que se traduce en una peor calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, la pérdida de peso mejora las limitaciones físicas y psicológicas de pacientes con SMet (como por ejemplo, llevar a cabo actividades de la vida cotidiana) modificando positivamente su calidad de vida. Por lo tanto, una reducción en la ingesta energética, tanto como una mejora en la calidad de la dieta (dieta cardiosaludable, como la dieta mediterránea) ayudarían a la pérdida de peso y mejorarían los componentes del SMet, llegando a ser una herramienta terapéutica efectiva. En este sentido, diferentes estudios longitudinales han observado que la adherencia a un patrón de ingesta típico Mediterráneo provoca, a largo plazo, moderadas mejoras en el peso corporal, y una significativa mejora de los componentes del SMet.

Por su parte, el ejercicio físico de resistencia de moderada a alta intensidad muestra creciente evidencia de ser una estrategia efectiva para incrementar la capacidad cardiorrespiratoria, reducir la masa grasa y mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con SMet comparado con el clásico ejercicio aeróbico de baja intensidad. Una característica fundamental de este tipo de entrenamiento, es sin embargo, la necesidad de una periodización o progresión sistemática de la intensidad y/o duración del esfuerzo a lo largo del programa, para evitar efectos adversos y lesiones en estos pacientes.

De acuerdo con las evidencias mencionadas, la **hipótesis** de este estudio es que la ingesta de un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea,

mejora la calidad de vida relacionada a la salud, la capacidad cardiorrespiratoria y funcional, y los componentes del síndrome metabólico, en pacientes con SMet. Sin embargo, un tratamiento combinado que incluye el mismo modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea y un programa periodizado de entrenamiento con ejercicio físico de moderada a alta intensidad, mejora más efectivamente la calidad de vida relacionada a la salud, la capacidad cardiorrespiratoria y funcional, y los componentes del síndrome metabólico comparado con el tratamiento dietético individual en estos pacientes.

OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Estudiar el efecto de un modelo normoproteico de dieta mediterránea combinada o no con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad sobre la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con síndrome metabólico.

Objetivos Secundarios

1. Analizar el efecto de un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con o sin ejercicio físico de moderada a alta intensidad, sobre la capacidad cardiorrespiratoria y la respuesta fisiológica al esfuerzo físico sub-máximo, en pacientes con síndrome metabólico.
2. Estudiar el efecto de un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con o sin ejercicio físico de moderada a alta intensidad, sobre la capacidad física funcional, en pacientes con síndrome metabólico.
3. Estudiar el efecto de un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con o sin ejercicio físico de moderada a alta intensidad, sobre los componentes del síndrome metabólico y su prevalencia, en pacientes con síndrome metabólico.

DISEÑO Y METODOLOGÍA

V. DISEÑO Y METODOLOGÍA

1. POBLACIÓN

La población estudiada estuvo constituida por 40 pacientes con SMet procedentes de las consultas externas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS). A todos los voluntarios se les realizó una historia clínica completa mediante una entrevista con un médico internista, donde se recogieron datos de filiación y antecedentes familiares (especialmente en relación con enfermedades cardiovasculares precoces), antecedentes personales de enfermedades hematológicas, digestivas, cardíacas, hepáticas, renales o tiroideas, hipertensión arterial, diabetes o hiperuricemia. Además se registró hábitos de actividad física (práctica de ejercicio físico y actividades sedentarias), antecedentes socio-económicos y la frecuencia del consumo de fármacos. También se realizó un estudio nutricional y antropométrico completo.

Tamaño de la muestra

Se realizó un análisis de potencia estadística, en base a asunciones tomadas de nuestros estudios previos, para determinar el número apropiado de individuos a incluir en el estudio usando el software Granmo 5.2 para Windows (IMIM, Barcelona, España). Se consideró como variables principales para el estudio, la dimensión de Salud General (SF-36) y el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}). La diferencia mínima esperada fue de 10 unidades del SF-36 (20%) y $2 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ para el VO_{2max} , ambas con un error alfa de 0.05, un error beta de 0.10 y potencia ($1-\beta$) de 0.90. Según estas premisas y asumiendo una pérdida muestral del 20% según el diseño experimental propuesto, se requirieron 15 individuos en cada grupo de intervención con dieta o dieta y ejercicio físico.

Criterios de inclusión: se seleccionaron hombres y mujeres con una edad comprendida entre los 50 y 70 años, no fumadores y que cumplían al menos

tres de los criterios propuestos por el Panel de Expertos ATP III 2005 (1) para SMet:

a) Perímetro de cintura ≥ 88 cm (mujeres) y ≥ 102 cm (hombres); b) concentración plasmática de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL; c) concentración plasmática de triglicéridos (TG) en ayunas ≥ 150 mg/dL o concentración plasmática de HDL-c < 40 mg/dL (hombres) y < 50 mg/dL (mujeres) o estar recibiendo tratamiento hipolipemiante; d) cifras de tensión arterial sistólica y/o diastólica ≥ 130 y 85 mmHg respectivamente, o estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.

Criterios de exclusión: se excluyeron del estudio a aquellas personas con consumo habitual de tabaco, con una ingesta diaria ≥ 20 g de alcohol/día en el caso de mujeres y ≥ 30 g de alcohol/día en hombres. También se excluyeron aquellos individuos con antecedentes de infarto agudo al miocardio, aquellos que padecían alguna enfermedad hepática o renal, o que estuvieran con tratamiento de reemplazo hormonal. También fueron criterios de exclusión: cualquier condición músculo-esquelética que limite la práctica del ejercicio físico, los antecedentes de pérdidas de peso ≥ 5 kg en los seis meses anteriores al estudio o la práctica de ejercicio físico intenso ≥ 6 hs/semana (físicamente activos), y aquellas personas que tenían un consumo de suplementos de vitaminas o antioxidantes.

2. DISEÑO DE INTERVENCIÓN

Todos los voluntarios fueron aleatoriamente asignados a uno de dos posibles tratamientos de 12 semanas de duración: a) un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea (MeD), o b) el mismo modelo dietético combinado con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad (MeDE) (Figura 9).

ESQUEMA DEL DISEÑO DE INTERVENCIÓN

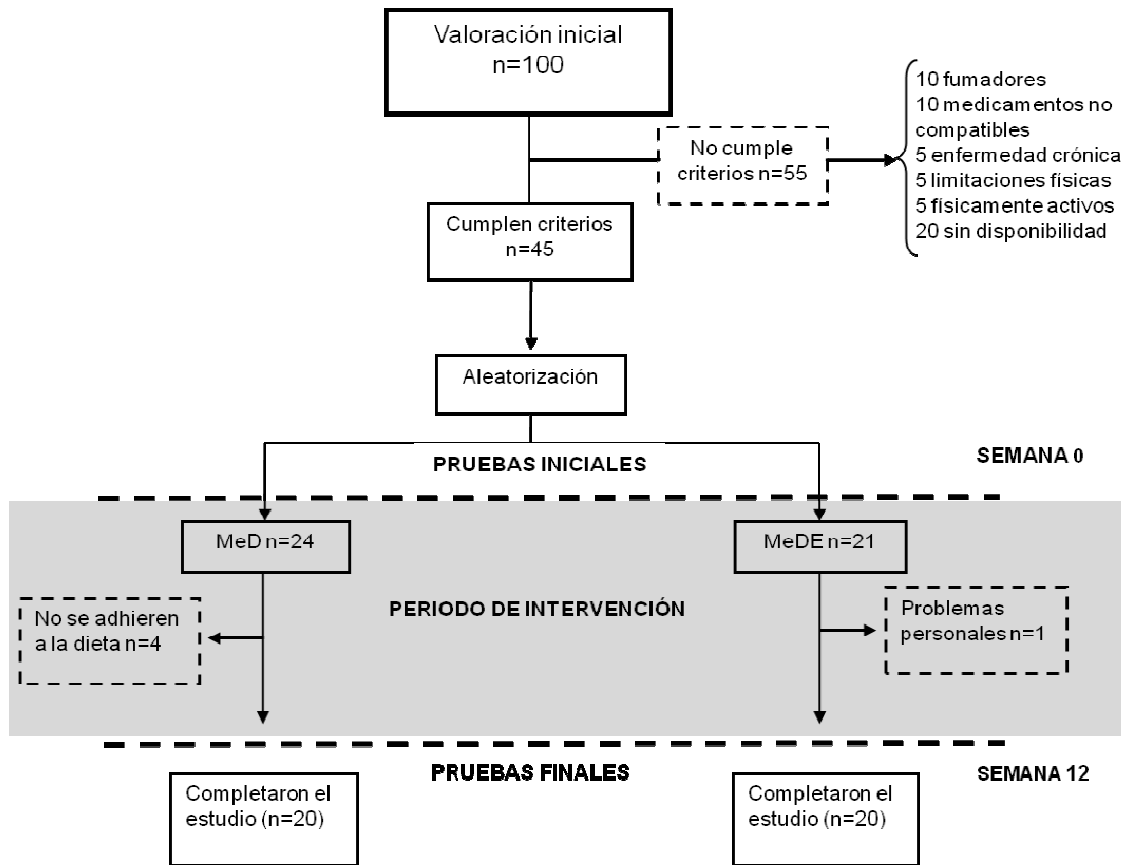


Figura 9. **MeD:** modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea; **MeDE:** modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea combinada con ejercicio físico de moderada a alta intensidad.

2.1 Intervención dietética

La composición cuali-cuantitativa de la dieta experimental en ambos tratamientos fue idéntica en cuanto a la selección de alimentos y proporción de nutrientes. Así, a cada voluntario se le prescribió una dieta cuyo contenido calórico se redujo un 40% de su ingesta energética total habitual de manera progresiva. De la semana 1-4 se redujo un 20% de la ingesta energética, de la semana 4-8 y de la semana 8-12 un 10% respectivamente hasta completar las 12 semanas de tratamiento. La distribución energética y de nutrientes de la dieta prescrita correspondió a: 30% de grasas totales, de las cuales 20% fue aportada por ácidos grasos monoinsaturados (MONO), 5% ácidos grasos poliinsaturados (POLI) y 5% de ácidos grasos saturados (SAT) y entre 48-55% de hidratos de carbono (CHO). La cantidad de proteína fue estimada a partir del peso corporal de cada paciente y según el RDA para este nutriente (319) asegurando una ingesta normal durante todo el período de tratamiento, lo que fue equivalente al 20-22% de la ingesta energética total.

El modelo dietético prescrito resultante incluyó dos partes: una lista de alimentos con las cantidades equivalentes en gramos de alimentos necesarios para cubrir los requerimientos nutricionales, y por otro lado, un menú de ejemplo para un día completo. En el caso de aquellos participantes con ejercicio físico, se les entregó además, un menú adaptado al día de entrenamiento. Además a cada participante se le entregó un instructivo escrito detallando los posibles intercambios de alimentos y la forma correcta de selección de los mismos. Se utilizaron fotografías y etiquetas de alimentos al momento de explicar el tratamiento dietético prescrito y se instruyó al paciente sobre las técnicas culinarias para la preparación de estos. El aceite de oliva, alimento fundamental en el patrón de ingesta típico mediterráneo, se le proporcionó a cada participante de forma mensual. Los participantes debieron reunirse mensualmente con la nutricionista del estudio a fin de recibir educación nutricional y asesoramiento para el correcto cumplimiento de la dieta, para corregir algunas conductas dietéticas inapropiadas y para la

elección y racionamiento de alimentos en ocasiones especiales (matrimonios, cumpleaños, o vacaciones).

A fin de poder prescribir el modelo dietético mencionado, y posteriormente valorar su cumplimiento, se realizó una entrevista nutricional para la determinación de la ingesta alimentaria antes y después de la intervención. Para ello, los participantes debieron completar un registro dietético prospectivo durante 3 días no consecutivos, considerando dos días de semana y uno de fin de semana. El método empleado para el registro de la cantidad ingerida fue el pesaje de los alimentos, para lo cual se les entregó una balanza digital y se les entrenó en su uso. Los participantes debieron registrar y pesar cada uno de los alimentos consumidos durante el día, incluyendo las bebidas y líquidos; además registraron la marca, el tipo de alimento, la hora y día de la ingesta. Para el análisis de la composición de la ingesta dietética se utilizaron las tablas de alimentos de US Department of Agriculture (Human Nutrition Information Service, 1987) (320) y las tablas de composición de los alimentos españoles (321). El software nutricional (Dietsource versión 2.0; Novartis S.A, Barcelona. Spain) fue utilizado para la planificación personalizada de las dietas.

Finalmente, para determinar la calidad de la dieta, en relación a un patrón típico de dieta mediterránea, tanto antes del período de intervención como después del mismo, se les realizó a los voluntarios un cuestionario de adherencia a la dieta típica mediterránea, que incluyó 14 preguntas, según la versión validada para población española (322).

2.2 Intervención con ejercicio físico

El programa de entrenamiento para el tratamiento combinado con ejercicio físico consistió en tres sesiones semanales de ejercicio físico de moderada a alta intensidad. De ellas, 2 sesiones fueron supervisadas en la Unidad de Lípidos y Aterosclerosis, del HURS, y una sesión no supervisada fuera de casa.

Considerando que una intensidad de esfuerzo superior al 70% de la frecuencia cardiaca máxima ($FC_{máx}$) provoca importantes beneficios cardiometabólicos en

pacientes obesos (286), pero que a su vez incrementa el riesgo de abandono del programa en pacientes previamente sedentarios como los nuestros, se diseñó un protocolo de entrenamiento periodizado y personalizado. Para ello, se utilizaron dos diferentes estrategias que permitieron incluir el ejercicio de moderada a alta intensidad desde el inicio del programa: a) por un lado se incrementó gradualmente la relación *ejercicio intenso-recuperación*, durante las sesiones de entrenamiento supervisadas por los investigadores (sesiones supervisadas); b) y por otro lado, se incrementó la duración del ejercicio a una intensidad relativamente estable en las sesiones no supervisadas de ejercicio (ejercicio sin supervisión fuera de casa). Esta última estrategia fue usada a fin de evitar variaciones excesivas en la intensidad del entrenamiento no supervisado, pudiendo afectar el riesgo de lesiones en los pacientes.

Ejercicio supervisado. Las sesiones de ejercicio supervisado tuvieron una duración de 30 minutos e incluyeron series de ejercicio al 75-80% de la $FC_{m\acute{a}x}$. Entre cada serie los pacientes realizaron períodos de recuperación activa (en movimiento) con una duración decreciente a lo largo del programa, a fin de que al final del periodo de intervención los pacientes soportasen una sesión continua de 30 minutos al 80% de su $FC_{m\acute{a}x}$. Estas sesiones se realizaron a través de diferentes ejercicios (pedaleo con brazos y piernas) con el objetivo de evitar la interrupción del entrenamiento a causa de la fatiga local. Estos ejercicios se realizaron en dos ergómetros diferentes; un cicloergómetro de piernas (TechnoGym® EXCITE™700, Gambettola, Italy) y un ergómetro de brazo (TechnoGym® Recline 500, Gambettola, Italy)

Ejercicio sin supervisar fuera de casa. Estas sesiones de ejercicio consistieron en una caminata continua fuera de casa, cuya duración e intensidad se controlaba a través del uso de monitores de frecuencia cardíaca con reloj y cronómetros (Polar Electro Oy., Kempele, Finland). Los pacientes fueron instruidos a detener el entrenamiento si sentían molestias o agotamiento físico extenuante. Se usó la escala de Borg (323) para medir el esfuerzo percibido por los pacientes durante y después de cada una de las caminatas. Subsecuentemente, esta información fue analizada en el laboratorio para

comprobar que la intensidad del ejercicio coincidía con lo prescrito para cada sesión.

2.3 Determinación de la calidad de vida relacionada a la salud

a. El cuestionario de salud de 36 preguntas formato corto (SF-36, 36-Item Short Form):

La versión española del cuestionario SF-36 (73, 75) la completó cada paciente durante una entrevista personal, antes y después de las 12 semanas de intervención. Este cuestionario está formado por 36 preguntas agrupadas de acuerdo a 8 sub-escalas (dimensiones) de medición (función física, función social, limitaciones físicas, limitación emocional, dolor corporal, salud mental, vitalidad y salud general). Cada pregunta tiene un rango de respuestas con una puntuación específica denominada “puntuación cruda”. Para la determinación de la calidad de vida relacionada a la salud se realizó una transformación lineal de las puntuaciones para obtener una puntuación valorada entre 0 y 100 (puntuaciones transformadas de la escala para cada dimensión). Así para cada dimensión, el 0 representó el peor estado de salud posible, mientras que el 100 el mejor estado de salud posible. Además, las 8 sub-escalas del SF-36 se pueden resumir en 2 componentes mayores, denominados “componentes físicos y componentes mentales”.

b. El cuestionario de calidad de vida EQ-5D™, (The European Research Questionnaire Quality of Life)

Antes y después del tratamiento, la calidad de vida relacionada a la salud se determinó usando otro cuestionario, el EuroQol EQ-5D en versión española (324). El EuroQol consiste de un sistema descriptivo (EQ-5D) y una escala analógica visual (E-VAS). En el EQ-5D los participantes seleccionaron 1 de 3 posible niveles (sin problemas, con algunos problemas o problemas severos) para calificar el estado actual de 5 dimensiones de la calidad de vida (movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas, dolor y molestias, ansiedad y

depresión). Además, basado en la combinación de esos 5 estados de salud, es posible calcular un índice de salud denominado índice EQ-5D. Este índice tiene un rango de valores entre -0.171 a 1, donde el 0 indica “muerte”, y 1 indica “ausencia de problemas” en las dimensiones evaluadas.

Por otra parte el E-VAS provee una valoración directa de la percepción global de salud que el participante tiene en el momento de la entrevista. Para ello, los entrevistados describieron su estado de salud auto-percibido, de acuerdo a una escala vertical graduada cuyos valores van de 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable).

2.4 Evaluación de la capacidad cardiorrespiratoria y funcional

a. Prueba de esfuerzo sub-máxima

El protocolo utilizado para la realización de la prueba de respuesta al ejercicio sub-máximo antes de la intervención experimental, fue el propuesto por el ACSM y la YMCA (325). Correspondió a un protocolo realizado en un cicloergómetro con diferentes etapas de 3 minutos de duración cada una, que implican un incremento progresivo de la intensidad del ejercicio. La primera etapa utilizada en todas las pruebas tuvo una intensidad del ejercicio fijada con una carga de ejercicio de 25W, considerada como un esfuerzo leve o calentamiento inicial. La frecuencia cardiaca alcanzada por los participantes al final de la primera etapa se usó para determinar la carga de la siguiente etapa. Según esto se utilizó: 50W (FC: 100 lpm), 75W (FC: 90-100 lpm), 100W (FC: 80-89 lpm) o 125W (FC: <80 lpm). A continuación se incrementó 25W en cada una de las siguientes etapas hasta la interrupción de la prueba por uno de los siguientes criterios: a) síntomas de la intolerancia al ejercicio (mareos, disnea, desorientación, etc.) o de agotamiento o fatiga precoz, b) frecuencia cardiaca mayor al 100% de la $FC_{m\acute{a}x}$ estimada por la fórmula de Tanaka (326), c) respuesta anormal de la presión arterial (aumento de presión sistólica de más de 250mmHg o diastólica mayor de 120mmHg), o d) imposibilidad de mantener una cadencia de pedaleo de 50 rpm.

Todas las pruebas de ejercicio sub-máximo se realizaron en el mismo cicloergómetro (TechnoGym® EXCITE™700, Gambettola, Italia) y en las mismas condiciones ambientales (21-24°C, 45-55% de humedad relativa). Además, una semana antes de la primera prueba (estado basal) los voluntarios acudieron a la Unidad y se familiarizaron con la prueba y el cicloergómetro. Para la segunda prueba de ejercicio sub-máximo, realizada en la semana 12, se utilizaron las mismas cargas de intensidad usadas en la primera prueba, con el objetivo de valorar los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria tras la intervención.

La estimación del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) se realizó considerando las frecuencias cardíacas registradas en las dos últimas etapas de la prueba de esfuerzo y sus respectivas cargas en Watts. Para este cálculo se utilizaron ecuaciones de predicción del VO_{2max} (327). La frecuencia cardíaca fue registrada continuamente con un monitor de frecuencia cardíaca (Polar Electro™, Kempele, Finlandia) y al final de cada etapa, la presión arterial fue medida por auscultación directa.

b. Capacidad Física Funcional

Se aplicó la batería de pruebas físicas funcionales de Rikli®. El orden de evaluación de cada atributo fisiológico se detalla en la tabla 4. Se instruyó a los pacientes para que el día de las pruebas, realizaran la mínima actividad física posible. Inmediatamente antes de iniciar las evaluaciones, todos los participantes recibieron las mismas instrucciones: “hacer las pruebas lo mejor posible sin llegar a un nivel que consideren de riesgo para su salud”.

Tabla 4. BATERÍA DE PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD DE RIKLI & JONES

Atributo funcional	Prueba	Metodología
Fuerza miembro inferior	Levantarse de la silla, 30 seg.	<i>Se evalúa el número de veces en 30 seg. Que el evaluado puede levantarse de la silla con los brazos cruzados sobre el pecho</i>
Fuerza miembro superior	Flexión de bíceps	<i>Se evalúa el número de veces en 30 seg. Que el evaluado puede levantar una mancuerna con brazo dominante (hombres 3,63 kg y mujeres 2,27 kg)</i>
Flexibilidad miembro inferior	Sentar y alcanzar	<i>Sentado en una silla, con una pierna extendida y la otra flexionada en 90°, el sujeto debe alcanzar con ambas manos la pierna extendida y se mide la distancia entre el dedo medio y el pie. Mejor puntuación en 2 intentos en el lado dominante del evaluado.</i>
Flexibilidad miembro superior	Manos en la espalda	<i>De pie, una mano extendida por sobre los hombros hacia la mitad superior de la espalda y la otra mano extendida por la mitad inferior de la espalda, se mide la distancia entre los dedos medios de ambas manos extendidas. Mejor puntuación en 2 intentos/lado preferencial.</i>
Agilidad y equilibrio dinámico	Levantar, ir y volver	<i>Se registran los Segundos requeridos para levantarse (desde posición sentado) en una silla, caminar 2,44 m alrededor de un cono y volver a la posición de sentado en la misma silla. Mejor tiempo de dos intentos.</i>

(Rikli & Jones, 1999) (81)

2.5 Composición corporal y características clínicas del síndrome metabólico

A nivel basal y en la semana 12 se determinó la composición corporal por antropometría. Por otro lado, se realizó una recolección de muestras de sangre tras 12 horas de ayuno para la determinación de parámetros bioquímicos, y se midió la tensión arterial en reposo. Todos los procedimientos seguidos se detallan a continuación:

a. Composición corporal

El día previo a la evaluación se instruyó a los pacientes para que no realizaran ejercicio físico intenso o agotador. El día de las pruebas, los pacientes debieron acudir en ayunas a primera hora de la mañana a la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del HURS. Se evaluaron las variables antropométricas de peso corporal y estatura máxima, mediante el uso de una balanza móvil (MB 201 T, Plus) con un estadiómetro asociado, con escala de 0.1 kg para el peso y de 0.1 cm para la estatura, con el mínimo de ropa y descalzos. A partir de estas variables se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{kg}/\text{m}^2$) de cada paciente.

Se midió el perímetro de cintura mínima, como indicador de obesidad abdominal, ya que se asocia a un elevado riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular (328, 329). Este perímetro se localizó entre la parte más baja de la caja torácica (10^{ma} costilla) y la cresta ilíaca. Se utilizó una cinta métrica metálica, flexible no extensible modelo Rosscaft, que se pasó por alrededor del sitio indicado y la medición se realizó al final de una espiración normal.

El porcentaje de masa grasa (% de masa grasa) se estimó a partir de la densidad corporal según la fórmula propuesta por Durnin, JVGA & Womersley J, 1974 (330), utilizando los valores de pliegues cutáneos medidos, siguiendo el protocolo establecido por La Sociedad Internacional para la Promoción de la Cineantropometría (The International Society for the Advancement of

Kinanthropometry, ISAK) (331). Los pliegues de tríceps, subescapular, bíceps, cresta ilíaca, supraespinal, abdominal, muslo frontal y pantorrilla, se midieron por triplicado para disminuir la variabilidad de las mediciones. Las circunferencias de brazo relajado, antebrazo, cintura, muslo medial y pantorrilla que se utilizaron para estimar la masa muscular de cada paciente, se midieron con una cinta métrica metálica. La masa muscular se estimó a partir de la ecuación propuesta por Lee et al, 2000 (332).

b. Determinaciones bioquímicas

La concentración plasmática de glucosa se determinó por espectrofotometría usando un analizador modular Modular (ISE-4-DDPPEEPP. Hoffman-La Roche®, Basel, Switzerland). Las determinaciones de TG se realizaron mediante test enzimáticos colorimétricos, con los métodos CHOP-PAP y GPO-PAP, utilizando un calibrador universal (Roche™, Basilea, Suiza) y controles ciegos (Vitro). Para la determinación de HDL-c se usó un método enzimático colorimétrico tras precipitación con polietilenglicol 6000 (Peg-6000).

c. Evaluación de la tensión arterial en reposo

La presión sanguínea se evaluó después de 15 min de descanso en posición supina y se registró el valor promedio de tres mediciones realizadas con un monitor de presión arterial oscilométrico (Omron M3™, Rosny-sous-Bois Cedex, France).

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para todas las variables se calcularon las medidas estadísticas de dispersión (medias \pm error estándar). En el estudio estadístico de los datos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas de dos factores [2 (grupos) x 2 (tiempos)] para determinar el efecto de los diferentes tratamientos (MeD y MeDE como variables independientes) sobre los cambios en la calidad de vida relacionada a la salud, capacidad cardiorrespiratoria, capacidad física funcional de los pacientes y componentes del SMet, (índice EQ-5D, percepción general del estado de salud, componentes mentales y físicos del SF36, capacidad cardiorrespiratoria, capacidad física funcional, variables fisiológicas del esfuerzo físico y componentes del SMet como variables dependientes). La corrección de Tukey fue usada para ajustar los valores P en relación al número de contrastes estadísticos realizados. La significancia estadística se estableció para este estudio con un $p \leq 0.05$. Como programa estadístico se utilizó el SPSS (versión 15.0, Inc., USA, 2010).

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

40 hombres y mujeres con SMet completaron las 12 semanas de tratamiento, 20 en el grupo MeD y 20 en el grupo MeDE. Las características generales y las variables socio-económicas de los pacientes, se muestran en la tabla 5. No hubo diferencia entre los grupos para ninguna de las características generales a nivel basal. El consumo de fármacos anti-hipertensivos e hipolipemiantes se mantuvo en 88% y 38% respectivamente, durante todo el periodo de intervención entre los pacientes de ambos grupos. En la semana 12, MeDE fue el único que aumentó significativamente el gasto calórico por actividad física comparado con MeD; además mostró una leve tendencia a reducir las horas de actividades sedentarias, sin mostrar significancia estadística.

Las variables socio-económicas estudiadas como estado civil, nivel de estudios alcanzados, lugar de residencia fueron similares en ambos grupos; además, no se observaron diferencias significativas en los años de estudios realizados, ni el nivel de ingresos per cápita. Sólo 5 personas reconocieron no tener estudios formales de ningún tipo, 3 en el grupo MeDE y 2 en el grupo MeD, no obstante, todos ellos sabían leer y escribir.

Tabla 5. Características generales y nivel socio-económico de los pacientes que completaron las 12 semanas de intervención.

Características	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0	Semana 12	Semana 0	Semana 12
Edad (años)	57,2 ± 1,0	-	58,8 ± 1,1	-
Género (hombres/mujeres)	5/15	-	7/13	-
Tratamiento hipolipemiante (si/no)	(6/14)	-	(9/11)	-
Tratamiento antihipertensivo (si/no)	(17/3)	-	(18/2)	-
Actividad física total (METs/sem)	70,7 ± 9,6	75,0 ± 7,6	75,6 ± 9,0	97,6 ± 6,0*#
Actividades sedentarias (h/sem)	89,6 ± 6,2	86,3 ± 7,3	90,4 ± 3,8	86,6 ± 4,2
Nivel socio-económico				
Estado civil:				
a) Casado	15	-	19	-
b) Viudo, separado o soltero	5	-	1	-
Estudios realizados (años)	8,7 ± 1,14	-	7,2 ± 1,11	-
Nivel de estudios alcanzados:				
a) Sin estudios formales	2 (10%)	-	3 (15%)	-
b) Primarios completos e incompletos	11 (55%)	-	9 (45%)	-
c) Secundarios completos e incompletos	5 (25%)	-	6 (30%)	-
d) Técnicos o superior o universitarios	2 (10%)	-	2 (10%)	-
Renta Familiar per cápita (€/mes)	530,8 ± 67,3	-	424,7 ± 50,6	-
Lugar de residencia				
a) Córdoba capital	17	-	16	-
b) Pueblo de Córdoba	3	-	4	-

Valores presentados en medias ± error estándar; * indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); # indica diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); p<0,05.

a. Composición de la dieta

Ambos grupos mostraron una buena adherencia al tratamiento dietético, que se observa en el aumento significativo de los puntos del cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea, con aumentos de 4 puntos en MeD (6 a 10 sobre 14 puntos) y 5 puntos en MeDE (6 a 11 sobre 14 puntos), $p < 0.05$ para ambos grupos; sin observar diferencia estadística entre los grupos (tabla 6).

El análisis de la composición de la dieta muestra que ambos grupos disminuyeron de manera significativa la ingesta energética respecto a su nivel basal, 41,0% de reducción calórica en el grupo MeD y 43,3% en el grupo MeDE, cumpliendo con el objetivo establecido para la intervención (tabla 6). El aporte de proteínas alcanzó en ambos grupos el objetivo de 20-22% de la ingesta energética total, lo que mantuvo el balance normoproteico de la dieta durante todo el tratamiento. El aporte de ácidos grasos MONO aumentó significativamente tanto en MeD como en MeDE; $p < 0.05$. Una disminución significativa se observó en el aporte para grasa total y ácidos grasos SAT, sin encontrar diferencia entre los grupos. El aporte de ácidos grasos POLI no presentó cambios en ninguno de los dos grupos durante todo el programa de tratamiento.

Tabla 6. Ingesta energética y de nutrientes y adherencia al tratamiento dietético de un modelo hipocalórico de dieta mediterránea.

Energía y nutrientes	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0	Semana 12	Semana 0	Semana 12
Energía (Kcal/d)	2211 ± 155	1304 ± 93*	2126 ± 177	1206 ± 116*
Grasa total (% de la energía)	35,8 ± 1,5	30,6 ± 1,3*	34,6 ± 1,5	29,4 ± 1,0*
SAT (% de la energía)	13,7 ± 0,5	8,9 ± 1,3*	13,0 ± 0,5	7,5 ± 1,0*
MONO (% de la energía)	14,0 ± 1,1	20,3 ± 0,8*	14,0 ± 0,9	20,0 ± 0,8*
POLI (% de la energía)	3,4 ± 0,3	4,7 ± 0,7	3,5 ± 0,2	4,0 ± 0,6
CHO (% de la energía)	46,8 ± 1,6	47,0 ± 1,9	47,2 ± 1,1	48,1 ± 1,3
Proteínas (% de la energía)	17,8 ± 2,1	21,9 ± 0,4*	18,1 ± 0,8	23,3 ± 0,7*
Puntaje de la dieta Mediterránea ^a	6 ± 0	10 ± 0*	6 ± 0	11 ± 0*

Valores presentados en medias ± error estándar. **SAT**= ácidos grasos saturados; **MONO**= ácidos grasos monoinsaturados; **POLI**= ácidos grasos poliinsaturados; **CHO**= hidratos de carbono. ^a Cada una de las 14 preguntas del cuestionario se les asignó un valor de 0 o 1 y se presenta como el promedio total obtenido. *Indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12).

b. Calidad de vida relacionada a la salud

En la figura 10 se observa que después de 12 semanas de intervención, aquellos pacientes que recibieron el tratamiento MeDE, fueron los únicos que mejoraron su perfil de salud (índice EQ-5D). Por otra parte, y aunque ambos grupos mostraron una mejoría respecto de su nivel basal para la percepción de salud (E-VAS), la valoración en el grupo MeDE fue significativamente mejor respecto de MeD.

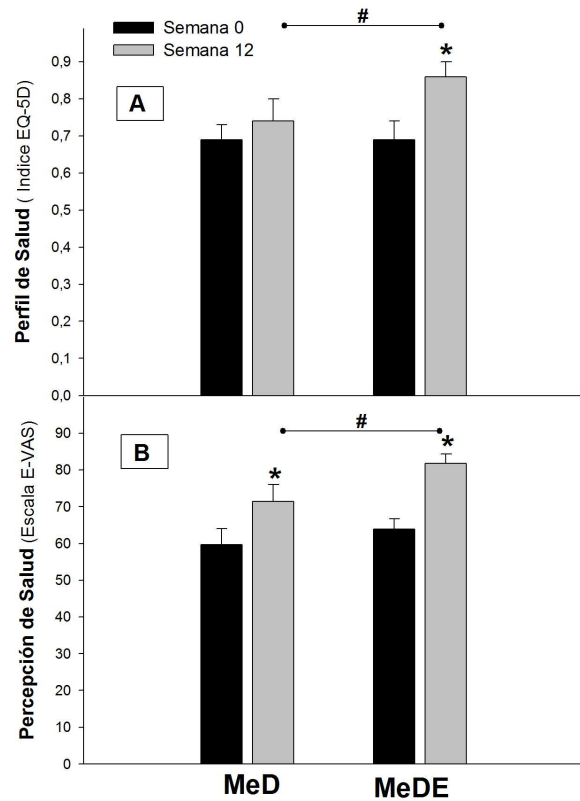


Figura 10. Valores del Perfil de salud (Índice EQ-5D) y Percepción de salud (Escala E-VAS) en la semana 0 y 12 en ambos grupos MeD y MeDE. * Diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); # diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

Al término de las 12 semanas de intervención, ambos grupos mejoraron los aspectos de función física y salud general del SF-36, sin embargo MeDE fue significativamente mejor que MeD; $p < 0,05$; figura 11 (A y D). Además, fue el único que promovió una mejoría en las limitaciones físicas, y dolor corporal, figura 11 (B y C).

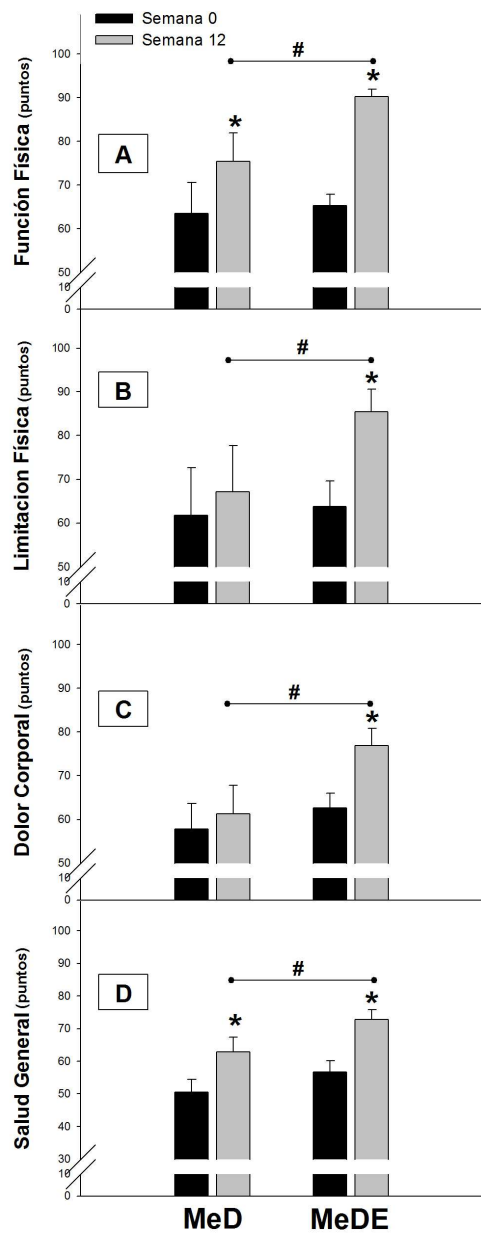


Figura 11. Componentes físicos del SF-36 en la semana 0 y 12 en ambos grupos MeD y MeDE. * Diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); # diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

Cuando analizamos los componentes mentales, observamos que ambos grupos mejoraron los aspectos de vitalidad y limitaciones emocionales, no obstante, en la semana 12, la vitalidad fue percibida significativamente mejor en pacientes que recibieron el tratamiento MeDE respecto de MeD figura 12 (A y C). La función social, un aspecto que valora la interferencia de las actividades sociales normales debido a problemas físicos o emocionales, fue mejor percibida sólo en pacientes con tratamiento MeDE; figura 12 (B), mientras que el aspecto de salud mental, que incluye sentimientos de angustia y depresión o sentimientos de felicidad, tranquilidad y calma, no mostró cambios en ninguno de los grupos, figura 12 (D).

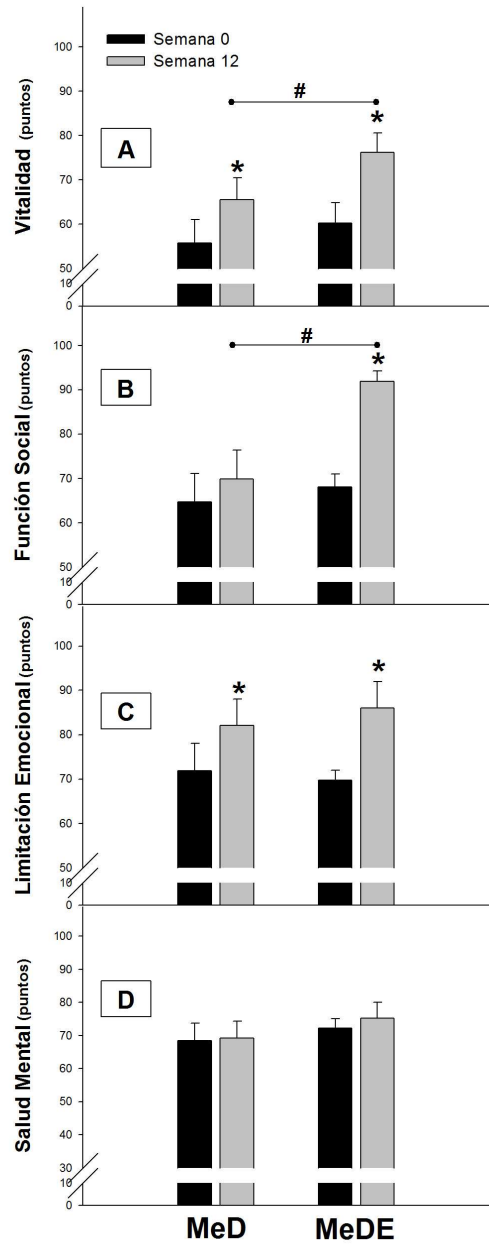


Figura 12. Componentes mentales del SF-36 en la semana 0 y 12 en ambos grupos MeD (n=20) y MeDE (n=20). *Diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); #diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); p<0,05.

c. Capacidad cardiorrespiratoria y funcional

En la tabla 7 se muestra cómo ambos grupos, MeD y MeDE, mejoraron significativamente la capacidad cardiorrespiratoria frente a una prueba de esfuerzo físico sub-máximo (85% de la $FC_{m\acute{a}x}$) valorada mediante el consumo máximo de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$), con aumentos de 2,5 vs. 8,4 $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ para MeD y MeDE respectivamente, mostrando MeDE un incremento significativamente mayor respecto de MeD; $p < 0.05$. Por otra parte, MeDE fue el único que mejoró la respuesta fisiológica al esfuerzo físico sub-máximo, mostrando una reducción significativa para los valores de frecuencia cardíaca, presión sistólica y diastólica, y una mejora de la tolerancia al esfuerzo físico (puntos en la escala de la percepción del esfuerzo).

Tabla 7. Capacidad cardiorrespiratoria y respuesta fisiológica al esfuerzo físico en ambos grupos en la semana 0 y 12.

Variables	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0	Semana 12	Semana 0	Semana 12
$VO_{2m\acute{a}x}$ ($ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$)	19,9 ± 1,3	22,4 ± 1,6*	18,9 ± 1,3	27,3 ± 1,0* [#]
FC/85% $FC_{m\acute{a}x}$ (ppm)	138,0 ± 2,6	137,9 ± 2,8	136,8 ± 3,5	120,4 ± 2,4* [#]
TAS/85% $FC_{m\acute{a}x}$ (mmHg)	209,3 ± 7,1	208,0 ± 5,4	207,8 ± 5,1	186,3 ± 5,4* [#]
TAD/85% $FC_{m\acute{a}x}$ (mmHg)	105,4 ± 3,2	99,8 ± 2,7	104,2 ± 2,5	89,7 ± 3,0* [#]
Percepción del esfuerzo/85% $FC_{m\acute{a}x}$ (puntos)	15,5 ± 0,7	15,2 ± 0,8	15,9 ± 0,5	13,0 ± 0,6* [#]

Valores presentados en medias ± error estándar; $VO_{2m\acute{a}x}$ = consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo sub-máxima; **FC**= frecuencia cardíaca; **TAS** = tensión arterial sistólica; **TAD** = tensión arterial diastólica. * indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); [#] indica diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

En la tabla 8 se muestran los resultados de la capacidad física funcional. Ambos grupos mejoraron de manera significativa el desempeño de las pruebas para fuerza y flexibilidad del miembro inferior (piernas), y para las pruebas de

agilidad y equilibrio dinámico, sin embargo, MeDE logró desempeños significativamente mayores que MeD; $p < 0.05$. Por otra parte, MeDE fue el único que mejoró en las pruebas de fuerza y flexibilidad de miembro superior (brazos).

Tabla 8. Capacidad funcional valorada según la batería de Pruebas de Rikli®, en ambos grupos en la semana 0 y 12.

Variables	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0	Semana 12	Semana 0	Semana 12
Fuerza MMII (n° de veces)	11,5 ± 1,8	12,8 ± 2,8*	11,3 ± 2,2	14,3 ± 2,7* [#]
Fuerza MMSS (n° de veces)	13,7 ± 2,9	14,3 ± 3,0	13,4 ± 2,3	16,7 ± 2,4* [#]
Flexibilidad MMII (cm)	-9,8 ± 8,5	-5,4 ± 9,0*	-8,3 ± 8,4	-2,0 ± 7,8* [#]
Flexibilidad MMSS (cm)	-4,3 ± 7,6	-3,8 ± 6,8	-4,5 ± 6,7	-1,8 ± 6,6* [#]
Agilidad /equilibrio dinámico (segundos)	5,6 ± 0,6	5,1 ± 0,8*	5,5 ± 0,7	4,7 ± 0,4* [#]

Valores presentados en medias ± error estándar; **MMII** = miembro inferior (piernas); **MMSS**= miembro superior (brazos). * indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); [#] indica diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

d. Composición corporal y características clínicas del síndrome metabólico

Al término de las 12 semanas de tratamiento, ambos grupos redujeron significativamente el peso corporal y el porcentaje de masa grasa, no obstante MeDE fue más efectivo que MeD en la reducción de masa grasa (-11,5% vs. -7% respectivamente); $p < 0.05$ (tabla 9). Por otro lado, MeDE fue el único que favoreció un incremento significativo del porcentaje de masa muscular (+8% MeDE vs. +0,7% MeD); $p < 0.05$.

Finalmente, y tras las 12 semanas de intervención, ambos grupos mejoraron todas las características clínicas del SMet, excepto los niveles de HDL-c, los que no se modificaron con ninguno de los dos tratamientos. MeDE a diferencia

de MeD, logró una reducción significativa del IMC, la presión diastólica y niveles de triglicéridos en sangre (porcentajes de reducción -8,6% vs. -5,2%; -13,4% vs. -3,9% y -25,7% vs. -6,5% respectivamente; $p < 0,05$). El perímetro de cintura y la presión sistólica disminuyó en ambos grupos sin observar diferencia estadística entre ellos.

Tabla 9. Composición corporal y características clínicas del síndrome metabólico en ambos grupos, en la semana 0 y 12

Variables de composición corporal	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0	Semana 12	Semana 0	Semana 12
Peso corporal (kg)	96,0 ± 3,5	90,6 ± 3,4*	97,2 ± 2,5	88,8 ± 2,2*
Masa grasa (%)	40,0 ± 1,1	37,2 ± 1,5*	39,0 ± 1,0	34,5 ± 1,2* [#]
Masa muscular (%)	26,6 ± 1,0	26,8 ± 1,0	26,2 ± 0,8	28,5 ± 0,8* [#]
Características clínicas del síndrome metabólico				
IMC (kg/m ²)	38,4 ± 1,5	36,4 ± 1,4*	37,0 ± 0,7	33,8 ± 0,7* [#]
Circunferencia de cintura (cm)	114,4 ± 2,6	110,7 ± 2,7*	109,2 ± 2,0	105,0 ± 2,0*
Presión sistólica (mmHg)	140,5 ± 3,7	126,0 ± 3,5*	142,2 ± 2,8	124,4 ± 3,5*
Presión diastólica (mmHg)	83,3 ± 1,7	80,0 ± 2,2*	84,7 ± 1,7	73,3 ± 2,3* [#]
Glucosa en ayuna (mg/dL)	108,2 ± 2,36	102,7 ± 2,72*	103,4 ± 3,63	97,8 ± 4,54*
HDL-c (mg/dL)	47,8 ± 2,4	46,4 ± 2,4	46,5 ± 2,9	45,2 ± 2,3
Triglicéridos (mg/dL)	132,9 ± 9,6	124,2 ± 10,2*	137,1 ± 10,2	101,8 ± 9,4* [#]

Valores presentados en medias ± error estándar; **IMC**= índice de masa corporal; **HDL-c**= lipoproteína de alta densidad * indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); [#] indica diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

e. Componentes y prevalencia de síndrome metabólico

Por último, después de las 12 semanas de intervención, ambos tratamientos (MeD y MeDE) redujeron la frecuencia de componentes del SMet y en consecuencia la prevalencia de SMet con una disminución de 30% en MeD y 60% en MeDE, siendo significativamente mayor la reducción en el grupo MeDE; $p < 0,05$ (figura 13). Los componentes del SMet con mayor reducción se muestran en la tabla 10, y correspondió a hipertensión con una disminución de un 50% (de 16 a 8 pacientes) en MeD y 73% (de 18 a 5 pacientes) en MeDE y una reducción exclusiva para hipertrigliceridemia de 84% (6 a 1 paciente) e hiperglucemia en ayuno de 22% (de 9 a 7 pacientes) sólo en el grupo MeDE. La disminución de obesidad abdominal fue leve, alcanzando sólo el 5% de reducción entre los pacientes de ambos grupos.

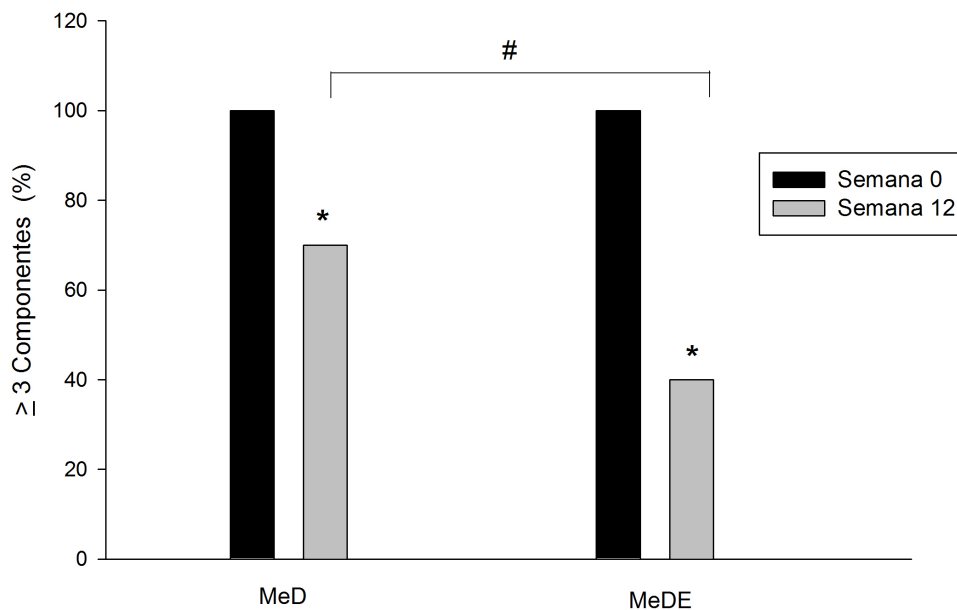


Figura 13. Prevalencia de síndrome metabólico en la semana 0 y 12 en ambos grupos MeD (n=20) y MeDE (n=20). *Diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); #diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

Tabla 10. Componentes del síndrome metabólico en ambos grupos, en la semana 0 y 12

Componentes del SMet	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Semana 0 % (n=)	Semana 12 % (n=)	Semana 0 % (n=)	Semana 12 % (n=)
Obesidad Abdominal	100 (20)	95 (19)	100 (20)	95 (19)
Hipertensión	80 (16)	40 (8) *	90 (18)	25 (5) *#
Dislipidemia	60 (12)	70 (14)	65 (13)	70 (14)
Hipertrigliceridemia	30 (6)	20 (4)	30 (6)	5 (1) *#
Bajos niveles de HDL-c	50 (10)	65 (13)	50 (10)	65 (13)
Hiperglucemia en ayuno	85 (17)	80 (16)	45 (9)	35 (7) *#

* indica diferencia significativa intra-grupo (semana 0 vs. semana 12); # indica diferencia significativa entre los grupos (MeD vs. MeDE); $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizó y comparó el efecto de un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea, con y sin un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad, sobre la calidad de vida relacionada a salud y la capacidad cardiorrespiratoria y funcional de pacientes con síndrome metabólico. Nuestros datos demuestran que el tratamiento combinado con ejercicio físico, a diferencia del tratamiento que sólo incluyó un modelo dietético, mejoró significativamente el perfil de salud (índice EQ-5D) y las dimensiones de: limitaciones físicas, dolor corporal y función social del cuestionario SF36 de calidad de vida. Además, su efecto positivo sobre la percepción de salud (E-VAS), la función física, salud general y vitalidad de los pacientes fue significativamente mayor al final del período de intervención. De forma paralela a los mayores beneficios observados con el tratamiento combinado con ejercicio físico, este fue el único que mejoró la respuesta fisiológica a una prueba de esfuerzo físico sub-máximo e incrementó además el desempeño en todas las pruebas de capacidad física funcional (Rikli®) que incluyeron fuerza y flexibilidad del miembro superior e inferior, agilidad y equilibrio dinámico. Por último mejoró substancialmente la tensión arterial y la hipertrigliceridemia, a la vez que disminuyó su prevalencia en la población estudiada.

El síndrome metabólico es un problema de salud complejo que combina factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y obesidad, y se relaciona con una percepción deteriorada de la calidad de vida (333-335). Algunos estudios demuestran que el síndrome metabólico está directamente relacionado a un deterioro del estado mental y psicológico incluyendo trastornos como la depresión y/o ansiedad (336, 337), en cuya gravedad influyen factores como el ambiente social que rodea al paciente, así como sus propias características personales (66). Por su parte, la salud física o componentes físicos de la calidad de vida relacionada a la salud, está influida negativamente por la obesidad y las co-morbilidades presentes en el síndrome metabólico. Por ello, parece lógico esperar que estos pacientes, tuvieran importantes beneficios

sobre la calidad de vida debido a que, con ambos tratamientos, indujeron importantes cambios en el estilo de vida. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio previo había investigado objetivamente el efecto sobre la calidad de vida relacionada a la salud y sus componentes, cuando estos pacientes son tratados con un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea o este mismo tratamiento dietético combinado con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad.

Efecto del modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea sobre la calidad de vida relacionada a la salud.

En este estudio, un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea indujo significativos beneficios sobre la calidad de vida relacionada a la salud, principalmente observados en mejoras de la función física, salud general, vitalidad y percepción de salud (E-VAS). Paralelamente, el descenso de peso corporal, fue posiblemente uno de los principales beneficios obtenidos con este tratamiento basado sólo en un modelo dietético. Por ello, consideramos que las mejoras en los componentes físicos de la calidad de vida relacionada a la salud, podrían estar principalmente relacionadas con la pérdida de peso corporal. Sustentando esta idea, un reciente estudio (338) demostró que la reducción de peso en sujetos obesos, tratados con una dieta de restricción calórica, mejora independientemente la función física y la calidad de vida en estos individuos. Similarmente, varios estudios previos en pacientes con síndrome metabólico, atribuyen a la reducción del peso corporal, la responsabilidad en la mejora de la mayoría de los componentes físicos de la calidad de vida relacionada a la salud (88, 335), por tener este efecto, una rápida influencia sobre la movilidad, agilidad y la realización más efectiva de las actividades de la vida cotidiana en este tipo de pacientes.

Algunos datos sugieren que el patrón de ingesta típica mediterránea podría inducir beneficios adicionales a la calidad de vida, debido a su aceptación social y al arraigo cultural en los países de la cuenca Mediterránea (201). En esta línea, es bien conocido que todos aquellos hábitos que favorezcan un ambiente social positivo, pueden contribuir a tener una mejor auto-percepción

de la calidad de vida relacionada a la salud (94). Al respecto observamos, que un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con o sin ejercicio físico de moderada a alta intensidad, determinó mejorías sobre las limitaciones emocionales (SF-36) y la percepción de salud (E-VAS) de los pacientes del estudio. Una posible explicación para estos hallazgos podría sustentarse no sólo en la pérdida de peso inducida por la dieta, sino también en las propias características y la facilidad de adherencia a este modelo dietético. En este sentido, el modelo hipocalórico normoproteico usado en este estudio, que fue planificado a partir del patrón de ingesta típico mediterráneo, podría mejorar la capacidad de los pacientes para reducir su peso corporal, sin limitaciones excesivas en la selección de alimentos respecto de otros modelos dietéticos restrictivos. Esta amplia posibilidad de selección de alimentos y formas de preparación, podrían ser un factor a favor en la adherencia al tratamiento y en su mantenimiento a largo plazo. Por otro lado, las características del patrón de ingesta típico mediterráneo se han difundido y reconocido por sus efectos benéficos sobre la salud humana (339), lo que también podría haber influido de manera positiva sobre el estado emocional de estos pacientes, conduciéndolos a mejorar su percepción del estado de salud.

La discreta mejora sobre la capacidad cardiorrespiratoria que indujo el modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea, en este grupo de pacientes, podría explicarse en parte, por la reducción de peso corporal, tal como se ha observado en otros estudios (88, 340) donde una disminución del peso corporal mejora la capacidad cardiorrespiratoria de pacientes con sobrepeso y riesgo cardiovascular. No obstante, este efecto sobre el peso corporal no logró modificar la respuesta fisiológica al esfuerzo físico sub-máximo.

Efecto del modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea combinado con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad sobre la calidad de vida relacionada a la salud.

El grupo de pacientes que recibió el modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea combinado con el programa de ejercicio físico logró mayores beneficios sobre la función física, salud general y vitalidad del SF36, y sobre la percepción de salud (E-VAS) en comparación con el grupo que sólo recibió el modelo dietético. Este tratamiento combinado, logró además, mejorías en la composición corporal, como la reducción en el porcentaje de masa grasa y aumento del porcentaje de masa muscular, pero además y específicamente, mejoró la capacidad cardiorrespiratoria, la respuesta fisiológica al esfuerzo físico sub-máximo (frecuencia cardíaca, tensión diastólica y mayor tolerancia al esfuerzo físico) y la capacidad física funcional (fuerza, flexibilidad y agilidad y equilibrio dinámico) de los pacientes tratados. Según estos hallazgos, resulta evidente que los estímulos resultantes del ejercicio físico interactuaron sinérgicamente con los derivados de la adherencia al modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea, potenciando sus efectos beneficiosos y añadiendo otros relacionados a la capacidad física funcional de estos pacientes.

Existen divergencias en la literatura científica sobre cuál sería el papel de la mejoría cardiorrespiratoria y física funcional en los beneficios de la calidad de vida de pacientes con síndrome metabólico, tratados en intervenciones con cambios en el estilo de vida. En este sentido, algunos estudios, han propuesto que el incremento de dicha capacidad cardiorrespiratoria y física funcional es el factor clave en la mejor percepción de la calidad de vida relacionada a la salud, independientemente de los cambios sobre la masa grasa y el peso corporal, promovidos por un programa de ejercicio físico (341-343). Contrariamente, otros investigadores han observado que la pérdida de peso, pero no el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria, pueden contribuir prioritariamente a la mejora de la mayoría de los componentes de la calidad de vida, cuando estos pacientes modifican su estilo de vida (88). Más recientemente, un estudio

mostró la existencia de un efecto positivo e independiente de ambos factores, tanto de la reducción de peso corporal, como de la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria, sobre la calidad de vida en individuos obesos; sugiriendo así, que un tratamiento combinado de dieta y ejercicio físico es más efectivo, que cualquiera de ellos por separado (338).

En el presente estudio, investigamos de forma objetiva la evolución de diferentes parámetros de capacidad cardiorrespiratoria y rendimiento físico y funcional y observamos que, junto a la mayor mejora de la calidad de vida, el ejercicio físico, incrementó el $VO_{2máx}$, e indujo beneficios sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (durante el esfuerzo físico), y una mejor tolerancia al ejercicio físico sub-máximo (reducción de la percepción a la fatiga). Por ello, resulta lógico asumir que esta mejora de la capacidad cardiorrespiratoria y funcional, podría ser uno de los principales efectos capaces de explicar los beneficios del tratamiento combinado con ejercicio físico. La explicación que proponemos es que el aumento de la capacidad cardiorrespiratoria y funcional, tras un tratamiento, que combina un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad, tuvo un impacto positivo en el desempeño de las actividades cotidianas de estos pacientes y en sus limitaciones para el desarrollo de estas actividades. En este sentido, es bien conocido que la obesidad deteriora la capacidad para desarrollar actividades físicas de intensidad leve y moderada, que son típicas en las actividades de la vida cotidiana de un adulto mayor. Fundamentando esta idea, se debe resaltar que estos pacientes mejoraron significativamente su rendimiento físico y funcional en la batería de pruebas de Rikli®, un método de evaluación que se desarrolló imitando un amplio rango de movimientos y esfuerzos físicos realizados diariamente por un adulto mayor (81). Específicamente tras la intervención combinada con ejercicio físico, los pacientes incrementaron su fuerza y flexibilidad en ambos miembros, superior e inferior, y su equilibrio dinámico.

La obesidad asociada al síndrome metabólico conduce frecuentemente a una pérdida de la capacidad funcional, lo que reduce la aptitud física para desempeñar las actividades de la vida cotidiana y en el trabajo (344, 345). Por

otro lado, otros estudios demuestran que el incremento del rendimiento funcional y la mejora del desempeño en las actividades de la vida cotidiana mejora a largo plazo, la calidad de vida relacionada a la salud (346). Por lo tanto, el mantenimiento de la capacidad funcional y la prevención de las alteraciones asociadas a la obesidad, a través de un entrenamiento con ejercicio físico, podrían reducir las limitaciones físicas y mejorar la calidad de vida. Al respecto, algunos estudios, demuestran que entrenamientos en adultos mayores con ejercicios de intensidad moderada a alta se asocian a cambios positivos en el balance y equilibrio dinámico, y en la fuerza de piernas (316), mientras que otros, (314) muestran una mejor función en las actividades de la vida cotidiana, aumentando además, la percepción de salud en este tipo de pacientes.

El tipo de intensidad de trabajo de moderada a alta, como la utilizada en este estudio, genera un alto costo energético que favorece la reducción de peso corporal y una disminución de masa grasa, principalmente la abdominal (347), además permite preservar la masa muscular (116, 348, 349) lo que genera una mayor movilidad y equilibrio dinámico (350). Este efecto parece favorecer el mejor desempeño de las actividades cotidianas (p.e; vestirse por sí sólo, subir varios pisos por la escalera o llevar bolsas de la compra) lo que finalmente se traduce en una mejor percepción de la calidad de vida relacionada a la salud por parte de los pacientes.

Por otra parte, la mejora de algunos componentes específicos del síndrome metabólico en el grupo con tratamiento combinado con ejercicio físico, como es el caso de la tensión arterial en reposo, podría también haber contribuido a incrementar los beneficios sobre la calidad de vida relacionada a la salud en estos pacientes. Algunos estudios muestran, que la hipertensión arterial deteriora significativamente la percepción de la salud física y por lo tanto la calidad de vida (333, 351). Aunque los posibles mecanismos que explican esta relación no están totalmente claros, otros investigadores han observado que los pacientes hipertensos, tienden a sobreestimar el deterioro de su salud física y asumen por ello un rol de pacientes “más sintomáticos o enfermos”, lo que es significativamente revertido cuando se controlan efectivamente sus niveles de

tensión arterial (352). Más aún, aunque desde nuestro estudio no podemos dar certeza de esta relación y sus mecanismos, resulta lógico pensar que el control de la tensión arterial en estos pacientes, a través de un manejo no farmacológico, capaz incluso de reducir el número de fármacos consumidos diariamente por ellos, podría tener un efecto importante sobre la percepción de la calidad de vida en estos pacientes.

Otros datos aportados por este estudio fue que los componentes de dolor corporal y función social sólo mejoraron después de un tratamiento combinado con ejercicio físico. Estos resultados están en línea con aquellos estudios que muestran, que el ejercicio físico de moderada a alta intensidad y el ejercicio de fuerza, reducen el dolor corporal (341, 353) en pacientes con riesgo cardiovascular. Los posibles mecanismos que se han propuesto para explicar este fenómeno incluyen una mayor liberación de serotonina tras cada de sesión de ejercicio físico (354-356), lo que conduce a un incremento del umbral del dolor y a una sensación de bienestar general. Además, es bien sabido que el ejercicio físico conduce a un aumento de β -endorfinas en el torrente sanguíneo para calmar al sistema nervioso simpático y proporcionar un alivio analgésico del dolor, que se asocia al ejercicio de alta intensidad. Esta hipótesis se sostiene en que la liberación de β -endorfinas median los efectos antidepresivos del ejercicio. Así algunos estudios han observado que las elevaciones post-ejercicio del estado de ánimo, se asociaron con aumentos en los niveles de β -endorfinas y se atenuaron por la administración de naloxona (un antagonista opiáceo) (357). Además, el ejercicio físico facilita y favorece el contacto social, lo que posteriormente puede influir positivamente en la percepción de la calidad de vida (358). No obstante, en el tratamiento combinado, donde además del ejercicio físico los pacientes recibieron un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea, existe suficiente evidencia científica, que demuestra que este tipo de patrón alimentario, posee características que reducen el estado inflamatorio y oxidativo tanto en individuos obesos como en pacientes con síndrome metabólico (183, 359, 360). Más aún, algunos trabajos muestran que el patrón de ingesta Mediterráneo es capaz de reducir el dolor crónico que padecen pacientes obesos con osteoartritis (62), lo que está demostrado que

ayuda a mejorar la función social de estos pacientes (361). Basado en estas evidencias, proponemos que un tratamiento combinado, que incluye un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad, tanto la dieta como el ejercicio físico pueden ejercer un potente estímulo capaz de mejorar la percepción de dolor físico que estos pacientes obesos con síndrome metabólico presentaban al inicio del estudio.

El estado de bienestar psico-social, es otro factor determinante de la evolución del sobrepeso y el riesgo cardiovascular, en pacientes con síndrome metabólico (362), puesto que conduce a una mejor adherencia al tratamiento y a la conservación de los hábitos saludables adquiridos durante una intervención con cambios en el estilo de vida. Dos recientes estudios, han mostrado que un programa de ejercicio físico de alto gasto energético, similar al usado en el presente estudio, con una duración de 16 semanas de intervención, mejora significativamente la función social de la calidad de vida relacionada a la salud, en pacientes obesos con riesgo de enfermedad cardiovascular (342, 363). Sin embargo, estos estudios no aclaran cuales podrían ser los mecanismos capaces de explicar este beneficio y hasta qué punto podría, la predisposición de los pacientes reclutados, influir sobre su posterior percepción de la función social; una cuestión particularmente importante cuando se tiene en cuenta que la selección de la muestra para los grupos de intervención se realizan entre voluntarios. En nuestro caso, no observamos ninguna mejora de la función social en aquellos pacientes sólo tratados con dieta, pero sí en aquellos que además siguieron un programa de ejercicio físico, por lo cual podemos asumir que este efecto fue como mínimo resultante de la interacción de ambos y especialmente del ejercicio físico. Son necesarios futuros trabajos, para conocer la influencia de las características de las sesiones de ejercicio físico (duración, entrenamiento en grupos, intensidad del ejercicio etc.) sobre el estado emocional de los pacientes con síndrome metabólico sometidos a este tipo de intervención.

En resumen, este trabajo revela que, aunque un tratamiento basado en un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea es efectivo para

mejorar la salud y la calidad de vida en pacientes con síndrome metabólico, un tratamiento combinado con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad es significativamente más efectivo para estos pacientes. Estos beneficios alcanzados en tan sólo 3 meses de duración de la intervención, se basaron principalmente en una importante pérdida de peso, una mejora de los componentes del síndrome metabólico, un incremento de la capacidad cardiorrespiratoria y funcional y finalmente en una mejora sensible de la calidad de vida relacionada a la salud en sus dos principales pilares, la salud física y la psico-social. Una parte importante de estos beneficios extra, podría ser debida a la intensidad moderada a alta del esfuerzo físico, al que fueron sometidos los pacientes semanalmente y por lo tanto plantea, una metodología novedosa y poco estudiada en los protocolos de investigación sobre el uso del ejercicio físico en el tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular y obesidad. Específicamente, en nuestro estudio, el uso de esfuerzos de moderada a alta intensidad, se logró mediante un aumento gradual de la intensidad del ejercicio físico, durante las sesiones supervisadas a lo largo de las 12 semanas de tratamiento (régimen periodizado), logrando mejorías en la función muscular local y capacidad de trabajo físico, tal como lo demuestra al final de la intervención, la mejora de fuerza de piernas y el $VO_{2máx}$ respectivamente. Además en las sesiones fuera de casa, se dio prioridad al volumen de ejercicio físico más que a la intensidad del esfuerzo, a fin de disminuir la posibilidad de fatiga física, el riesgo de caídas, y la deserción del programa. En consecuencia, un programa periodizado, como el aplicado en este estudio, podría conseguir una adaptación cardiovascular y neuromuscular relativamente rápida frente a los estímulos físicos aplicados semanalmente, mejorando considerablemente su calidad de vida y su motivación para seguir el tratamiento.

Investigaciones futuras deberían centrarse en conocer el efecto de estas intervenciones en grupos de población con síndrome metabólico y diferentes niveles socio-económicos. Aunque en este caso se estudiaron individuos con similar estado socio-económico, dando validez científica a los resultados observados, diferentes autores demuestran que, los beneficios de una intervención pueden variar de acuerdo al nivel educativo, los ingresos

económicos, la situación laboral, y el estado civil; los cuales se asocian positivamente con la adherencia a cambios en el estilo de vida como la dieta saludable y la práctica regular de ejercicio físico (364). Así, los nuevos trabajos deberían investigar la sostenibilidad en el tiempo de los beneficios sobre la salud, la capacidad cardiorrespiratoria y funcional, y sobre la calidad de vida relacionada a la salud, aportados por un modelo de dieta mediterránea y ejercicio físico de moderada a alta intensidad, en pacientes con síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

Conclusión principal

Un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea mejora algunos componentes de la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con síndrome metabólico (función física, salud general y vitalidad). Adicionalmente, este mismo modelo dietético combinado con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad induce un mayor beneficio sobre estos componentes y la mejora específica de otros, como la función social, las limitaciones físicas y el dolor corporal de estos pacientes.

Conclusiones secundarias

1. Un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea mejora la capacidad cardiorrespiratoria de pacientes con síndrome metabólico, sin modificar la respuesta fisiológica a un esfuerzo sub-máximo, mientras que su combinación con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad incrementa tanto la capacidad cardiorrespiratoria como el estrés cardiovascular de los pacientes frente a un esfuerzo físico sub-máximo.
2. Un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea mejora parcialmente la capacidad física funcional de pacientes con síndrome metabólico, y su combinación con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad es más efectivo, incrementando el rendimiento en todas las pruebas de capacidad física funcional en estos pacientes.

3. Un modelo hipocalórico normoproteico de dieta mediterránea mejora algunos componentes del síndrome metabólico, al reducir la tensión arterial y la trigliceridemia en pacientes con esta patología. Sin embargo, se observa un beneficio mayor sobre estos componentes cuando el mismo modelo dietético se combina con un programa de ejercicio físico de moderada a alta intensidad, al tiempo que disminuye su prevalencia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM., Cleeman JI., Daniels SR., Donato KA., Eckel RH., Franklin BA., Gordon DJ., Krauss RM., Savage PJ., Smith SC Jr., Spertus JA., Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752
2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:629-636.
3. Cameron AJ., Shaw JE., Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 33:351-375
4. 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;106:3143-3421
5. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation 2005; Brussels: Belgium. <http://www.inf.org/webdata/docs/MetSyndrome.Final.pdf>
6. 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
7. Branth S., Ronquist G., Stridsberg M., Hambraeus L., Kindgren E., Carlander D., Arnetz B. Development of abdominal fat and incipient metabolic syndrome in young healthy men exposed to long-term stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:427-35
8. Park YM., 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
9. Alberti KG., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome –a new worldwide definition. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *Lancet*. 2005;366:1059-1062

10. Cornier MA., Dabelea D., Hernandez TL., Lindstrom RC., Steig AJ., Stob NR., et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29:777–822
11. Carr DB., Utzschneider KM., Hull RL., Kodama K., et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-2094.
12. Park YM., 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
13. Lemieux I., Pascot A., Couillard C., Lamarche B., Tchernof A., Almeras N., Bergeron J., Gaudet D., Tremblay G., Prud'homme D., Nadeau A., Despres JP. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000; 102: 179–184
14. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
15. Ferrannini E., Haffner SM., Mitchell BD., Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991; 34: 416–422.
16. Gustat J., Srinivasan SR., Elkasabany A., Berenson GS. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:997-1006.
17. Ford ES., Giles WH., Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359
18. Apridonidze T., Essah PA., Iurono MJ., Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935
19. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303
20. Eckel RH., Grundy SM., Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428

21. Jensen MD., Haymond MW., Rizza RA., Cryer PE., Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989;83:1168-73
22. Laclaustra Gimeo M., Bergua Martínez C., Pascual Calleja I., Cassanovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2005;5:3D-10D
23. Miranda JP., De Fronzo RA., Califf RM., Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanism. *Am Heart J* 2005;149:33-45
24. Abbasi F., Brown BW., Lamendola C., McLaughlin T., Ravin GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937-943.
25. Després JP., et al. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006;38:52-63.
26. Abate N., Garg A., Peshock RM., Stray-Gundersen J., Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88-98
27. Goodpaster BH., Thaete FL., Simoneau JA., Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* 1997; 46: 1579–1585
28. Kelley DE., Thaete FL., Troost F., Huwe T., Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: E941–E948
29. Sites CK., Calles-Escandon J., Brochu M., Butterfield M., Ashikaga T., Poehlman ET. Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2000; 73: 61–65
30. Lebovitz HE., Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-2325
31. Browning JD., Szczepaniak LS., Dobbins R., Nuremberg P, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95
32. Festa A., D'Agostino R Jr., 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;102:42-47

33. Ridker PM., Wilson PWF., Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?. *Circulation* 2004;109:2818-2825
34. Fujioka S., Matsuzawa Y., Tokunaga K., Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54-59
35. Rutter MK., Meigs JB., Sullivan LM., D'Agostino RB., Wilson PWF. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham offspring study. *Circulation* 2004;110:380-285
36. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterios Throm Vasc Biol* 2004;24:29-33
37. Masella R., Vari R., D'Archivio M., et al. Oxidized LDL the balance between cell proliferation and differentiation. *FEBS Letters* 2006;580:2421-2429
38. Maddux BA., See W., Lawrence JC Jr., Goldfine AL., Goldfine ID., Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat 16 muscle cells by micromolar concentrations of α -lipoic acid. *Diabetes* 2001;50:404-410.
39. Holvoet P., Lee DH., Steffes M., Gross M., Jacobs DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *J Am Med Assoc* 2008;299:2287-2293
40. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;27:1496-504
41. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:S83-6
42. Hokanson JE., Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9
43. Austin MA., Hokanson JE., Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998;81:7B-12B.
44. Abdel-Maksoud MF., Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002;2:325-33
45. Assmann G., Schulte H, von Eckardstein A., Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124:S11-20

46. Gordon DJ., Probstfield JL., Garrison RJ., Neaton JD., Castelli WP., Knoke JD., et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-5
47. Sharrett AR., et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-1 and B, and HDL density sub-fractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108-13
48. Gordon T., Castelli WP., Hjortland MC., Kannel WB., Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707-14
49. Whitney EJ., Krasuski RA., Personius BE., Michalek JE., Maranian AM., Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005;142:95-104.
50. Messerli FH., Grossman E., Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens*. 2004; 22:1845–1847
51. Amir Aiziz. Insulin resistance in Type 2 diabetes and obesity: implications for endothelial function. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:403-7
52. 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;21:1157-1159.
53. Ford ES., Giles WH., Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*. 2004. 27;2444-2449.
54. De Luis DA., Lopez Mongil R., Gonzalez Sagrado M., Lopez Trigo JA., Mora PF., Castrodeza Sanz J., et al. Prevalence of metabolic syndrome with International Diabetes Federation Criteria and ATP III Program in patients 65 years of age or older. *J Nutr Health Aging*. 2010;14:400–4.
55. Bernal-López MR., Villalobos-Sánchez A., Mancera-Romero J., Jansen-Chaparro S., Baca-Osorio AJ., López-Carmona MD., et al. Why not use the HbA1c as a criterion of dysglycemia in the new definition of the metabolic syndrome? Impact of the new criteria in the prevalence of the metabolic syndrome in a Mediterranean urban population from Southern Europe (IMAP study. Multidisciplinary intervention in primary care) *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e57–60.

56. Alvarez-León EE., Ribas-Barba L., Serra-Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Island, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-174
57. Ascaso JF., Romero P., Real JT., Lorente RI., Martínez-Valls J., Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6
58. Martínez-Larrad MT., Fernández-Pérez C., González-Sánchez JL., López A., Fernández-Álvarez J., Riviriego J., Serrano-Ríos M; Grupo de Estudio de Atención Primaria de Segovia. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:481-6
59. Hu FB., Manson JE., Stampfer MJ., Colditz G., Liu S., Solomon CG., Willett WC. Diet, lifestyle, and risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790-797.
60. Nesto RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:S11-S18.
61. Karvounaris SA., Sidiropoulos PI., Papadakis JA., Spanakis EK., Bertias GK., Kritikos HD., Ganotakis ES., Boumpas DT. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:28-83
62. Messier SP. Diet and exercise for obese adults with knee osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:461-77
63. Timonen M., Salmenkaita I., Jokelainen J., Laakso M., Härkönen P., Koskela P., Meyer-Rochow VB., Peitso A., Keinänen-Kiukaanniemi S. Insulin resistance and depressive symptoms in young adult males: findings from Finnish military conscripts. *Psychosom Med* 2007;69(8):723-8
64. Goldbacher EM., Bromberger J., Matthews KA. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. *Psychosom Med*. 2009;71(3):266-72
65. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67:S19-25
66. Frisman GH., Kristenson M. Psychosocial status and health related quality of life in relation to the metabolic syndrome in a Swedish middle-aged population. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009;8:207-15

67. Ware JE. Standards for validating health measures: definition and content. *J Chron Dis* 1987;40:473-480
68. McSweeney AJ, Creer TL. Health-related quality-of-life assessment in medical care. *Dis Mon* 1995;41:1-71
69. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-1409
70. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum*. 1996;17:354-356
71. Kushner RF., Foster GD. Obesity and quality of life. *Nutrition* 2000;16:947-952
72. Alonso J. La medida de la calidad de vida relacionada a la salud en la investigación y la práctica clínica. *Gac Sanit* 2000;14:163-7
73. Ware JE., Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36), I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83
74. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25:3130-9
75. Alonso J., Prieto L., Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6
76. Regidor E., Barrio G., De la Fuente L., Domingo A., Rodríguez C., Alonso J. Association between educational level and health related quality of life in Spanish adults. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:75-82
77. Ferrer M., Alonso J. The use of the Short Form SF-36 questionnaire for older adults. *Age Ageing* 1998;27:755-6
78. Meléndez Hernández M., Montero Herrero R., Jiménez Sánchez C., Blanco Montagut LE. Autopercepción de salud en ancianos no institucionalizados. *Aten Primaria* 2001;28:91-6
79. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208
80. Dolan, P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35:1095-108.
81. Rikli RE., Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60-94. *J Aging Physical Activ* 1999;7:162-181
82. Chandler JM., Hadley EC. Exercise to improve physiologic and functional performance in old age. *Clin Ger Med* 1996;12:761-784
83. DiPietro L. The epidemiology of physical activity and physical function in older people. *Med Sci Sport Exerc* 1996;28:596-600

84. Chodzko-Zajko W. Assessing physical performance in older populations. *J Aging Physical Act* 1994;2:103-104
85. Kroenke CH., Kubzansky LD., Adler N., Kawachi I. Prospective change in health-related quality of life and subsequent mortality among middle-aged and older women. *Am J Pub Health* 2008;98:2085-91
86. Lidfeldt J., Nyberg P., Nerbrand C et al. Socio-demographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:106-112
87. Sullivan PW., Ghushchyan V., Wyatt HR., Wu EQ., Hill JO. Impact of cardiometabolic risk factor clusters on health-related quality of life in the U.S. *Obesity* 2007;15:511-521
88. Ross KM., Milson VA., Rickel KA., DeBraganza N., Gibbons LM., Murawski ME., Perri MG. The contributions of weight loss and increased fitness to improvements in health-related quality of life. *Eating Behavior* 2009;10:84-88
89. Marchesini G., Bellini M., Natle S., Beslito C., Isacco S., Nuccitelli C., Pasqui F., Baraldi L., Forlani G., Melchionda N. Psychiatric distress and health-related quality of life in obesity. *Diab Nutr Metab* 2003;16:145-154
90. Rieger E., Wilfey DE., Satein RI., Marino V., Crow SJ. A comparison of quality of life in obese individuals with and without binge eating disorder. *Int J Eat Disord* 2005;37:234-240
91. Katz DA., McHorney CA., Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 2000;15:789-796
92. Kolotkin RL., Crosby RD., Kosloski KD., Williams GR. Development of a brief measure to assess quality of life in obesity. *Obes Res* 2001;9:102-111
93. Lustman PJ., Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19:113-122
94. Molarius A, Berglund K, Ericksson C et al. Socioeconomic conditions, lifestyle factors and self-rated health among men and women in Sweden. *Eur J Public Health* 2007;17:125-133
95. Villarreal D., Miller B., Banks M., Fontana L., Sinacore D., Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults.
96. Hislop, TG., Bajdik, CD., Balneaves, LG., et al. Physical and emotional health effects and social consequences after participation in a low-fat, high-

- carbohydrate dietary trial for more than 5 years. *J Clin Oncol* 2006;24, 2311-2317
97. Plaisted, CS., Lin, PH., Ard, JD., et al. The effect of dietary patterns on quality of life: a sub study of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Am Diet Assoc* 1999;99, S84-S89
98. Trichoupoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression on culture, history and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55:383-389
99. Wells AS., Read NW., Laugharne JD, et al. Alterations in mood after changing to a low-fat diet. *Br J Nutr* 1998;79:23-30
100. Li G., Hu Y., Yang W., et al. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:193-200
101. Toumlehto J., Lindstrom J., Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
102. Knowler WC., Barrett-Connor E., Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
103. Hills AP., Byrne NM. State of the science: a focus on physical activity. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:40-48
104. Jansen I., Fortier A., Hudson R., Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002;25:431-438
105. Goodpaster BH., Kelley DE., Wing RR., Meier A., Thaete FL. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839-847
106. Wood PD., Stefanick ML., Dreon DM., Frey-Hewitt B., Garay SC., Williams PT., Superko HR., Fortmann SP., Albers JJ., Vranizan KM., Ellsworth NM., Terry RB., Haskell WL. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988;319:1173-1179
107. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giuglano G., Masella M., Marfella R., Giuglano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-1804

108. Dengel DR, Hagberg JM., Pratley RE., Rogus EM., Goldberg AP. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism* 1998;47:1075-1082
109. Noakes M., Keogh JB., Foster PR., Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-1306
110. De Rougemont A., Normand S., Nazare JA., et al. Beneficial effects of a 5-week low-glycaemic index regime non weight control and cardiovascular risk factors in overweight non-diabetic subjects. *Br J Nutr* 2007;98:1288-1298
111. Buckland G., Bach A., Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008;9:582-593
112. 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
113. Pérez-Jiménez F., López-Miranda J., Pinillos MD., Gómez P., Paz-Rojas E., Montilla P., Marín C., Velasco MJ., Blanco-Molina A., Jiménez Pereperez JA., Ordovas JM. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetologia* 2001;44:2038-2043
114. Gill JM., Cooper AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sport Med* 2008;38:807-824
115. Sigal RJ., Kenny GP., Wasserman DH., Castaneda-Sceppa C., White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1433-1438
116. Cauza E., Hanusch-Enserer U., Strasser B., Ludvik B., Metz-Schimmerl S., Pacini G., Wagner O., Georg O., Prager R., Kostner K., Dunky A., Haber P. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527-1533
117. Haskell WL., Lee I-M., Pate RR., Powell KE., Blair SN., Franklin BA., Macera CA., Heath GW., Thompson PD., Bauman A. Physical activity and public health: update recommendation for adults from the American college of sports

- medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc* 2007;39:1423-1434
118. Pollock ML., Franklin BA., Balady GJ., Chaitman BL., Fleg JL., Fletcher B., Limacher M., Pina IL., Stein RA., Williams M., Bazzarre T. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000;101:828-833
119. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:687-708
120. Thompson PD., Crouse SF., Goodpaster B., Kelley D., Moyna N., Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci sports Exerc* 2001;33: Suppl.6,S438-S445discussion S452-453
121. Thompson PD., Buchner D., Pina IL., Balady GJ., Williams MA., Marcus BH., et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116
122. Henriksen EJ. Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002;93:788-796
123. 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: 2599–608.
124. 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.
125. Schöder H. Protective mechanism of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18:149-160
126. Mendez MA., Popkin BM., Jakszyn P., Berenguer A., Tormo MJ., Sánchez MJ. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr* 2006;11:2934-2938

127. Toobert DJ., Glasgow RE., Strycker LA., Barrera M Jr., Ritzwoller DP., Weidner G. Long-term effects of the Mediterranean lifestyle program: a randomized clinical trial for post-menopausal women with type 2 diabetes. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007;4:1.
128. McManus K., Antinoro L., Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;20:1503-1511
129. Fragopoulou E., Panagiotakos DB., Pitsavos C., Tampourlou M., Chrysohoou C., Nomikos T. The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. *J Nutr Biochem* 2009.
130. Paniagua JA., Gallego de la Sacristana A., Romero I., Vidal-Puig A., et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care* 2007;30:1717-1723
131. Hernández T., Hernández-Morante JJ., Esteban A., Garaulet M. Efectividad de un método conductual y de educación nutricional en la pérdida de peso. Posibles factores predictivos. *Rev Esp Obes* 2005;3:250-272
132. MacManus K., Antinoro L., Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1503-11
133. Salas-Salvadó J., Fernández-Ballart J., Ros E., Martínez-González MA., et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Inter Med* 2008;168:2449-2458.
134. Romanguera D et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr* 2009; doi:10.3945/jn.109.108902
135. Romanguera D., Norat T., Vergnaud AC., et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr* 2010;92:912-21
136. Garaulet M., Hernández-Morante JJ., Luján J., Tébar FJ., Zamora S. Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in

- adipose tissue from different fat depot in overweight/obese human. *Int J Obes* 2006;6:899-905
137. Soares MJ., Cummings SJ., Mamo JC., Kenrick M., Piers LS. The acute effects of olive oil vs. cream on postprandial thermogenesis and substrate oxidation in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2004;91:245-252
138. Piers LS., Walker KZ., Stoney RM et al. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr* 2003;90:717-727
139. Soriguer F., Rojo-Martínez G., Rodríguez de Fonseca F., García-Escobar E., García Fuentes E., Oliveira G. Obesity and the metabolic syndrome in Mediterranean countries: A hypothesis related to olive oil. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1260-1267
140. Ntambi JM., Miyazaki M., Stoehr JP., Lan H., Kendzioriski CM., Yandell BS et al. Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002;99:11482-11486
141. Sánchez-Villegas A., Bes-Rastrollo M., Martínez-González MA., Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:350-358
142. García-Lorda P., Megias-Rangil I, Salas-Salvadó J. Nut consumption, body weight and insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(suppl.1.):S8-S11
143. Vicent-Baudry S., Defoort C., Gerber M., Bernard MC., Verger P., Helal O., et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005;82:964-71
144. Ahuja KD., Pittway JK., Ball MJ. Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation. *Nutrition* 2006;22:259-65
145. Ruano J., López-Miranda J., Fuentes F., Moreno JA., Bellido C., Pérez-Martínez P., et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1864-8
146. Kris-Etherton P. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999;100: 1253–8.
147. Thomsen C., Storm H., Holst JJ., Hermansen H. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like

- peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003;77: 605–11.
148. Mensink RP., Zock PL., Kester AD., Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155
149. Benkhalti F., Prost J., Paz E., Pérez-Jiménez F. et al. Effects of feeding virgin olive oil or their polyphenols on lipid of rat liver. *Nut Res* 2002;22:1067-1075
150. Covas MI., Nyyssonen K., Poulsen HE., Kaikonen J., et al. The effect of polyphenols on olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:333-341
151. Pérez-Jiménez F., Mata P., López-Miranda J. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis* 2002;163: 385–98.
152. Fuentes F., López-Miranda J., Sánchez E., Sánchez F., Paez J., Paz-Rojas E., et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134: 1115–9.
153. Gimeno E., Fito M., Lamuela-Raventos RM., Castellote AI., Covas M., Farre M., et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:114-20
154. Tsimikas S., Philis-Tsimikas A., Alexopoulos S., Sigari F., Lee C., Reaven PD. LDL isolated Fromm Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleate-supplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1999;19:122-30
155. Silva KD., Kelly CN., Jones AE., Smith RD., et al. Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids. *Atherosclerosis* 2003;166:73-84
156. Roche HM., Zampelas A., Knapper JME., et al. Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998;68:552-60
157. Higashi K., Ishikawa T., Shige H., et al. Olive oil increases the magnitude of postprandial chylomicron remnants compared to milk fat and safflower oil. *J Am Coll Nutr* 1997;16:429-34

158. World Health Organization. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
159. Chobanian AV., Barkris GL., Black HR., et al. The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72
160. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011-53
161. Panagiotakos DB., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-568
162. Psaltopoulou T., Naska A., Orfanos P., Trichopoulos D., Mountokalakis T., Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012-1018
163. Keys AB. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
164. Núñez-Córdoba JM., Valencia-Serrano F., Toledo E., Alonso A., Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) study. *Am J Epidemiol* 2009;169:339-46
165. Panagotiakos DB, Pitsavos CH., Chrysohoou C., et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003;21:1483-9
166. Pamnani MB., Bryant HJ., Cloug DL., Schooley JF. Increased dietary potassium and magnesium attenuate experimental volume dependent hypertension possibly through endogenous sodium-potassium pump inhibitor. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:103-15
167. Kahonen M., Nappi S., Jolma P., et al. Vascular influences of calcium supplementation and vitamin D-induced hypercalcemia in NaCl-hypertensive rats. *Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:319-28
168. Herrera MD., Pérez-Guerrero C., Marhuenda E., Ruiz-Gutiérrez V. Effects of dietary oleic-rich oils (virgin olive and high-oleic-acid sunflower) on vascular reactivity in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Br J Nutr* 2001;86:349-57

169. Mensink RP., Jansen MC., Katan MB. Effect on blood pressure of two diets differing in total fat but not in saturated and polyunsaturated fatty acids in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1988;47:976-980
170. Salas J., López Miranda J., Jansen S., Zambrana JL., et al. The diet rich in monounsaturated fat modifies in a beneficial way carbohydrate metabolism and arterial pressure. *Med Clin (Barc)* 1999;113:765-769.
171. Rasmussen OW., Thomsen C., Hansen KW., Vesterlund M., et al. Effects on blood pressure, glucose, and lipids levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1565-1571
172. Ferrara LA., Raimondi AS., d'Episcopo L., Guida L., Dello Russo A., Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medication. *Arch Intern Med* 2000;160:837-42
173. Perona JS., Canizares J., Montero E., Sánchez-Dominguez JM., et al. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr* 2004;23:1113-1121
174. Zathelius B., Hales C., Berne C. Insulin resistance, proinsulin and coronary heart disease. A population based, follow-up study using the euglycemic clamp. *Diabetologia* 2003;46:A76
175. Riccardi G., Giacco R., Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004;23:447-456
176. Taouis M., Dagou C., Ster C., Durand G., Pinault M., Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids or event the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E664-671
177. Luo J., Rizkalla SW., Boillot J., Alamowitch C., et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids improve adipocyte insulin action and glucose metabolism in insulin-resistant: relation to membrane fatty acids. *J Nutr* 1996;126:1951-1958
178. Hu FB., van Dam RM., Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001;44:805-817
179. Berry EM. Who's afraid of n-6 polyunsaturated fatty acids? Methodological considerations for assessing whether they are harmful. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:181-188
180. Roche HM., Phillips C., Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005;64:371-377

181. Vessby B., Unsitupa M., Hermansen K., Riccardi G., et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 2001;44:312-319
182. Parillo M., Rivellese AA., Ciardullo AV., Capaldo B., et al. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992;41:1373-1378
183. Babio, N., Bulló, M., Basora, J., Martínez-González, M.A., Fernández-Ballart, J., Márquez-Sandoval, F., Molina, C., Salas-Salvadó, J., on behalf of the Nureta-PREDIMED investigators. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:563-570
184. Paniagua JA., Gallego de la Sacristana A., Sánchez E., Romero I., Vidal-Puig A., Berral FJ., Escribano A., Moyano MJ., Pérez-Martínez P., López-Miranda J., Pérez-Jiménez F. A MUFA-Rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007;26:434-444
185. Drucker DJ: Glucagon-Like Peptide-1 and the Islet β -Cell: Augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144:514-5148
186. Garg A., Bonanome A., Grundy SM., Zhang ZJ., Unger RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;319:829-834
187. Maron DJ., Fair JM., Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. *Circulation* 1991;84:2020-2027
188. Mayer EJ., Newman B., Quesenberry CP Jr., Selby JV. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. *Diabetes Care* 1993;16:1459-1469
189. Marshall JA., Bessenen DH., Hamman RF. High saturated fat and low starch and fiber are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetologia* 1997;40:430-438
190. Ryan M., McInerney D., Owens D., Collins P., et al. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity,

- adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* 2000;93:85-91
191. Fung TT., Rexrode KM., Masntzoros CS., Manson JE., Willett WC., Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;119:1093-1100
192. Martínez-González MA., Bes-Rastrollo M., Serra-Majem L., Lairon D., Estruch R., Trichopoulou A. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev* 2009;67:S111-S116
193. Martínez-González MA., García-López M., Bes-Rastrollo M., Toledo E., Martínez-Lapiscina EH., Delgado-Rodríguez M., et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc* 2011;21:237-244
194. Sánchez-Villegas A., Delgado-Rodríguez M., Alonso A., Schlatter J., Lahortiga F., Serra-Majem L., et al. Association of the Mediterranean dietary pattern with incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1090-1098
195. Trichopoulou A., Bamia C., Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2337
196. Toobert DJ., Glasgow RE., Strycker LA., Barrera M., Radcliffe JL., Wander RC., et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean lifestyle program. *Diabetes Care* 2003;26:2288-2293
197. Babio N., Bulló M., Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Pub Health Nutr* 2009;12:1607-1617.
198. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R., Manly JJ., Schupf N., Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66:216-225
199. Muñoz, M.A., Fito, M., Marrugat, J., Covas, M.I., Schöder, H., REGICOR and HERMES investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr* 2009;101:1821-7
200. Henríquez Sánchez P., Ruano C., de Irala J., Ruiz-Canela M., Martínez-González MA., Sánchez-Villegas A. Adherence to the Mediterranean diet and quality of life in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:360-368
201. Trichopoulou A., and Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55:383-389

202. Silvers KM., Scott KH. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 2002;5:427-431
203. Steptoe A., Perkin-Porras L., Rink E., Capuccio FP. Quality of life and self-rated in relation to changes in fruit and vegetable intake and in plasma vitamins C and E in a randomized trial of behavioral and nutritional education counseling. *Br J Nutr* 2004;92:177-184
204. Myint PK., Welch AA., Bingham SA., Surtees PG., Wainwright WJ., Luben RN., et al. Fruit and vegetable consumption and self-reported functional health in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk): a population based cross-sectional study. *Public Health Nutr* 2007;10:34-41.
205. Schiepers OJ., de Groot RH., Jolles J., van Boxtel MP. Fish consumption, not fatty acid status, is related to quality of life in a healthy population. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2010;83:31-35
206. Mikolajczyk RT., Ansari W., Maxwell AE. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutr J* 2009;8:31
207. Liu C., Xie B., Chou CP., Koprowski C., Zhou D., Palmer P., et al. Perceived stress, depression and food consumption frequency in the college students of China Seven Cities. *Physiol Behav* 2007;92:748-754.
208. Kyrozis A., Psaltopoulou T., Stathopoulous P., Trichopoulos D., Vassilopoulos D., Trichopoulou A. Dietary lipids and geriatric depression scale score among elders: the EPIC-Greece cohort. *J Psychiatr Res* 2009;43:763-769
209. Sánchez-Villegas A., Verberne L., De Irala J., Ruiz-Canela M., Toledo E., Serra-Majem L., et al. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoS One* 2011;6:e16268.
210. Di Benedetto R, Vari R, Scazzocchio B, Filesi C, Santangelo C, Giovannini C, et al. Tyrosol, the major extra virgin olive oil compound, restored intracellular antioxidant defenses in spite of its weak antioxidative effectiveness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17: 535–545.
211. Laaksonen DE., Lakka HM., Salonen JT., Niskanen LK., Rauramaa R., Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1612–1618

212. Ekelund U., Brage S., Franks PW., Hennings S., Emms S., Wareham NJ. Physical activity energy expenditure predicts progression toward the metabolic syndrome independently of aerobic fitness in middle-aged healthy Caucasians: the Medical Research Council Ely Study. *Diabetes Care* 2005;28:1195–1200
213. Ford ES., Kohl III HW., Mokdad AH., Ajani UA. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res* 2005;13:608–614
214. LaMonte MJ., Barlow CE., Jurca R., Kampert JB., Church TS., Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005; 112:505–512.
215. Lakka TA., Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:76-88
216. Fogelholm M., Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obes Rev* 2000;1:95-111
217. Saris WH., Blair SN., van Baak MA., Eaton SB., Davies PS., Di Pietro L., et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4:101-114
218. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intake for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington National Academic Press: Washington, DC, 2002.
219. Jakicic JM., Clark K., Coleman E., Donnelly JE., Foreyt J., Melanson E., Volek J., Volpe SL., American College of Sport Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2145-2156
220. American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintain cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-991
221. U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: Atlanta, GA, 1996.

222. Hunter GR., Bryan DR., Wetzstein CJ., Zuckerman PA., Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1023-1028
223. Ross R., Rissanen J., Pedwell H., Clifford J., Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol* 1996;81:2445-2455
224. Ryan AS., Pratley RE., Elahi D., Goldberg AP. Resistive training increases fat-free mass and maintains RMR despite weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 1995;79:818-823
225. Hunter GR., Brock DW., Byrne NM., Chandler-Laney P., Del Coral P., Gower BA. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1-year following weight loss. *Obesity* 2010;18:690-695
226. Ross R., Dagnone D., Jones PJ., Smith H., Paddags A., Hudson R., et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103
227. Donnelly JE., Hill JO., Jacobsen DJ., Potteiger J., Sullivan DK., Johnson SL., et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1343-1350
228. Slentz CA., Duscha BD., Johnson JL., Ketchum K., Aiken LB., Samsa GP, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004;164:31-39
229. Jakicic JM., Marcus BH., Gallagher KI., Napolitano M., Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:1323-1330
230. Irwin ML., Yasui Y., Ulrich CM., Bowen D., Rudolph RE., Schwartz RS., et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:323-330
231. Rebuffe-Scrive M., Anderson B., Olbe L., Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metab Clin Exp* 1990;1021-1025
232. Fried SK., Leidel RL., Edens NK., Kral JG. Lipolysis in intraabdominal adipose tissue of obese women and men. *Obes Res* 1993;1:443-448

233. Galbo H., Holst JJ., Christensen NJ. Glucagon and plasma catecholamine responses to graded and prolonged exercise in man. *J Appl Physiol* 1975;38:70-76
234. Poehlman ET., Danforth E. Endurance training increases metabolic rate and norepinephrine appearance rate in older individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991;261:E233-239
235. Pratley R., Nicklas B., Rubin M., Miller J., Smith A., Smith M., Hurley B., Goldberg A. Strength training increases resting metabolic rate and norepinephrine levels in healthy 50- to 65-yr-old men. *J Appl Physiol* 1994;76:133-137
236. Romijn JA., Coyle EF., Sidos LS., Gastaldelli A., Horowitz JF., Ender E., et al. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am J Physiol* 1993;265:E380-91
237. Leon AS., Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S502-S515 , S528–S509
238. Kraus WE., Houmard JA., Duscha BD., Knetzger KJ., Wharton MB., McCartney JS., et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-1492
239. Halverstadt A., Phares DA., Wilund KR., Goldberg AP., Hagberg JM. Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. *Metabolism* 2007;56:444-50
240. Fahlman MM, Boardley D, Lambert CP, Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:B54-60
241. Marques E, Carvalho J, Soares JM, Marques F, Mota J. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. *Maturitas* 2009;63:84-8
242. Mestek ML., et al. Aerobic exercise and postprandial lipemia in men with the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:2105-11.
243. Katsanos CS., Grandjean PW, and Moffatt RJ. Effects of low and moderate exercise intensity on postprandial lipemia and postheparin plasma lipoprotein lipase activity in physically active men. *J Appl Physiol* 2004;96:181-8.

244. Gill JM., et al. Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2375-82.
245. Kenny MJ., and Seals DR. Post exercise hypotension: key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993; 22:653–664
246. Moreau KL., Degarmo R., Langley J., McMahon C., Howley ET., Bassett DR Jr., Thompson DL. Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1825-31
247. Amin-Shokravi F., Rajabi R., Ziaee N. Exercise Effects on Risk of Cardiovascular Disease among Iranian Women. *Asian J Sports Med* 2011;2:37-43
248. Lima LG., Moriguti JC., Ferriolli E., Lima NK. Effect of a single session of aerobic walking exercise on arterial pressure in community-living elderly individuals. *Hypertens Res* 2012 Feb 9. Doi:10.1038/hr.2011.227.
249. Nemoto K., Gen-no H., Masuki S., Okazaki K., Nose H. Effects of high-intensity interval walking training on physical fitness and blood pressure in middle-aged and older people. *Mayo Clinic Proc* 2007;82:803-11
250. Jungersten, L., Ambring, A. Wall, B. and Wennmalm, Å. Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J. Appl Physiol.* 1997;83:760–764.
251. Lavrencic A., Salobir BG., and Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-5.
252. Tjonna AE., et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*, 2008;118:346-54.
253. Bacon SL., Sherwood A., Hinderliter A., Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med* 2004;34:307–316
254. Brooks N., Layne J., Gordon P., Roubenoff R., Nelson M., Castañeda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci* 2007;4:19-27
255. Winnick JGT., Gaillard T., Schuster D. Resistance training differentially affects weight loss and glucose metabolism of White and African American patients with type 2 diabetes mellitus. *Ethn Dis* 2008;18:152-6

256. Brown MD., Moore GE., Korytkowski MT., McCole SD., Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension* 1997;30:1549-53
257. Angelopoulos TJ., Schultz RM., Denton JC., Jamurtas AZ. Significant enhancements in glucose tolerance and insulin action in centrally obese subjects following ten days of training. *Clin J Sport Med* 2002;12:113-8
258. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol*.2005;99:338-343
259. Larsen JJ., Dela F., Kjaer M., Galbo H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997;40:447-453.
260. Reed ME., Ben-Ezra V., Biggerstaff KD., Nichols DL. The effects of two bouts of high- and low-volume resistance exercise on glucose tolerance in normoglycemic women. *J Strength Cond Res* 2012;26:251-60
261. O`Leary VB., Jorett AE., Marchetti CM., et al. Enhanced adiponectin multimer ratio and skeletal muscle adiponectin receptor expression following exercise training and diet in older insulin-resistant adults. *Am J Physiol* 2007;293:E421-E427
262. Blüher M., Bullen Jr JW., Lee JH., et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2006;91:2310-2316
263. Pedersen BK., and Fischer CP. Beneficial health effects of exercise-the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:152-156
264. Pedersen BK., Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol* 2009;107:1006-1014
265. Lambers S., Van Laethem C., Van Acker K., Calders P. Influence of combined exercise training on indices of obesity, diabetes and cardiovascular risk in type 2 diabetes patients. *Clin Rehabil* 2008;22:483-492
266. Maiorana A., O`Driscoll G., Goodman C., Taylor R., Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:115-123
267. Andersen JL., Schjerling P., Andersen LL., Dela F. Resistance training and insulin action in human: effects of detraining. *J Physiol* 2003;551:1049-1058

268. Boule NG., Kenny GP., Haddad E., et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071-1081
269. Carnethon MR., Gidding SS., Nehgme R., Sidney S., Jacobs DR., Liu K. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA* 2003;290:3092-3100
270. Ardern CI., Katzmarzyk PT., Janssen I., Church TS., Blair SN. Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. *Circulation* 2005;112:1478–1485
271. Wei M., Gibbons LW., Kampert JB., Nichaman MZ., Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605–611
272. Oguma Y., Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26:407–418
273. Kohl HW., Gordon NF., Villegas JA., Blair SN. Cardiorespiratory fitness, glycemic status, and mortality risk in men. *Diabetes Care* 1992;15:184-192
274. Myers J., Prakash M., Froelicher V., Do D., Partington S., Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801
275. Lakka TA., Laaksonen DE., Lakka HM., Männikkö N., Niskanen LK., Rauramaa R., Salonen JT. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279-86
276. Carroll S., Cooke CB., Butterly RJ. Metabolic clustering, physical activity and fitness in nonsmoking, middle-aged men. *Med Sci Sport Exerc* 2000;32:2079-2086
277. Wannamethee SG., Shaper AG., Alberti KG. Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000;160:2180-2116
278. Whaley MH., Kampert JB., Kohl III HW., Blair SN. Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome. *Med Sci Sport Exerc* 1999;31:287-293
279. Lillioja S., Young AA., Culter CL., et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987;80:415-424

280. Nyholm B., Qu Z., Kaal A., et al. Evidence of an increased number of type IIb muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1822-1828
281. Brandenburg SL., Reuch JEB., Bauer TA., Jeffers BW., Hiatt WR., Regensteiner JG. Effects of exercise training on oxygen uptake kinetic responses in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1640-1646
282. Albright A., Franz M., Hornsby G., et al. American College of Sport Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1345-1360
283. LaMonte MJ., Durstine L., Yanowitz FG., Lim T., DuBose KD., Davis P., Ainsworth BE. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403-406
284. 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 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397
285. Nybo L., Sundstrup E., Jakobsen MD., Mohr M., Hornstrup T., Simonsen L., Bülow J., Randers MB., Nielsen JJ., Aagaard P., Krstrup P. High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42:1951-8.
286. Hansen D., Dendale P., van Loon LJ., Meeusen R. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* 2010;11:921-40.
287. Inelmen EM., Toffanello ED., Enzi G., Gasparini G., Miotto F., Sergi G., Busetto L. Predictors of drop-out in overweight and obese outpatients. *Int J Obes (Lond).* 2005;29:122-8.
288. Ballor DI., Poehlman ET. Exercise-training enhances fat free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes* 1994;18:35-40
289. Valkeinen H., Aaltonen S., Kujala UM. Effects of exercise training on oxygen uptake in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:545-55

290. Volaklis KA., Douda HT., Kokkinos PF., Tokmakidis SP. Physiological alterations to detraining following prolonged combined strength and aerobic training in cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:375-80
291. Pérusse L., Gagnon J., Province MA., Rao DC., Wilmore JH., Leon AS., Bouchard C., Skinner JS. Familial aggregation of submaximal aerobic performance in the HERITAGE Family study. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:597-604.
292. Montgomery H., Safari L. Genetic basis of physical fitness. *Annu Rev Anthropol* 2007;36:391-405
293. Morrow JR Jr., Jackson AW., Bazzarre TL., Milne D., Blair SN. A one-year follow-up to physical activity and health. A report of the Surgeon General. *Am J Prev Med* 1999;17:24-30
294. Brown DW., Brown DR., Heath GW., et al. Associations between recommended levels of physical dose and health-related quality of life. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:890-896
295. Hoidrup S., Sorensen TI., Stroger U., Lauritzen JB., Schroll M., Gronback M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001;154:60-68
296. Hu G., Jousilahti P., Barengo NC., Qiao Q., Lakka TA., Tuomilehto J. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:799-805
297. Revicki DA. Health-related quality of life in the evaluation of medical therapy for chronic illness. *J Fam Pract* 1989;29:377-380
298. Daskapan A., Tuzun EH., Eker L. Relationship between physical activity level and health related quality of life among university students. *Saudi Med J* 2005;26:1026-1028
299. Riise T., Moen BE., Nortvedt MW. Occupation, lifestyle factors and health-related quality of life: The Hordaland Health Study. *J Occup Environ Med* 2003;45:324-332
300. Vuillemin A., Boini S., Bertrais S., et al. Leisure time physical activity and health-related quality of life. *Prev Med* 2005;41:562-569

301. Norman GR., Sloan JA., Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582-592
302. Dunn A., Trivedi MH., O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S587-S597
303. Warburton DE., Gledhill N., Quinney A. The effects of changes in musculoskeletal fitness on health. *Can J Appl Physiol* 2001;26:161-216
304. Gillespie LD., Robertson MC., Gillespie WJ., Lamb SE., Gates S., Cumming RG., Rowe BH. Interventions for preventing fall in older people living in the community. *Cochrane Database Sys Rev* 2009, CD007146
305. Koster A., Harris TB., Moore SC., Schatzkin A., Hollenbeck AR., van Eijk JT., Leitzmann MF. Joint associations of adiposity and physical activity with mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:1344-1351
306. Plassman BL., Williams JW Jr., Burke JR., Holsinger T., Benjamin S., Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153:182-193.
307. Khokhar SR., Stern Y., Bell K., Anderson K., Noe E., Mayeux R., Albert SM. Persistent mobility deficit in the absence of deficits in activities of daily living: a risk factor for mortality. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1539-43
308. Lan TY, Melzer D, Tom BD, Guralnik JM. Performance tests and disability: developing an objective index of mobility-related limitation in older populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M294-301
309. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA* 2010;304:1919-28
310. Hubbard RE., Lang IA., Llewellyn DJ., Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:377-81
311. Peterson MJ., Giuliani C., Morey MC., Pieper CF., et al. Health, Aging and Body Composition Study Research Group. Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:61-8
312. de Vries NM., van Ravensberg CD., Hobbelen JS., Olde Rikkert MG., Staal JB., Nijhuis-van der Sanden MW. Effects of physical exercise therapy on

- mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multimorbidity: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2012;11:136-49
313. Lamberts SWJ., Van Den Beld AW., Van Der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278:419-424
314. Young DR., Masaki KH., Curb JD. Associations of physical activity with performance-based and self-reported physical functioning in older men: the Honolulu Heart Program. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:845-854
315. Mor V., Murphy J., Masterson-Allen S., et al. Risk of functional decline among well elders. *J Clin Epidemiol* 1989;42:895-904
316. Seeman TE., Berkman LF., Charpentier PA., et al. Behavioral and psychosocial predictors of physical performance: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol Med Sci* 1995;50A:M177-M183
317. Biddle SJH., Fox KR., Boutcher SH. Physical activity and psychological well-being. Londres: Routledge 2000
318. Perri MG., Anton SD., Durning PE., Ketterson TU., Sydeman SJ., Berlant NE., Kanasky WF Jr., Newton RL Jr., Limacher MC., Martin AD. Adherence to exercise prescriptions: effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol.* 2002;21:452-8.
319. FAO/OMS/UNU. Necesidades de energía y proteínas. Informe Reunión Consultiva Conjunta FAO/OMS/UNU de Expertos. OMS. Ginebra 1985 (Serie de Informes Técnicos 724). National Academy of Sciences/ National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington DC. 1989
320. Human Nutrition Information Service. Agriculture handbook no. 8. Washington, DC: US Government Printing Office, 1987
321. Varela G. Tablas de composición de alimentos. [Food composition tables.] Madrid, Spain: Instituto de Nutrición, CSIC, 1980 (in Spanish).
322. Martínez-González, M.A., Sánchez-Villegas, A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004;19: 9-13
323. Borg E., Borg G. A comparison of AME and CR100 for scaling perceived exertion. *Acta Psychol* 2002;109:157-75
324. Badía X., Roset M., Montserrat S., Herdman M., Segura A. Spanish version of EuroQol: description and applications. *Clin Med.* 1999;112:79–86.

325. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 2012. 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins.
326. Tanaka H., Monahan KD., Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;1: 153-6
327. Don Franks B., Howley ET. Instructor's manual and test bank to accompany Exercise physiology theory and application to fitness and performance. 2003. 4th edition. Champaign, IL : Human Kinetics.
328. Lean MEJ., Han TS., Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;311:158-161
329. Han TS., van Leer EM., Seidell JC., Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401-1405
330. Durnin, J.V.G.A and Womersley, J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974;32:77-97
331. Marfell-Jones, M., Olds T., Stewart A., and Carter L. International standards for anthropometric assessment. ISAK: 2006 Potchefstroom, South Africa.
332. Lee RC., Wang Z., Heo M., Ross R., Janssen I., Heymsfield SB. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models. *Am J Clin Nutr* 2000;72:796-803
333. Park SS., Yoon YS., Oh SW. Health-related quality of life in metabolic syndrome: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:381-8
334. Mettiola J., Niskasen LK., Viinamäki H., Sintonen H., Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with impaired health-related quality of life: Lapinlahti 2005 study. *Qual Life Res* 2008;17:1055-62
335. Han JH., Park HS., Shin Cl., Chang HM., Yun KE., Cho SH., Choi EY., Lee SY., Kim JH., Sung HN., Kim JH., Choi SI., Yoon YS., Lee ES., Song HR., Bae SC. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalized and obesity-specific QOL scale. *Int J Clin Pract* 2009;63:735-741
336. Tziallas D., Kastanioti C., Kostapanos MS., Skapinakis P., Elisaf MS., Mavreas V. The impact of metabolic syndrome on health-related quality of life: A cross-sectional study in Greece. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011. Doi:10.1016/j.ejcnurse.2011.02.004

337. Vetter ML., Adden TA., Lavenberg J., Moore RH., Volger S., Perez JL., Sarwer DB., Tsai AG. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. *Int J Obes (Lond)* 2010. Doi:10.1038/ijo.2010.230
338. Villarreal DT., Chode S., Parimi N., Sinacore DR., Hilton T., Armamento-Villarreal R., Napoli N., Qualls C., Shah K. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:1218-29
339. Sofi F., Abbate R., Gensini GF., Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96
340. Jakicic JM., Jaramillo SA., Balasubramanyam A., Bancroft B., Curtis JM., Mathews A., Pereira M., Regensteiner J., Ribisl PM. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: Results from the look AHEAD Study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:305-316
341. Levinger I., Selig S., Goodman C., Jerums G., Stewart A., Hare DL. Resistance Training Improves Depressive Symptoms in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes. *J Strength Cond Res.* 2011;25:2328-33
342. Martin CK., Church TS., Thompson AM., Earnest CP., Blair SN. Exercise dose and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169:269-78.
343. Kruger J., Bowles HR., Jones DA., Ainsworth BE., Kohl HW 3rd. Health-related quality of life, BMI and physical activity among US adults (≥ 18 years): National Physical Activity and Weight Loss Survey, 2002. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:321-7. Epub 2006 May 16.
344. Bouchard DR., McGuire KA., Davidson L., Ross R. Cardiorespiratory fitness, obesity, and functional limitation in older adults. *J Aging Phys Act* 2011;19:336-46
345. Capodaglio P., Castelnuovo G., Brunani A., Vismara L., Villa V., Capodaglio EM. Functional limitations and occupational issues in obesity: a review. *Int J Occup Saf Ergon* 2010;16:507-23
346. Indredavik B., Bakke F., Slordahl SA., Rokseth R., Haheim LL. Stroke unit treatment improves long-term quality of life: A randomized controlled trial. *Stroke* 1998;29:895-9.

347. Trapp EG., Chisholm DJ., Freud J., Boutcher SH. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *Int J Obes* 2008;32:684-691
348. Kosek DJ., Kim JS., Petrella JK., Cross JM., Bamman MM. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *J Appl Physiol*. 2006;101:531–544. doi: 10.1152/jappphysiol.01474.2005
349. Castaneda F., Layne JE., Castaneda C. Skeletal muscle sodium glucose co-transporters in older adults with type 2 diabetes undergoing resistance training. *Int J Med Sci* 2006;3:84-91
350. Onambélé-Pearson GL., Breen L., Stewart CE. Influence of exercise intensity in older persons with unchanged habitual nutritional intake: skeletal muscle and endocrine adaptations. *Age* 2010;32:139-153
351. Corica F., Corsonello A., Apolone G., et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. *Int J Obes* 2008;32:185-91
352. Fogari R., Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drugs Aging* 2004;21:377-93
353. Aoyagi Y., Park H., Park S., Shephard RJ. Habitual physical and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanojo Study). *Qual Life Res* 2010;19:333-8
354. Jacobs BL., Fornal CA. 5-HT and motor control: a hypothesis. *Trends Neurosci* 1993;16, 346-352
355. Chaulouff F. The serotonin hypothesis. In: Morgan WP, ed. *Physical activity & mental health*. Washington DC 1997: Taylor & Francis pp. 175-198
356. Bailey SP., Davis JM., Ahlborn EN. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *J Appl Physiol* 1993;74, 3006-3012
357. Janal MN., Colt EW., Clark WC., Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naxolone. *Pain* 1984;19:13-25
358. Blumenthal JA., Babyak MA., Moore KA., Craighead WE., Herman S., Khatri P., et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999;159:2349-56

359. Pérez-Martínez P., García-Ríos A., Delgado-Lista J., Pérez-Jiménez F., López-Miranda J. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Design* 2011;17:1-9
360. Kastorini CM., Milionis HJ., Esposito K., Giuglano D., Goudevenos JA., Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 543,906 individuals. *Am J Coll Cardiol* 2011;57:1299-313
361. Penninx BW., Abbas H., Ambrosius W., Nicklas BJ., Davis C., Messier SP., Pahor M. Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2027-31
362. Smith PJ., Blumentahl JA. Psychiatric and Behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanism and treatment. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:924-933
363. Pope L., Harvey-Berino J., Savage P., Bunn J., Ludlow M., Oldridge N., Ades P. The impact of high-calorie-expenditure exercise on quality of life in older adults with coronary heart disease. *J Aging Phys Act* 2011;19:99-116
364. Dunn AL., Marcus BH., Kampert JB., Garcia ME., Kohl HW 3rd., Blair SN. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardio respiratory fitness. *JAMA* 1999;281:327-34

ANEXO. PUBLICACIONES

Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome

L. Landaeta-Díaz, J.M. Fernández, M. Da Silva-Grigoletto, D. Rosado-Alvarez, A Gómez-Garduño, F. Gómez-Delgado, J. López-Miranda, F. Pérez-Jiménez and F. Fuentes-Jiménez

European Journal of Preventive Cardiology published online 10 April 2012

DOI: 10.1177/2047487312445000

The online version of this article can be found at:

<http://cpr.sagepub.com/content/early/2012/04/10/2047487312445000>

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:

European Society of Cardiology



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**

European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation



Additional services and information for *European Journal of Preventive Cardiology* can be found at:

Email Alerts: <http://cpr.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://cpr.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Apr 10, 2012

[What is This?](#)

Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome

L Landaeta-Díaz*, JM Fernández*, M Da Silva-Grigoletto, D Rosado-Alvarez, A Gómez-Garduño, F Gómez-Delgado, J López-Miranda, F Pérez-Jiménez and F Fuentes-Jiménez

Abstract

Background: Much recent research has focused on the benefits of the Mediterranean diet on risk factors of metabolic syndrome (MetS). In addition numerous investigations have also demonstrated that moderate and high-intensity endurance training may induce greater beneficial adaptations in body composition and cardiometabolic risk than low-intensity endurance training. How a model of Mediterranean diet with and without moderate-to-high intensity training influences health-related quality of life (HRQoL) and physical fitness in MetS patients is unknown.

Design and methods: A total of 45 sedentary MetS males and females (50–66 years) were randomly divided into two groups: (a) hypocaloric, normoproteic Mediterranean diet (MeD); and (b) the same diet plus periodized moderate-to-high intensity training (MeDE) for 12 weeks. HRQoL (EuroQol and SF-36 questionnaires), fitness, response to submaximal exercise, and risk factors of MetS were determined before and after treatment.

Results: MeD improved some physical and mental domains of HRQoL (physical function, vitality, general physical health, emotional role, and self-perception of health) and resulted in weight loss and improvement of MetS risk factors (intra-group $p < 0.05$). Moreover, the MeDE intervention resulted in greater improvement in these domains and the improvement of other HRQoL components (physical role, bodily pain, social function, and health profile). MeDE increased physical fitness, resulted in a better physiological response to submaximal effort and caused a greater weight loss (intra-group and inter-group, $p < 0.05$).

Conclusions: A model of hypocaloric Mediterranean diet combined with periodized moderate-to-high intensity training may lead to greater improvement in HRQoL through a greater effect on physical and functional fitness, bodyweight, and risk factors than diet alone.

Keywords

Endurance exercise, health-related quality of life, Mediterranean diet, metabolic syndrome, periodized training, physical fitness

Received 16 December 2011; accepted 21 March 2012

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is frequently associated with symptoms of depression, anxiety, and psychosocial stress,^{1,2} which can favour changes in behaviour such as reduced physical activity and high energy intake. This lifestyle and a worsening of cardiovascular risk factors and body composition lead to a loss of physical and functional fitness and lower quality of life.^{3–5} For this reason, weight loss and the control

IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain; and Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

*These authors contributed equally to this work.

Corresponding author:

F Fuentes-Jiménez, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda Menéndez Pidal s/n, Córdoba, 14004, Spain
Email: ffuentesjimenez@yahoo.es

of cardiovascular risk factors can also lead to an improvement of the physical and psychological limitations of obese and MetS patients in carrying out normal daily activities and improve their quality of life.⁶

In this sense, adherence to a Mediterranean dietary pattern has produced moderate improvements in bodyweight⁷ and significant benefits in specific MetS factors and cardiovascular risk.⁸ Nevertheless, there is little data to suggest that the Mediterranean diet may also improve quality of life in adults⁹ and no reports to date studying objectively the possible benefits of a hypocaloric model of the Mediterranean diet (MeD) on health-related quality of life (HRQoL) in MetS patients.

On the other hand, changes in lifestyle that include a programme of physical exercise lead in general to an improved control of glucose and a greater reduction in bodyweight and blood pressure in patients with MetS.^{10,11} In particular, recent studies in unfit adults and in patients with MetS have shown that both moderate-to-high intensity^{12,13} and high-intensity training^{14,15} lead to greater improvements in cardio-respiratory fitness, fat mass, and glucose tolerance, compared with low-intensity exercise training. In addition, since high-intensity exercise results in a greater energy expenditure than low-intensity exercise of the same duration, moderate-to-high intensity exercise could prove more attractive to individuals who need to reduce weight and have little free time.¹⁶ Moreover, from a practical standpoint, it is difficult for an obese and previously sedentary MetS patient to carry out continuous exercise at an intensity over 65% of their MaxHR, and so the risk of drop-out during long-term training programmes increases.¹⁷ One possible solution for implementing moderate-to-high intensity exercise in these patients is to introduce the training, increasing the duration of high-intensity effort progressively during the programme, until the subject can maintain high-intensity effort in a prolonged endurance exercise. However, there has been no research into possible changes in physical fitness and its relationship with improved HRQoL when MetS patients treated with a hypocaloric model of Mediterranean also follow moderate-to-high intensity training.

Based on the evidence discussed above, the objective of this study was to investigate how the different dimensions of HRQoL evolved in MetS patients after following a hypocaloric model of Mediterranean diet, combined (or not) with moderate-to-high intensity training.

Methods

Subjects

Forty-five obese subjects participated in this study (postmenopausal women $n=30$, 67%; men $n=15$,

33%), meeting three or more MetS criteria, as proposed by the Third Report of the National Cholesterol Education Program ATP-III (National Cholesterol Education Program 2002), of which 40 completed the study. Exclusion criteria were statin therapy, type I or II diabetes, previous history of unstable angina, heart failure or stroke, and medical therapy which could modify heart frequency, such as beta-blockers. Other exclusion criteria were: age >70, being a current smoker, exercise testing limited by angina or leg claudication, and neurological or orthopaedic limitations. In addition, during the 6 months prior to the study, none of the subjects must have participated in any weight loss programme, nor have undertaken any regular physical exercise or intense physical activity (>5 h of weekly vigorous activity). All subjects gave their written informed consent to participate and the study had been previously approved by the Human Investigation Review Committee at Reina Sofia University Hospital.

Study design

After enrolling, participants were randomly assigned to a 12-week experimental intervention with either a model of hypocaloric, normoproteic Mediterranean diet (MeD) or the same diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE) (Figure 1). Both groups were closely supervised by a dietician and a physician who made weekly phone calls to participants and saw them during monthly appointments to make sure they did not give up and followed the programmes correctly. At both the beginning and the end of the study, fasting blood samples were collected to determine fasting glucose, insulin, and lipidic parameters. In addition, all volunteers were tested using the EuroQol EQ-5D instrument and the Medical Outcome Study Short Form-36 (SF36) as measures of the respondent's HRQoL. A submaximal cardiopulmonary test was also performed, at baseline and week 12, in order to determine their cardiovascular fitness and physiological response to physical exertion.

Diet analysis and composition

At baseline and at the end of the intervention period, the volunteers were asked to keep two 3-d weighed food diaries using scales provided by the investigators. In addition, a qualitative/quantitative questionnaire of the frequency of food intake for the 12 months prior to the study was administered by a registered dietician to identify which food had to be modified. The analysis of the food diaries was carried out with the use of a dietary analysis software program (Dietsource version 2.0; Novartis, Barcelona, Spain).

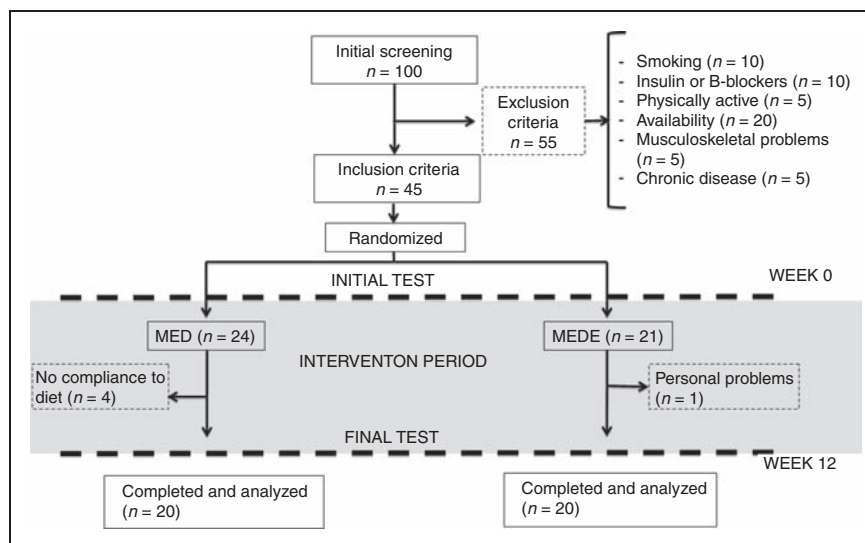


Figure 1. Experimental protocol used in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE).

At the beginning of the intervention period, all the volunteers (in MeD and MeDE) were provided with information about the Mediterranean diet. They were counselled on food groups and specific items of this type of eating pattern, and asked to follow a specific daily and weekly food plan. The individual requirement of this plan was based on the restriction of 40% of normal energy intake (~ 500 Kcal/day) in order to promote weight loss. This restriction was progressive: 20% during the first 4 weeks and 10% in each of the following 4 weeks until completion of the 12 weeks of intervention. High-quality replica food and photographs were used to explain the size limits on portions and frequency of each food group to be consumed each day in order to fulfil the individual energy requirements. Dietary targets for the percentage of macronutrients in the hypocaloric Mediterranean diet model were: 50% carbohydrates, 30% lipids (20% monounsaturated fatty acids provided by virgin olive oil, 5% saturated fatty acids, and 5% polyunsaturated fatty acids), and approximately 20–22% protein (0.8 g/kg/day).

How well the subjects kept to the diet throughout the study was assessed through a 14-item questionnaire of adherence to the traditional Mediterranean diet,¹⁸ completed every 4 weeks. The objective of these 14-item questionnaires was also to reinforce the key principles of Mediterranean diet, including increased consumption of vegetables, fruit, red wine, and nuts and the use of olive oil as the main culinary fat.

Exercise intervention

The 12-week training regime consisted of three weekly sessions of moderate-to-high intensity endurance

training. Of these, two were supervised training sessions at the laboratory while the other session was carried out at home. Weekly supervised training was performed using two different ergometers; a cycle-ergometer to exercise lower limbs (Technogym Recline 500; Gambettola, Italy) and an arm ergometer for the upper limbs (Technogym Excite 700; Gambettola). Meanwhile, home-based training consisted of continuous outdoor walking. In all sessions, the subjects used a heart rate monitor (Polar Electro FS1; Kempele, Finland) to achieve the correct exercise intensity.

Supervised training sessions. A periodized training programme, including series at 80% of the maximum heart rate (HR_{max}) and active recovery periods of decreasing duration, was used, since evidence shows that an intensity of over 75% HR_{max} produces major cardiometabolic benefits in obese and overweight patients.¹⁴ Such periodization aimed as a goal to reaching a 30-min continuous exercise session at 80% of HR_{max} (Table 1) by the end of the intervention period. Exercises were varied (leg and arm pedalling) to avoid interrupting the session as a result of fatigue.

At-home sessions. The at-home training programme included increases in both exercise volume and intensity and its goal was to reach a 60-min continuous exercise session at 75% of HR_{max} (Table 1) by the end of the intervention period. Patients were instructed to stop home-based training immediately if they noticed chest pain or any other distressing symptoms.

Table 1. Exercise prescription for hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training

Week	Supervised (twice a week: cycle-ergometer 10 min, arm ergometer 10 min, cycle-ergometer 10 min)			At home (once a week, continued walking exercise)	
	Set ^a	Active recovery ^b	Session duration	Intensity	Session duration
1	6×1 min	4 min	30 min	65%	25 min
2	6×1.5 min	3.5 min			30 min
3	6×2 min	3 min			35 min
4	6×2.5 min	2.5 min			40 min
5	6×3 min	2 min		70%	35 min
6	6×3.5 min	1.5 min			40 min
7	6×4 min	2 min			45 min
8	6×4.5 min	0.5 min			50 min
9	3×7 min	3 min		75%	45 min
10	3×8 min	2 min			50 min
11	3×9 min	1 min			55 min
12	1×30 min	0 min			60 min

^aExercise intensity was 80% of maximum heart rate²⁰ for moderate-to-high intensity series. ^bActive recovery intensity was 50% of maximum heart rate.

Biochemical determinations

Fasting venous blood was collected into tubes containing 1 g EDTA and immediately centrifuged at 4°C (15 minutes, 1500 rpm). Serum and plasma were stored at -85°C for later determinations of glucose levels, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. Glucose and plasma triglyceride concentrations were measured by spectrophotometry using a modular analyser (ISE-4-DDPPEEPP; Hoffman-La Roche, Basel, Switzerland).

Health-related quality of life

Before and after of treatment, HRQoL was measured with Spanish versions of the EuroQol EQ-5D instrument and the Medical Outcome Study short form-36 (SF36). EuroQol consists of a descriptive system (EQ-5D) and a visual analogue scale (E-VAS). In the EQ-5D descriptive system, respondents can classify their health state into three levels (no problem, some problems, and severe problems) on the following five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression.¹⁹ Based on the combination of these five health states, a single index of health, called EQ-5D index, was calculated. The score on the EQ-5D index ranges from -0.171 to 1, where 0 indicates death, negative values are health states classified as “worse than death”, and 1 indicates “no problem” in any of the dimensions recorded in EQ-5D. In E-VAS, respondents describe their own health status as a

self-rated health status using a vertical graduated scale from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health). In addition, the SF36 health survey contains 36 questions to assess HRQoL according eight subscales measuring: physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role emotional, and mental health, with the higher scores (0–100 range) indicating a better state of health.

Submaximal exercise test with cycle-ergometer

The protocol used for graded submaximal exercise test was the one proposed by ACSM and YMCA.²⁰ In brief, 3-min stages on a cycle-ergometer were used. The initial stage used for all testing was set at a load of 25 W, considered as a warm-up. The HR reached at the end of the first stage determined the load of the following stage: 100 bpm, 50 W; 90–100 bpm 75 W; 80–89 bpm. 100 W; < 80 bpm, 125 W. Subsequently, every 3-min stage was incremented by 25 W until one of the following criteria established for interruption was met: (a) signs and symptoms of intolerance to exercise (dizziness, dyspnoea, disorientation, etc.) or of fatigue or precocious exhaustion; (b) HR over 100% of the HR_{max} as estimated by Tanaka's formula;²¹ however, we wanted all subjects to reach at least 85% HR_{max}; (c) an abnormal blood pressure response (systolic increase of over 250 or diastolic over 120); (d) impossibility of keeping up a pedalling cadence of 50 rpm. The loads used in the first test (baseline) following the above-mentioned protocol were registered in order to be repeated in the second test after the intervention

Table 2. General characteristics and metabolic components of metabolic syndrome in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE)

Variable	MeD (n = 20)		MeDE (n = 20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Age (years)	57.2 ± 0.98	—	59.05 ± 1.22	—
Gender (male/female)	5/15	—	7/13	—
Anti-hypertensive (yes/no)	15/5	—	17/3	—
Total physical activity (MET/w)	70.77 ± 9.65	75.00 ± 7.62	75.59 ± 9.02	97.59 ± 6.05 ^{a,b}
Sedentary activities (h/w)	89.60 ± 6.24	86.25 ± 7.34	90.37 ± 3.84	86.61 ± 4.20
Bodyweight (kg)	96.04 ± 3.54	90.66 ± 3.37 ^a	97.21 ± 2.46	88.83 ± 2.22 ^a
Weight loss (%)	—	6.23 ± 0.83	—	8.45 ± 0.76 ^b
BMI (kg/m ²)	38.44 ± 1.46	36.35 ± 1.37 ^a	37.05 ± 0.72	33.79 ± 0.72 ^{a,b}
Fat mass (%)	40.0 ± 1.11	37.24 ± 1.51 ^a	39.0 ± 1.03	34.5 ± 1.21 ^{a,b}
Waist circumference (cm)	114.41 ± 2.56	110.69 ± 2.71 ^a	109.20 ± 2.00	105.02 ± 2.09 ^a
Systolic BP (mmHg)	140.55 ± 3.67	126.07 ± 3.51 ^a	142.23 ± 2.76	124.42 ± 3.45 ^a
Diastolic BP (mmHg)	83.29 ± 1.71	80.00 ± 2.19 ^a	84.70 ± 1.71	73.31 ± 2.30 ^{a,b}
Fasting glucose (mmol/l)	5.95 ± 0.13	5.65 ± 0.15 ^a	5.69 ± 0.20	5.38 ± 0.25 ^a
Total cholesterol (mg/dl)	203.68 ± 5.50	191.36 ± 6.56 ^a	195.65 ± 9.25	178.45 ± 11.03 ^a
LDLC (mg/dl)	129.89 ± 4.93	120.10 ± 5.66 ^a	126.40 ± 6.40	115.20 ± 7.81 ^a
HDLC (mg/dl)	47.84 ± 2.42	46.36 ± 2.35	46.45 ± 2.93	45.20 ± 2.29
Triglycerides (mg/dl)	132.94 ± 9.56	124.21 ± 10.52 ^a	137.10 ± 10.23	101.80 ± 9.42 ^{a,b}

Values are mean ± standard error. ^aSignificant difference within group (baseline vs. week 12). ^bSignificant difference between groups (MeD vs. MeDE). BMI, body mass index; BP, blood pressure; HDLC, high-density lipoprotein cholesterol; LDLC, low-density lipoprotein cholesterol; MET, metabolic equivalent of task.

Table 3. Nutrient intake and Mediterranean diet adherence at baseline and weeks 12 in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE)

Variables	MeD (n = 20)		MeDE (n = 20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Energy (Kcal/day)	2211.20 ± 155.97	1304.28 ± 93.77 ^a	2126.37 ± 177.13	1206.18 ± 116.47 ^a
Carbohydrate (% of energy)	46.85 ± 1.61	47.03 ± 1.91	47.19 ± 1.13	48.11 ± 1.31
Protein (% of energy)	17.31 ± 0.93	22.39 ± 0.74 ^a	18.25 ± 0.59	22.31 ± 0.61 ^a
Fat (% of energy)	35.85 ± 1.47	30.58 ± 1.33 ^a	34.56 ± 1.51	29.42 ± 1.00 ^a
SFA (% of energy)	13.74 ± 0.52	8.89 ± 1.28 ^a	13.08 ± 0.45	7.54 ± 1.03 ^a
MUFA (% of energy)	14.09 ± 1.10	20.33 ± 0.82 ^a	14.02 ± 0.91	20.01 ± 0.78 ^a
PUFA (% of energy)	3.41 ± 0.26	4.70 ± 0.74	3.49 ± 0.23	4.01 ± 0.61
Total Mediterranean diet score (points) ^b	6.10 ± 0.39	10.50 ± 0.70 ^a	6.45 ± 0.39	11.18 ± 0.58 ^a

Values are mean ± standard error. MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid. ^aIndicates significant difference within group (baseline vs. week 12). ^bEach item from 14-item questionnaire was assigned values of 0 or 1 and added for the total score.

period (week 12). VO_{2max} (ml/kg/min) estimation was performed plotting the workloads and HR for the final two stages of the protocol into the multistage VO_{2max} prediction equation.²² At the end of each stage, blood pressure was measured by auscultation, by a physician with accredited experience.

Statistical analysis

The data are presented as mean ± standard error. Sample normality was calculated using the Shapiro–Wilk test. The effect of the different interventions (MeD and MeDE; independent variables) on

HRQoL, VO_{2max} , body composition, and biochemical parameters (dependent variables) was subjected to analysis of variance (ANOVA) with repeated measurement of two factors (within): 2×2 group and time. A Tukey correction was used to adjust the p -value in relation to the number of contrasts performed. Statistical significance was set at $p < 0.05$; for all the statistical tests, the SPSS 15.0 package for Microsoft Windows was used (SPSS).

Results

Forty volunteers, aged 50–66 years (mean 57.92 ± 5.00 years), completed the 12 weeks of intervention with MeD and MeDE, 20 in each group. The basic characteristics and cardiovascular risk factors of the subjects are shown in Table 2. The compositions of the diets consumed in MeD and MeDE at the end of the study period are presented in Table 3. The compliance with the Mediterranean eating pattern was good in both exercising and non-exercising groups, as shown the Mediterranean diet score, which increased 4.4 points in MeD and 4.7 points in MeDE, without any statistical differences between groups.

Figure 2 shows that only patients in the MeDE group significantly improved their health profile (EQ-5D index) after 12 weeks of intervention. Meanwhile, health perception (E-VAS) improved in both groups at week 12 post intervention, and this change was greater in the MeDE group than in the MeD group.

Regarding the SF36 survey, physical function, general health, and vitality improved in both groups after the intervention period, although MeDE led to a greater improvement than MeD on these subscales. Emotional role similarly improved in MeD and MeDE, whereas physical role, bodily pain, and social function only improved in the MeDE group (Figures 3 and 4).

Table 4 presents comparisons of physical fitness and physiological response to submaximal cardiopulmonary tests between groups over the duration of the treatment. Physical fitness evaluated by VO_{2max} , improved in both groups, MeD and MeDE, with an increase of 2.39 vs. 8.44 ml/min/kg respectively ($p < 0.05$, between groups). Subjects in MeDE showed positive changes in HR, blood pressure, and perceived effort when they reached 85% of their maximum cardiac frequency in their second cardiopulmonary test performed at week 12 (all $p < 0.05$). Positive correlations were found between the improvement in physical function (values of difference from baseline to week 12) and the percentage reduction in bodyweight at week 12 in both MeD and MeDE ($r = 0.44$, $p = 0.04$; $r = 0.50$, $p = 0.03$, respectively). In addition, only in MeDE

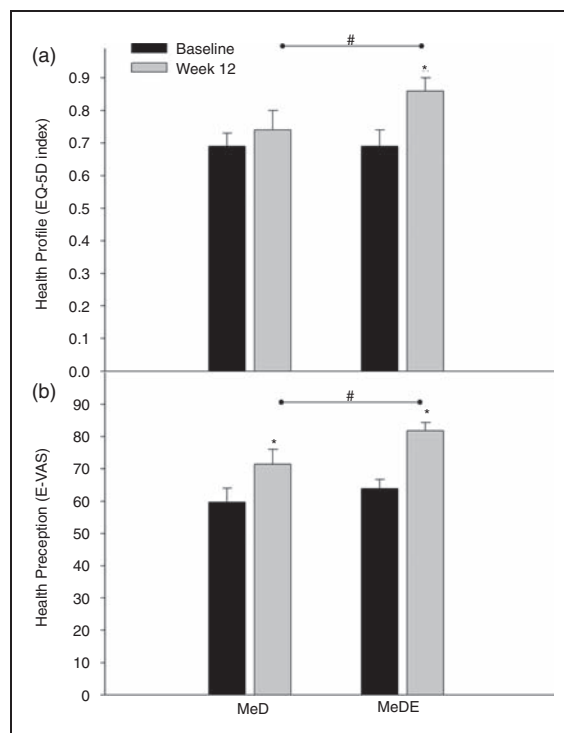


Figure 2. Health profile (a) and health perception (b) values at baseline and at week 12 in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE).

were positive correlations found between the improvement in the physical role (values of difference from baseline to week 12) and the improvement of perceived exertion at 85% of the HR_{max} in the cardiopulmonary test; and between the emotional role (SF36) and the percentage reduction in weight ($r = 0.52$, $p = 0.02$; $r = 0.69$, $p = 0.001$, respectively).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first randomized trial to compare the effects of following a hypocaloric model of Mediterranean diet (MeD) or the same diet plus periodized moderate-to-high intensity training (MeDE) on HRQoL in obese adults with metabolic syndrome. The main findings of this study are that MeDE improved more than MeD the perception of health (E-VAS) and the domains of physical function, general health, and vitality, although both were beneficial. However, MeDE was alone capable of improving the health profile (EQ-5D), physical role, bodily pain, and social function in these patients. Moreover, after 12 weeks of treatment with MeDE, not only were major improvements observed in MetS components, but there were also greater benefits on bodyweight, physical fitness, and physiological response to submaximal

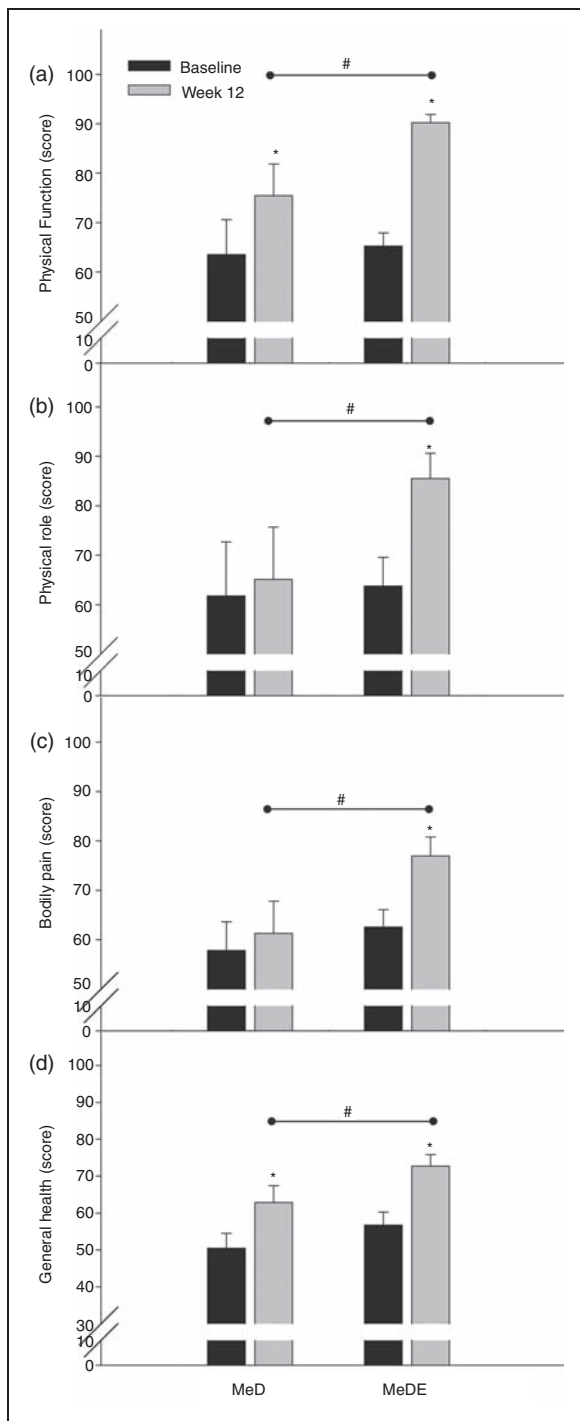


Figure 3. Physical domains of Medical Outcome Study short form-36 at baseline and at week 12 in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE).

physical effort, the latter being variables directly related to improvements in HRQoL in this group.

While the physical domains of functioning of HRQoL seem to be mainly worsened by the obesity in MetS,^{4,23} a greater variety of factors influences the

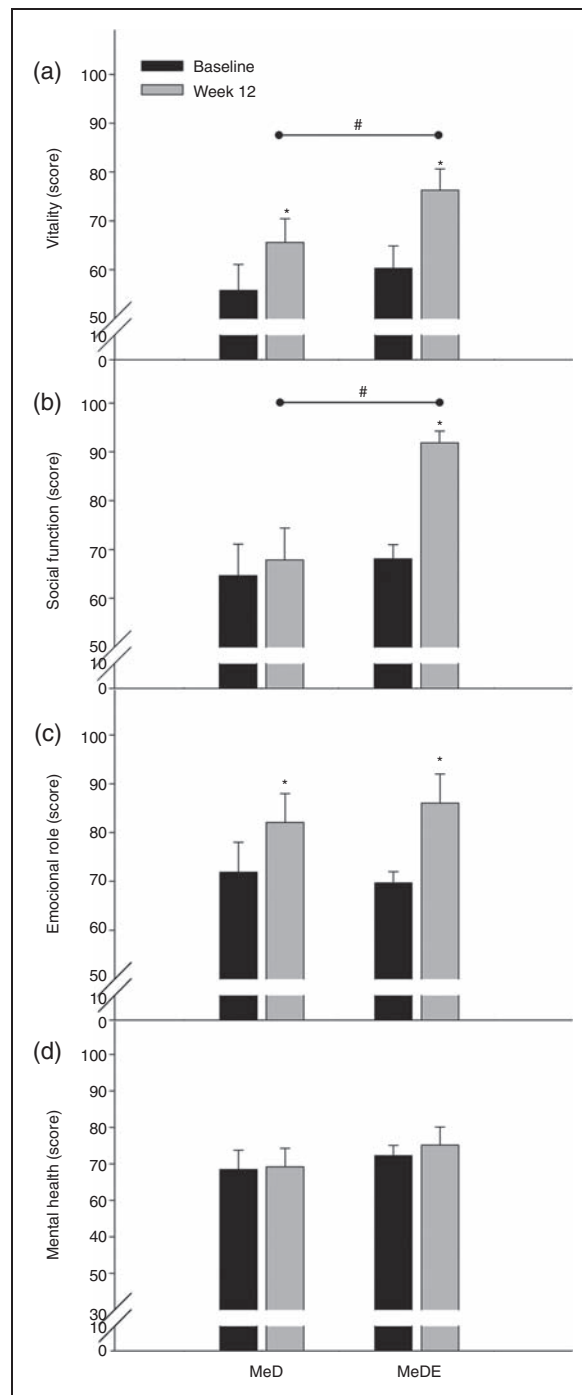


Figure 4. Mental domains of Medical Outcome Study short form-36 at baseline and at week 12 in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE).

mental domains, including both the environment surrounding the subject and personal characteristics (e.g. a sense of optimism, degree of physical activity, diet).²⁴ In this study, we found significant benefits on HRQoL in patients treated with MeD. In particular, at the end

Table 4. Fitness and cardiovascular response at baseline and week 12 in hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity training (MeDE)

Variables	MeD (n = 20)		MeDE (n = 20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
VO _{2max} (ml/min/kg)	19.99 ± 1.28	22.38 ± 1.56 ^a	18.87 ± 1.25	27.31 ± 1.05 ^{a,b}
HR at 85% HR _{max} (bpm)	138.00 ± 2.64	137.90 ± 2.82	136.75 ± 3.53	120.42 ± 2.35 ^{a,b}
SBP at 85% HR _{max} (mmHg)	209.27 ± 7.11	208.00 ± 5.38	207.85 ± 5.12	186.31 ± 5.40 ^{a,b}
DBP at 85% HR _{max} (mmHg)	105.40 ± 3.17	99.80 ± 2.73	104.15 ± 2.48	89.73 ± 3.02 ^{a,b}
Effort perception at 85% HR _{max} (points)	15.50 ± 0.71	15.20 ± 0.80	15.89 ± 0.50	13.05 ± 0.61 ^{a,b}

Values are mean ± standard error. ^aSignificant difference within group (baseline vs. week 12). ^bSignificant difference between groups (MeD vs. MeDE). DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; HR, heart rate.

of the study, improvements were observed in general health, vitality, and physical function. It was also noted that greater weight loss among the subjects of this group correlated positively with an improvement in physical function. These data suggest that weight loss could explain, at least partly, the improvements in HRQoL. Supporting the above hypothesis, a recent study has found that weight loss in obese patients induced by caloric restriction alone independently improves physical function and HRQoL in these patients.²⁵ Other previous studies also point to the importance of weight loss in improving most of the HRQoL domains, since it has a rapid influence on mobility and the daily functioning of MetS subjects.^{4,6}

Unlike the published studies, this study included, both in MeD and MeDE, a Mediterranean diet model, i.e. a dietary pattern which is cardioprotective, varied, and culturally accepted.²⁶ Therefore, we believe that the improvement in some aspects of HRQoL, such as the emotional role (SF36) and self-rated health (E-VAS) at the end of study period, could be caused not only by weight loss, but also by the characteristics of the treatment. Firstly, following a traditional Mediterranean diet improves the ability of patients to lose weight, without excessive limitations on the selection of the different traditional foods which make up this varied dietary pattern.^{26,27} Secondly, the typical Mediterranean diet has been widely promoted by the media and health institutions, which present it to the public as a healthy and desirable eating habit. This might have had a positive influence by increasing the perception of the benefits obtained by following the diet and improving the emotional state of these patients. If this hypothesis were true, the hypocaloric model of Mediterranean diet may also be useful for promoting a positive emotional environment, which is a key factor for achieving better perception of one's own HRQoL²⁸ and helps the patients to follow the treatment.

On the other hand, previous studies have shown that improved physical and functional fitness in obese

patients with MetS could be the key factor in improving HRQoL, regardless of changes in fat mass and weight at the end of an exercise programme.^{29,30} However, other researchers have suggested (based on a less controlled intervention) that weight loss, but not increased fitness, can contribute significantly to improvements in most domains of HRQoL following a lifestyle treatment for obesity,⁶ while recent data support the existence of a positive, independent effect of both factors: weight loss and improved fitness on HRQoL in obese subjects, which suggests that a combined treatment of diet and exercise is more effective.²⁵ In this respect, our data show that both weight loss and improved fitness jointly explain the greater improvement in HRQoL in the MeDE group. This idea is based on the fact that, with MeDE, both the weight loss percentage and the perception of effort during the cardiopulmonary test correlate similarly with improvements in physical function and physical role, respectively. The physical role is particularly influential on how the subjects perceive quality of life, since it represents the ability to perform different everyday activities without physical limitations (pain, discomfort, or fatigue).³¹

The specific improvement of some MetS components with MeDE could also have contributed towards enhancing the effect on the physical function and overall health profile in this group, such as the effect of MeDE lowering blood pressure at rest and during physical stress conditions after 12 weeks of treatment. In this regard, previous studies have shown that high blood pressure has an adverse effect on physical functioning and HRQoL.^{3,5} Although the mechanisms explaining this effect are not sufficiently clear, some studies have reported that patients with hypertension tend to take on more of a role of sick patient, which is partially reversed the more their blood pressure is reduced.³²

Another finding this study produced was that the domains of bodily pain and social function only improved in the MeDE group. Although previous

studies with obese patients and MetS found no positive effect of low-to-moderate intensity exercise on perception of bodily pain,^{6,30,33} others with high-intensity exercise or strength exercise found a positive effect on the bodily pain score.^{29,34} In addition, there is enough evidence to show that the Mediterranean diet leads to improvements in the oxidative state and inflammatory profile of MetS patients^{35,36} and objectively reduces pain in obese patients with osteoarthritis,³⁷ which improves their physical functioning. Therefore, one possible hypothesis is that exercise and diet have produced a strong enough stimulus to reduce the self-perception of bodily pain.

Two recent studies^{30,38} have shown evidence that a programme of high-calorie-expenditure exercise is capable of improving social function and psychological status in obese subjects with cardiovascular risk or with coronary heart disease. In line with these studies, our results support the hypothesis that a healthier lifestyle (Mediterranean diet plus a moderate-to-high intensity training) could result in a less stressful social environment for MetS patients, than diet alone. A crucial issue, for the reduction of psychosocial stress and improvement of psychological mood is that moderate-intensity exercise should be performed at intervals that allow for full physiological and structural recovery. During moderate-intensity exercise, the chemical messengers secreted (such as catecholamines, corticotrophin-releasing factor, corticotrophin) are psychologically and behaviourally arousing.³⁹ During recovery phases, higher levels of serotonin and dopamine, and lower levels of stress hormones (like cortisol) improve mood while cytokine-mediated neuroimmunological mechanisms promote neurological resilience.⁴⁰ Further research should be designed in such a way as to learn about the possible effects of brain chemistry on HRQoL in MetS patients undergoing diet plus moderate-to-high intensity training.

Finally, with MeDE, the benefits of periodized training lasting only 12 weeks could be linked to the moderate-to-high intensity used in each exercise session, which is an unusual feature in other interventions with MetS patients. To achieve this, two different strategies were used in the programme timetable in order to include high intensity exercise right from the start of training. In the supervised sessions, a gradual increase in exercise intensity was used (by changing the work:recovery ratio), while in the home sessions, priority was given to increasing the workload, since it was difficult to check that the MetS patients would carry out intense exercise without supervision or that setting longer exercise sessions without a time limit (as in a laboratory) would be feasible.

In conclusion, our findings suggest that a model of hypocaloric Mediterranean diet improves the HRQoL

in metabolic syndrome patients through weight loss and improvement in cardiovascular risk factors. However, a combination of this dietary model and a periodized moderate-to-high intensity exercise programme may lead to greater improvement in HRQoL through a greater effect on physical and functional fitness, bodyweight, and risk factors than diet alone. Therefore, this combination may well be a superior strategy for the treatment of the metabolic syndrome patients, helping them to live into old age with better quality of life.

Acknowledgements

The CIBEROBN is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. The authors thank Diana Vaamonde Martín for excellent technical assistance.

Funding

This work was supported by the Andalusian Health Council, Consejería de Salud, Junta de Andalucía (118/08 to FFJ).

Conflict of interest

None of the authors has any conflict of interest or funding that could affect the performance of the work or the interpretation of the data.

References

1. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, et al. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev* 2011; 12: 438–453.
2. Vetter ML, Wadden TA, Lavenberg J, et al. Relation of health-related quality of life to metabolic syndrome, obesity, depression and comorbid illnesses. *Int J Obes (Lond)* 2010; 35: 1087–1094.
3. Park SS, Yoon YS and Oh SW. Health-related quality of life in metabolic syndrome: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2005. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 381–388.
4. Han JH, Park HS, Shin CI, et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalized and obesity-specific QOL scale. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 735–741.
5. Corica F, Corsonello A, Apolone G, et al. Metabolic syndrome, psychological status and quality of life in obesity: the QUOVADIS Study. *Int J Obes* 2008; 32: 185–191.
6. Ross KM, Milsom VA, Rickel KA, et al. The contributions of weight loss and increased physical fitness to improvements in health-related quality of life. *Eat Behav* 2009; 10: 84–88.
7. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 1–12.
8. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 543,906 individuals. *Am J Coll Cardiol* 2011; 57: 1299–1313.

9. Muñoz MA, Fito M, Marrugat J, et al. REGICOR and HERMES investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr* 2009; 101: 1821–1827.
10. Strasser B and Schobersberger W. Evidence for resistance training as a treatment therapy in obesity. *J Obes* 2011; doi: 10.1155/2011/482564.
11. Håglin L, Lundström S, Kaati G, et al. All-cause mortality of patients with dyslipidemia up to 19 years after a multidisciplinary lifestyle modification programme: a randomized trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 79–85.
12. Nybo L, Sundstrup E, Jakobsen MD, et al. High-intensity training versus traditional exercise interventions for promoting health. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 1951–1958.
13. Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1863–1872.
14. Hansen D, Dendale P, Van Loon LJ, et al. The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med* 2010; 40: 921–940.
15. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes* 2011; doi: 10.1155/2011/868305.
16. Inelmen EM, Toffanello ED, Enzi G, et al. Predictors of drop-out in overweight and obese outpatients. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 122–128.
17. Perri MG, Anton SD, Durning PE, et al. Adherence to exercise prescriptions: effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol* 2002; 21: 452–458.
18. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, et al. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1550–1552.
19. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; 35: 1095–1108.
20. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Philadelphia, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010.
21. Tanaka H, Monahan KG and Seals DS. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 153–156.
22. Don Franks B and Howley ET. *Instructor's manual and test bank to accompany exercise physiology theory and application to fitness and performance*. Champaign IL, USA: Human Kinetics, 2003.
23. Pan HJ, Cole BM and Geliebter A. The benefits of body weight loss on health-related quality of life. *J Chin Med Assoc* 2011; 74: 169–175.
24. Frisman GH and Kristenson M. Psychosocial status and health related quality of life in relation to the metabolic syndrome in a Swedish middle-aged population. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8: 207–215.
25. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364: 1218–1229.
26. Vernagione L. The Mediterranean diet: a matter of history, tradition, culture and health. *J Nephrol* 2009; 14: S149–S158.
27. Garaulet M and Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp* 2010; 25: 9–17.
28. Molarius A, Berglund K and Ericksson C. Socioeconomic conditions, lifestyle factors and self-rated health among men and women in Sweden. *Eur J Public Health* 2007; 17: 125–133.
29. Levinger I, Goodman C, Hare DL, et al. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care* 2007; 30: 2205–2210.
30. Martin CK, Church TS, Thompson AM, et al. Exercise dose and quality of life: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009; 169: 269–278.
31. Spirduso WW and Cronin DL. Exercise dose-response effects on quality of life and independent living in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S598–S610.
32. Fogari R and Zoppi A. Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 377–393.
33. Imayama I, Alfano CM, Cadmus Bertram LA, et al. Effects of 12-month exercise on health-related quality of life: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2011; 52: 344–351.
34. Aoyagi Y, Park H, Park S, et al. Habitual physical and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanajo Study). *Qual Life Res* 2010; 19: 333–338.
35. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 333–340.
36. Pérez-Martínez P, García-Ríos A, Delgado-Lista J, et al. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 7 69–70.
37. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1501–1510.
38. Pope L, Harvey-Berino J, Savage P, et al. The impact of high-calorie-expenditure exercise on quality of life in older adults with coronary heart disease. *J Aging Phys Act* 2011; 19: 99–116.
39. Borer KT. *Exercise endocrinology*. Champaign IL, USA: Human kinetics, 2003.
40. Eyre H and Baune BT. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression. *Brain Behav Immun* 2012; 26(2): 251–266.

Moderate-to-high intensity training and hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with metabolic syndrome.

Juan Marcelo Fernández^{*}, Daniel Rosado-Álvarez^{*}, Marzo Edir Da Silva Grigoletto[‡], Oriol Alberto Rangel-Zúñiga^{*}, Leslie Lorena Landaeta-Díaz^{*}, Javier Caballero Villarraso[†], José López-Miranda^{*}, Francisco Pérez-Jiménez^{*}, Francisco Fuentes-Jiménez^{*}

^{*} Lipids and Atherosclerosis Unit, Department of Medicine, IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain and CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, [†] Clinical Analysis Service. IMIBIC/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, Córdoba, Spain, and [‡] Andalusian Centre of Sports Medicine, Córdoba, Spain.

Key words: Moderate-to-high intensity training, Mediterranean diet, Endothelial progenitor cells, Cardiorespiratory fitness, Cardiovascular risk, Microvascular reactivity.

Short title: Mediterranean diet, exercise and EPCs

Correspondence: Francisco Fuentes Jiménez, servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía, Avda Menéndez Pidal s/n, Córdoba, 14004. España. Phone: (34-957) 012882, Fax (34-957) 204763, Email: f Fuentesjimenez@yahoo.es

THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

Accepted Manuscript

ABSTRACT

A reduction in endothelial progenitor cells (EPCs) number could explain the development and progression of atherosclerosis in metabolic syndrome (MetS). Although much research in recent years has focused on Mediterranean dietary pattern and MetS; the effect of this diet with/without moderate-to-high intensity endurance training on EPCs levels and cardiorespiratory fitness (CrF) remains unclear. In the present study, the objective was to assess the effect of a Mediterranean diet hypocaloric model with and without moderate-to-high intensity endurance training on EPCs number and CrF of MetS patients. Thus, Forty-five MetS (50-66y) were randomized to a 12-w intervention with hypocaloric Mediterranean diet (MeD) or to the same diet plus moderate-to-high intensity endurance training (MeDE). Training included two weekly supervised sessions (80% MaxHR; leg and arm pedaling) and one at-home session (65-75% MaxHR; walking controlled by heart rate monitors). Changes on: a) EPCs number (CD34⁺KDR⁺); b) CrF variables; and c) MetS components and ischemic reactive hyperaemia (IRH), were determined at the end of the study. Forty subjects completed all 12 weeks of the study, 20 in each group. MeDE led to a greater increase in EPCs numbers and CrF than did MeD intervention ($P \leq 0.001$). Additionally, a positive correlation was observed between the increases of EPCs and fitness in MeDE group ($r=0.72$; $r^2=0.52$; $P \leq 0.001$). Body weight loss, insulin sensitivity, triglycerides, and blood pressure showed greater decrease in MeDE than MeD. Furthermore, IRH was only improved after MeDE intervention. In conclusion, compliance with moderate-to-high intensity endurance training enhances the positive effects of a model of Mediterranean diet on the regenerative capacity of endothelium and on fitness of MetS patients.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS) increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality [1]; recently, this phenomenon has been linked to Endothelial Progenitors Cells (EPCs). EPCs are a bone marrow-derived cell subtype which modulates different and complex processes of endothelial and myocardial regeneration such as angiogenesis, myogenesis, and apoptosis of cardiomyocytes [2]. A reduction in CD34+KDR+ cells (a putative EPCs phenotype) has been observed in MetS patients [3]; moreover, this decrease has also been observed along with an impaired functionality of such cells as expressed by a decrease in repair function of the damaged endothelium or neovascularization [4,5]. Such phenomenon would favor the onset of atherosclerotic disease or its long-term progression [6].

In the primary prevention of MetS and its individual components, Mediterranean diet has proven not only effective, but it can also be easily adopted by everybody, regardless of their biological and cultural characteristics [7-9]. Mediterranean diet has a positive cardiovascular effect, reducing blood pressure and improving endothelial dysfunction [10,11]. Moreover, it has been observed that a quantitative modification in the fatty and/or caloric intake of Mediterranean diet may induce weight loss and lipidic control in obese subjects [12]. However, there are no objective data on the possible effects of a therapeutic model of hypocaloric Mediterranean diet on the factors involved in the endothelial regeneration processes in MetS patients.

On the other hand, exercise training is now considered as a key component for the therapeutic approach on obesity and MetS [13]. Regular endurance exercise favors weight loss and improves insulin resistance [14]; it also improves postprandial lipidic control [15], and reduces oxidative stress and systemic inflammatory response [16]. However, most exercise protocols designed for obese or MetS patients use regular steady state exercise, such as walking and jogging. In such programs, the low-intensity effort that may be undertaken by MetS patients who were previously sedentary could result insufficient to induce significant cardiometabolic adaptations [17]. For this reason, another alternative could be including moderate-high intensity efforts from the onset of the training program. One strategy for such purpose is to periodize the training, increasing the duration of high-intensity effort progressively during the programme, until the subject can maintain high-intensity effort in a prolonged endurance exercise. Although no data about the effects of such programs on the endothelium regenerative capacity; recent studies have shown that high-intensity exercise training leads to greater improvements in cardiorespiratory fitness (CrF), fat mass and glucose tolerance, compared with low-intensity exercise training [18,19].

On the basis of the evidence discussed above, we aimed at investigating the effect of a model of hypocaloric Mediterranean diet, by itself or combined with periodized moderate-to-high intensity endurance training, on the endothelium regenerative capacity (i.e. EPCs numbers), CrF, and cardiovascular risk factors in previously sedentary MetS patients.

SUBJECTS AND METHODS

Forty-five subjects (67% postmenopausal women: n=30 and 33% men: n=15), meeting three or more Mets criteria as proposed by the Third Report of the National Cholesterol Education Program ATP-III (NCEP ATPIII 2002), participated in this study (40 completed). These subjects (age: 57.92 ± 5.00 years; range 50-66 years) were selected from 150 voluntaries, both men and women, undergoing a nutritional/medical screening at the Lipids and Atherosclerosis Unit at Reina Sofia University Hospital (Cordoba, Spain) between September 2009 and July 2010. Exclusion criteria were statin therapy, type I or II diabetes, antecedent of unstable angina, heart failure or stroke, and medical therapy able to modify heart frequency like beta-blockers. Other exclusion criteria were: age >70, smoking, significant chronic pulmonary illness, renal or hepatic insufficiency, exercise testing limited by angina or leg claudication, and neurological or orthopedic limitations. In addition, during the six months prior to the study, none of the subjects should have participated in any weight loss program, nor have practiced any regular physical exercise or intense physical activity (>5h of weekly vigorous activity). During the first appointment with the physician, subjects underwent detailed clinical evaluation and a 12-lead resting electrocardiogram as a final filter to accept or reject participation in the study. All subjects gave written informed consent to participate, and the study had been previously approved by The Human Investigation Review Committee at Reina Sofia University Hospital.

Study design

Upon enrollment, participants were randomly assigned to a 12-week experimental intervention with either a model of hypocaloric normoproteic Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training (MeDE) or to the same diet without exercise (MeD) (**Figure 1**). Both groups were closely supervised by a dietitian and a physician who made weekly phone calls and attended monthly appointments with participants in order to promote adherence and proper implementation of programs. 3-d food diary, a 132 food frequency questionnaires, and a validated Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study [20] were used to measure dietary intake and physical habits at both the beginning and the end of the study. During these sessions, fasting blood samples were collected to determine circulating EPCs and measure glucose, insulin and lipidic parameters. Vascular and physical fitness tests were measured in all participants at the beginning and at the end of the study. Blood pressure, body weight, height, and waist circumference were also measured and BMI was calculated.

--FIGURE 1 NEAR HERE--

Dietary intake and Mediterranean Diet Prescription

At baseline and at end of the intervention period, the volunteers were asked to keep two 3-d weighed food diaries, and a qualitative/quantitative questionnaire of the frequency of food intake was administered by a registered dietitian. The weighed food intake over 2 weekdays and 1 weekend day was obtained by using scales provided by the investigators. The analysis of the food diaries and questionnaires of the frequency of food intake were carried out with the use of a dietary analysis software program (Dietsource version 2.0; Novartis SA, Barcelona, Spain).

At the beginning of the intervention period all the volunteers (in MeD and MeDE) were provided with information about the Mediterranean diet. They were counseled on food

groups and specific items on this type of eating pattern, and they were asked to follow a specific daily and weekly food plan. The individual requirement of this plan was based on the restriction of 40% of habitual energy intake (~500Kcal/day) in order to promote weight loss. This restriction was progressive: 20% during the first four weeks and 10% in each of the following four weeks until completion of the 12 weeks of intervention. High-quality replica foods and photographs were used to explain the written prescription on size portions and frequency of each food group to be daily consumed in order to fulfill the individual energy requirements. Dietary targets for the percentage of macronutrients in the hypocaloric Mediterranean diet model were: carbohydrates 50%, lipids 30% (20% MUFAs, provided by virgin olive oil, 5% SFAs, and 5% PUFAs), and approximately 20-22% protein. In this line, the participants were instructed to consume 0.8 g protein/kg/day during the whole intervention period in order to maintain a normal protein intake.

Qualitatively, all food plans included daily consumption of extra virgin olive oil, red wine, whole-wheat grains and products, low-fat dairy products, salads, mixed fruits, and whole raw almonds. The extra virgin olive oil as the main source of fat was supplied to the subject. Suggestions given to all subjects included the elimination or severe restriction of deep-fried foods, fatty and processed meats, candy, sweetened soft drinks, pies, and sugars. The compliance throughout the study was assessed through a 14-item questionnaire of adherence to the traditional Mediterranean diet [21] which was completed every 4 weeks. The objective of these 14-item questionnaires was also to reinforce the key principles of Mediterranean diet including increased consumption of vegetables, fruits, red wine, nuts, and the use of olive oil as main culinary fat.

Exercise intervention

The 12-w endurance training regime consisted of three weekly sessions of moderate-to-high intensity training. Of these, two were supervised training sessions at the laboratory while the other session was performed at home. Weekly supervised training was performed using two different ergometers; a cycle-ergometer to exercise lower limbs (Technogym Recline 500™, Gambettola, Italy), and an arm ergometer for the upper limbs (Technogym Ecxite™ 700, Gambettola, Italy). Meanwhile, home-based training consisted of outdoor continuous walking. In all sessions, the subjects used a heart rate monitor (Polar Electro, FS1™, Kempele, Finland) to obtain the assigned exercise intensity.

Supervised training sessions. A periodized training program including series at 80% of maximum heart rate (maxHR) and active recovery periods of decreasing duration was designed since evidence shows that intensity above 70% maxHR produces important cardiometabolic benefits in obese and overweight patients [17]. Such periodization had as a goal to reach by the end of the intervention period a 30-min continuous exercise session at 80% of maxHR. Different exercises (leg and arm pedaling) were used to avoid interrupting the session as a result of local fatigue. Details on the supervised exercise protocol are shown in **Table 1**.

At-home sessions. At-home training program was prescribed including increases in both exercise volume and intensity, as shown in table 1. Patients were instructed to immediately stop home-based training if they had chest pain or any other distressing symptoms. Additionally, all subjects recorded the sustained heart rate (HR) of each training session as well as the corresponding perceived exertion according to 6-20 Borg scale. Subsequently, this information was analyzed in the lab to check that exercise intensity and volume corresponded to what was prescribed for each session.

--TABLE 1 NEAR HERE--

Anthropometric and blood pressure measurements.

Height and weight were recorded without shoes and wearing light clothing, and waist circumference was measured at the level of the umbilicus. Blood pressure, measured after a 15-min rest, was recorded as the mean of 3 supine measurements using an oscillometric blood pressure monitor (Omron M3™, Rosny-sous-Bois Cedex, France).

Analytic methods

Biochemical assays. Fasting venous blood was collected into tubes containing 1 g⁻¹ EDTA and immediately centrifuged at 4°C (15 minutes, 1500 rpm). Serum and plasma were stored at -85°C for later determinations of levels of glucose, insulin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. Glucose and plasma triglyceride concentrations were measured by spectrophotometry using a modular analyzer (ISE-4-DDPPEPP; Hoffman-La Roche™, Basel, Switzerland). Plasma insulin levels were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay using an analyzer (Architect i-4000, Abbott™, Chicago, IL, USA).

Circulating EPCs number. Much research has shown, in recent years, that EPCs represent approximately 0.01% of total peripheral blood cells; their numbers vary depending on different factors such as antibody affinity, presence of cardiovascular risk factors, coronary artery disease or chronic heart failure [22]. For flow cytometric quantification of EPCs, 100 µL of whole blood was incubated during 20 minutes at 4°C with 10 µL of conjugated antihuman-CD34 Tri-color (TC, Invitrogen, Frederick MD 21704, USA) and conjugated antihuman-KDR Fluorescein isothiocyanate (FITC, R&D, Minneapolis, MN 55413, USA). Afterwards, red blood cells and platelet were lysed with Versalyse (Beckman Coulter, Parkland, Washington, USA) and remaining cells were analyzed by flow cytometry (Cytometer FC500, Beckman Coulter, Parkland, Washington, USA). CD34⁺KDR⁺ cells were quantified and defined like EPCs. Each analysis included 150.000 events passing the gate. The EPCs level was considered as the number of CD34⁺KDR⁺ cells per million of peripheral blood cells (**Figure 2**). In addition, data from CD34⁺ only cells were also extracted. All data were analyzed using commercially available software (CXP analysis software 2.2, Beckman Coulter, USA).

--FIGURE 2 NEAR HERE--

Exercise Tests

Submaximal exercise test in cycle-ergometer. The protocol used for graded submaximal exercise test was the one proposed by ACSM and YMCA [23]; this protocol is a multistage protocol involving a progressive increase in workload based on subject's heart rate response during exercise. In brief, 3-min stages on a cycle-ergometer were used (Technogym Recline 500™, Gambettola, Italy). Before starting, the length of the saddle was adjusted according to the subject's leg's length and was registered for later exercise sessions. HR was constantly monitored with a cardiometer (Polar Electro™, Kempele, Finland). Moreover, at the end of each stage, blood pressure was measured by auscultation, by a physician with accredited experience. Subjects were asked to keep a pedaling cadence of 50-60 rpm.

Before they were tested, participants were familiarized with the cycle-ergometer exercise test, and all tests were performed under identical environmental conditions (21–24°C; 45–55% relative humidity). The initial stage used for all testing was set at a

load of 25w, considered as a warm-up. The HR reached at the end of the first stage determined the load of the following stage: 50w (HR: 100 bpm), 75w (HR: 90-100 bpm), 100 (HR: 80-89 bpm) or 125 (HR: <80 bpm). Subsequently every 3-min stage was incremented by 25w until one of the criteria established for interruption was met: a) signs and symptoms of intolerance to exercise (dizziness, dyspnoea, disorientation, etc.) or for fatigue or precocious exhaustion; b) HR over 100% of the maxHR as estimated by Tanaka's formula [24]; yet, it was sought that all subjects reached at least 85% maxHR; c) an abnormal blood pressure response (increase of systolic over 250 or diastolic over 120); d) impossibility of keeping a pedaling cadence of 50 rpm. The used loads in the first test (baseline) following the above mentioned protocol were registered to be repeated in the second test after the intervention period (week 12). VO_{2max} (ml/kg/min) estimation was performed plotting the workloads and HR for the final two stages of the protocol into the multistage VO_{2max} prediction equation [25].

Six-minute walk test (6MWT). The 6MWT a simple test used in obesity and in wide clinical spectrum of disease, provide a valid assessment of functional exercise level for daily physical activities. 6MWT was performed in a 45.72-m corridor according to the standards of the ATS [26]. The purpose is to cover as much distance as possible in 6 minute, although stopping and resting were allowed during the test. For this, the patients were asked to walk at a maximum tolerated speed and were encouraged verbally every minute. A timer with a countdown function was used to time the six minutes. Investigators calculate the distance covered during the 6MWT test after the study is completed (Laps walked \times distance per lap (in meters) + partial lap).

Sit to stand test (StST). The StST was performed using a steel molded chair (0.40 m height and 0.36 m depth). The subjects were asked to stand up from a sitting position and then to sit down as many times as fast as possible during 30 seconds. The subjects were instructed to stand up fully and to place their buttocks on the chair in a sitting position between repetitions. The test started and stopped when the examiner said "Go" or "Stop" respectively. Prior to the measurements, practice trials with submaximal effort were performed for positioning and learning of the task. The StST were performed two times with an interval of 2 min between trials and the highest number of repetitions was adopted for the individual data.

Ischemic reactive hyperaemia (IRH).

A Periflux 5000 laser-Doppler monitor (Perimed AB, Stockholm, Sweden) was used to measure post occlusive reactive hyperemia (PORH). The PORH was used because provide a simple, swift method for measuring changes in acute microvascular endothelial reactivity in basal conditions [27]. In brief, with the patient lying in the supine position in a room with stable temperature (20°C to 22°C), the blood pressure cuff (HG Erkameter 300, Erka, Bad Tolz, Germany) was placed 5 cm above the elbow, while the laser probe was attached to the palmar surface of the second finger of the same dominant hand. After a 20-min resting period, basal capillary flow was measured for 1 min (t_0). Thereafter, 4-min distal ischemia was induced by inflating the cuff to suprasystolic pressure (200 to 220 mm Hg). Subsequently, the cuff was deflated and the flow was recorded for 1 min (t_d). The data were recorded and stored using PeriSoft for Windows. The values of the area under the curve (AUC) of the t_0 and t_d times were analyzed. These data were used to calculate the increase in post-ischemic flow by means of the formula: $iAUC = [(AUC_{t_d} - AUC_{t_0}) \times 100 / AUC_{t_0}]$. In addition, PORHmax was defined as PORHpeak (maximum value achieved after 4 minutes of flow occlusion)

referred to baseline skin value and was calculated: PORHmax [(PORHpeak) – baseline skin flux]

Statistics.

The data are presented as means and standard error (SE). Sample normality was calculated using the Shapiro-Wilk test. The effect of the different interventions (MeD and MeDE; independent variables) on EPCs, CD34⁺, VO_{2max}, 6MWT, StST, cardiometabolic risk factors and IRH (dependent variables) was subjected to analysis of variance (ANOVA) with repeated measurement of two factors: group and time: [2 (group) x 2 (time)]. A Tukey correction was used to adjust the P-value in relation to the number of contrasts performed. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$; for all the statistical tests, the SPSS 15.0 package for Windows was used.

RESULTS

Forty subjects completed all 12 weeks of the study, 20 in each group. The “no-compliance to diet” was the most frequent complaint of drop-outs in MeD group, while “change of residence” was the reason given in MeDE group. There were no significant differences between MeD and MeDE groups for age and sex (**Table 2**).

--TABLE 2 NEAR HERE--

Dietary Intake and physical activity. The self-reported physical activity (including endurance exercise program), and composition of the study diet consumed by MeD and MeDE during the 12-w study period are presented in **Table 3**. There were no differences in total energy, carbohydrates, protein, total, monounsaturated, saturated, and polyunsaturated fat intakes between groups. In addition, compliance with Mediterranean eating pattern was good in both exercising and non-exercising groups as shown the Mediterranean diet score in **Table 4**.

--TABLE 3 NEAR HERE--

--TABLE 4. NEAR HERE--

Weight and cardiometabolic risk factors. Both study groups exhibited significant weight loss, improvements in BMI, and reductions in waist circumference between baseline and post-study measures but, as expected, weight and BMI showed greater changes in MeDE group (**Table 5**). In addition, fasting glucose, total cholesterol, LDL-c and systolic blood pressure were improved by similar amount in both groups. However, plasma insulin concentration, triglycerides, HOMA index, and diastolic blood pressure decreased in MeD and MeDE following the intervention, with a greater reduction observed in the exercising group. Analysis of HDL-c did not reveal any effect of time or trial. Finally, we found statistically significant increase in PORHmax and iAUC after the 12-w treatment only with MeDE (~50 and 90% respectively) (table 5).

--TABLE 5 NEAR HERE--

Endothelial progenitor cells and cardiorespiratory fitness. MeDE and MeD exhibited significant increases in EPCs number between baseline and 12 weeks measures but, adherence to MeDE treatment resulted in greater concentrations of circulating EPCs than after MeD ($P \leq 0.001$) (**Figure 3**). In order to measure whether improvements in CrF were achieved with and without exercise protocol, we estimated VO_{2max} using a sub-maximal cycle-ergometer test, and a 6MWT and StST. There were no differences

between groups at baseline (**Figure 4**), but MeDE resulted in a greater increase in VO_{2max} , in the distance covered in 6 minutes, and in the number of repetitions in StST at the post-study measures ($P \leq 0.001$). In addition, we found in MeDE, but not in MeD, a significant positive correlation between increases in EPCs and CRF, as expressed through 6MWT. Pearson's rank correlation is shown in **Figure 5**.

Moreover, the number of $CD34^+$ cells increased both in MeD and MeDE after 12 weeks of treatment without observing significant differences between the two groups (570.46 ± 153.8 to 2246.77 ± 301.5 and 517.16 ± 167.9 to 2369.45 ± 488.9 , respectively). The observed increases in $CD34^+$ cells in both groups were positively correlated with reductions in HOMA index ($r = 0.41$; $p < 0.05$ and $r = 0.55$; $p < 0.05$, respectively).

We found no significant correlation between EPCs or $CD34^+$ cells and the other studied variables.

--FIGURE 3 NEAR HERE--

--FIGURE 4 NEAR HERE--

--FIGURE 5 NEAR HERE--

DISCUSSION

There are two main findings derived from the present study in non-diabetic MetS patients without manifested cardiovascular disease who were previously sedentary. On one hand, it was observed that twelve weeks of a hypocaloric Mediterranean diet model (MeD) improved the endothelium regenerative capacity as a result of the increase in EPCs, improving, at the same time, cardiovascular risk factors. On the other hand, the application of the same dietetic model plus periodized moderate-to-high intensity endurance training (MeDE) resulted in a greater increase in EPCs. Additionally, as expected after the exercise intervention, cardiorespiratory fitness showed a greater improvement than the diet model alone. The observed improved fitness was positively correlated to the circulating levels of EPCs. Finally, insulin sensitivity, plasma triglyceride concentration, and blood pressure showed greater decrease in MeDE intervention; microvascular endothelial reactivity, however, only improved in the combined intervention.

Recent reports by our group show that, at least in healthy adults, the endothelium regenerative capacity (circulating EPCs), and endothelial damage (release of endothelial microparticles), are significantly improved after an 8-w intervention with a close adherence to a Mediterranean-style diet [28]. In the present study, it has been shown that, also in MetS patients, number of EPCs significantly increases using the same dietary pattern yet modified by means of caloric restriction. With regards to the possible mechanism implicated in this phenomenon, in other populations without MetS, a reduction in oxidative stress and the upregulation in nitric oxide (NO) bioavailability, have been proposed as the link between regular intake of a typical Mediterranean diet and the increase in EPCs [29, 28]. The abundant content in phenolic acids, polyphenols and flavonoids of typical Mediterranean diet seems to confer a potent beneficial effect on the oxidative balance [30, 31]. In this regards, a close adherence to Mediterranean diet pattern (including consumption of vegetable fats, i.e. extra virgin olive oil, and the reduction of animal fat intake) was shown through an increase in total quantitative score of adherence to the Mediterranean Diet at the end of the present study in both MeD and MeDE (table 4). Furthermore, a significant increase in weekly and daily consumption of antioxidant-rich foods (vegetables, fruits, red wine, and nuts) was achieved by the subjects in the present investigation as derived from the analysis of 14-item questionnaire of traditional Mediterranean diet. These findings support the hypothesis that an improvement in oxidative state could be one of the mechanisms involved in the increase of EPCs in MeD group.

On the other hand, few studies, mainly assessing chronic heart failure patients, have studied the effect of physical exercise on EPCs number [32]. In such patients, Gatta et al. found that a short training period with endurance exercise (3 weeks) increases the number of CD34⁺KDR⁺ cells, and the proliferation of colony forming units-endothelial cells after training [33]. In healthy subjects and chronic heart failure patients, both vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as the increase in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, seem to acutely respond to the shear stress produced by an intense endurance exercise session [34,35]. Both VEGF and NO have been proposed as determining factors of the activation of stem cell mobilization processes from the bone marrow to the vascular area [36-38]; this would partly explain the time-dependent increase in CD34⁺KDR⁺ cells subsequently to an acute endurance exercise [39]. Specifically, a pivotal role for NO in EPCs mobilization was demonstrated in humans when inhibiting the acute NO production (using non selective NO synthase

inhibitor L-NMMA) a complete blockade of EPCs mobilization in response to endurance exercise of moderate intensity was observed [40].

To the best of our knowledge, this is the first study using a Mediterranean diet model showing that the combination with a 12-w moderate-to-high intensity endurance training increases the CD34⁺KDR⁺ cells level in MetS patients. One possible explanation for this phenomenon is that an endothelial adaptation (i.e. increases in EPCs mobilizing factors such as NO) may have resulted in greater EPCs level in MeDE group. In addition, this intervention with moderate-high intensity exercise did not only include intermittent effort sessions (allowing the MetS, and previously sedentary, subjects to reach greater effort intensity since the beginning of training) but it was also a periodized program, that is, it allowed for the distribution of acute stimuli of increasing intensity over the 12-w period. In terms of vascular physiology, a periodized program as the one used in the present study could mean a constant endothelial adaptation against new weekly stimuli (i.e. blood flow changes and ischemic phenomena). In line with this, an increase in NO availability of early EPCs, along with an improved in vivo endothelial repair capacity and better endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation, were observed in mice with defined carotid endothelial injury after EPCs transplantation from MetS subjects after 8 weeks with exercise training [41]. Accordingly, MeDE group was the only one showing an increase on IRH as measured by laser Doppler (PORHmax and iAUC). While IRH, as measured in this study, has no demonstrated relationship with coronary endothelial function, previous studies have shown that an improvement in microvascular reactivity as determined by using laser doppler is significantly related to an increase in NO bioavailability [42, 28]. For such reason, we hypothesize that a greater bioavailability in NO could have occurred after the MeDE intervention.

Another phenomenon that could potentially explain the greater EPCs increase in MeDE would be a specifically exercise-induced shedding of endothelial cells (EC) that may have been misleadingly counted as EPCs in this group. Yet, we found that both MeDE and MeD had similar increases in CD34⁺ cells population when it should be expected to observe greater number of these cells in MeDE group, especially if exercise had triggered the increased release of EC. Therefore, we deem that a shift in circulating CD34⁺ cells toward CD34⁺KDR⁺ cells could have occurred such as observed in previous studies after a single bout of exercise in healthy subjects [43]. Nevertheless, the observed increases in circulating CD34⁺KDR⁺ cells in MeDe should be interpreted with caution since this phenomenon could be merely part of a greater one. In other words, the potential benefit of a diet plus moderate-to-high intensity endurance training on the endothelial regenerative capacity could be due not solely to an increase in CD34⁺KDR⁺ cells. In line with this, it can be observed, in a review by Urbich and Dimmeler [44], that cell populations, other than hematopoietic stem cells, can also give rise to endothelial cells, increasing tissue neovascularisation after ischemia and reendothelialization after endothelial injury.

On the other hand, in the present study, it has been observed that subjects in MeDE group increased their VO_{2max}, and, in a specific way, they improved their local muscular performance and their physical work capacity with regards to an endurance exercise as was shown by StST and 6MWT, respectively. Moreover, it has been observed that the increase in CrF was related to the increase in EPCs only in MeDE group. This positive relation among variables such as EPCs and fitness highlights the importance, for the improvement of EPCs levels, of a training program with mechanical and metabolic stimuli potent enough so as to reach significant cardiovascular and physical adaptation. Once more, the periodized moderate-to-high intensity training used in this study could

have been a key factor to simultaneously induce the increase in EPCs and the improvement in CrF. In line with this, other researchers have found evidence to assume that the increase amount of EPCs observed in reference groups, or after exercise intervention, means a long-term adaptation to increased muscle work, new blood vessel formation, and changes in blood flow [45, 46]. Conversely, even though subjects in MeD group also improved their physical fitness (6MWT and StST), this improvement, unlike what happened in the MeDE group, would be due to body weight loss and to biomechanical factors, but not to cardiovascular and metabolic adaptations. This mechanism would, therefore, explain the lack of relation between fitness and increased EPCs levels observed in MeD group. In other words, our findings would suggest that the cardiometabolic component of fitness is important for the mechanisms that explain the increased availability of EPCs. Conversely, the physical functioning (other component of fitness), which can be discreetly improved in obese patients with MetS losing weight through diet, might not be important in this phenomenon.

Finally, the conventional risk factors of MetS have also been proposed as variables related to EPCs reduction in this type of patients [5]. In this present study, it has been observed that MeD reduced fasting glycaemia and plasma concentration of triglycerides in the analyzed subjects. Importantly, MeDE was more effective than MeD for weight loss and for improving the cardiometabolic risk factors such as triglyceridemia, blood pressure and insulin sensitivity. Nevertheless, only the increase in CD34⁺ cells, but not in CD34⁺KDR⁺, was positively and discreetly correlated with HOMA index reduction after the 12-week treatment in both groups (MeD and MeDE). This finding is partially in accordance with observational studies that have shown that CD34⁺ cells are the phenotype which relates best to cardiovascular risk factors in MetS patients [47, 4]. The present study was not designed, however, to elucidate which were the mechanisms by which exercise could generate the increase in EPCs levels nor to understand risk modulation by means of these interventions. Conversely, it was designed to know the effects on the EPCs numbers and CrF after two treatments that had not been studied with regards to endothelium regenerative capacity and the subjects' fitness (i.e. Mediterranean diet alone and plus periodized moderate-to-high intensity endurance training).

A potential limitation of this study is that we determined the number of EPCs, but not the functionality. However, as most studies published to date, this study aims to determine the change in one of the factors related to endothelial regenerative capacity (i.e. EPCs number). Future designs must analyze whether the EPCs increase after treatment with Mediterranean diet, with or without exercise, is synergistically related, or not, to their functionality. Only one of the several putative EPCs phenotypes (CD34⁺KDR⁺) was assessed since, to date, the CD34⁺KDR⁺ combination (a prototypical stem cell antigen plus a marker of the endothelial lineage) remains the most accepted EPCs phenotype. Importantly, this combination is the only putative EPCs phenotype that has been repeatedly and convincingly demonstrated to be an independent predictor of cardiovascular outcomes [48]. The present study lacks an arm without MeD (i.e. with exercise alone); unlike other designs that examine the independent effect of exercise and diet, our aim was to determine the cumulative effect of moderate-to-high intensity training along with a variant of the Mediterranean diet, on circulating EPCs. A strength of this study is the careful selection of patients included in the study (without coexistent diseases and morbidity such as diabetes and peripheral vascular disease or concomitant medications) as well as the rigorous control of adherence to interventions (diet or diet plus exercise).

In conclusion, a therapeutic model of hypocaloric Mediterranean diet improves endothelium regenerative capacity and cardiometabolic risk factors in MetS patients without manifested cardiovascular disease. Likewise, the present findings show, for the first time, that a 12-w moderate-to-high intensity endurance training combined with this diet model produces a greater increase in CD34⁺KDR⁺ cells levels; this fact coincides with a significant improvement in cardiorespiratory fitness and with a beneficial influence on ischemic reactive hyperemia and cardiovascular risk.

AUTHOR CONTRIBUTION

The authors' responsibilities were as follows—FF-J: had full access to and takes responsibility for the integrity of the data in the study; JMF, MEDG, FP-J and FF-J: conception and design; JMF, DRA, OARZ, LLLD, JC-V: data acquisition; DRA, LLLD, JC-V: technical or logistic support; JMF, DRA, FF-J and FP-J: data analysis and interpretation; JMF, DRA, MEDG and FF-J: drafting of the manuscript; JL-M, and FP-J: critical revision of the article for important intellectual content; MEDG and JL-M: statistical expertise; FF-J: funding; and JL-M and FP-J: study supervision. All decisions regarding the design, conduct, collection, analysis, or interpretation of the data and the decision to submit the manuscript for publication were made independently by the authors. None of the authors had any conflicts of interest that could have affected the performance of the work or the interpretation of the data.

FUNDING

Supported by grants from the Consejería de Salud, Junta de Andalucía [118/08 to FFJ], and CIBERON is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Accepted Manuscript

REFERENCES

- 1 Mottillo, S., Filion, K.B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E.L., and Eisenberg, M.J. (2010) The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**:1113-32.
- 2 Hristov, M., and Weber, C. (2008) Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. *Pharmacol. Res.* **58**:148-51.
- 3 Fadini GP, Miorin M, Facco M, Bonamico S, Baesso I, Grego F, Menegolo M, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Agostini C, Avogaro A. (2005) Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* **45**:1449-57.
- 4 Fadini, G.P., de Kreutzenberg, S., Agostini, C., Boscaro, E., Tiengo, A., Dimmeler, S., and Avogaro, A. (2009) Low CD34+ cell count and metabolic syndrome synergistically increase the risk of adverse outcomes. *Atherosclerosis.* **207**:213-9.
- 5 Jialal, I., Fadini, G.P., Pollock, K., and Devaraj, S. (2010) Circulating levels of endothelial progenitor cell mobilizing factors in the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* **106**:1606-8.
- 6 Goon, P.K., and Lip, G.Y. (2007) Endothelial progenitor cells, endothelial cell dysfunction and much more: observations from cardiac syndrome X. *Heart* **93**:1020-1.
- 7 Esposito, K., and Giugliano, D. (2010) Mediterranean diet and the metabolic syndrome: the end of the beginning. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **8**:197-200.
- 8 Perez-Martinez, P., Ordovas, J.M., Garcia-Rios, A., Delgado-Lista, J., Delgado-Casado, N., Cruz-Teno, C., Camargo, A., Yubero-Serrano, E.M., Rodriguez, F., Perez-Jimenez, F., and Lopez-Miranda, J. (2011) Consumption of diets with different type of fat influences triacylglycerols-rich lipoproteins particle number and size during the postprandial state. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **21**:39-45.
- 9 Kastorini, C.M., Milionis, H.J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J.A., and Panagiotakos, D.B. (2011) The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**:1299-313.
- 10 Rallidis, L.S., Lekakis, J., Kolomvotsou, A., Zampelas, A., Vamvakou, G., Efsthathiou, S., Dimitriadis, G., Raptis, S.A., and Kremastinos, D.T. (2009) Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* **90**:263-8.
- 11 Fuentes, F., López-Miranda, J., Pérez-Martínez, P., Jiménez, Y., Marín, C., Gómez, P., Fernández, J.M., Caballero, J., Delgado-Lista, J., and Pérez-Jiménez, F. (2008) Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br. J. Nutr.* **100**:159-65.

- 12 Buscemi, S., Verga, S., Tranchina, M.R., Cottone, S., and Cerasola, G. (2009) Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *Eur. J. Clin. Invest.* **39**:339-47.
- 13 Tota-Maharaj, R., Defilippis, A.P., Blumenthal, R.S., and Blaha, M.J. (2010) A practical approach to the metabolic syndrome: review of current concepts and management. *Curr. Opin. Cardiol.* **25**:502-12.
- 14 Solomon, T.P., Sistrun, S.N., Krishnan, R.K., Del Aguila, L.F., Marchetti, C.M., O'Carroll, S.M., O'Leary, V.B., and Kirwan, J.P. (2008) Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J. Appl. Physiol.* **104**:1313-9
- 15 Petitt, D.S., and Cureton, K.J. (2003) Effects of prior exercise on postprandial lipemia: a quantitative review. *Metabolism.* **52**:418-24.
- 16 Gomez-Cabrera, M.C., Domenech, E., and Viña, J. (2008) Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free. Radic. Biol. Med.* **44**:126-31.
- 17 Hansen, D., Dendale, P., van Loon, L.J., and Meeusen, R. (2010) The impact of training modalities on the clinical benefits of exercise intervention in patients with cardiovascular disease risk or type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* **40**:921-40.
- 18 McNicol, A.J., O'Brien, B.J., Paton, C.D., and Knez, W.L. (2009) The effects of increased absolute training intensity on adaptations to endurance exercise training. *J. Sci. Med. Sport.* **12**:485-9.
- 19 Boutcher, S.H. (2011) High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J. Obes.* doi: 10.1155/2011/868305.
- 20 Martínez-González, M.A., López-Fontana, C., Varo, J.J., Sánchez-Villegas, A., and Martínez, J.A. (2005) Validation of the Spanish version of the physical activity questionnaire used in the Nurses' Health Study and the Health Professionals' Follow-up Study. *Public Health Nutr.* **8**:920-7.
- 21 Martínez-González, M.A., Fernández-Jarne, E., Serrano-Martínez, M., Wright, M., and Gomez-Gracia, E. (2004) Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* **58**:1550-2.
- 22 Khan, S.S., Solomon, M.A., and McCoy, J.P. (2005) Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Clinical Cytometry.* **64B**:1-8.
- 23 American College of Sports Medicine (2010). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 6th edn, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 24 Tanaka, H., Monahan, K.G., Seals, D.S. (2001) Age – predicted maximal heart rate revisited. *J. Am. Coll. Cardiol.* **37**:153-6.
- 25 Don Franks, B., Howley, E.T. (2003) *Instructor's manual and test bank to accompany exercise physiology theory and application to fitness and performance*, 4th edn, Human Kinetics, Champaign, IL.

- 26 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**:111-7
- 27 Rasool, A.H., Ghazali, D.M., Abdullah, H., Halim, A.S., and Wong, A.R. (2009) Endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphism and response to skin reactive hyperemia. *Microvasc. Res.* **78**:230-4.
- 28 Marin, C., Ramirez, R., Delgado-Lista, J., Yubero-Serrano, E.M., Perez-Martinez, P., Carracedo, J., Garcia-Rios, A., Rodriguez, F., Gutierrez-Mariscal, F.M., Gomez, P., Perez-Jimenez, F., and Lopez-Miranda, J. (2011) Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am. J. Clin. Nutr.* **93**:267-74.
- 29 Huang, P.H., Chen, Y.H., Tsai, H.Y., Chen, J.S., Wu, T.C., Lin, F.Y., Sata, M., Chen, J.W., and Lin, S.J. (2010) Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30**:869-77.
- 30 Fitó, M., Guxens, M., Corella, D., Sáez, G., Estruch, R., de la Torre, R., Francés, F., Cabezas, C., López-Sabater, M.C., Marrugat, J., García-Arellano, A., Arós, F., Ruiz-Gutierrez, V., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Fiol, M., Solá, R., and Covas, M.I. (2007) Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* **167**:1195–203.
- 31 Ruano, J., Lopez-Miranda, J., Fuentes, F., Moreno, J.A., Bellido, C., Perez-Martinez, P., Lozano, A., Gómez, P., Jiménez, Y., and Pérez Jiménez, F. (2005) Phenolic content of virgin olive-oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15**:1864-8.
- 32 Möbius-Winkler, S., Linke, A., Adams, V., Schuler, G., and Erbs, S. (2010) How to improve endothelial repair mechanisms: the lifestyle approach. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **8**:573-80.
- 33 Gatta, L., Armani, A., Iellamo, F., Consoli, C., Molinari, F., Caminiti, G., Volterrani, M., and Rosano, G.M. (2010) Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* doi:10.1016/j.ijcard.2010.10.045.
- 34 Möbius-Winkler, S., Höllriegel, R., Schuler, G., and Adams, V. (2009) Endothelial progenitor cells: implications for cardiovascular disease. *Cytometry.* **75**:25-37.
- 35 Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., and Taylor, R. (2004) Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.* **15**:1-25.
- 36 Aicher, A., Heeschen, C., Mildner-Rihm, C., Urbich, C., Ihling, C., Technau-Ihling, K., Zeiher, A.M., and Dimmeler, S. (2003) Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat. Med.* **9**:1370-6.
- 37 Kalka, C., Masuda, H., Takahashi, T., Gordon, R., Tepper, O., Gravereaux, E., Pieczek, A., Iwaguro, H., Hayashi, S.I., Isner, J.M., and Asahara, T. (2000) Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. *Circ. Res.* **86**:1198-202.

- 38 Moebius-Winkler S, Schuler G, Adams V. (2011) Endothelial progenitor cells and exercise-induced redox regulation. *Antioxid Redox Signal*. **15**:997-1011.
- 39 Möbius-Winkler, S., Hilberg, T., Menzel, K., Golla, E., Burman, A., Schuler, G., and Adams, V. (2009) Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals. *J. Appl. Physiol.* **107**:1943-50.
- 40 Cubbon, R.M., Murgatroyd, S.R., Ferguson, C., Bowen, T.S., Rakobowchuk, M., Baliga, V., Cannon, D., Rajwani, A., Abbas, A., Kahn, M., Birch, K.M., Porter, K.E., Wheatcroft, S.B., Rossiter, H.B., and Kearney, M.T. (2010) Human exercise-induced circulating progenitor cell mobilization is nitric oxide-dependent and is blunted in South Asian men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **30**:878-84.
- 41 Sonnenschein, K., Horváth, T., Mueller, M., Markowski, A., Siegmund, T., Jacob, C., Drexler, H., and Landmesser, U. (2011) Exercise training improves in vivo endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* **18**:406-414.
- 42 Fernández, J.M., Da Silva-Grigoletto, M.E., Caballero-Villarraso, J., Gómez-Puerto, J.R., Viana-Montaner, B.H., Tasset-Cuevas, I., Túnez-Fiñana, I., Pérez-Martínez, P., López-Miranda, J., and Pérez-Jiménez, F. (2010) Pre-exercise intake of different carbohydrates modifies ischemic reactive hyperemia after a session of anaerobic, but not after aerobic exercise. *J. Strength Cond. Res.* **24**:1623-32.
- 43 Van Craenenbroeck, EM., Vrints, CJ., Haine, SE., Vermeulen, K., Goovaerts, I., Van Tendeloo, VF., Hoymans, VY., and Conraads, VM. (2008) A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. *J Appl Physiol.* **104**:1006-13.
- 44 Urbich, C., and Dimmeler, S. (2004) Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res.* **95**:343-53.
- 45 Walther, C., Gaede, L., Adams, V., Gelbrich, G., Leichtle, A., Erbs, S., Sonnabend, M., Fikenzler, K., Körner, A., Kiess, W., Bruegel, M., Thiery, J., and Schuler, G. (2009) Effect of increased exercise in school children on physical fitness and endothelial progenitor cells: a prospective randomized trial. *Circulation.* **120**:2251-9.
- 46 Werner, N., Kosiol, S., Schiegl, T., Ahlers, P., Walenta, K., Link, A., Böhm, M., and Nickenig, G. (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N. Engl. J. Med.* **353**:999-1007.
- 47 MacEneaney, O.J., Kushner, E.J., Westby, C.M., Cech, J.N., Greiner, J.J., Stauffer, B.L., and DeSouza, C.A. (2010) Endothelial progenitor cell function, apoptosis, and telomere length in overweight/obese humans. *Obesity.* **18**:1677-82.
- 48 Devaraj S, Jialal I. (2011) Dysfunctional endothelial progenitor cells in metabolic syndrome. *Exp. Diabetes Res.* doi 10.1155/2012/585018

TABLES

TABLE 1. Exercise prescription to hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training group.

Week	Supervise (2/week)			At Home (1/week)	
	Set*	Active Recovery†	Session duration	Intensity	Session Duration
	[cyclergometer(10min)-arm ergometer (10min)-cyclergometer (10min)]			continue walking exercise	
1	6 x 1min	4min	30min	65%	25min
2	6 x 1.5min	3.5min			30min
3	6 x 2min	3min			35min
4	6 x 2.5min	2.5min			40min
5	6 x 3min	2min		70%	35min
6	6 x 3.5min	1.5min			40min
7	6 x 4min	2min			45min
8	6 x 4.5min	0.5min			50min
9	3 x 7min	3min		75%	45min
10	3 x 8min	2min			50min
11	3 x 9min	1min			55min
12	1 x 30min	0min			60min

* Exercise intensity was 80% of maximum heart rate (23) for moderate-high intensity series; † Active recovery intensity was 50% of maximum heart rate.

THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

Accepted Manuscript

TABLE 2. Characteristics of participants in MeD and MeDE groups at baseline.

Variables	MeD (n=20)	MeDE (n=20)	P
Age (years)	57.2 ± 4.29	59.05 ± 5.47	NS
Sex: n° (%)			
Female	14 (70)	13 (65)	NS
Male	6 (30)	7 (35)	NS
Routine medications (n°)	3.23 ± 2.09	3.73 ± 2.52	NS
Number of risk factors: n° (%)			
Abdominal obesity	20 (100.00)	20 (100.00)	-
Hypertension	16 (80.00)	18 (90.00)	-
Dyslipidemia	12 (60.00)	13 (65.00)	-
Impaired fasting glucose	13 (65.00)	12(60.00)	-

TABLE 3. Nutrient intake and physical activity at baseline and after 12 weeks in MeD and MeDE groups.

Variables	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Energy (Kcal/day)	2211.20 ± 155.97	1304.28 ± 93.77*	2126.37 ± 177.13	1206.18 ± 116.47*
Carbohydrate (% of energy)	46.85 ± 1.61	47.03 ± 1.91	47.19 ± 1.13	48.11 ± 1.31
Protein (% of energy)	17.31 ± 0.93	22.39 ± 0.74*	18.25 ± 0.59	22.31 ± 0.61*
Fat (% of energy)	35.85 ± 1.47	30.58 ± 1.33*	34.56 ± 1.51	29.42 ± 1.00*
SFA (% of energy)	13.74 ± 0.52	8.89 ± 1.28*	13.08 ± 0.45	7.54 ± 1.03*
MUFA (% of energy)	14.09 ± 1.10	20.33 ± 0.82*	14.02 ± 0.91	20.01 ± 0.78*
PUFA (% of energy)	3.41 ± 0.26	4.70 ± 0.74	3.49 ± 0.23	4.01 ± 0.61
C Vitamin (mg/day)	102.71 ± 57.96	220.06 ± 49.90*	99.59 ± 47.07	210.75 ± 60.39*
Total physical activity (MET/w)	70.77 ± 9.65	75.00 ± 7.62	75.59 ± 9.02	97.59 ± 6.05*†
Sedentary activities (h/w)	89.60 ± 6.24	86.25 ± 7.34	90.37 ± 3.84	86.61 ± 4.20
Total energy expenditure (MET/w)	173.84 ± 8.44	176.26 ± 9.91	179.37 ± 10.79	201.25 ± 7.95*†

Values are means ± SE. * Indicate significant difference within group (Baseline vs. week 12); † indicate significant difference between groups (MeDE vs. MeD). MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training; MET, metabolic equivalent of task; MUFA, monounsaturated fatty acid; PUFA, polyunsaturated fatty acid; SFA, saturated fatty acid.

TABLE 4. Mediterranean diet score, and changes in the consumption of key foods rich in antioxidant compounds according to 14-item questionnaire of adherence to the traditional Mediterranean diet, at baseline and after 12 weeks in MeD and MeDE groups.

Variables	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Total Mediterranean diet score* (points)	6.10 ± 0.39	10.50 ± 0.70†	6.45 ± 0.39	11.18 ± 0.58†
Vegetables consumption ≥ 2 servings/day (at least 1 of them in salad or raw) (% of compliance)	15 (n=3)	85 (n=17)†	10 (n=2)	80 (n=16)†
Fruits consumption ≥ 3 pieces/day (including fresh juice) (% of compliance)	10 (n=2)	90 (n=18)†	10 (n=2)	95 (n=19)†
Red wine consumption ≥ 7 glasses/ week (% of compliance)	15 (n=3)	50 (n=10)†	10 (n=2)	45 (n=9)†
Nuts consumption ≥ 3 times/w (% of compliance)	15 (n=3)	90 (n=18)†	15 (n=3)	95 (n=19)†

Values are means ± SE for the quantitative score and % of compliance for specific items of 14-item questionnaire. * Each item from 14-item questionnaire were assigned values of 0 or 1 and summed for the total score. † Indicate significant difference within group (Baseline vs. week 12). MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training.

TABLE 5. Anthropometric, biochemical and clinical characteristics at baseline and after 12 weeks in MeD and MeDE groups.

Variable	MeD (n=20)		MeDE (n=20)	
	Baseline	Week 12	Baseline	Week 12
Body weight (kg)	96.04 ± 3.54	90.66 ± 3.37*	97.21 ± 2.46	88.83 ± 2.22*†
BMI (kg/m ²)	38.44 ± 1.46	36.35 ± 1.37*	37.05 ± 0.72	33.79 ± 0.72*†
Waist circumference (cm)	114.41 ± 2.56	110.69 ± 2.71*	109.20 ± 2.00	105.02 ± 2.09*
Fasting glucose (mmol/L)	5.95 ± 0.13	5.65 ± 0.15*	5.69 ± 0.20	5.38 ± 0.25*
Fasting Insulin (pmol/L)	92.02 ± 6.66	77.92 ± 9.30	86.60 ± 7.57	44.58 ± 4.93*†
HOMA index	3.53 ± 0.29	2.91 ± 0.39*	3.13 ± 0.27	1.56 ± 0.18*†
Total cholesterol (mmol/L)	5.27 ± 0.14	4.95 ± 0.16*	5.06 ± 0.23	4.62 ± 0.28*
LDL-c (mmol/L)	3.36 ± 0.12	3.11 ± 0.14*	3.27 ± 0.16	2.98 ± 0.20*
HDL-c (mmol/L)	1.23 ± 0.06	1.20 ± 0.06	1.20 ± 0.07	1.17 ± 0.05
Triglycerides (mmol/L)	3.44 ± 0.24	3.21 ± 0.27*	3.55 ± 0.26	2.63 ± 0.24*†
Systolic BP (mmHg)	140.55 ± 3.67	126.07 ± 3.51*	142.23 ± 2.76	124.42 ± 3.45*
Diastolic BP (mmHg)	83.29 ± 1.71	80.00 ± 2.19*	84.70 ± 1.71	73.31 ± 2.30*†
iAUC (AUC)	226.90 ± 45.92	227.03 ± 20.44	217.68 ± 25.10	327.77 ± 35.72*†
PORHmax.	166.02 ± 15.61	169.11 ± 25.52	132.13 ± 18.89	176.36 ± 18.49*†

Values are means ± SE. * Indicate significant difference within group (Baseline vs. week 12); † indicate significant difference between groups (MeDE vs. MeD). BMI = body mass index; BP = blood pressure; HDL-c = high-density lipoprotein; HOMA = homeostasis model assessment (a measure of insulin resistance); iAUC = increase in post-ischemic flow estimated using values from area under the curve of laser-Doppler test; LDL-c = low-density lipoprotein; MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training; PORHmax. = maximum value achieved after 4 minutes of flow occlusion minus baseline skin value.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 1. Study flow diagram, dropouts, and reasons of dropouts. MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training.

FIGURE 2. Representative example for enumeration of EPCs before (plots A and C) and after (plots B and D) the intervention. The general distribution of all cell populations is seen on area 1 in plots A and B; the combination of CD34⁺KDR⁺ on area 2 in plots C and D was quantified as EPCs. CD34⁺ cells were enumerated within the area 3 in plots C and D. TC, conjugated antihuman-CD34 Tri-color; FITC, conjugated antihuman-KDR Fluorescein isothiocyanate.

FIGURE 3. Amount of circulating endothelial progenitor cells defined as CD34⁺KDR⁺ at baseline and after 12 weeks in MeD and MeDE groups. n = 20 patients in each intervention period. Black bars indicate baseline; grey bars, 12 weeks of intervention. Values are means ± SE. * Indicate significant difference within group (Baseline vs. week 12); # indicate significant difference between groups (MeD vs. MeDE). MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training.

FIGURE 4. Maximal oxygen consumption (A), Six-minute walk test (B) and Sit to stand test (C) of the MeDE and MeD groups at baseline and after 12 weeks. Black bars indicate baseline; grey bars, 12 weeks of intervention. n = 20 patients in each intervention period. Black bars indicate baseline; grey bars, 12 weeks of intervention. Values are means ± SE. * Indicate significant difference within group (Baseline vs. week 12); # indicate significant difference between groups (MeD vs. MeDE). MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training; VO_{2max}, maximal oxygen consumption.

FIGURE 5. Pearson's correlation (*r*) between amount of circulating EPCs and distance covered in Six-minute walk test, both expressed as difference from baseline to week 12. n=20 patients. EPCs, endothelial progenitor cells; MeD, hypocaloric Mediterranean diet; MeDE, hypocaloric Mediterranean diet plus moderate-to-high intensity endurance training.

THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

Figure 1

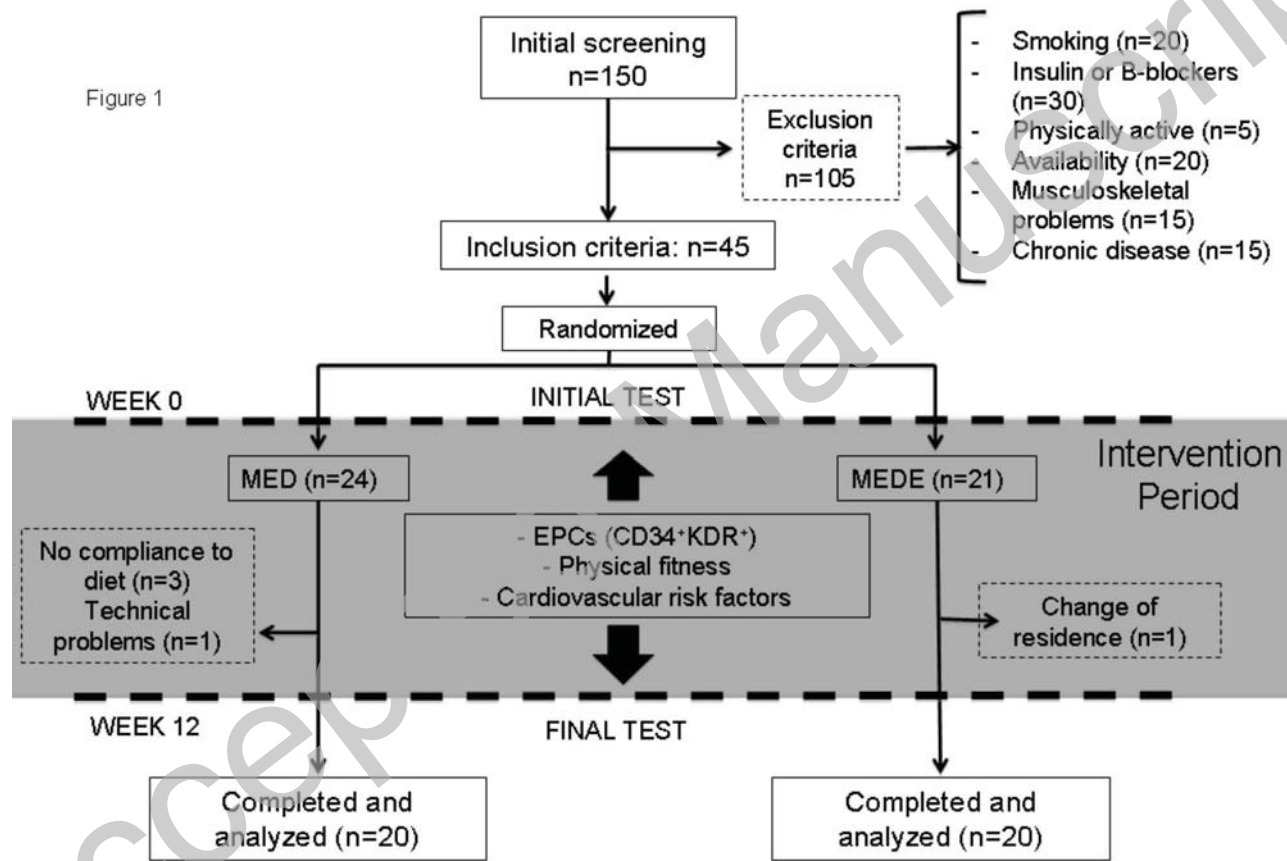
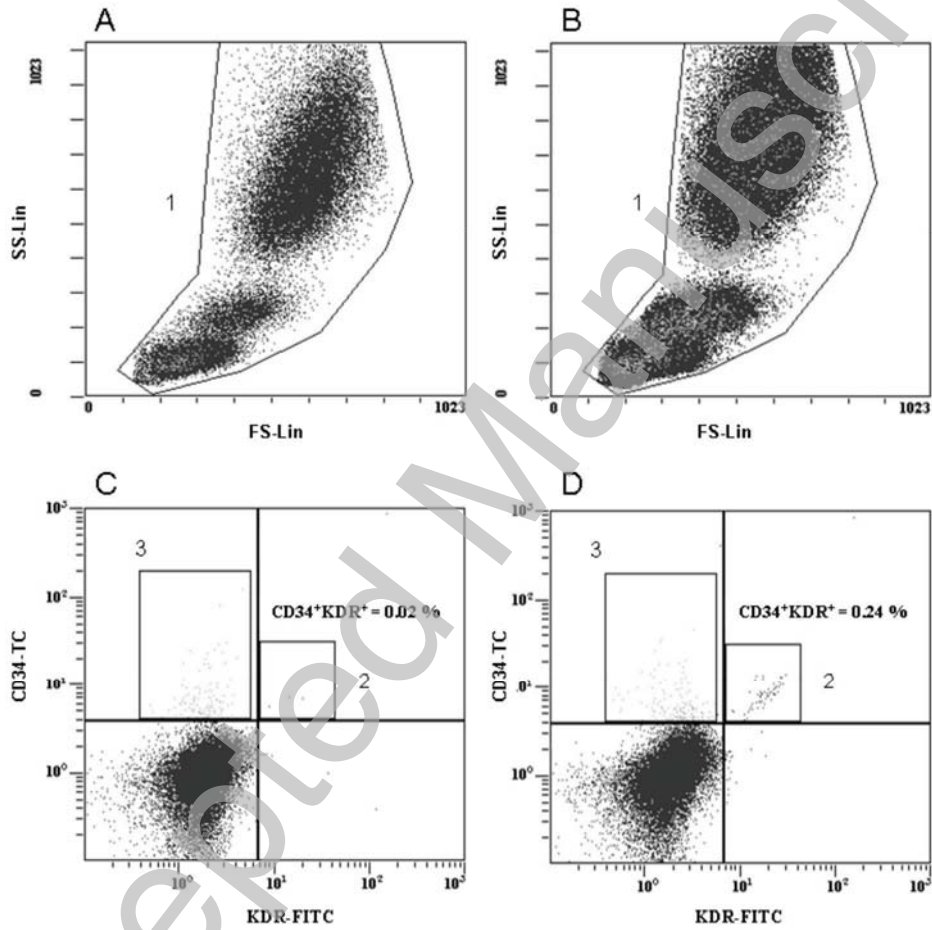
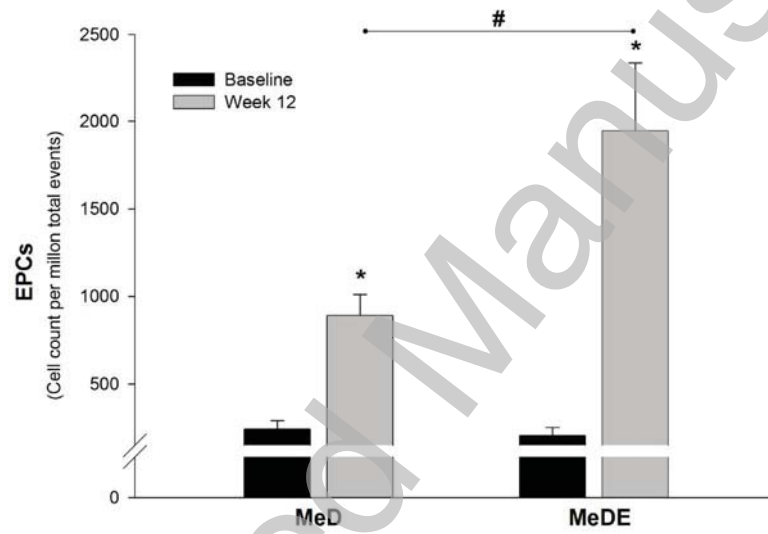


Figure 2.



THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

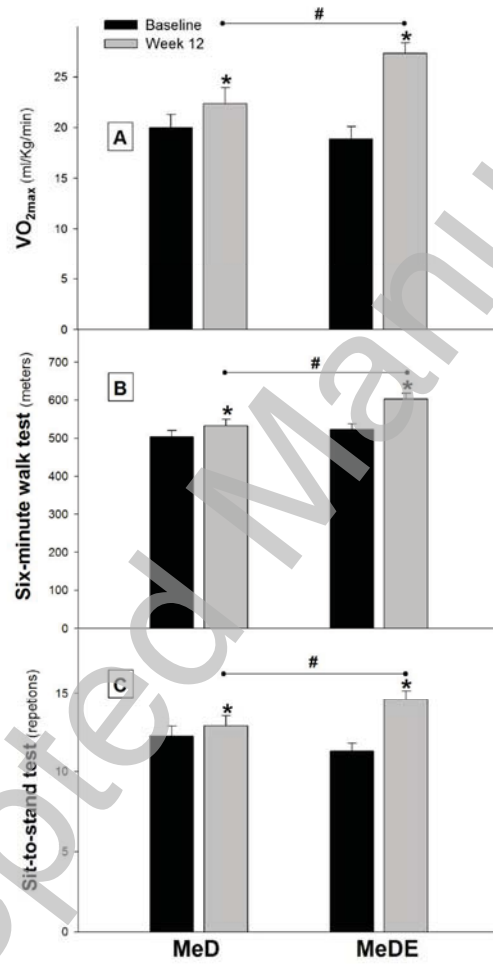
Figure 3



THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

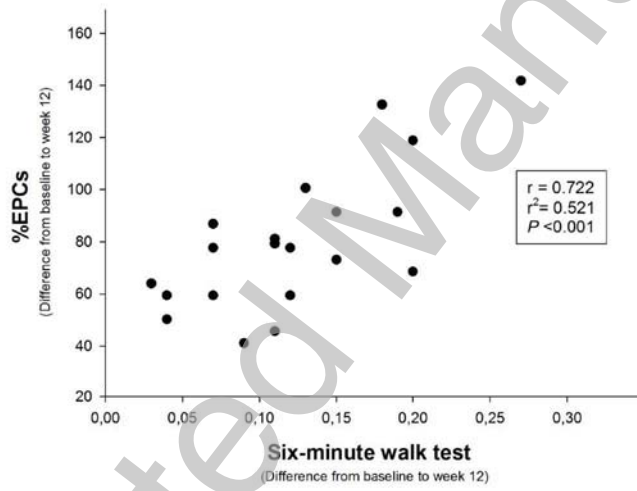
Accepted Manuscript

Figure 4



THIS IS NOT THE VERSION OF RECORD - see doi:10.1042/CS20110477

Figure 5



**II World Congress of Public Health Nutrition
I Latinamerican Congress of Community Nutrition**
Alfândega, Porto, Portugal 23-25 September, 2010

Moving towards a healthy & sustainable nutrition for all



CERTIFICATE OF ORAL PRESENTATION

This is to certify that

Leslie Landaeta

Participated in the

**II World Congress of Public Health Nutrition
I Latinamerican Congress of Community Nutrition**

Held in Porto, Edifício da Alfândega

Between September 23rd and 25th 2010

Dr. Javier Aranceta
Congress President

Prof. Maria Daniel Vaz de Almeida
Congress President



FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS

Doña Leslie Landaeta-Díaz

ha realizado la presentación ORAL ⁽⁰¹⁴⁾
de la comunicación titulada:

**CALIDAD DE VIDA ASOCIADA A LA SALUD
EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO
TRAS UNA INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA
HIPOCALÓRICA Y EJERCICIO FÍSICO.**

Autores:

**(1) Landaeta-Díaz L, (1) Fernández JM,
(2) Da Silva-Grigoletto ME, (1) García-Quintana JM,
(1) Fuentes-Jiménez F, y (1) Pérez-Jiménez F.**

- (1) Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis Hospital Universitario Reina Sofía.
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).
CIBER Fisiopatología, Obesidad y Nutrición. Instituto Carlos III.
(2) Centro Andaluz de Medicina del Deporte. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis,
Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación
Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

en el **XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis**
celebrado en el Palacio de Congresos y Exposiciones de Córdoba,
del 9 al 11 de junio de 2010.

Jesús Millán Nuñez-Cortés
Presidente S.E.A.

Francisco Pérez Jiménez
Presidente XXIII Congreso Nacional

