

Prevención y tratamiento del síndrome metabólico

Fernando Garza Benito^a, Ignacio J. Ferreira Montero^b y Alfonso del Río Ligorit^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

La prevención de SM debe basarse esencialmente en la adopción de medidas generales destinadas a controlar el peso, por medio de la dieta adecuada, con una composición equilibrada de hidratos de carbono complejos, proteínas, grasas, fibra y micronutrientes. La dieta mediterránea, rica en verduras y frutas, hidratos de carbono complejos, pescados, y aceite de oliva y antioxidantes, muestra unas características apropiadas para la prevención del SM. Se debe recomendar una actividad física, acorde con la edad, el sexo y demás características de cada caso. Todas estas medidas deben establecerse desde la infancia y la adolescencia, dado el incremento importante de la prevalencia de la obesidad infantil y juvenil.

El tratamiento del SM se basa también en las medidas generales de dieta y actividad física. No obstante, más de la mitad de los pacientes con SM necesita, además, tratamiento farmacológico, ya que la reducción ponderal y el aumento de la actividad física no consiguen el control conveniente de los factores de riesgo cardiovascular. En el tratamiento antihipertensivo, tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II mejoran la resistencia insulínica y previenen el deterioro vascular y renal. El tratamiento antidiabético con metformina, glitazonas y acarbose, cuando estén indicados, induce mejoría, tanto del perfil glucémico como de la resistencia insulínica. Son vías prometedoras abiertas a la investigación en el tratamiento del SM tanto los receptores activados de los proliferadores de los peroxisomas, como los inhibidores de los receptores endocannabinoides.

Palabras clave: *Síndrome metabólico. Obesidad. Dieta mediterránea. Ejercicio físico.*

Metabolic Syndrome: Prevention and Treatment

The prevention of metabolic syndrome must be based on the implementation of lifestyle modifications. The aim is to control weight by the adoption of an appropriate diet comprising a good balance of complex carbohydrates, proteins, fats, fiber, and micronutrients. The Mediterranean diet, being rich in vegetables, fruit, complex carbohydrates, fish, olive oil and antioxidants, has characteristics suited to the prevention of metabolic syndrome. Physical exercise, adapted to the individual's age, sex and other characteristics, is also important. Given the significant increase in obesity in children and adolescents, all these measures must be implemented in these age groups. The treatment of metabolic syndrome is also based on these lifestyle changes involving weight control, diet and physical exercise. However, more than 50% of patients with metabolic syndrome require additional pharmacological measures to control the cardiovascular risk factors associated with the condition. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists which are indicated for the control of hypertension, decrease insulin resistance and prevent the progression of renal and vascular dysfunction. When appropriate, anti-diabetic treatment with metformin, glitazone, or acarbose can bring about an improvement in glycemia as well as a decrease in insulin resistance. Promising future treatments for metabolic syndrome and the control of fatty acid metabolism include peroxisome proliferator-activated receptor activators and rimonabant, an endocannabinoid receptor inhibitor.

Key words: *Metabolic syndrome. Obesity. Mediterranean diet. Physical exercise.*

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO

Como en cualquier enfermedad, la mejor forma de luchar contra el síndrome metabólico (SM) y sus consecuencias es con la prevención.

Correspondencia: Dr. F. Garza Benito.
Servicio de Cardiología. Hospital Royo Villanova.
Avda. San Gregorio, 30. 50015 Zaragoza. España.
Correo electrónico: fgarza@unizar.es

Como hemos visto en otros artículos de la presente monografía, el SM es el resultado de la actuación de factores causales sobre una base genética, donde el entorno y los hábitos de vida del individuo son importantes en su expresión, por lo que en la prevención del SM es fundamental conseguir un estilo de vida saludable, basado en una alimentación adecuada, una actividad física regular y evitar el sobrepeso.

Las medidas preventivas deben iniciarse en la infancia y la adolescencia con programas educativos escola-

res dirigidos a los alumnos y los padres enfocados hacia el logro de hábitos alimentarios correctos y el convencimiento de la importancia del ejercicio físico. La obesidad infantil se ha convertido en un auténtico problema sanitario, por lo que se debe fomentar los programas deportivos escolares y su proyección en ámbitos educativos superiores que perpetúen los hábitos deportivos.

Alimentación adecuada

En general, para una dieta equilibrada se recomienda (tabla 1):

- Hidratos de carbono en una proporción del 55-60% de las calorías totales, de los cuales el 45-50% se utilizarán en forma de hidratos de carbono complejos (almidón) y azúcares contenidos en las frutas naturales y en los vegetales.

- Proteínas en una proporción del 15-20% de las calorías. En este sentido, debe insistirse en la importancia de las proteínas vegetales, el pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados y la leche y sus derivados descremados.

- Grasas: no deben aportar más de un 30-35% del aporte calórico, de las cuales: saturadas, < 10%; monoinsaturadas, 15-20%; poliinsaturadas, < 7%; y menos de 300 mg/día de colesterol (< 200 mg/día si hay SM).

- Fibra: entre 20 y 30 g al día.

Durante las últimas décadas ha aumentado la evidencia científica del beneficio cardiovascular de las dietas ricas en verduras, frutas, legumbres y cereales integrales, que incluyen pescado, frutos secos y productos lácteos descremados; el modelo más característico es la dieta tradicional mediterránea, que ha demostrado su beneficio en la reducción de la mortalidad general, en la prevención de trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, así como en la prevención de la cardiopatía isquémica y de varios tipos de cáncer¹⁻⁴.

Su potencial efecto beneficioso se basa en el elevado contenido de grasas monoinsaturadas (GM) y bajo en saturadas (GS), con una relación GM/GS de alrededor de 2. El mayor consumo de vegetales, fruta, cereales y aceite de oliva garantiza una adecuada ingestión de antioxidantes: betacaroteno, polifenoles, vitaminas C y E, así como diversos minerales⁵.

Durante los últimos años se ha publicado la relación de la dieta mediterránea con la mejoría del perfil lipídico sanguíneo (especialmente colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] y triglicéridos), la disminución del riesgo de trombosis (descenso del fibrinógeno, aumento de la fibrinólisis, disminución de la agregación plaquetaria), la mejoría de la función endotelial y la resistencia a la insulina, la reducción de la homocisteína plasmática y el descenso de la irritabili-

TABLA 1. Ejemplo de dieta equilibrada para un adulto de 70 kg con actividad moderada

Desayuno (D):	un cuarto de litro de leche, con café o malta; una rebanada de 50 g de pan con aceite de oliva 150 g de fruta o su zumo					
Comida (C):	250 g de verdura con 150 g de patata. 150 g de carne magra, pollo o pescado, 150 g de fruta y 50 g de pan					
Merienda (M):	un cuarto de litro de leche o un yogur 50 g de pan					
Cena (Ce):	una sopa de pasta, un gazpacho o una ensalada, una tortilla a la francesa, 60 g de jamón o una ración de queso, 150 g de fruta y 50 g de pan					

Contenido:	D	C	M	Ce	Gramos	Kilocalorías
Hidratos de carbono	75	+ 80	+ 40	+ 80	= 275	1.100
Proteínas	10	+ 40	+ 10	+ 10	= 70	280
Grasas	20	+ 30	+ 10	+ 10	= 70	630
Total						2.010

dad ventricular^{1,6-8}. También parece probada la reducción, mediante esta dieta, de los marcadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral [TNF], interleucinas) y una probabilidad del 20% menor de presentar SM^{9,10}.

Hábitos de vida activos y ejercicio físico

El modo de vida occidental lleva a la población hacia hábitos más sedentarios (fig. 1), con permanencia



Fig. 1. La disminución de la actividad física y la subsiguiente obesidad y el síndrome metabólico en la infancia constituyen un serio problema sanitario.

TABLA 2. Acciones beneficiosas del ejercicio físico

Reducción del sobrepeso
Control de la HTA
Control de la hiperglucemia
Disminución de la resistencia insulínica
Disminución de los triglicéridos
Aumento del cHDL
Disminución del fibrinógeno
Disminución del factor VII
Aumento de la fibrinólisis
Mejoría de la disfunción endotelial
Disminución del riesgo cardiovascular

HTA: hipertensión arterial; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

ante el televisor o el ordenador durante períodos cada vez más prolongados y la utilización generalizada de los medios de transporte motorizados. Está suficientemente demostrado que la inactividad física representa un factor de riesgo cardiovascular, en particular para la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad y sus consecuencias^{11,12}.

La realización de un ejercicio físico regular y apropiado a las características de cada individuo tiene la capacidad de prevenir la aparición de SM y de controlarlo una vez presente, junto con otros beneficios (tabla 2). En relación con el SM, hay suficiente evidencia para poder sostener que la realización de una actividad física reglada mejora la resistencia a la insulina. Posiblemente sea a través de esta mejoría que puedan explicarse los efectos clínicos y metabólicos positivos: reducción de la presión arterial en reposo, mejoría de la hiperglucemia, reducción de la hipertrigliceridemia, del cLDL y aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)¹³. Por otro lado, el ejercicio físico reglado tiene efectos psicológicos positivos que también ayudan a controlar el riesgo vascular.

TABLA 3. Tiempo de actividad necesario para consumir 150 kcal (equivalente energético de 60 g de pan o 17 g de grasa, aproximadamente)

	MET	Minutos
Actividad moderada	3-4	
Voleibol		43
Caminar a paso normal		37
Natación		36
Golf		32
Actividad alta	6-8	
Tenis		18
Jogging		18
Fútbol		16
Actividad muy alta	8-10	
Esquí de travesía		13
Squash		13

kcal: kilocalorías; MET: unidad metabólica de consumo de O₂, equivalente a 3,5 ml/kg/min; Valores para un adulto de 70 kg de peso.

La recuperación de hábitos de vida activos, como pueden ser no utilizar el ascensor, ir caminando al trabajo, tomar el autobús o el metro una o dos paradas más lejanas o pasear en los ratos de ocio, serían medidas preventivas aconsejables. La realización de ejercicio físico regular, adaptado a la edad y la condición individual, ayuda a mantener el peso adecuado; así, caminar 1 h (5 km/h) consume 300 kcal. La marcha rápida (*jogging* a 8 km/h) consume 550 kcal. Jugar 1 h de tenis consume unas 500 kcal. En general, la recomendación para prevención primaria en un adulto sería realizar 30 min de actividad física de intensidad moderada todos los días de la semana¹⁴, teniendo en cuenta que una actividad física aún mayor puede incrementar los efectos preventivos beneficiosos (tabla 3).

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Evaluación del riesgo

El alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que conlleva el SM y la posibilidad de adoptar medidas preventivas en estos sujetos hacen conveniente la detección del riesgo de SM en la comunidad, así como el desarrollo de programas para evitar la aparición de los factores que lo forman y, así, disminuir la prevalencia y la mortalidad por ECV ligadas a él. A su vez, la estimación del riesgo coronario en pacientes con SM puede realizarse con la tablas de puntuación (*score*) procedentes del estudio de Framingham y basadas en la edad, el sexo, el cLDL, el cHDL, la presión arterial, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes, tal como quedó establecido por los investigadores del este estudio en la reunión sobre definición de SM, mientras que la presencia de obesidad abdominal, triglicéridos y glucemia en ayunas aumentaba muy poco el poder predictivo del riesgo detectado por el SCORE¹⁵. Se ha constatado, no obstante, que la ecuación de Framingham sobrestima el riesgo coronario en países de baja incidencia¹⁶, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología propone el cálculo del riesgo según regiones¹⁷. En España será de utilidad la adaptación propuesta por el grupo de Marrugat et al¹⁸ o las recientemente planteadas por el estudio DORICA¹⁹.

Tratamiento de los factores causales modificables

El sobrepeso y la obesidad, la dieta aterógena o hipercalórica y el sedentarismo serán los principales factores causales modificables.

El tratamiento de primera línea del SM, tanto global como el de sus componentes individuales, es la modificación de los hábitos de vida dirigidos a perder peso y aumentar la actividad física. Así, la ATP-III destaca la necesidad de intervenir sobre los hábitos de vida

para prevenir las ECV en los pacientes de riesgo más alto, considerándose secundario el tratamiento farmacológico, solamente indicado si hay recomendación actual sobre prevención de ECV¹⁵. Sin embargo, algunos de los componentes del SM son muy prevalentes en las distintas poblaciones, con independencia de su asociación con otros factores en el SM. Por ello, hasta un 50% de pacientes con SM, en los que la reducción ponderal es satisfactoria y que logran mantener un grado deseable de actividad física, pueden necesitar medidas terapéuticas adicionales para el control adecuado de la HTA, la diabetes o la dislipemia.

Sobrepeso y obesidad

La simple reducción del peso, hasta alcanzar el considerado normal para la edad y el sexo de cada individuo, sería por sí misma capaz de reducir de forma muy importante la prevalencia del SM. Es más, en más de la mitad de los pacientes con SM, la reducción ponderal sería determinante del control de los demás factores, tales como la HTA, la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como de la hipertrigliceridemia.

Entre las diferentes estrategias recomendadas en los pacientes con sobrepeso/obesidad y SM destaca la prescripción de una dieta hipocalórica, las modificaciones de la conducta, el aumento de la actividad física y el soporte psicosocial²⁰.

La dieta debe calcularse teniendo en cuenta las necesidades habituales del paciente con una historia dietética, la actividad física, la presencia de otros factores concomitantes y si hay trastornos del comportamiento alimentario. Las dietas más eficaces para conseguir una pérdida de peso saludable son las que logran una disminución de entre 500 a 1.000 kcal/día con respecto al aporte calórico correspondiente a la alimentación habitual, y teniendo en cuenta el grado de sobrepeso, así como la actividad física posible, en un planteamiento a medio o largo plazo. Este objetivo, recomendado por guías clínicas de expertos, busca reducir el peso corporal inicial en un 10% durante un tiempo razonable, entre 6 y 12 meses²⁰.

Con posterioridad, la mejor forma de mantener esta pérdida es la introducción de ejercicio físico regular paralelamente a la dieta, junto con el tratamiento conductual, dirigido a lograr la asunción y comprensión por parte del paciente del cambio y la mejora de sus hábitos alimentarios. En definitiva, a aceptar como norma vital el autocontrol de la alimentación.

El tratamiento farmacológico de la obesidad está indicado generalmente cuando el paciente sobrepasa un índice de masa corporal (IMC) de 30 y hay complicaciones asociadas. Entre los fármacos para el tratamiento de la obesidad deben mencionarse 2 clases de agentes: los supresores del apetito y los inhibidores de la absorción de nutrientes.

1. Entre los supresores del apetito destaca la sibutramina (inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina), que no sólo disminuye el apetito e incrementa la sensación de saciedad, sino que también actúa aumentando la termogénesis. La dosis efectiva es de 10-15 mg/día y debe administrarse por la mañana para disminuir el apetito del almuerzo y la tarde; pueden observarse efectos noradrenérgicos, con elevación de la presión arterial, taquicardización, excitabilidad, etc.²¹. Por ello, su administración en hipertensos es problemática.

2. Entre los inhibidores de la absorción de nutrientes, el más recomendado es el orlistat (inhibidor de la lipasa gastrointestinal), que impide la absorción de un 30% de las grasas consumidas. La dosis habitual recomendada es de 120 mg en las comidas habituales con contenido graso. Puede producir flatulencia y heces grasas, así como inducir un déficit de vitaminas liposolubles: betacaroteno, D, E y K. La pérdida de peso esperada con este tratamiento es variable, aunque oscila entre el 5 y el 10% del peso inicial al cabo de 1 año; en pacientes con DM2 se observan mejorías en el control glucémico²².

Debe resaltarse también en este apartado la metformina, antidiabético oral del grupo de las biguanidas que estará indicada como tratamiento de elección en los obesos con diabetes subsidiaria de recibir antidiabéticos orales²².

En estos momentos se propone la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento de la obesidad en pacientes con SM, como son los antagonistas de los receptores endocannabinoides, representados por la molécula rimonabant, bloqueador selectivo del receptor canabinoide 1 (CB1). Estos agentes han demostrado una reducción ponderal en obesos (por disminución del apetito, menor necesidad calórica y aumento de la saciedad), todo ello acompañado de una mejoría metabólica con descenso de los triglicéridos y elevación del cHDL²³. Asimismo, son eficaces en el abandono del tabaquismo.

En pacientes con obesidad importante (IMC > 35-40 y una o más causas de comorbilidad, o componentes de SM) puede estar indicada la cirugía de la obesidad: la cirugía bariátrica. Consiguen reducciones de peso del 40% en el primer año y del 62% a los 5 años²⁴, con la paralela mejoría de los diferentes componentes del SM.

Sedentarismo

Entre el 60 y el 75% de la población en las sociedades industrializadas tiene hábitos de vida sedentarios. El sedentarismo es considerado un importante factor patogénico del SM. Dada la estrecha relación entre sedentarismo y SM, el tratamiento de este último debe incluir un programa de ejercicio físico regular.

Diferentes estudios han demostrado la relación entre la práctica de ejercicio físico aeróbico y la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos los componentes del SM²⁵. Un programa de ejercicio regular a largo plazo de suficiente intensidad, duración y frecuencia tiene un efecto favorable sobre la reducción de peso y la distribución de la grasa corporal^{26,27}, produce una mejora de la presión arterial basal²⁸, del perfil de lípidos en sangre con elevación de los valores de cHDL, puede también reducir los triglicéridos y el cLDL²⁹, aumenta la sensibilidad a la insulina³⁰, hace descender los valores de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el fibrinógeno plasmático, los leucocitos, etc.^{31,32}. El ejercicio es un elemento básico en el tratamiento de la diabetes, ya que permite mejorar el control glucémico, y es también eficaz en la disminución del riesgo cardiovascular y la mortalidad en diabéticos³³⁻³⁵. En cuanto al SM, la práctica de ejercicio se correlacionó inversamente con la probabilidad de desarrollar este síndrome¹⁰.

Hipertensión arterial

Las distintas guías y paneles de expertos han reducido los límites a partir de los que se considera la presión arterial (PA) como factor de riesgo cardiovascular; así, en el JNC-VII se introduce el concepto de prehipertensión con valores de 120-139/80-89 mmHg como factor de riesgo; la ATP-III marca como cifras de riesgo que deben ser tratadas las PA $\geq 130/\geq 85$ mmHg en el contexto de un SM³⁶. Las medidas no farmacológicas deben preceder y acompañar siempre a las farmacológicas en el tratamiento de la HTA. No hay un hipotensor claramente indicado en los pacientes hipertensos con SM, ya que la reducción del riesgo se asocia sobre todo con la disminución de la PA. Se deben resaltar dos conceptos:

1. Lo más importante es el control de la PA, procurando el mayor descenso posible.
2. Según diferentes estudios, como el HOT³⁷, en el 60-70% de los casos será necesario utilizar 2 o 3 fármacos para lograr la PA óptima, por lo que la elección de un fármaco «más adecuado» sería menos importante. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los recepto-

res de la angiotensina II (ARA-II) han demostrado una respuesta favorable en el control de la resistencia insulínica, por lo que estos grupos farmacológicos serían la primera indicación en pacientes hipertensos y diabéticos con SM^{38,39}. El telmisartán, junto con la acción antagonista del sistema renina-angiotensina, posee además un efecto agonista, aunque parcial, sobre los receptores activados de los proliferadores de los peroxisomas (PPAR) gamma que, como veremos más adelante, al igual que ocurre con las glitazonas, induce una disminución de la resistencia insulínica con la subsiguiente mejoría del metabolismo hidrocarbonado y de los parámetros lipídicos⁴⁰. Los antagonistas del calcio han demostrado efectividad, tanto en monodosis en la HTA y la DM2 como en asociación con los anteriores, por su mayor eficiencia hipotensora, la sinergia nefroprotectora y no modificación del perfil lipídico³⁸.

Resistencia a la insulina, hiperglucemia, diabetes (tabla 4)

En pacientes con hiperglucemia o DM2 y SM, el riesgo de ECV es muy alto, por lo que el control glucémico es muy importante. Se sugiere que un descenso de la HbA_{1c} al 7% o menos disminuye de forma importante los episodios de ECV, por lo que éste es el objetivo. En otro capítulo de esta monografía se describe con precisión el uso de los diferentes fármacos y se insiste en el uso de la acarbosa, que ha demostrado su utilidad en la prevención de eventos cardiovasculares⁴¹.

Dislipemia aterógena

El objetivo primario en pacientes con SM y dislipemia aterógena es el control del cLDL hasta conseguir valores < 130 mg/dl, o < 100 mg/dl si se asocia a ECV⁴².

Para ello, junto con los cambios en el estilo de vida (moderar el consumo calórico, ejercicio físico regular y modificación dietética), en los últimos años se han incorporado al mercado alimentario de los países industrializados los «alimentos funcionales», alimentos enriquecidos con ingredientes o sustancias potencialmente saludables, más allá que los nutrientes propios del alimento. Entre estos alimentos se encuentran productos lácteos enriquecidos con ácidos grasos n-3, ácido oleico, fitosteroles, esteroides y estanoles que participan en la mejoría de los valores de cLDL⁴³. En el tratamiento farmacológico se debe considerar en primer lugar las estatinas, no sólo por el descenso de las lipoproteínas que contienen apo B, lo que en general permite alcanzar los objetivos de cLDL, sino también por sus acciones pleiotrópicas (antiinflamatorias, antitrombóticas, antiproliferativas y reguladoras de la función endotelial) que, en el contexto del SM, expresan su real importancia⁴². La administración de pravastatina en pacientes hiperlipémicos con SM ha demostra-

TABLA 4. Fármacos que disminuyen la resistencia insulínica

Metformina	IECA
Glitazonas	ARA-II
Acarbosa	Rimonabant (?)
Fibratos	
Estatinas	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

do, junto con la esperada reducción de los valores lipídicos, una paralela mejoría de la resistencia insulínica⁴⁴. Los fibratos mejoran los componentes de la dislipemia aterógena y el riesgo de ECV⁴², bien solos o asociados con estatinas, pero debe controlarse la combinación de ambos por el riesgo de miopatía. La asociación de una dosis baja de estatina con 10 mg de ezetimiba consigue disminuir el cLDL en la misma cuantía que la dosis máxima de estatina⁴⁵.

En un futuro próximo esperamos disponer de nuevos fármacos agonistas de los PPAR. Estos receptores son factores de transcripción activados por lípidos que parecen desempeñar un papel crucial en el metabolismo lipídico. Experimentalmente, los fármacos agonistas de los PPAR han sido capaces de controlar la obesidad, con la subsiguiente normalización de los parámetros metabólicos asociados al SM⁴⁶.

Otras medidas

Paralelamente, en los pacientes con SM establecido debe considerarse la prevención del estado pretrombótico con ácido acetilsalicílico, sobre todo en los que tienen un riesgo a 10 años > 10% según el SCORE de cálculo de riesgo para ECV, y en pacientes con SM y diabetes.

En pacientes con SM y hábito tabáquico debe indicarse el abandono del hábito y, con este fin, disponer de los medios más convenientes en cada caso: terapia conductual, farmacoterapia, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:903-15.
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlquist MI, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311:1457-60.
- Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr Rev*. 1997;55:383-9.
- Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:869-73.
- Knap HW. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:1687-98.
- Kris-Etherton P, Eckel R, Homard B, Jeor S, Bazzare T. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Program/AHA step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1823-5.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:1599-608.
- Martínez González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction on the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002;41:153-60.
- Crysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process, in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:152-8.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*. 2004;147:106-12.
- Sandvik L, Eriksen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality in healthy middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 1993;328:553-7.
- Paffenbarger R, Hyde RT, Wing A, Leel-Mlu, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993;328:538-45.
- Tuomilehto J. Cardiovascular risk: prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;68 Suppl 2:S28-35.
- Office of Surgeon General. Physical activity and the health: a report of the surgeon general. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleerman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
- D'Agostino RB, Grudy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease prediction score: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- DeBaker G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno S, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población Española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: US Public Health Service. National Heart, Lung and Blood Institute; 1998.
- Carrillo M, Barbany M. Últimos avances en el tratamiento farmacológico de la obesidad. *Nutr Obes*. 1998;1:3-11.
- Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doye M, et al. Effect of Orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care*. 2002;25:1123-8.
- Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant: a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother*. 2005;39:684-90.
- Alastrue A, Rull M, Formiguera X, Broggi MA. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. *Nutr Obes*. 1999;2:179-98.
- Stefanick ML. Exercise and weight loss. En: Hennekens CH, editor. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion guide to Braunwald's heart disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 375-91.
- Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment adherence, weight loss, and fitness in overweight women. *JAMA*. 1999;282:1554-60.
- Thomson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GU, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee of exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation*. 2003;107:3109-16.

28. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA, Andrews GR. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. *J Hum Hypertens*. 1997;11:641-9.
29. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 1998;339:12-20.
30. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998;279:669-74.
31. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-82.
32. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med*. 2002;162:1286-92.
33. Ford ES, DeStefano S. Risk factors for mortality from all causes and from coronary heart disease among persons with diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1220-30.
34. Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. Physical activity and cause-specific mortality in men with type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med*. 2002;19:580-8.
35. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation*. 2003;107:2435-9.
36. Chobanian AV, Bakris SN, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal result of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
38. Luque M, Martell N. Hipertensión y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:707-11.
39. O'Keefe JH, Wetzel M, Moe R, Brosnhan K, Lavie KJ. Should an Angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerosis disease? *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1-8.
40. Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004;43:993-1002.
41. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Ascarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10-6.
42. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
43. Baró L, Fonollá J, Peña JL, Martínez-Pérez A, Lucena A, Jiménez J, et al. N-3 fatty acid plus oleic and vitamins supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clin Nutr*. 2003;22:175-82.
44. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effect of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2004;58:614-8.
45. Bays H. Ezetimibe. *Esp J Open Invest Drugs*. 2002;11:1587-604.
46. Luquet S, López-Soriano J, Holst D, Gaudel C, Jehl-Pietri C, Freuden A, et al. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid metabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome. *Biochimie*. 2004;86:833-7.