



Universidad de Salamanca

**Programa de Doctorado: Biociencias: Biología y
Clínica del Cáncer y Medicina Traslacional**



TESIS DOCTORAL

**EFFECTIVIDAD DE UNA INTERVENCIÓN
MULTIFACTORIAL, BASADA EN LA MEJORA DE LA
DIETA Y LA ACTIVIDAD FÍSICA, EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2, EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Rosario Alonso Domínguez

2019

Directores

Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

Profesor Asociado del Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.

Médico de Familia del Centro de Salud “Garrido Sur”. Salamanca.

Dr. D. José Ignacio Recio Rodríguez

Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Salamanca.

Dra. Dña. María Carmen Patino Alonso

Profesora Contratada Doctor del Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca.

La Tesis Doctoral titulada: **“Efectividad de una intervención multifactorial basada en la mejora de la dieta y la actividad física, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, en Atención Primaria”** realizada por Dña. Rosario Alonso Domínguez, bajo la dirección del Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos, el Dr. José Ignacio Recio Rodríguez y la Dra. María Carmen Patino Alonso, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Alonso-Domínguez R, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sánchez-Aguadero N, Agudo-Conde C, Castaño-Sánchez C, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI. Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(9):e016191. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016191.
2. Alonso-Domínguez R, García-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Sánchez-Aguadero N, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI. Effectiveness of a Multifactorial Intervention in Increasing Adherence to the Mediterranean Diet among Patients with Diabetes Mellitus Type 2: A Controlled and Randomized Study (EMID Study). *Nutrients* 2019; 11(1). doi: 10.3390/nu11010162.
3. Alonso-Dominguez R, Patino-Alonso MC, Sánchez-Aguadero N, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA. Effect of a multifactorial intervention on the increase in physical activity in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial (EMID Study). *European journal of cardiovascular nursing* 2019;1474515119835048. doi: 10.1177/1474515119835048.
4. Alonso-Domínguez R, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Sánchez-Aguadero N, García-Ortiz L, Gómez Marcos MA. Acute effect of healthy walking on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and differences by age and sex: a pre-post intervention study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2019; 19(1):56. doi: 10.1186/s12872-019-1039-x.

Los directores de la Tesis Doctoral titulada **“Efectividad de una intervención multifactorial basada en la mejora de la dieta y la actividad física, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, en Atención Primaria”**, elaborada por la doctoranda Dña. Rosario Alonso Domínguez, autorizan la presentación de esta Tesis en la modalidad de compendio de artículos:

Fdo. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

Fdo. D. José Ignacio Recio Rodríguez

Fdo. Dña. M^a Carmen Patino Alonso

En Salamanca, a 22 de abril del 2019

D. **Manuel Ángel Gómez Marcos**, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, D. **José Ignacio Recio Rodríguez**, Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad de Salamanca, y Dña. **María Carmen Patino Alonso**, Profesora Contratada Doctor del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca.

Certifican:

Que el trabajo titulado: **“Efectividad de una intervención multifactorial basada en la mejora de la dieta y la actividad física, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, en Atención Primaria”**, realizado bajo su dirección por Dña. Rosario Alonso Domínguez, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, y a efectos oportunos, firman el presente certificado en Salamanca, a veintidós de abril del año dos mil diecinueve.

Fdo. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

Fdo. D. José Ignacio Recio Rodríguez

Fdo. Dña. M^a Carmen Patino Alonso

Agradecimientos:

A los doctores Manuel Ángel Gómez Marcos, María Carmen Patino Alonso y José Ignacio Recio Rodríguez por su apoyo, motivación, dedicación y ayuda. Gracias por estar siempre disponibles, aunque ello supusiera restarle tiempo a vuestras familias o tiempo de ocio. Os estaré eternamente agradecida por toda la ayuda que me habéis prestado para conseguir que mi tesis saliera adelante.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación del Centro de Salud “La Alamedilla”. A Luis por transmitirme la pasión por la investigación y por estar siempre disponible para cualquier consulta. A Natalia, por ser mi binomio durante estos 6 años, por apoyarme y darme ese plus de motivación cuando no veía el final de este túnel. A Cristina Lugones, Cristina Agudo, Sandra, Elsa, Ernesto, Patricia y Teresa, por estar siempre disponibles para ir a pasear con nuestros diabéticos. A Beni, Ángela, Carmela, Carmen Castaño, Susana, Cristina Martín y Jesús, por todo el ánimo y consejos que me han transmitido durante esta etapa. Al resto de los integrantes de las reuniones de los miércoles, Ángel, Emiliano, Sara, Olaya, por mostrarme la investigación desde otro punto de vista y por hacerme ver que juntos no hay prácticamente ningún revisor que se nos resista.

A todos los profesionales de los Centros de Salud “La Alamedilla” y “Garrido Sur”, por su colaboración en este proyecto. En especial a Loli, mi tutora, por sus palabras de ánimo y por iniciarme en este largo y apasionante mundo de la Enfermería Familiar y Comunitaria.

A la Junta de Castilla y León (GRS 1276/B/16, BOCYL-D-06022017-1, BOCYL-D-25022019 y ORDEN SAN/360/2015) y al Instituto de Salud Carlos III (RETICS RD16/0007/0003) por su apoyo con la concesión de fondos para este proyecto.

A todos los participantes del estudio EMID por colaborar en este trabajo. Gracias por vuestra gran implicación, no fue fácil salir a pasear con el intenso calor del mes de agosto, ni con el frío en pleno invierno y, sin embargo, siempre estuvisteis dispuestos a “colaborar con este proyecto”.

A mis padres, las personas más trabajadoras que jamás he conocido. Gracias por enseñarme las dos cuestiones más importantes que me han traído hasta aquí: “las cosas nunca se pueden dejar a medias” y “el trabajo no te lo van a venir a traer a casa”. A mi madre, por su apoyo incondicional y por soportar nuestras sobremesas dónde yo siempre acababa centralizando todas las conversaciones entorno a la tesis. A mi padre, por confiar siempre en mí como lo hizo y por enseñarme a ser tan fuerte.

A Marcos, el gran sufridor de esta tesis, por su paciencia infinita. Por estar siempre dispuesto a modificar los gráficos al Photoshop una y otra vez, así como para buscar la palabra idónea para que los textos sonaran bien. Gracias por ser mi punto de apoyo y aguantarme en los momentos en los que ni yo misma me aguantaba. Porque tú me has enseñado que ser feliz no es ganar siempre, sino no rendirse nunca.

A Lucía y Armando, mi familia soriana, por estar siempre ahí cuando os he necesitado y por hacerme tía, el mejor regalo que me pudo llegar durante el desarrollo de la tesis. A mi sobrino, Pablo, por ser mi fuente de energía durante los fines de semana, y por hacerme ver que hay vida fuera de la tesis.

A todos, muchas gracias.

Abreviaturas:

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ANCOVA: Análisis de la covarianza

ANOVA: Análisis de la varianza

App: Aplicación móvil

CAVI: *Cardio-ankle vascular index*

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes mellitus

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

DPP4: Dipeptil peptidasa-4

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

ECV: Enfermedad cardiovascular

EMID: *Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics*

FAT_{max}: Máxima utilización de la grasa

FC_{max}: Frecuencia cardíaca máxima

FC_{peak}: Frecuencia cardíaca peak

GBA: Glucemia basal alterada

GC: Grupo control

GI: Grupo intervención

GIAPCyL: Grupo de investigación de Castilla y León

GLM: Modelo general lineal

GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 2

GN: Glucosa normal

GP: Glucemia postprandial

GPB: Glucemia plasmática basal

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HdC: Hidratos de carbono

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA-IR: Índice de resistencia la insulina

IBSAL: Instituto de investigación Biomédica de Salamanca

IG: Intolerancia a la glucosa

IMC: Índice de masa corporal

IPAQ: Cuestionario Internacional de actividad física

ITB: Índice tobillo-brazo

KDA: Asociación Koreana de Diabetes

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal

MEDAS: Cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea

METs: Equivalentes metabólicos

METs-min/sem: METs-minuto/semana

OR: *Odds ratio*

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PP: Presión del pulso

PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea

REDIAPP: Red de investigación en Actividades preventivas y promoción de la salud

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa tipo 2

SMS: *Short Message System*

TICs: Tecnologías de la información y la comunicación

UBE: Unidad de bebida estándar

VOP: Velocidad de onda del pulso

VOP_{ao}: Velocidad de onda del pulso aórtica

VOP_{bt}: Velocidad de onda del pulso brazo-tobillo

VOP_{cf}: Velocidad de onda del pulso carótida-femoral

VOP_{cp}: Velocidad de onda del pulso carótida-pierna

VOP_{cr}: Velocidad de onda del pulso carótida-radial

VOP_{ct} : Velocidad de onda del pulso corazón-tobillo

VOP_{ft} : Velocidad de onda del pulso femoral-tobillo

VO_{2max} : Consumo de oxígeno máximo

VO_{2peak} : Consumo de oxígeno peak

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Diabetes mellitus tipo 2	3
1.1. Principios generales.....	3
1.2. Epidemiología.....	4
1.2.1. Prevalencia.....	4
1.2.2. Mortalidad.....	6
1.2.3. Gasto sanitario.....	7
1.3. Complicaciones de la Diabetes mellitus tipo 2.....	7
1.3.1. Complicaciones microvasculares.....	7
1.3.2. Complicaciones macrovasculares.....	8
2. Rigidez arterial y Diabetes mellitus tipo 2	10
2.1. Principios generales.....	10
2.2. La rigidez arterial y la Diabetes mellitus tipo 2.....	11
3. Relación de los estilos de vida modificables con la Diabetes mellitus tipo 2	15
3.1. Alimentación.....	15
3.1.1. Patrones de alimentación.....	16
3.1.2. Macronutrientes.....	18
3.2. Actividad física.....	20
3.2.1. Actividad física aeróbica.....	20
3.2.2. Actividad física de resistencia.....	21
3.2.3. Otros tipos de actividad física.....	22
3.3. Tabaco.....	23
3.4. Alcohol.....	24
4. Intervenciones efectivas sobre factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2	25
4.1. Alimentación.....	25
4.2. Actividad física.....	29
4.3. Intervenciones multifactoriales.....	34
4.4. Nuevas tecnologías.....	39
5. Justificación	44
OBJETIVOS	47
METODOLOGÍA	53

1. Diseño	55
2. Ámbito de estudio	55
3. Sujetos de estudio	55
3.1. Selección de los sujetos	55
3.2. Criterios de inclusión	56
3.3. Criterios de exclusión	56
4. Tamaño de la muestra	56
5. Randomización	57
6. Intervenciones realizadas	58
6.1. Intervención común a ambos grupos	58
6.2. Intervención específica del grupo de estudio	58
6.2.1. Taller de alimentación	58
6.2.2. Aplicación para Smartphone	59
6.2.3. Paseos cardiosaludables	60
6.3. Estrategia de enmascaramiento	61
7. Procedimientos de estudio	61
8. Variables recogidas y técnicas de medida	63
8.1. Variables relacionadas con la actividad física	63
8.1.1. Podómetro	63
8.1.2. Cuestionario Internacional de actividad física	63
8.2. Variables relacionadas con la alimentación	64
8.2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea	64
8.2.2. Calidad de la dieta	65
8.3. Otras variables	65
8.3.1. Variables sociodemográficas	65
8.3.2. Variables relacionadas con los estilos de vida	65
8.3.3. Análisis de motivación para el cambio	66
8.3.4. Variables antropométricas	66
8.3.5. Variables de laboratorio	67
8.3.6. Presión arterial clínica y frecuencia cardíaca	68
8.3.7. Medida de la rigidez vascular	68
8.3.8. Medida de la estructura vascular	69
8.3.9. Medida del perfil glucémico	69
9. Análisis estadístico	70

9.1. Estadística descriptiva.....	70
9.2. Análisis bivariante.....	70
9.3. Análisis multivariante.....	70
10. Aspectos éticos y legales.....	71
11. Fases de estudio y cronograma.....	72
RESULTADOS.....	75
1. Características generales de los sujetos incluidos en el estudio EMID.....	77
2. Efectividad de una intervención multifactorial basada en una aplicación para Smartphone, paseos cardiosaludables y un taller nutricional en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria (EMID): protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado y controlado.....	81
3. Efectividad de una intervención multifactorial en el incremento de la adherencia a la dieta mediterránea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estudio controlado y aleatorizado (Estudio EMID).....	93
4. Efecto de una intervención multifactorial en el incremento de la actividad física en sujetos con Diabetes mellitus tipo 2: estudio aleatorizado y controlado (Estudio EMID).....	111
5. Efecto agudo de paseos cardiosaludables sobre la rigidez arterial en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y las diferencias por sexo y edad: estudio pre-post intervención.....	125
DISCUSIÓN.....	139
1. Discusión general.....	141
2. Efecto de la intervención multifactorial sobre la dieta.....	143
3. Efecto de la intervención multifactorial sobre la actividad física.....	145
4. Efecto agudo de los paseos saludables sobre parámetros de rigidez arterial.....	148
5. Limitaciones.....	150

6. Repercusión clínica y futuras líneas de investigación	151
CONCLUSIONES	155
BIBLIOGRAFÍA	161
ANEXOS	193
I. Información al paciente y consentimiento informado	195
II. Material educativo entregado a los pacientes	199
III. Cuestionario de recogida de datos	203
IV. Informe del Comité de Ética	215
V. Comunicaciones presentadas en congresos	219
VI. Índices de calidad de las publicaciones aportadas	231

Introducción

1. Diabetes mellitus tipo 2

1.1. Principios generales

La Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad metabólica caracterizada por altos niveles de glucosa en la sangre, debido a una resistencia celular a las acciones de la insulina, combinada con una deficiente secreción de ésta por las células β del páncreas. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia crónica, junto con alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas (1, 2). Ésta es la forma más frecuente de diabetes y representa el 90-95% de total de los casos de dicha afección (1). Se observa con más frecuencia en adultos mayores, pero cada vez es más común que aparezca a edades más tempranas, debido al incremento de la obesidad, a la inactividad física y a la occidentalización de los estilos de vida (3, 4).

Los criterios diagnósticos de la alteración del metabolismo de la glucosa establecidos por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) quedan reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de metabolismo de la glucosa normal, prediabetes y DMT2 (1, 5)

	Glucemia normal	Prediabetes	DMT2
GPB (mg/dL)	< 100 y	Entre 100 y 125 ó	≥ 126 ó
Media 2-h GP (mg/dL)	< 140 y	Entre 140 y 199 ó	≥ 200 ó
HbA1c (%)	< 5.7 y	Entre 5.7 y 6.4 ó	≥ 6.5 ó
Antidiabéticos	No	No	Si

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; GPB: glucemia plasmática basal; GP: glucemia postprandial; HbA1c: hemoglobina glicosilada

Debido a que se trata de una patología con un inicio generalmente asintomático, a menudo transcurre un periodo prolongado de tiempo previo a la detección, lo que conduce a un retraso en el diagnóstico en el 30-80% del total de los casos de DMT2 (6). Los signos

Introducción

y síntomas más frecuentes en la DMT2 incluyen: aumento de la sed, micción frecuente, cansancio, pérdida de peso involuntaria, alteraciones visuales, infecciones frecuentes y hormigueo o entumecimiento de manos y pies (7, 8).

Las causas de la DMT2 no son del todo conocidas, pero existe un fuerte vínculo con el sobrepeso, la inactividad física, la edad y los antecedentes familiares (1, 9). En concreto, el exceso de grasa corporal, cuya medición refleja varios aspectos del régimen alimentario y de la actividad física es el factor que se asocia más estrechamente con el riesgo de desarrollo de la DMT2 (10). Distintas prácticas alimentarias se asocian con el riesgo de desarrollo de esta patología, entre ellas cabe destacar una alta ingesta de grasas, especialmente saturadas, un consumo insuficiente de fibra alimenticia vegetal, así como el consumo elevado de bebidas azucaradas (11, 12).

1.2. Epidemiología

1.2.1. Prevalencia

La DMT2 es una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo. En 2.017, se calculó que alrededor de 425 millones de personas en edad adulta (20-79 años) presentaba DMT2 en todo el mundo. Si estas tendencias continuaran, para el año 2.045, 629 millones de personas presentarían diabetes (13).

Actualmente, 326,5 millones de personas en edad laboral (20-64 años) y 122,8 millones de personas de 65 a 99 años están diagnosticados de diabetes. Teniendo en cuenta el género, la prevalencia en mujeres es ligeramente inferior (8,4%) que en los hombres (9,1%). Además, la prevalencia es mayor en las zonas urbanas que en las rurales (10,2% y 6,9% respectivamente) (13).

En Europa, se calcula que el número de personas con diabetes está en torno a los 58,0 millones (46,5 a 79,5), representando el 8,8% (7,0 a 12,0) de la población de entre 20 y 79 años. Si bien Europa tiene una prevalencia comparativa de diabetes, ajustada por edad, de las más bajas del mundo, muchos de sus países presentan un índice relativamente alto de prevalencia de esta patología. En esta región el envejecimiento es un factor de riesgo importante, ya que el 45,1% de la población tiene entre 50 y 99 años y se espera que aumente hasta el 53,6% en 2.045 (13).

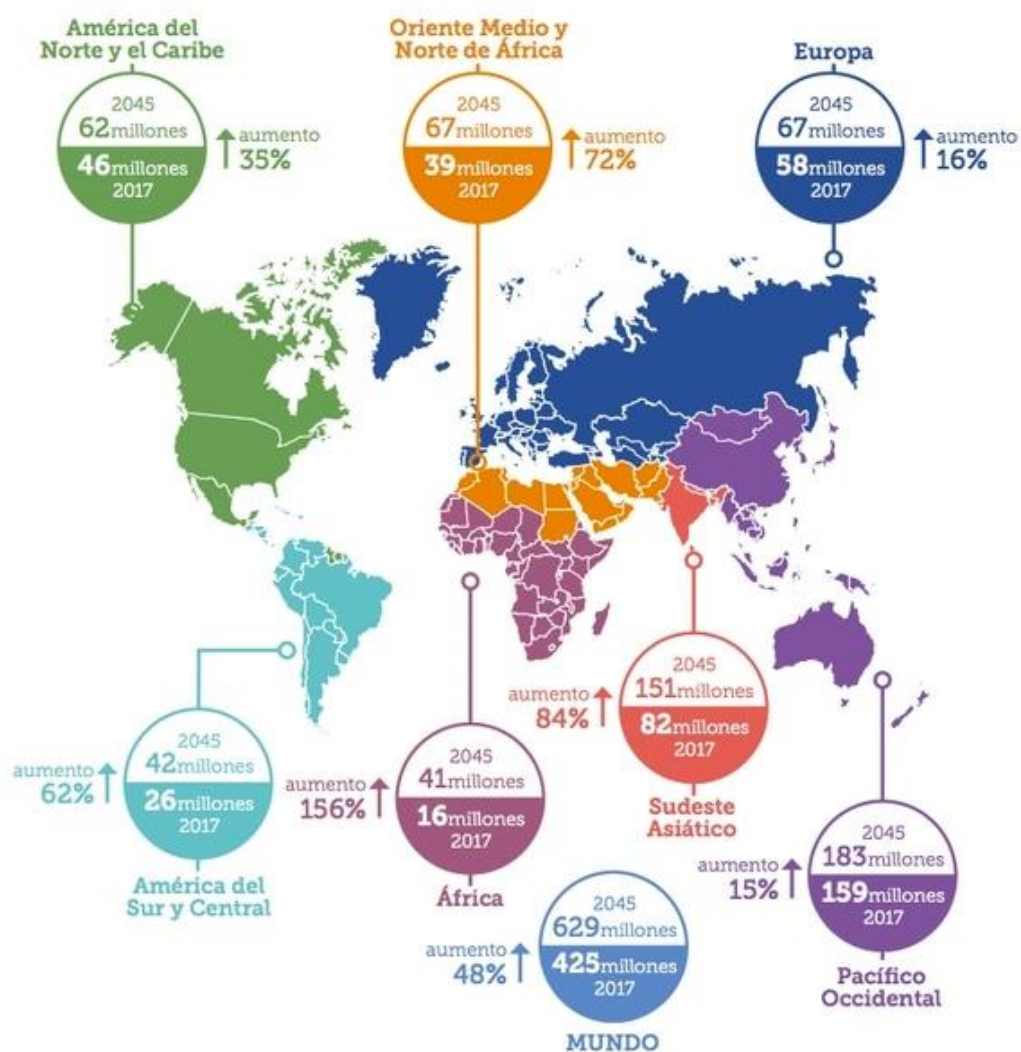


Figura 1. Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región, en 2.017 y 2.045 (20-79 años)

Fuente: Adaptación Diabetes Atlas de la International Diabetes Federation. Octava ed (13).

Introducción

En España, según la última Encuesta Nacional de Salud (14), realizada por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social, la prevalencia de la DMT2 en personas mayores de 15 años es del 7,82%, siendo mayor en los hombres (8,56%) que en las mujeres (7,70%). Estas cifras son muy similares a las obtenidas en Castilla y León, dónde se estima una prevalencia de sujetos con DMT2, con edades superiores a los 15 años, del 7,42%. De igual forma, en Castilla y León, la cifra de varones diagnosticados de DMT2 es superior 9,04% que en las mujeres 5,84% (14).

1.2.2. Mortalidad

En 2.017 se estimó que 4,0 (3,2 a 5,0) millones de personas en el mundo, de entre 20 a 79 años, morirían a causa de la diabetes, lo que corresponde a un 10,7% de la mortalidad mundial por cualquier causa, en personas de este rango de edad. Teniendo en cuenta el género, hay más muertes atribuibles a la diabetes en mujeres (2,1 millones) que en hombres (1,8 millones) (13).

En Europa, se calcula que más de 477.000 personas de entre 20 y 79 años están bajo riesgo de muerte atribuible a la diabetes, lo que corresponde a un 9% de la mortalidad total. En cuanto al género, hay más muertes en mujeres que en varones (413.807 frente a 279.543, respectivamente). Esto se debe al mayor número de casos de diabetes en mujeres que en varones (30,8 frente a 28,8 millones, respectivamente), y al mayor número de mujeres (350,1 millones) que de varones (321,4 millones) (13).

Por último, según la Federación Internacional de Diabetes se calculó que, en España, durante el 2.017 fallecerían 15.557 personas de entre 20 a 79 años, a causa de la DMT2 (13).

1.2.3. Gasto sanitario

La DMT2 supone un gran impacto económico para los países, para las personas con esta patología y para sus familias.

En concreto, a nivel mundial, se estima que en 2.017 se gastaron alrededor de 850.000 millones de dólares en los sujetos con Diabetes mellitus entre 18 y 99 años. Esta cifra es un 8% superior a la del 2.015 y se estima que la carga económica continúe creciendo, alcanzando en este rango de edad los 958.000 millones de dólares en 2.045. El grupo con mayor gasto sanitario fue el de 60 a 69 años, y en concreto, los hombres han gastado un 7% más que las mujeres dentro del mismo rango de edad (13).

Según la Federación Internacional de Diabetes (13), Europa es la segunda región del mundo con mayor gasto sanitario en personas con Diabetes mellitus, con 166.000 millones de dólares, lo que supone un 23% del gasto total a nivel mundial en esta patología. Al igual que la estimación a nivel mundial, en las personas de entre 18 a 99 años, se prevé un aumento del gasto en el 2.045 a 214.000 millones de dólares.

Por último, en España, la media de gasto sanitario relacionado con la diabetes por persona se encuentra en torno a los 3.045 dólares (13).

1.3. *Complicaciones de la Diabetes mellitus tipo 2*

Las complicaciones crónicas de la DMT2 se clasifican, según el calibre de los vasos sanguíneos afectados, en microvasculares y macrovasculares.

1.3.1. Complicaciones microvasculares

Las complicaciones microvasculares afectan a la calidad de vida del paciente. Así la retinopatía es la causa más frecuente de ceguera en adultos, la nefropatía es la primera causa de insuficiencia renal crónica y la neuropatía asociada a alteraciones vasculares de

Introducción

las extremidades inferiores es la primera causa de amputación de origen no traumático (15). Estas complicaciones están principalmente relacionadas con el grado de control de la glucemia a lo largo de la enfermedad (16).

- a) Retinopatía diabética: La prevalencia de la retinopatía diabética se encuentra en torno al 10-30% de los sujetos con Diabetes mellitus y es la primera causa de ceguera en el mundo (17).
- b) Nefropatía diabética: Aparece en el 20-40% de los pacientes con Diabetes mellitus y es la primera causa de enfermedad renal terminal (18, 19).
- c) Neuropatía diabética: Se trata de una de las complicaciones más comunes a largo plazo de la DMT2, ya que se estima que en torno a un 45% de los sujetos con esta patología la presentará a lo largo de su vida (20).

1.3.2. Complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares son las causantes de la mortalidad en las personas con DMT2, y dependen del control de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos como son la dislipemia, el tabaco y la hipertensión arterial (21).

La aterosclerosis, junto con la hiperglucemia crónica, son los procesos que provocan las complicaciones macrovasculares. Sin embargo, existen otros factores como son la edad, el sexo, la duración de la diabetes, las comorbilidades (principalmente hipertensión y dislipemia), que contribuyen a la expresión de diferentes patrones de la enfermedad macrovascular aun en pacientes con grados similares de control glucémico (22-24).

- a) Arteriopatía periférica: Incluye todas las enfermedades arteriales excepto la enfermedad de las arterias coronarias y aorta (25). La prevalencia se estima que se encuentra entre el 8-30% de los pacientes con DMT2 (26). El método más

sencillo para el diagnóstico es el índice tobillo-brazo (ITB). Tanto un $ITB \leq 0,90$ como un $ITB \geq 1,40$ se asocian con un mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular. Sin embargo, también se puede realizar a través de ultrasonografía dúplex, angiografía por sustracción digital, tomografía computarizada y resonancia magnética (25).

- b) Accidente cerebrovascular: La presencia de DMT2 duplica el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. Además, se estima que el 20% de la población con DMT2 muere a causa de esta patología (27).
- c) Cardiopatía isquémica: El concepto de cardiopatía isquémica incluye a los pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto agudo de miocardio o revascularización coronaria, independientemente de su situación clínica actual (28). Dependiendo del método diagnóstico utilizado, su prevalencia es muy variable, va desde el 11,5% hasta el 59% (29, 30). Se trata de la principal causa de muerte en los pacientes con DMT2 (31).

2. Rigidez arterial y Diabetes mellitus tipo 2

2.1. Principios generales

La rigidez arterial se relaciona con la edad, la presión arterial central y periférica, así como con la variabilidad de la presión arterial (PA) y del ritmo cardíaco. También se ha encontrado asociación con la alteración de la función endotelial, de la función de los baroreceptores y la hipotensión ortostática, asociadas a su vez con cambios hemodinámicos (32). Todo ello conlleva una alteración en la dilatación arterial, un engrosamiento de la pared y una reducción de las propiedades elásticas de las grandes arterias, aumento en el contenido de colágeno y disminución en la cantidad de elastina, asociándose a disminución de la onda de reflexión (33). Las arterias de conducción intermedias también se alteran con la edad, pero sus características funcionales se mantienen preservadas durante más tiempo. La microcirculación, la vasoconstricción y la hipertrofia muscular pueden contribuir a los cambios en la función de los diferentes órganos (34, 35). Por último, la presión arterial sistólica (PAS) y la presión del pulso (PP) central y periférica se asocian con la extensión de aterosclerosis coronaria, engrosamiento de la pared en la arteria carótida e hipertrofia del ventrículo izquierdo (36). Por lo tanto, la rigidez arterial se considera un marcador útil para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (37), y se ha establecido como un marcador de riesgo independiente para las ECV, reflejando si hay disociación entre la edad cronológica y la edad biológica de las grandes arterias (38).

La rigidez arterial se puede evaluar midiendo la onda de presión incidente que genera la eyección ventricular (39). La velocidad de esta onda de presión que se aleja del corazón se denomina velocidad de onda del pulso (VOP) (40). La VOP se puede medir de forma no invasiva a partir del tiempo de transmisión del pulso entre dos puntos

arteriales y de la distensibilidad aórtica (41) o mediante el uso de tonometría de aplanación (42). Entre los métodos no invasivos disponibles para evaluar la rigidez arterial la velocidad de onda de pulso carótida-femoral (VOP_{cf}) ha sido aceptada como el estándar de oro debido a su confiabilidad y validez (42). Sin embargo, la rigidez arterial también puede ser medida a través del índice vascular corazón-tobillo, más conocido como CAVI por sus siglas en inglés (*cardio-ankle vascular index*). Este parámetro, es más independiente de la PA en el momento de la medida (43) y se calcula a partir del parámetro β de la rigidez arterial (el cual evalúa la rigidez local de un vaso sanguíneo, teniendo en cuenta el cambio en el diámetro vascular que se produce al modificarse la PA (44)) y la fórmula de Bramwell-Hill (45).

La rigidez arterial central se ha considerado como un marcador muy útil de aterosclerosis y un determinante significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular (46). Varios estudios epidemiológicos han definido al aumento de la rigidez arterial como un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en población general (47), y en personas con enfermedad renal terminal (48), hipertensión (49), hipercolesterolemia (50) y diabetes (51).

2.2. La rigidez arterial y la Diabetes mellitus tipo 2

La DMT2 es un factor de riesgo mayor e independiente (38). Los sujetos con diabetes tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y nefropatía (52). Por tanto, la relación existente entre la presencia de diabetes y ECV es ampliamente aceptada. Sin embargo, existe menor acuerdo sobre cuál es la cuantía de ese riesgo. Algunos estudios sugieren que es semejante a la presencia de un evento cardiovascular previo (53, 54). Otros, por el contrario, no han encontrado una relación de riesgo tan elevada (55-57). Dos estudios prospectivos en

Introducción

poblaciones de riesgo cardiovascular muy distintas han coincidido en considerar que la DMT2, siendo un factor de riesgo importante, no lo es tanto como la ECV establecida (58, 59). De igual forma, la relación entre la mortalidad global y por ECV con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es continua y progresiva (60). Existen estudios que han demostrado asociación positiva entre las cifras de HbA1c, glucemia basal y glucemia postprandial con la morbimortalidad por ECV en sujetos con DMT2 (27, 61). Así, una reducción del 1% en la HbA1c está asociada con una reducción del 14% del riesgo de infarto de miocardio en 10 años (62). De igual forma, el incremento de la rigidez arterial es un predictor independiente de la mortalidad en pacientes con DMT2 (41).

Varios trabajos han mostrado que la rigidez arterial es mayor en pacientes con DMT2 que en pacientes sin esta patología (51, 63). De igual forma, un mejor control de la glucemia, junto con reducciones en la PA, atenúan o previenen la progresión de la rigidez arterial en sujetos con DMT2 (64). Sin embargo, la relación independiente, entre la rigidez arterial y la DMT2, no se ha demostrado de forma consistente en todos los estudios. Así, en la revisión realizada por *Cecelja y col.* (65) la Diabetes mellitus se asocia independientemente con la VOP carótida femoral sólo en el 52% de los estudios reportados, en comparación con el 90% para la PA y la edad. Por otra parte, la DMT2 representa sólo el 5% de la variación en la VOP carótida femoral (65).

La revisión que hemos realizado de los trabajos que han mostrado incremento de la rigidez arterial en los pacientes con DMT2 se muestran en la Tabla 2.

La mayoría de los estudios que demuestran asociaciones entre la rigidez arterial y la DMT2 han sido transversales. Tan solo en el estudio de *Elias y col.* (66) asocian de forma prospectiva la DMT2 con la rigidez arterial, y en el de *Yeboah y col.*(67) lo hacen a través de un estudio de casos y controles.

La mayoría de estos estudios coinciden en que los pacientes con DMT2 presentan una mayor rigidez arterial, medida a través de la VOP (66-78). Además, *Ho y col.* (71), *Lukich y col.* (74), *Webb y col.* (76) y *Yue y col.* (79) demostraron que existe una relación inversa entre el grado de control glucémico y la rigidez arterial. Por último, varios estudios relacionan la rigidez arterial con la edad (70, 75), siendo la curva más pronunciada en pacientes con DMT2 que en la población general. Sin embargo, a la hora de cuantificar el incremento en esta asociación existe disparidad ya que *De Olivera y col.* (70) obtuvieron un incremento en la VOP en los pacientes con DMT2 de 1,5 m/s al año, mientras que *Cruickshank y col.* (51) evidenciaron un incremento de 0,2 m/s.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre rigidez arterial en DMT2.

Ref.	n	Condición metabólica evaluada	Instrumento de medida	Índices de medida	Conclusión
<i>Çakar y col.</i> (68)	60	GBA, IG, DMT2	Arteriograph	VOPcf	La VOP fue mayor en sujetos con GBA, IG y DMT2 en comparación con los controles.
<i>Gómez y col.</i> (80)	2.233	DMT2, Prediabetes GN	Vasera	VOPbt CAVI	Los valores medios del CAVI y de la VOPbt fueron mayores en el grupo de sujetos con DMT2 que en los que tenían una GN o prediabetes.
<i>Chirinos y col.</i> (81)	1.927	DMT2, GBA	Millar SPT 301	VOPcf	La VOPcf fue mayor en sujetos con DMT2 que en sujetos con la GBA.
<i>Choi y col.</i> (69)	663	GBA, IG, DMT2	Colin VP-1000	VOPbt	La VOPbt fue mayor en los sujetos con DMT2 en comparación con los sujetos con GBA.
<i>De Olivera y col.</i> (70)	1.415	DMT2, GN	Complior	VOPcf	La VOPcf fue mayor en los sujetos con DMT2 en comparación con los sujetos no diabéticos.
<i>Elias y col.</i> (66)	508	DMT2, GN	Sphygmo-Cor	VOPcf	La VOPcf fue mayor en los sujetos con DMT2 que en los sujetos no diabéticos.
<i>Ho y col.</i> (71)	2.188	DMT2, GBA, GN	Colin VP-1000	VOPbt	La VOPbt fue mayor en los sujetos con GBA y DMT2 en comparación con los controles.
<i>Li y col.</i> (72)	4.938	GBA, DMT2, IG	BP-203RPE II	VOPbt	La VOPbt fue mayor en los sujetos con IG y DMT2 que en los sujetos con GBA.

Continúa en la siguiente página

Introducción

<i>Loehr y col. (73)</i>	4.279	DMT2, Prediabetes, GN	Colin VP-1000	VOPcf, VOPbt, VOPft.	La VOPcf, VOPbt fueron mayores en los sujetos con DMT2 y prediabetes que en los sujetos con glucemia normal. La VOPft fue mayor en los sujetos con DMT2 que en los sujetos con glucemia normal.
<i>Lukich y col. (74)</i>	284	DMT2, GBA	Sphygmo-Cor	VOPcr	La VOPcr fue más alta en los sujetos con GBA o DMT2 que en los controles.
<i>Rahman y col. (75)</i>	90	DMT2, GBA, GN	Sphygmo-Cor	VOPcf	La VOPcf fue mayor en sujetos con DMT2, en comparación con los controles.
<i>Webb y col. (76)</i>	570	DMT2, GBA, GN	Pulse Trace PT4000	VOPcf	La VOPcf fue mayor en los sujetos con GBA y DMT2 en comparación con los controles.
<i>Xu y col. (77)</i>	11837	DMT2	Colin VP-1000	VOPbt	Existe una asociación causal entre el incremento de la VOPbt y la DMT2.
<i>Yeboah y col. (67)</i>	166	DMT2, GN	Arteriograph	CAVI, VOPct, VOPao	La VOPao y el CAVI fue mayor en los sujetos con DMT2 que en los controles.
<i>Yue y col. (79)</i>	355	DMT2	Colin VP-2000	VOPbp	Un adecuado control glucémico en DMT2 se asoció con una menor VOPbp.
<i>Zhang y col. (78)</i>	158	DMT2, GN	Sphygmo-Cor	VOPcf, VOPcr, VOPcp	La VOPcf, la VOPcr y la VOPcp, fueron más altos en los sujetos con DMT2, en comparación con los controles.

CAVI: cardio-ankle vascular index; DMT2: Diabetes mellitus tipo 2; GBA: glucemia basal alterada; GN: glucemia normal; IG: intolerancia a la glucosa; VOPao: velocidad de onda de pulso aórtica; VOPbp: velocidad de la onda de pulso brazo pierna; ; VOPbt: velocidad de la onda de pulso brazo tobillo; VOPcf: velocidad de onda del pulso carótida femoral; VOPcp: velocidad de onda de pulso carótida pierna; VOPcr: velocidad de onda de pulso carótida radial; VOPct: velocidad de onda del pulso corazón tobillo; VOPft: velocidad de onda de pulso femoral tobillo.

3. Relación de los estilos de vida modificables con la Diabetes mellitus tipo 2

Según la ADA (82), el manejo de los estilos de vida es clave para el tratamiento de la DMT2 e incluye: llevar a cabo una alimentación saludable, aumento de la actividad física y asesoramiento para dejar de fumar, entre otros. Varios estudios relacionan estos cambios con mejoras en el control glucémico (83), con la calidad de vida (84), con la reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (85) y con menor gasto sanitario (86, 87).

3.1. Alimentación

Realizar una nutrición adecuada se considera una de las piedras angulares en el seguimiento de la DMT2, sin embargo, actualmente no existe un consenso sobre cuál es el patrón dietético más adecuado en este tipo de pacientes (88). Por este motivo, la ADA estableció los siguientes objetivos nutricionales para los sujetos con DMT2 (89):

- Promover y apoyar un patrón de alimentación saludable y enfatizar la variedad de los alimentos, en las proporciones adecuadas.
- Abordar las necesidades nutricionales de forma individualizada, en función de las preferencias personales y culturales, así como de la capacidad de hacer cambios de comportamiento.
- Mantener el placer de comer al proporcionar mensajes sin juicios sobre las elecciones en los alimentos.
- Proporcionar al paciente con DMT2 las herramientas prácticas necesarias para desarrollar patrones de alimentación saludables en lugar de centrarse en los macronutrientes, micronutrientes o alimentos individualizados.

3.1.1. Patrones de alimentación

Los patrones de alimentación, también denominados patrones dietéticos, son un término utilizado para describir la cantidad, proporción, variedad, combinación y frecuencia de consumo de los diferentes alimentos, bebidas y nutrientes (90). Según las últimas evidencias, no existe un patrón nutricional ideal, que beneficie a todos los pacientes con DMT2. Sin embargo, los más recomendados por las diferentes sociedades científicas son la Dieta Mediterránea (91), las dietas veganas (92), la dieta DASH (*Dietary Approaches to stop hypertension*) (93) y el método del plato (94, 95).

La **Dieta Mediterránea** es la seguida tradicionalmente por las poblaciones bañadas por el Mar Mediterráneo (91). Se caracteriza por un alto consumo de vegetales, ácidos grasos monosaturados (principalmente procedentes del aceite de oliva), frutas, cereales integrales, legumbres y pescado; un moderado consumo de productos lácteos, pescado y vino tinto; y un bajo consumo de carnes rojas o procesadas (96, 97). Se ha relacionado, en pacientes con DMT2, con la pérdida de peso, así como con la mejora del control glucémico (98) y de los factores de riesgo cardiovascular (99, 100).

Las **dietas veganas** (dietas desprovistas de todos los alimentos procedentes y derivados de los animales) y las vegetarianas (dietas desprovistas de todos los alimentos procedentes de los animales, pero que incluyen huevos y/o productos lácteos) (92) se asociaron con mejoras del peso, de la HbA1c, del colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad (LDL colesterol), así como con una reducción en la necesidad de tomar antidiabéticos (101).

La **dieta DASH** promueve la reducción de la PA al fomentar el consumo de alimentos con bajo contenido en grasas saturadas, grasa total, colesterol, sodio, y altos en potasio, calcio, magnesio, fibra y proteínas. Hace hincapié en el uso de verduras, frutas,

productos lácteos bajos en grasa, granos enteros, legumbres, aves de corral, pescado y nueces, así como la limitación en las carnes rojas, aceites tropicales, dulces, sal y bebidas que contienen azúcar (93). En pacientes con Diabetes mellitus, a pesar de ser una dieta con alto contenido en hidratos de carbono (>55%), se ha relacionado con mejoras en los lípidos sanguíneos, en la PA, en la HbA1c y en la glucosa en ayunas (94, 95).

El **método del plato** (Figura 2) es un método simple ya que no requiere medir o pesar los alimentos. Se utiliza un plato de aproximadamente 23 cm para crear el menú principal. El plato se divide en 4 partes: la mitad del plato para ensalada o verduras, un cuarto para las proteínas y el cuarto final para los hidratos de carbono (102). Actualmente, la evidencia de este patrón es limitada en pacientes con DMT2, pero *Bowen y col.* (103) lo relacionan con mejoras en la HbA1c y en el peso.



Figura 2. Método del plato

Fuente: Adaptación página web Asociación Americana de Diabetes

La tendencia actual de la educación sanitaria es que, en líneas generales, la población adopte patrones de alimentación saludables, a pesar de las influencias que promueven elecciones, comportamientos y estilos de vida poco saludables (104). Con el fin de simplificar y homogeneizar la monitorización de la dieta en las poblaciones de todo el mundo se crearon los **Índices de Calidad de la Dieta**, los cuales tiene por objetivo evaluar la dieta de una forma general y categorizar a los individuos según el grado de cumplimiento de comportamientos saludables (105). Actualmente, la evidencia respecto a estos índices en pacientes con DMT2 es limitada, pero se ha asociado de forma positiva con un mejor control glucémico (106), con una mejor salud vascular (107) y con un menor porcentaje de obesidad (108).

3.1.3. Macronutrientes

Actualmente, la evidencia sugiere que la distribución de los diferentes macronutrientes es la responsable de las mejoras tanto en el patrón glucémico, como en los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con Diabetes mellitus (89). Sin embargo, aún no se ha llegado a un consenso acerca del porcentaje idóneo de hidratos de carbono, proteínas y grasas para la población con DMT2 (109). Por lo tanto, la distribución de los macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada de los patrones de alimentación actuales, las preferencias y los objetivos metabólicos de cada sujeto (110).

Tradicionalmente, se ha recomendado un consumo de **hidratos de carbono** que representara un 50-55% de la ingesta energética total (111). Sin embargo, en los últimos años, algunos expertos recomiendan las dietas con restricción de hidratos de carbono (<26% del consumo total de energía) (112). Si bien se han descrito los beneficios de estas dietas a corto plazo, en la HbA1c, factores de riesgo cardiovascular y en el consumo de

antidiabéticos (112, 113), estos efectos no se mantienen a largo plazo, ya que, las personas generalmente vuelven a su distribución habitual de macronutrientes (114). No obstante, el papel de las dietas bajas en hidratos de carbono en los pacientes con DMT2 sigue sin estar claro, debido, en gran medida, a las diferencias en las definiciones de dieta baja en hidratos de carbono de los diferentes estudios (113, 115). Por otra parte, la ADA (82) recomienda minimizar la ingesta de hidratos de carbono simples, y en su lugar centrarse en hidratos de carbono complejos, provenientes de las verduras, legumbres, frutas lácteas y cereales. Además, desaconseja el uso de bebidas a las cuales se les haya añadido azúcar, así como los alimentos procesados “bajos en grasa” o “sin grasa” ya que suelen contener grandes cantidades de hidratos de carbonos simples y azúcares añadidos (116, 117).

De igual manera, en las personas con DMT2, sin enfermedad renal diabética, la evidencia no es concluyente para recomendar una cantidad ideal de ingesta de **proteínas**. Se ha examinado el efecto de una mayor ingesta de proteínas (20-30% de la energía total) respecto a la ingesta proteica habitual (15-19%), demostrándose ligeras mejoras en el peso, la HbA1c y PA. Sin embargo, estos resultados son inconcluyentes siendo necesaria la confirmación en estudios futuros, según el metaanálisis llevado a cabo por *Dong y col.* (118).

En cuanto a la cantidad ideal de **grasas** en los pacientes con DMT2, la evidencia también es controvertida. La Academia Nacional de Medicina ha definido una distribución aceptable de grasa total la que represente entre el 20-35% de la ingesta calórica total, en población general (119) y en sujetos con DMT2 (120). Se recomienda que este tipo de pacientes sigan las mismas pautas que la población general en cuanto al consumo de grasas saturadas, colesterol y grasas *trans* (117). Según el estudio realizado por *Brehm y col.* (121) los pacientes con DMT2 que seguían un patrón alimentario enfocado en la Dieta Mediterránea, con un alto contenido en grasas polinsaturadas y

Introducción

monoinsaturadas, presentaban una mejora del control glucémico y de los lípidos en sangre. Sin embargo, se ha observado que los suplementos con ácidos grasos omega-3, no están recomendados en estos pacientes (109).

3.2. Actividad física

La actividad física es un término general que incluye todo movimiento que aumenta el uso de energía. Sin embargo, el ejercicio es una forma más específica ya que se encuentra estructurado y diseñado para mejorar la aptitud física (122).

El ejercicio regular es fundamental en el control de la DMT2, ya que se ha relacionado con un menor riesgo de eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio y/o accidente cerebrovascular), complicaciones microvasculares, mortalidad por todas las causas (123) y con la mejora del control glucémico, del perfil lipídico y pérdida de peso (124).

Según la ADA (122), las recomendaciones sobre la frecuencia, duración, tipo e intensidad del ejercicio deben adaptarse a las necesidades específicas de cada individuo, que variarán en función de la edad, el nivel de actividad física actual y las complicaciones presentes (125), con el fin de evitar las complicaciones agudas (eventos cardiovasculares, hipoglucemias e hiperglucemias) (122).

Dentro de las actividades recomendadas para los pacientes con DMT2, se encuentran las aeróbicas, de resistencia, flexibilidad y de equilibrio (122).

3.2.1. Actividad física aeróbica

La actividad física aeróbica implica el movimiento repetido y continuo de grandes grupos musculares (caminar, bicicleta y natación, entre otras) (126). La ADA (82) recomienda realizar episodios de al menos 10 minutos de este tipo de actividad,

estableciendo como objetivo el alcanzar los 30 minutos diarios. Sus últimas recomendaciones aconsejan hacer ejercicio a diario, o al menos no dejar que transcurran más de 2 días entre las sesiones de ejercicio. Además, indica que a medida que transcurra el tiempo, la actividad física aeróbica debe progresar en intensidad, frecuencia y duración hasta realizar semanalmente 150 minutos de actividad física moderada. Sin embargo, los adultos capaces de correr a 9,7 km/h durante al menos 25 minutos pueden llevar a cabo una actividad de intensidad vigorosa de menor duración (75 minutos a la semana) (82).

La actividad física aeróbica provoca, en los pacientes con DMT2, beneficios inmediatos (aumento de la absorción de glucosa a nivel de los músculos activos y disminución de la formación de glucosa hepática) y a largo plazo (disminución de la HbA1c, glucemia postprandial, índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), PA, triglicéridos, colesterol total, LDL colesterol, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura) (127, 128). Traduciéndose en mejoras en los factores de riesgo cardiovascular y mortalidad por todas las causas (129).

Dentro de este tipo de actividad, caminar, es el ejercicio más popular y preferido entre los pacientes con DMT2 (130, 131). Esto se debe a que se puede adaptar a la capacidades individuales (132), tiene poco riesgo de lesiones y no requiere habilidades específicas ni infraestructuras especiales (133). Actualmente, se plantea como objetivo el alcanzar los 10.000 pasos (134-136), ya que es simple, fácil de recordar y proporciona a las personas una meta concreta para la actividad.

3.2.2. Actividad física de resistencia

La actividad física de resistencia es un entrenamiento que utiliza la fuerza de los músculos con el objetivo de mover pesos o trabajar contra resistencia. Dentro de este tipo de actividad encontramos los ejercicios con pesas o con bandas elásticas de resistencia,

entre otros (137). Las últimas recomendaciones de la ADA (82) aconsejan realizar esta actividad al menos 2-3 veces por semana, en días no consecutivos.

Con el objetivo de evitar complicaciones, se debe considerar que la intensidad debe ir aumentando, de forma paulatina, a expensas de la resistencia y el número de repeticiones de los ejercicios (126).

En población general, la actividad física de resistencia se asocia con mejoras en la masa muscular, la composición corporal, la fuerza, la densidad ósea de los huesos, la salud mental y con la disminución del dolor (138). Además, en pacientes con DMT2, se relaciona con beneficios sobre el control glucémico, la sensibilidad a la insulina, la PA, el perfil lipídico y la calidad de vida (128, 137).

3.2.3. Otros tipos de actividad física

La **flexibilidad** se define como la capacidad de mover una articulación a través de un rango completo de movimientos y es considerado como una parte importante de la condición física (138). Este tipo de actividad está indicado en los pacientes con DMT2, ya que, en esta población, la movilidad articular está limitada. Esto es debido, en gran parte, a la acumulación de los productos de la glicación avanzada, que se acumulan en la matriz celular de la cápsula articular, los ligamentos y los músculos, durante el envejecimiento fisiológico, pero de una manera acelerada con la hiperglucemia (139). La realización de al menos 2 veces por semana de los ejercicios de flexibilidad permite aumentar el rango de movimiento alrededor de las articulaciones, y evitar así, la retracción articular. A pesar de estos beneficios, la ADA recomienda no sustituir con estos ejercicios la actividad física aeróbica, ni la de resistencia ya que no se ha asociado con mejoras en el control glucémico, la composición corporal ni con la acción de la insulina (127).

La capacidad de controlar de manera óptima el **equilibrio personal** es esencial para la movilidad, la prevención de la discapacidad y la preservación de la independencia, por lo que se recomienda realizar actividades enfocadas al entrenamiento del equilibrio y la reducción de las caídas (140). En concreto, se aconseja a la mayoría de los adultos mayores, y especialmente aquellos diabéticos con neuropatías que realicen ejercicios que mantengan o mejoren el equilibrio de dos a tres veces por semana (141). La evidencia en pacientes con DMT2, muestra que programas en los que se incluyen actividades de equilibrio se asociaron con mejora de la propiocepción, la fuerza de las extremidades inferiores y el tiempo de reacción, reduciéndose así el riesgo de caídas (140).

3.3. Tabaco

La evidencia sugiere que fumar está directamente relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina. Se piensa que esto es debido al aumento de los niveles circulantes de hormonas antagonistas de la insulina (catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento) y disminución de la lipólisis (142).

Los fumadores activos y pasivos con Diabetes mellitus, tienen un mayor riesgo de evento cardiovascular, complicaciones microvasculares y muerte prematura (143). Según el metaanálisis realizado en población diabética por *Pan y col.* (144), se estima que un 14,6% del total de las muertes en hombres y un 3,3% en las mujeres son atribuibles al consumo de tabaco. Por lo tanto, dejar de fumar es un objetivo fundamental en el tratamiento de la diabetes (145). Sin embargo, la tasa de éxito de las intervenciones para dejar de fumar en esta población es baja, alrededor del 20%, motivo por el cual muchos de los pacientes continúan fumando después del diagnóstico (146).

La evidencia sobre el efecto que tiene el cese tabáquico sobre los pacientes con DMT2 no es concluyente. Investigaciones recientes han demostrado que aunque algunos

Introducción

pacientes aumenten de peso al abandonar el hábito de fumar (147), éste no disminuye el beneficio sustancial sobre los factores de riesgo cardiovascular, que se obtiene tras dejar de fumar (148). En concreto, la cesación del hábito tabáquico en pacientes con DMT2, se ha relacionado con mejoras en parámetros metabólicos, perfil lipídico, PA y albuminuria (149). Sin embargo, en otros estudios se relaciona con un aumento de la HbA1c (150) y de la presión arterial diastólica (PAD) (151), cuando dejan de fumar, ligado al incremento del peso.

3.4. Alcohol

Las recomendaciones para el consumo de alcohol en pacientes con DMT2 son las mismas que para la población general, dos o menos unidades de bebida estándar (UBE) (10 gramos de alcohol puro) (152) en hombres y no más de una UBE en mujeres (120).

El consumo moderado de alcohol puede estar relacionado con mejoras en la glucemia, los factores de riesgo cardiovascular y con la disminución de la mortalidad en pacientes con diabetes (153-155). Sin embargo, el alcohol también conlleva ciertos riesgos asociados como son las hipoglucemias tardías (especialmente en aquellos sujetos con insulina o fármacos estimuladores de la secreción de insulina), el aumento de peso e hiperglucemia (consumo prolongado en el tiempo o mayor a 3 UBEs/diarias) (156-158). Como ocurre en la población general, la abstinencia alcohólica se debe recomendar a las personas con historia de abuso o dependencia de alcohol, mujeres embarazadas, sujetos con enfermedad hepática, neuropatía o hipertrigliceridemia severa (89).

4. Intervenciones efectivas sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2

4.1. Alimentación

Debido a que la alimentación es uno de los pilares fundamentales en el control de la DMT2, existe un gran número de estudios que han evaluado el efecto que tienen las intervenciones, basadas en múltiples patrones de alimentación, sobre los factores de riesgo cardiovascular, como queda reflejado en la Tabla 3.

En los pacientes con DMT2, el patrón más estudiado es la Dieta Mediterránea. *Esposito y col.* (159) realizaron un estudio en el cual el grupo intervención (GI) siguió la Dieta Mediterránea en comparación con una dieta baja en grasas, realizada por el grupo control (GC). Al año de seguimiento, el GI mejoró el peso y la HbA1c, respecto al GC, manteniéndose estas diferencias a los 2 y 6 años ($p < 0,01$). Por otra parte, *Lasa y col.* (160) suplementaron la Dieta Mediterránea en un grupo con aceite de oliva, en otro con nueces y los compararon con una dieta baja en grasas. Sus resultados mostraron un descenso del peso en los grupos con Dieta Mediterránea (aceite: $-0,81 \pm 2,2$ kg vs nueces: $-0,71 \pm 2,41$ kg), mientras que en el GC mejoró la glucemia en ayunas ($-2,7 \pm 40,1$ mg/dl). No se observaron diferencias en las variables clínicas entre los grupos. También, *Elhayany y col.* (99) estudiaron la Dieta Mediterránea en sus intervenciones: compararon la Dieta Mediterránea baja en hidratos de carbono (G1) y la Dieta Mediterránea convencional (G2), respecto a la recomendada por la ADA (GC). Ambos grupos de intervención mejoraron la HbA1c y los triglicéridos respecto al GC. Además, el G1, mejoró, respecto al GC el LDL y la lipoproteína de alta densidad (HDL colesterol), y respecto al G2 el HDL colesterol. Por último, *Itsiopoulos y col.* (161) evaluaron el efecto de la Dieta Mediterránea cretense (GI) caracterizada por un alto consumo de alimentos vegetales

Introducción

(verduras de hoja verde, tomates, cebollas, cereales integrales, legumbres y frutos secos) y aceite de oliva como principal fuente de grasa, respecto a la dieta habitual (GC). Este trabajo obtuvo como resultado una mejora por parte del GI en la HbA1c, respecto al GC ($p < 0,05$).

Por otra parte, *Jung y col.*(162) compararon el efecto que tenía llevar a cabo una dieta coreana basada en arroz, sopa, condimentos fermentados en soja, vegetales crudos o cocidos, y carnes o pescados al horno en el GI, respecto a la dieta habitual seguida por su GC. En este estudio obtuvieron como resultados diferencias entre los grupos en el IMC, grasa corporal y HbA1c ($p < 0,01$), a favor del GI. Sin embargo, *Lee y col.* (163) evaluaron el efecto de una dieta coreana vegana, la cual excluía los alimentos de origen animal respecto a la dieta recomendada por la Asociación Coreana de Diabetes, logrando como resultados una mejora de ambas en la HbA1c (GI: $-0,5 \pm 0,8\%$ vs GC: $-0,2 \pm 0,7\%$). Además, la dieta vegana disminuyó el IMC ($-0,5 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$) y la circunferencia de la cintura ($-3,1 \pm 4,9 \text{ cm}$). Por último, el GI mejoró la HbA1c y la cintura ($p < 0,05$), respecto al GC.

De la misma forma, otros estudios han testado los efectos de dietas en las cuales no se incluían alimentos de origen animal: en el estudio realizado por *Kahleova y col.* (164) el GI llevó a cabo una dieta vegetariana mientras que el GC siguió la dieta recomendada por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (AESD); ambos grupos mejoraron el IMC (GI: $-2,15 \pm 1,42 \text{ kg/m}^2$ vs GC: $-1,21 \pm 1,46 \text{ kg/m}^2$), la glucemia en ayunas (GI: $-1,45 \pm 2,2 \text{ mmol/L}$ vs GC: $-1,45 \pm 2,83 \text{ mmol/L}$) y la HbA1c (GI: $-0,68 \pm 0,86\%$ vs GC: $-0,59 \pm 0,89\%$) en la visita de seguimiento de los 3 meses. A los 6 meses, estas diferencias se mantuvieron en el GI, alcanzándose en el GC la significación estadística sólo en el IMC (GI: $-2,18 \pm 2,06 \text{ kg/m}^2$ vs GC: $-0,98 \pm 1,57 \text{ kg/m}^2$). Por último, al comparar ambos grupos se obtuvieron diferencias en el IMC ($p = 0,001$) a favor del GI.

Asimismo, *Barnard y col.* (165) randomizaron la muestra en dieta vegetariana y dieta recomendada por la ADA, obteniendo como resultados una mejora en ambas en el IMC (GI: $-1,6 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$ vs GC: $-1,1 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$), circunferencia de la cintura (GI: $-4,2 \pm 1,0 \text{ cm}$ vs GC: $-1,8 \pm 0,8 \text{ cm}$), circunferencia de la cadera (GI: $-3,4 \pm 0,7 \text{ cm}$ vs GC: $-2,3 \pm 0,7 \text{ cm}$), colesterol total (GI: $-21,6 \pm 4,2 \text{ mg/dl}$ vs GC: $-14,8 \pm 5,1 \text{ mg/dl}$) y el LDL colesterol (GI: $-13,5 \pm 4,3 \text{ mg/dl}$ vs GC: $-9,4 \pm 4,5 \text{ mg/dl}$). Además, el GI mejoró la glucemia en ayunas ($-19,5 \pm 7,1 \text{ mg/dl}$), los triglicéridos ($-33,9 \pm 12,7 \text{ mg/dl}$) y la PAD ($-3,9 \pm 1,3 \text{ mmHg}$).

Por el contrario, *Masharani y col.* (166) comprobaron el efecto de seguir una dieta Paleolítica (GI), compuesta por carnes magras, pescado, huevos, miel, frutas, verduras y frutos secos respecto a la recomendada por la ADA (GC), obteniendo, en ambos grupos, mejoras del peso (GI: $-2,4 \pm 0,7 \text{ kg}$ vs GC: $-2,1 \pm 1,9 \text{ kg}$) y la HbA1c (GI: $-0,30 \pm 0,49\%$ vs GC: $-0,18 \pm 0,24\%$). Además, el GI mejoró la glucemia en ayunas ($-1,3 \pm 1,4 \text{ mmol/L}$), el colesterol total ($-26 \pm 27 \text{ mg/dl}$) y el LDL colesterol ($15 \pm 22 \text{ mg/dl}$).

Otro de los patrones evaluados en los pacientes con DMT2 es la dieta DASH. *Azadbakht y col.* (94) compararon en su estudio a ésta respecto a una dieta diabética compuesta por un 50-60% de hidratos de carbono, 15-20% proteínas y menos del 30% de grasas, durante 8 semanas. El GI mejoró respecto al GC el peso, la circunferencia de la cintura, la PA, la glucosa en ayunas, la HbA1c, el colesterol total y, HDL y LDL colesterol ($p < 0,05$).

Por otro lado, *Bowen y col.* (103) llevaron a cabo un estudio, en el cual se compararon tres estrategias: la utilización del método del plato (G1), el contaje de hidratos de carbono (G2) y la dieta habitual (GC), obteniendo como resultado una mejora en todas ellas de la HbA1c (G1: $-1,4\%$ ($-1,52 - -0,56$) vs G2: $-0,99\%$ ($-1,42 - -0,56$) vs GC: $-0,98\%$ ($-1,39 - -0,57$)). El peso mejoró en la dieta que utilizó el método del plato a

Introducción

los 6 meses (-8,0 pounds (-13,90 – -2,10). Además, en dicha variable la dieta que utilizó conteaje de los hidratos de carbono obtuvo una mejora significativa respecto a la dieta habitual (p<0,05).

Tabla 3. Intervenciones efectivas en pacientes con DMT2 basadas en dieta.

Referencia	n	Duración	Tipo de dieta del GI	Tipo dieta del GC	Resultados significativos
<i>Azadbakht y col. (94)</i>	31	8 sem	DASH	Dieta diabética	GI vs GC Peso, cintura, PAS, PAD, glucemia en ayunas, HbA1c, HDL colesterol y LDL colesterol
<i>Barnard y col. (165)</i>	99	74 sem	Vegetariana baja en grasa	Dieta recomendada por la ADA	GI ↓ IMC, cintura, cadera, glucemia en ayunas, colesterol, LDL, triglicéridos y PAD.
					GC ↓ IMC, cintura, cadera, colesterol y LDL.
					GI vs GC No significativo
<i>Bowen y col. (103)</i>	150	6 meses	G1: método del plato G2: conteaje de HdC	Dieta habitual	G1 ↓ <u>A los 3 meses:</u> HbA1c. <u>A los 6 meses:</u> HbA1c y peso
					G2 ↓ <u>A los 3 y 6 meses:</u> HbA1c
					GC ↓ <u>A los 3 meses:</u> HbA1c
					G1 vs GC No significativo
					G2 vs GC <u>A los 6 meses:</u> peso
<i>Elhayany y col. (99)</i>	259	1 año	G1: Mediterránea baja en HdC G2: Mediterránea	Recomendada por la ADA	G1 vs GC HbA1c, LDL, HDL colesterol y triglicéridos
					G2 vs GC HbA1c y triglicéridos
					G1 vs G2 HDL colesterol
<i>Esposito y col. (159)</i>	215	1 año	Mediterránea	Dieta baja en grasa	GI vs GC <u>Al año:</u> peso y HbA1c <u>A los 6 años:</u> peso y HbA1c
<i>Itsiopoulos y col. (161)</i>	27	12 sem	Mediterránea cretense	Habitual	GI vs GC HbA1c
<i>Jung y col. (162)</i>	48	12 sem	Koreana	Dieta habitual	GI ↓ IMC, masa grasa, cintura, colesterol total, LDL y HbA1c.
					GC No significativo
					GI vs GC IMC, masa grasa y HbA1c
<i>Kahleova y col. (164)</i>	74	24 sem	Vegetariana	Dieta recomendada por la EASD	GI ↓ <u>A los 3 y 6 meses:</u> IMC, LDL, glucemia en ayunas y HbA1c.
					GC ↓ <u>A los 3 meses:</u> IMC, glucemia en ayuna y HbA1c. <u>A los 6 meses:</u> IMC
					GI vs GC IMC

Continúa en la siguiente página

<i>Lasa y col.</i> (160)	191	1 año	G1: Mediterránea+ aceite de oliva G2: Mediterránea + nueces	Baja en grasa	G1 ↓	IMC
					G2 ↓	IMC
					GC ↓	Glucemia en ayuna
					G1 vs GC	No significativo
					G2 vs GC	No significativo
<i>Lee y col.</i> (163)	106	12 sem	Vegana	Koreana recomendada por la KDA	GI ↓	HbA1c, IMC y cintura.
					GC ↓	HbA1c
					GI vs GC	HbA1c y cintura
<i>Masharani y col.</i> (166)	24	3 sem	Paleolítica	Recomendada por la ADA	GI ↓	HbA1c, glucemia en ayunas, colesterol y LDL.
					GC ↓	HbA1c
					GI vs GC	No significativo

ADA: Asociación Americana de Diabetes; EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HdC: hidratos de carbono; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; KDA: Asociación Koreana de Diabetes; LDL: lipoproteína de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

4.2. Actividad física

Como se ha descrito en apartados anteriores, la actividad física es una de las piedras angulares en el tratamiento de la DMT2. Este es el motivo por el cual muchos estudios han evaluado qué efecto tiene sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular (Tabla 4).

Varios estudios se han centrado en valorar si existen diferencias al realizar la actividad aeróbica, de forma continua o de forma intermitente. Así, *Mitranun y col.* (167) dividieron a sus sujetos de estudio en GC (sedentarios sin intervención), G1 (actividad física aeróbica continua, 3 veces por semana a un consumo de oxígeno peak (VO_{2peak}) del 60%, durante 30-40 minutos) y G2 (actividad física aeróbica intermitente, intercalando alta con moderada intensidad, en concreto 50-85% VO_{2peak}). En ambos grupos de intervención se obtuvieron mejoras de la glucemia en ayunas, HOMA-IR y LDL colesterol. El G2, además, mejoró la HbA1c, el colesterol total y el HDL, respecto a la

Introducción

visita basal. En cuanto a las diferencias entre los grupos el G1 y el G2 mejoraron respecto al GC en el HOMA-IR y el HDL colesterol. El G2 además mejoró respecto al GC la HbA1c ($p < 0,05$, para todos). De igual manera, *Støa y col.* (168) compararon caminar o correr de forma continua (GC: 60 min a una intensidad del 70-75% del consumo de oxígeno máximo (VO_{2max})), o en intervalos de alta intensidad (GI: 4 series de 4 min ejercicio a una intensidad de 85-98% VO_{2max} , seguidos de 3 min de descanso). Ambos grupos mejoraron respecto a la visita basal la masa grasa (GI: $-2,7 \pm 2,3\%$ vs GC: $-1,8 \pm 0,9\%$) y la circunferencia de la cintura (GI: -2 ± 3 cm vs GC: $2 \pm 1,6$ cm) y de la cadera (GI: -1 ± 2 cm; GC: $-1 \pm 1,8$ cm). Además, el grupo de alta intensidad mejoró el IMC ($-0,6 \pm 0,6$ kg/m²), la HbA1c ($-0,59 \pm 0,55\%$) y la PAD (-6 ± 8 mmHg). Existieron diferencias entre los grupos en el IMC y en la HbA1c ($p < 0,05$, en ambas) a favor del GI. Por último, *Karstoft y col.* (169) llevaron a cabo una intervención de 4 meses de duración, donde compararon el efecto de la actividad física aeróbica continua (5 días a la semana, a una intensidad del 55% VO_{2peak}), la actividad física aeróbica intermitente (5 días a la semana, a una intensidad de 40-70% VO_{2peak}) y un grupo sin intervención. Obtuvieron como resultados una mejora del G2 respecto a la visita basal en el IMC, masa grasa y LDL colesterol. Además, respecto a los otros grupos se registraron mejoras en la masa grasa. También el G2 mejoró, respecto al GC, el colesterol total y en el LDL colesterol ($p < 0,05$, en todas las variables).

Por otra parte, otros estudios han comparado la eficacia del ejercicio aeróbico supervisado, respecto a la utilización, no supervisada, de podómetros. Los participantes que pertenecían al GI del estudio de *Bellia y col.* (170) realizaron durante 2-3 días por semana de 2 a 4 series de caminar a paso rápido, a una intensidad del 75-80% de la frecuencia cardíaca máxima (FCmax), con una duración total (junto con el calentamiento y la vuelta a la calma) de 31-45 min. Sin embargo, los sujetos del GC, recibieron un

podómetro y se les puso como objetivo alcanzar los 10.000 pasos diarios. Ambos grupos mejoraron la HbA1c [GI: -0,3% (-0,4 – -0,7) vs GC: -0,4% (-0,07– -0,8)] y el peso [GI: -1,9 kg (-0,3 – -3,5) vs GC: -1,7 kg (-0,2 – -3,3)], respecto a la visita basal, sin existir diferencias entre ambos. Por otra parte, en el estudio realizado por *Lee y col.* (171) se dividió a la muestra en tres grupos: G1, realizó ejercicio aeróbico supervisado (caminar, correr o bicicleta) a una intensidad de 60-80% de la FCmax, durante 5 días por semana; G2, se les dejó un podómetro y se les propuso como objetivo alcanzar diariamente los 10.000 pasos; por último, al GC no se les proporcionó ninguna intervención. Tan solo se obtuvieron mejoras en el G2, el cual disminuyó, a los 3 y 12 meses de seguimiento, la glucemia en ayunas, la glucemia postprandial y la HbA1c. El GC empeoró, respecto al resto de los grupos la glucemia postprandial y la HbA1c ($p < 0,05$, en ambas). De igual forma, *Shenoy y col.* (172) también incluyeron podómetros en la intervención, pero en este caso dentro del GI, el cual además debía caminar 5 días por semana, de forma supervisada, a una intensidad del 50-70% de la FCmax. El GC de ese estudio no recibió ningún tipo de intervención. Ambos grupos disminuyeron la glucemia en ayunas, el IMC y la PAD. Sin embargo, el GI mejoró respecto al GC la HbA1c, la glucemia en ayunas, la PAS y la PAD ($p < 0,05$, en todas ellas).

Para finalizar, debido a que el caminar es la actividad más popular y preferida por los sujetos con DMT2, son varios los estudios (173-176) que han evaluado el efecto que tiene este tipo de actividad a una intensidad moderada y bajo supervisión, sobre los factores de riesgo cardiovascular. En todos ellos la duración de las sesiones fue similar, entre 45-60 minutos, la frecuencia varió entre 3-5 días por semana y se compararon con un grupo en el que no se realizó ninguna intervención, a excepción del estudio de *Dos Anjos y col.* (174) quienes no incluyeron GC. Se obtuvieron mejoras de los GI en el IMC (174, 175), peso (173), HOMA-IR (173), circunferencia de la cintura (175) y de la cadera

Introducción

(174), PA (173), HbA1c (173, 176) y glucemia en ayunas (173, 176). Los estudios de *Kwon y col.* y de *Negri y col.* reflejaron diferencias entre el GI y el GC en el IMC (175) y en la HbA1c (176), respectivamente. Por otra parte, el estudio llevado a cabo por *Tan y col.* (177) evaluó el efecto de caminar o correr a una intensidad individualizada según su máxima utilización de la grasa (FATmax), durante 40-60 minutos, respecto a un grupo en el cual no se realizó ninguna intervención. Obtuvieron como resultados diferencias entre los grupos en el IMC, masa grasa, perímetro de la cintura y de la cadera, colesterol total, HDL y LDL colesterol y triglicéridos ($p < 0,05$ en todos los casos), a favor del GI.

Tabla 4. Intervenciones efectivas en pacientes con DMT2 basadas en actividad física.

Ref.	n	D	Tipo ejercicio	F D/S	Intensidad	Resultados
<i>Bellia y col.</i> (170)	22	12 sem	Aeróbico supervisado	3 días 31-45 min	75-80% FCmax	GI ↓ HbA1c y peso
			Podómetro: 10000 pasos/día	-	-	GC ↓ HbA1c y peso
						GI vs GC No significativo
<i>Choi y col.</i> (173)	75	12 sem	Caminar	5 días 1 h	3.6-6.0 METs	GI ↓ Peso, PAS, PAD, HbA1c, glucemia en ayunas y HOMA-IR.
			Sin intervención	-	-	GC ↓ Peso y HOMA-IR
<i>Dos Anjos y col.</i> (174)	43	10 sem	Caminar	3 días 50 min	65-80% FCMax	GI ↓ IMC y cadera
<i>Karstoft y col.</i> (178)	32	4 meses	Aeróbico continuo moderado	5 días 1 h	55% VO _{2peak}	G1 ↓ No significativo
			Aeróbico intermitente	5 días 1h	40-70% VO _{2peak}	G2 ↓ IMC, masa grasa y LDL colesterol.
			Sin intervención	-	-	GC ↑ Colesterol total
						G2vs GC ↓ Masa grasa, colesterol total y LDL colesterol
					G2vs G1 ↓ Masa grasa.	
<i>Kwon y col.</i> (175)	27	12 sem	Caminar	5 días 1 h	Moderada	GI ↓ IMC y cintura.
			Sin intervención	-	-	GC No significativo
						GI vs GC ↓ IMC

Continúa en la siguiente página

<i>Lee y col.</i> (171)	12 0	12 sem	Aeróbico supervisado	5 días 30 min	60-80% FC _{max}	G1	No significativo
			Podómetro: 10000 pasos/día	-	-	G2 ↓	<u>A los 3 y 12 meses:</u> glucemia en ayunas y postprandial y HbA1c.
			Sin intervención	-	-	GC ↑	Glucemia postprandial y HbA1c.
						GC vs G1 y G2 ↑	Glucemia postprandial y HbA1c.
<i>Mitranun y col.</i> (167)	43	12 sem	Aeróbico continuo	3 días 30-40 min	60% VO _{2peak}	G1 ↓	Glucemia en ayunas, HOMA-IR y LDL colesterol.
			Aeróbico intermitente	3 días 30-40 min	50-85% VO _{2peak}	G2 ↓	Glucemia en ayunas, HOMA-IR, HbA1c, colesterol total, HDL y LDL colesterol.
			Sedentarios sin intervención	-	-	GC	No significativo
						G1vs GC↓	HOMA-IR
						G2vs GC↓	HOMA-IR, HbA1c y HDL colesterol
<i>Negri y col.</i> (176)	59	4 meses	Caminar	3 días 45 min	Baja- moderada	GI ↓	HbA1c y glucemia en ayunas.
			Consejo estándar	-	-	GC↓	No significativo
						GI vs GC ↓	HbA1c
<i>Shenoy y col.</i> (172)	40	8 sem	Caminar con podómetro	5 días 35-40 min	50-70% FC _{max}	GI ↓	HbA1c, glucemia en ayunas, IMC y PAD.
			Sin intervención	-	-	GC ↓	Glucemia en ayunas, IMC y PAD
						GI vs GC ↓	HbA1c, glucemia en ayunas, PAS y PAD.
<i>Støa y col.</i> (168)	38	12 sem	Aeróbico intermitente	3 días 52 min	85-95% FC _{peak}	GI ↓	IMC, masa grasa, cintura, cadera, HbA1c y PAD
			Aeróbico continuo moderado	3 días 1 h	70-75% FC _{peak}	GC ↓	Masa grasa, cintura y cadera.
						GI vs GC ↓	IMC y HbA1c
<i>Tan y col.</i> (177)	34	12 sem	Caminar o correr	3 días 40-60 min	Individual según su FAT _{max}	GI↓	IMC, masa grasa, cintura, cadera, triglicéridos, colesterol y LDL. HDL
			Sin intervención	-	-	GC	No significativo
						GI vs GC ↓	IMC, masa grasa, cintura, cadera, triglicéridos, colesterol, HDL y LDL.

D: duración; D/S: duración de la sesión; F: frecuencia semanal; FAT_{max}: consumo máximo de grasa; FC_{max}: frecuencia cardíaca máxima; FC_{peak}: frecuencia cardíaca peak; GC: grupo control; GI: grupo

Introducción

intervención; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; METs: equivalentes metabólicos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VO_{2peak} : consumo de oxígeno peak.

4.3. Intervenciones multifactoriales

Según la revisión sistemática llevada cabo por *Gallagher y col.* (179) las intervenciones con mejores resultados en el manejo de los pacientes con DMT2 son las multifactoriales, las cuales combinan dieta y ejercicio (Tabla 5). Por este motivo, algunos estudios han evaluado el efecto de diferentes patrones dietéticos combinados con actividad física supervisada, sobre los factores de riesgo cardiovascular. Así *Otten y col.* (180) compararon el efecto de la dieta Paleolítica complementada con ejercicios aeróbicos y de resistencia supervisados, respecto a la misma dieta sin actividad física. Obtuvieron como resultados una mejora en ambos grupos del peso [GI: -7,1 kg (-8,7 - -6,2) vs GC: -7,1 kg (-9,7 - -6,3)], masa grasa [GI: -4,1% (-5,8 - -3,4) vs GC: -3,5% (-4,4 - -2,6)], perímetro de la cintura [GI: -8 cm (-10 - -7) vs GC: -9 cm (-12 - -7)], HbA1c [GI: -1,1% (-1,7 - -0,7) vs GC: -0,9% (-1,2 - -0,6)], glucemia en ayunas [GI: -2,0 mmol/L (-3,2 - -1,1) vs GC: -0,9 mmol/L (-1,7 - -0,2)], PAS [GI: -11 mmHg (-14 - -7) vs GC: -17 mmHg (-24 - 0)], PAD [GI: -10 mmHg (-13 - -7) vs GC: -9 mmHg (-15 - -6)] y triglicéridos [GI: -0,5 mmol/L (-1,0 - -0,2) vs GC: -0,6 mmol/L (-1,5 - -0,2)]. Además, el grupo que realizó actividad física mejoró el colesterol total [GI: -0,6 mmol/L (-0,6 - -0,4)]. Sin embargo, las diferencias conseguidas no fueron significativas entre ambos grupos.

Por otra parte, varios estudios multifactoriales han valorado distintas proporciones de macronutrientes combinadas con actividad física. Así, los trabajos publicados por *Tay y col.* (181, 182) compararon una dieta con muy baja cantidad de hidratos de carbono (14% hidratos de carbono:28% proteínas:58% grasas) (GI), respecto a una dieta con

distribución estándar de los macronutrientes (53%:17%:30%) (GC). En ambos grupos, además, se realizó una actividad física aeróbica y de resistencia, durante 60 minutos, 3 días a la semana. El GI mejoró respecto al GC los triglicéridos y el HDL colesterol ($p<0,01$). Por otra parte, *Wycherley y col.* (183) compararon una dieta estándar (53%:19%:26%) y una dieta hiperproteica (43%:33%:22%), respecto a las mismas dietas suplementadas con ejercicios de resistencia. La actividad física se realizó con máquinas de peso, durante 16 semanas y con una frecuencia de 3 días/semana. Se observaron diferencias en el IMC y en la masa grasa ($p<0,05$), a favor de los grupos en los que se realizaba actividad física. Otro estudio que evalúa el efecto de una dieta hiperproteica (38%:30%:29), respecto a una estándar (53%:21%:23%) es el de *Watson y col.* (184). En este estudio, ambos grupos llevaron a cabo actividad física aeróbica y durante las 12 primeras semanas una restricción calórica. La dieta hiperproteica disminuyó respecto a la estándar el colesterol total ($p<0,05$).

Otra de las cuestiones más estudiados en las intervenciones multifactoriales es la restricción calórica en las dietas. Así, *Johansen y col.* (185) compararon una dieta con distribución estándar de los macronutrientes (45-60%:15-20%:20-35%) y una restricción dietética durante 4 meses, suplementada con ejercicio aeróbico (5-6 días por semana) y ejercicios de resistencia (2-3 días por semana) (GI), respecto al tratamiento habitual (GC). El GI mejoró la glucemia postprandial, el IMC y la masa grasa ($p<0,05$), respecto al GC. *Lucotti y col.* (186) compararon durante 3 semanas una dieta hipocalórica (1.000 kcal/día), suplementada en un grupo con actividad física aeróbica (30 min, 5 días a la semana) y en el otro con esta misma actividad y ejercicios de resistencia (15 min, 5 días a la semana). Ambos grupos disminuyeron el IMC, la masa grasa y la circunferencia de la cintura y de la cadera. Además, el grupo que realizó solo actividad aeróbica mejoró la PAS, mientras que el grupo que realizó actividad física de resistencia mejoró el colesterol

Introducción

y los triglicéridos ($p < 0,05$, para todas las variables). No existieron diferencias significativas entre ambos grupos. Por otra parte, de *Sousa y col.* (187) compararon el efecto de añadir partidos de fútbol (3 veces por semana, durante 40 minutos) a una dieta con distribución estándar de los macronutrientes y una reducción calórica de 500-1.000 kcal/día. En los dos grupos mejoraron el IMC, masa grasa, circunferencia de la cintura, glucemia y HbA1c ($p < 0,05$). El grupo que jugó al fútbol, además, mejoró el LDL colesterol, los triglicéridos y el HOMA-IR ($p < 0,05$). También, existieron diferencias a favor del GI en el colesterol, LDL colesterol y triglicéridos ($p < 0,05$). De igual manera, *Snel y col.* (188) presentaron un estudio en el cual durante 16 semanas se pretendió valorar el efecto que tenía añadir actividad física aeróbica, a una dieta hipocalórica estricta. En el GI y en el GC disminuyeron el IMC, la masa grasa, el perímetro de la cintura, la PAS, la HbA1c, la glucemia en ayunas, los triglicéridos y el LDL colesterol ($p < 0,001$). Existieron diferencias entre los grupos, a favor del grupo que realizó actividad física, en la circunferencia de la cintura y en la masa grasa ($p < 0,05$).

Por último, existen estudios en los que no se impuso un tipo de dieta a seguir, sino que se realizaron sesiones educativas. Es el caso del estudio de *Kim y col.* (189) quienes compararon el efecto de 14 sesiones educativas, dónde se les aconsejó reducir su dieta en 500 kcal/día, combinadas con ejercicios de resistencia supervisados, 3 días por semana y ejercicio aeróbico no supervisado (GI), respecto al tratamiento habitual (GC). El GI mejoró respecto al GC el IMC, el perímetro de la cintura, los triglicéridos, la HbA1c y la glucemia en ayunas ($p < 0,05$). *Sbroma-Tomaro y col.* (190) también utilizaron sesiones educativas y actividad física aeróbica y de fuerza (2 veces por semana, durante 90 minutos) en el estudio, pero no contaron con un GC. Obtuvieron mejoras de la glucosa, la HbA1c, el colesterol total, los triglicéridos, la PA, el IMC y la circunferencia de la cintura ($p < 0,001$). *Sung y col.* (191) evaluaron el efecto de una intervención multifactorial

compuesta por 4 sesiones educativas y paseos supervisados de 50 minutos de duración, respecto al tratamiento habitual. Como resultados obtuvieron una mejora de la glucemia en ayunas, la HbA1c y los triglicéridos ($p < 0,05$), del GI respecto al GC. Por último, *Yang y col.* (192) dividieron a la muestra en tres grupos: El G1 recibió educación sanitaria y realizó un bajo volumen de ejercicios de resistencia a una alta intensidad. El G2 recibió la misma educación sanitaria que el G1, pero realizó un alto volumen de ejercicios de resistencia a una baja intensidad. Y, por último, el GC no recibió educación sanitaria y comenzó a realizar un alto volumen de ejercicios de resistencia a una baja intensidad a partir del tercer mes de la intervención. Se obtuvieron como resultados una mejora del GC respecto al G2 en la glucemia en ayunas ($p < 0,05$).

Tabla 5. Intervenciones efectivas en pacientes con DMT2 2 basadas intervenciones multifactoriales

Ref.	n	D	Tipo de dieta	Tipo de ejercicio	Resultados significativos
<i>De Sousa y col.</i> (187, 193)	51	12 sem	GI: Hipocalórica	Fútbol	GI ↓ IMC, masa grasa, cintura, glucemia, HbA1c, LDL, triglicéridos y HOMA-IR
			GC: Hipocalórica	-	GC ↓ IMC, masa grasa, cintura, glucemia y HbA1c.
					GI vs GC ↓ Colesterol, LDL y triglicéridos
<i>Johansen y col.</i> (185)	98	12 meses	GI: Distribución estándar. Hipocalórica	Aeróbico + resistencia	GI vs GC ↓ Glucosa postprandial, IMC y masa grasa.
			GC: Tto. habitual	Tto. habitual	
<i>Kim y col.</i> (189)	35	12 sem	GI: Sesiones educativas (dieta hipocalórica)	Resistencia + aeróbico no supervisado	GI vs GC IMC, cintura, triglicéridos, HbA1c y glucemia en ayunas
			GC: Tto. habitual	Tto. habitual	
<i>Lucotti y col.</i> (186)	47	3 sem	GI: Hipocalórica	Aeróbico	G1 ↓ IMC, masa grasa, cintura, cadera y PAS
			GC: Hipocalórica	Aeróbico + resistencia	G2 ↓ IMC, masa grasa, cintura, cadera, colesterol total y triglicéridos.
					G1 vs G2 No significativo

Continúa en la siguiente página

Introducción

<i>Otten y col.</i> (180)	32	12 sem	GI: Paleolítica	3 veces semana aeróbico + resistencia	GI ↓	Peso, masa grasa, cintura, HbA1c, glucemia en ayunas, PA, colesterol y triglicéridos.
			GC: Paleolítica	-	GC ↓	Peso, masa grasa, cintura, HbA1c, glucemia en ayunas, PA y triglicéridos
					GI vs GC	No significativo
<i>Sbroma Tomaro y col.</i> (190)	222	3 meses	GI: Educación sanitaria	Aeróbico + fuerza	GI ↓	Glucosa, HbA1c, colesterol total, triglicéridos, PA, IMC y cintura.
<i>Snel y col.</i> (188)	27	16 sem	GI: Hipocalórica estricta:	Aeróbico 5 veces/sem	GI ↓	IMC, masa grasa, cintura, PAS, HbA1c, glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos y LDL.
			GC: Hipocalórica estricta	-	GC ↓	IMC, masa grasa, cintura, PA, HbA1c, glucemia en ayunas, triglicéridos y LDL
					GI vs GC ↓	Cintura y masa grasa.
<i>Sung y col.</i> (191)	42	6 meses	GI: Educación sanitaria	Aeróbico: caminar	GI vs GC ↓	Glucemia en ayunas, HbA1c y triglicéridos
			GC: Tto habitual	Tto habitual		
<i>Tay, Wycherley y col.</i> (181, 182, 194)	115	12 meses	GI: Muy baja en HdC	Aeróbico y resistencia	GI vs GC ↓	Triglicéridos
			GC: Distribución estándar	Aeróbico y resistencia	GI vs GC ↑	HDL
<i>Yang y col.</i> (192)	62	6 meses	G1: Educación sanitaria	Resistencia: Alta intensidad, bajo volumen.	GC vs G2	Glucemia en ayunas
			G2: Educación sanitaria	Resistencia: Baja intensidad y alto volumen		
			GC: Tratamiento habitual	Resistencia: Baja intensidad y alto volumen.		
<i>Watson y col.</i> (184)	61	24 sem	GI: Alta en proteínas (12 sem hipocalórica)	Aeróbica	GI vs GC ↓	Colesterol
			GC: Alta en HdC (12 sem hipocalórica)	Aeróbica		
<i>Wycherley col.</i> (183)	83	16 sem	G1: Alto contenido en proteínas	-	G2, G3 vs G1, GC	IMC y masa grasa
			G2: Distribución estándar	Resistencia		
			G3: Alto contenido en proteínas	Resistencia		
			G4: Distribución estándar	-		

D: duración; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HdC: hidratos de carbono; HDL: lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; Tto: tratamiento.

4.4. Nuevas tecnologías

El avance de las nuevas tecnologías en la sociedad actual, hace necesario incorporarlas como un eslabón más en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con DMT2. Actualmente, dentro de estas nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TICs), las aplicaciones móviles (app) han demostrado su eficacia a la hora de mejorar la promoción de la salud, la autogestión y la adherencia al tratamiento (195, 196). Como se puede ver en la Tabla 6, son numerosos los estudios que han incluido una app dentro de sus intervenciones, con el objetivo de provocar cambios en los estilos de vida de los participantes. En concreto, son varios los estudios que han utilizado las apps para realizar un feedback, a menudo en tiempo real, enfocado a la mejora del control de los pacientes con DMT2. Así, *Waki y col.* (197) llevaron a cabo un estudio con una aplicación móvil dónde los pacientes con DMT2 debían registrar sus glucemias, PA, peso, actividad física y alimentación. Con esta información y a través de unos algoritmos, se le enviaban emails con el objetivo de mejorar sus estilos de vida. El GI mejoró respecto al GC la HbA1c ($p=0,015$) y la glucemia en ayunas ($p=0,019$). Este mismo grupo (198), testó una nueva versión de su aplicación, la cual permitía realizar una fotografía a la comida que iban a consumir los sujetos, indicándoles directamente, y sin tener que ser enviada al nutricionista, la información nutricional de dicha comida. De igual manera, obtuvieron una mejora de la HbA1c ($p=0,01$) del GI respecto al GC. Por otra parte, *Wayne y col.* (199), llevaron a cabo un estudio sin GC, dónde los sujetos debían registrar su dieta, ejercicio, peso, glucemia y dolor. A partir de estos datos, los participantes recibían un feedback del asesor de salud a través de la app, brindándoles apoyo, promoviendo elecciones saludables en los momentos clave de toma de decisiones y contestando a sus dudas. Con esta intervención, obtuvieron una mejora significativa en el peso ($-1,3 \pm 1,9$ kg) ($p=0,02$), y casi se alcanza la significación estadística en la HbA1c ($-0,28 \pm 0,57\%$) e

Introducción

IMC ($-0,4 \pm 0,7 \text{ kg/m}^2$), ($p=0,05$, en ambas variables). Este mismo grupo (200), evaluó el efecto de una aplicación, la cual brindaba apoyo a los participantes cuando se separaban de los objetivos semanales y les proponía nuevas metas para guiar su estilo de vida, a partir de los datos registrados (glucemia capilar, peso, dieta y ejercicio). El GC de este estudio, acudió a visitas individuales dónde se realizó educación sanitaria y se propusieron nuevas metas. Ambos grupos mejoraron la HbA1c [GI: $-0,82\%$ ($-1,17 - 0,46$) vs GC: $-0,76\%$ ($-1,11 - 0,41$)]. Además, el GI mejoró el peso [$-1,22 \text{ kg}$ ($-2,08 - 0,35$)] y la circunferencia de la cintura [$-2,23 \text{ cm}$ ($-3,93 - 0,53$)]. Otro de los estudios en los que el GI recibió un feedback a través de la app, tras un registro de la glucemia, la dieta y la medicación es el de *Quinn y col.* (201). Además, estos sujetos disponían de una página web con educación sanitaria sobre la diabetes. Tanto los sujetos mayores como los jóvenes, del GI de este estudio, mejoraron la HbA1c ($p<0,05$), respecto a los sujetos que siguieron el tratamiento habitual. En el estudio llevado a cabo por *Kleinman y col.* (202, 203) los participantes del GI disponían de una aplicación para Smartphone, basada en teorías de motivación para el cambio, la cual tenía como objetivo facilitar la comunicación entre el paciente y el equipo sanitario, permitiendo cambios de tratamiento entre las visitas y un seguimiento más individualizado. El GI mejoró la HbA1c ($p=0,02$) respecto al tratamiento habitual (GC).

Por otra parte, otros estudios utilizan la información registrada con el fin de individualizar la educación sanitaria o el tratamiento. De esta manera, *Anzaldo-Campos y col.* (204) suministraron educación sanitaria semanalmente sobre diabetes a sus dos GI. Uno de estos grupos, además, disponía de una aplicación para Smartphone, dónde registraban, la glucemia capilar, el consumo de hidratos de carbono, la adherencia a la medicación y la actividad física. Esta información, era analizada por los investigadores con el fin de individualizar su educación sanitaria semanal. Los dos GI, así como el GC,

en el que se llevó a cabo el tratamiento habitual, mejoraron a los 4 meses la PAS (GI+app: $-4,47 \pm 15,15$ mmHg; GI: $-0,08 \pm 15,85$ mmHg; GC: $-2,43 \pm 15,7$ mmHg), y a los 10 meses la HbA1c (GI+app: $-3,02 \pm 2,83\%$; GI: $-2,63 \pm 3,73\%$; GC: $-1,30 \pm 3,29\%$) y el HDL colesterol (GI+app: $1,53 \pm 9,3$ mg/dl; GI: $1,57 \pm 8,78$ mg/dl; GC: $6,05 \pm 13,47$ mg/dl), respecto a la visita basal. Por otra parte, *Quinn y col.* (205, 206) dividieron a sus participantes en: GC, se realizó el seguimiento habitual. G1, el sujeto registraba en una app su glucemia, su consumo de hidratos de carbono y la adherencia a la medicación, pero su médico no podía acceder a estos datos, por lo que el participante debía facilitárselos; G2, el sujeto registraba en la app los mismos datos, pero el médico podía acceder a la información no analizada del registro del paciente; por último, el G3 registró la información y el médico recibía un resumen de ésta, así como de la educación sanitaria suministrada y recomendaciones de tratamiento. A los grupos G1, G2 y G3 se les suministró, además, educación sanitaria, a través de la aplicación, en función de las comorbilidades, la medicación, el estado de la diabetes y los datos registrados, sobre habilidades de autocontrol, adherencia a la medicación y control de la glucosa. Como resultados de este estudio, se obtuvo una mejora de la HbA1c ($p < 0,001$) del G3 respecto al GC.

Otros estudios han añadido, a sus intervenciones una Smartband con el objetivo de contabilizar los pasos de sus sujetos. Así, *Dugas y col.* (207) llevaron a cabo un estudio con una duración de 13 semanas, en el cual el GI registró la dieta, la glucemia y la medicación en la aplicación y además llevaban consigo una Smartband. Sólo los sujetos más adherentes a la app redujeron la HbA1c respecto a la medida basal. Estos resultados son similares a los reportados por *Kooiman y col.* (208), quienes valoraron el efecto de un aplicación y una Smartband, reforzadas semanalmente con consejos acerca de estilos de vida saludables. En este caso, solo los sujetos respondedores (aquellos que

incrementaron al menos 1.000 pasos/día durante el periodo de intervención) mejoraron significativamente la HbA1c (p=0,007).

Tabla 6. Intervenciones efectivas en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 basadas en apps

Ref.	n	D	GI	GC	Resultados significativos
<i>Anzaldo-Campos y col. (204)</i>	301	4 meses	G1: Educación sanitaria multidisciplinar 2h/semana G2: G1 + móvil para registrar las glucemias y que el equipo investigador las pueda ver para enfocar la educación sanitaria + app con educación sanitaria.	Tto habitual	G1 ↓ HbA1c, PAS ↑ HDL
					G2 ↓ HbA1c, PAS ↑ HDL
					GC ↓ HbA1c, PAS ↑ HDL
<i>Dugas y col. (207)</i>	29	13 sem	App para registrar dieta, ejercicio, monitorización de la glucemia y adherencia a la medicación + Fitbit	Tto habitual	GI ↓ HbA1c GC No significativo
<i>Kleinman y col. (202, 203)</i>	91	6 meses	App sobre motivación para el cambio donde registran dieta, ejercicio, glucemias... Los investigadores se ponen en contacto si presentan hipoglucemias o dudas.	Tto habitual	GI vs HbA1c GC ↓
<i>Koorman y col. (208)</i>	72	12 sem	Fitbit + 1 sms a la semana según el nº de pasos realizados + 1 consejo semanal sobre actividad física, dieta, videos de ejercicios de resistencia y metas para alcanzar durante la semana	Tto habitual	GI ↓ Respondedores vs No respondedores: HbA1c
					GI vs GC No significativo
<i>Quinn y col. (205, 206)</i>	163	12 meses	G1: registrar glucemia, consumo de HdC, medicación + el médico solo puede ver los datos si el paciente se los facilita + educación G2: G1 + el médico puede conocer la información no analizada del registro del paciente + educación G3: G2 + el médico recibe el resumen de la información + educación	Tto habitual	G3 vs HbA1c GC ↓
<i>Quinn y col. (201)</i>	118	12 meses	Registro en el móvil de glucemia, dieta, medicación... feedback a través de app. Además podían entrar a una página web con información sobre diabetes	Tto habitual	GI vs HbA1c GC ↓
<i>Waki y col. (197)</i>	54	3 meses	App para registrar glucemia, PA, peso, puede sacar una foto a la comida y un dietista le indica la información nutricional. Feedback a través de email	Tto habitual	GI vs HbA1c y GC ↓ glucemia en ayunas

Continúa en la siguiente página

<i>Waki y col. (198)</i>	54	3 meses	App para registrar glucemia, PA, peso, ejercicio y pueden sacar una foto (información nutricional). Feedback a través de la app.	Tto habitual	GI vs GC ↓	HbA1c
<i>Wayne y col. (199)</i>	21	6 meses	App sobre dieta, ejercicio y registrar peso, glucemia, dolor y obtienen feedback a través de la app.	Sin grupo control	GI ↓	Peso
<i>Wayne y col. (200)</i>	137	6 meses	App para registrar dieta, ejercicio, glucemias y peso. A través de estos datos la app propone metas para guiar su estilo de vida, y brindar apoyo cuando se separan de los objetivos previstos.	Visitas individuales	GI ↓ GC ↓	Peso, HbA1c y circunferencia. HbA1c
					GI vs GC	No significativo

D: duración; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; PAS: presión arterial sistólica; SMS: short message system; Tto: tratamiento.

5. Justificación

Como hemos descrito en los apartados anteriores, existen numerosos estudios que han valorado el efecto de intervenciones encaminadas a mejorar la dieta o la actividad física, y cuyo último fin era mejorar el control metabólico y controlar los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Además, debido al incremento en el uso de las TICs, éstas están siendo incluidas en los estudios actuales. Sin embargo, no existen ensayos clínicos, en sujetos con DMT2, que hayan evaluado el efecto que puede tener una intervención multifactorial, basada en un taller de alimentación y paseos cardiosaludables, todo ello apoyado con el uso de una app para Smartphone, desde Atención Primaria. Partiendo de la hipótesis de que una intervención multifactorial, apoyada en una app, incrementará el control metabólico y de los factores de riesgo cardiovasculares en los sujetos con DMT2, diseñamos este estudio.

Por otra parte, son muchos los trabajos que han analizado la relación de la rigidez arterial con la DMT2, pero muy pocos los que han estudiado el efecto inmediato que tiene el ejercicio físico en la misma. Debido a esta razón, decidimos realizar un subanálisis en el GI de este estudio.

Objetivos

- 1.** Diseñar una intervención multifactorial (compuesta por paseos cardiosaludables, una aplicación para Smartphone y un taller de alimentación) dirigida a pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, que sea efectiva en la mejora de los estilos de vida.
- 2.** Evaluar la efectividad de una intervención multifactorial en la mejora de la adherencia a la Dieta Mediterránea y de la calidad de la dieta, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.
- 3.** Evaluar el efecto de una intervención multifactorial sobre la actividad física, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.
- 4.** Evaluar el efecto agudo del paseo cardiosaludable sobre los parámetros de rigidez arterial, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, y analizar las diferencias por edad y sexo.

Metodología

1. Diseño

El estudio *Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics* (EMID) (NCT02991079) (209) es un ensayo clínico, aleatorizado y controlado, con dos grupos paralelos, dirigido a valorar los efectos de añadir una intervención multifactorial, compuesta por paseos cardiosaludables, un taller de alimentación y una aplicación para Smartphone, en el incremento de la adherencia a la Dieta Mediterránea y de la actividad física.

2. Ámbito de estudio

Este estudio fue desarrollado en el ámbito de la Atención Primaria del Área de Salud de Salamanca, concretamente, en la Unidad de Investigación “La Alamedilla” integrada en la Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (REDIAPP) y en el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

3. Sujetos de estudio

3.1. Selección de los sujetos

Los sujetos fueron seleccionados a través de un muestreo aleatorio estratificado con reposición, por grupos de edad. Para que la muestra fuera equilibrada y representativa de los 1.361 pacientes con DMT2, del Centro de Salud “La Alamedilla”, en Salamanca (España), se seleccionaron un número de sujetos proporcional a la población real. De tal forma que se seleccionaron 19 sujetos con una edad comprendida entre los 25-50 años y 185 sujetos de entre 51-70 años.

3.2. Criterios de inclusión

El estudio EMID se dirigió a pacientes diagnosticados de DMT2, según los criterios de la ADA (1), con una edad comprendida entre 25 y 70 años, y que accedieran a firmar el consentimiento informado (**Anexo I**).

3.3. Criterios de exclusión

Se excluyó a los sujetos que presentaron alguna de las siguientes condiciones:

- 1) Edad superior a los 70 años, por la dificultad para el uso de las TICs.
- 2) Historia de eventos cardiovasculares (ictus, infarto agudo de miocardio, ángor o enfermedad arterial periférica).
- 3) Patología músculo esquelética que impidiera la deambulación.
- 4) Enfermedad neurológica y/o neuropsicológica clínicamente demostrable, que impidiera su desplazamiento al centro de salud.
- 5) Participación, en el momento del reclutamiento, en otro ensayo clínico.
- 6) Otras circunstancias que pudieran interferir con los procedimientos del estudio.

4. Tamaño de la muestra

La estimación del tamaño muestral se hizo, en relación a las variables principales de estudio. Para analizar el incremento de la actividad física (número de pasos diarios), aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, con una desviación estándar de 4.500 pasos, eran necesarios 196 sujetos (98 en cada grupo) para detectar un incremento de 1.850 pasos/día del GI respecto al GC, con unas pérdidas esperadas del 5%. Para analizar la adherencia a la Dieta Mediterránea, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20, con una desviación estándar de 2 puntos, eran necesarios 140 sujetos

(70 en cada grupo) para detectar un incremento de 1 punto en la puntuación total del cuestionario de la Adherencia a la Dieta Mediterránea (MEDAS) (210), del GI respecto al GC, con unas pérdidas esperadas del 5%. Consideramos suficiente incluir 204 sujetos para detectar diferencias clínicamente relevantes en las variables principales de estudio.

5. Randomización:

Como se muestra en la Figura 3, los participantes fueron randomizados en una proporción de 1:1 al GC (102) o al GI (102). La aleatorización se realizó después de obtener el consentimiento informado y suministrar el consejo breve, manteniéndose oculta hasta la asignación al grupo. La secuencia de asignación se generó utilizando el programa Epidat 4.0. (Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela, España).

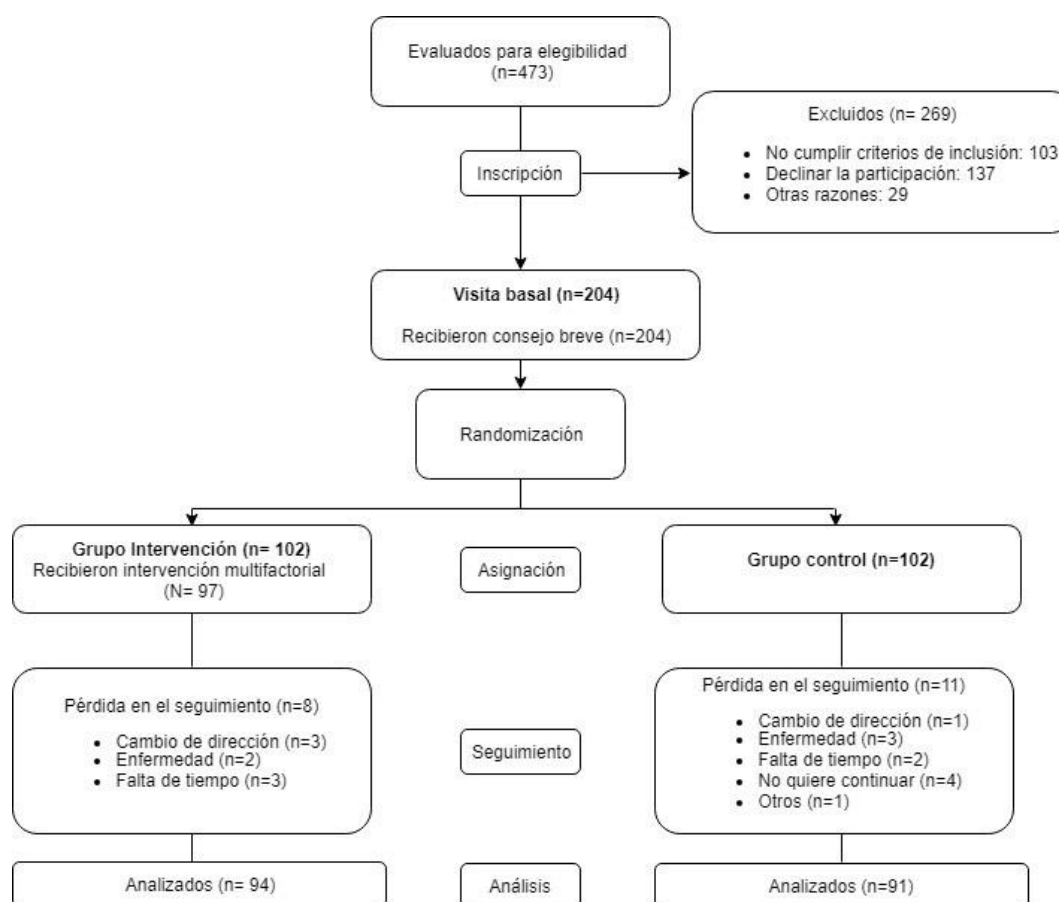


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio EMID.

Fuente: Elaboración propia.

6. Intervenciones realizadas

6.1. Intervención común a ambos grupos

Todos los participantes recibieron un consejo estandarizado de diez minutos de duración sobre alimentación saludable y actividad física. El apartado de alimentación tuvo una duración de cinco minutos y versó sobre las recomendaciones para cumplir la Dieta Mediterránea y la utilización del método del plato. Este último permite crear menús variados y adaptados a las necesidades de los sujetos sin tener que medir, ni pesar los alimentos: se les explicó a los participantes que debían dividir el plato en 4 partes, siendo destinadas dos de ellas a ensalada o verdura cocida, otro de los cuartos correspondería a los alimentos ricos en proteínas (carne, pescado o huevos) y el último a los hidratos de carbono (pasta, patatas, arroz, legumbres...) (211). De la misma manera, el consejo sobre actividad física duró cinco minutos y se dieron consejos para el cumplimiento de las recomendaciones internacionales actuales (212). En ambos se entregó a los participantes un folleto informativo de apoyo (**Anexo II**).

6.2. Intervención específica del grupo de estudio

Se llevó a cabo una intervención multifactorial basada en un taller de alimentación, una aplicación para Smartphone y paseos cardiosaludables, en grupos de diez participantes.

6.2.1. Taller de alimentación

Se realizó un taller teórico-práctico, de una hora y media de duración, enfocado a la mejora de la adherencia a la Dieta Mediterránea, dónde se trataron los siguientes apartados: beneficios de una dieta saludable, grupos de alimentos, componentes de la

Dieta Mediterránea, técnicas culinarias recomendadas, manejo del método del plato e importancia del etiquetado en los pacientes con DMT2.

6.2.2. Aplicación para Smartphone

Se llevó a cabo un taller grupal, de una hora de duración, dónde se les instruyó en la utilización de la aplicación EVIDENT II (registro de la propiedad intelectual n° SA-81-14) (Figura 4). Ésta fue instalada en los móviles que les fueron prestados a los sujetos, durante los tres meses que duró la intervención. Esta aplicación fue diseñada por ingenieros de software en colaboración con dietistas y expertos en actividad física, con el objetivo de promover la adherencia a la Dieta Mediterránea e incrementar la actividad física. Es una aplicación para su uso en Smartphone, fruto de un convenio entre la empresa CGB y el grupo de investigación de Castilla y León (GIAPCyL) de la REDIAPP (RD12/0005/0004) a través de la Fundación Infosalud, la cual, ha sido utilizada en estudios previos (213).

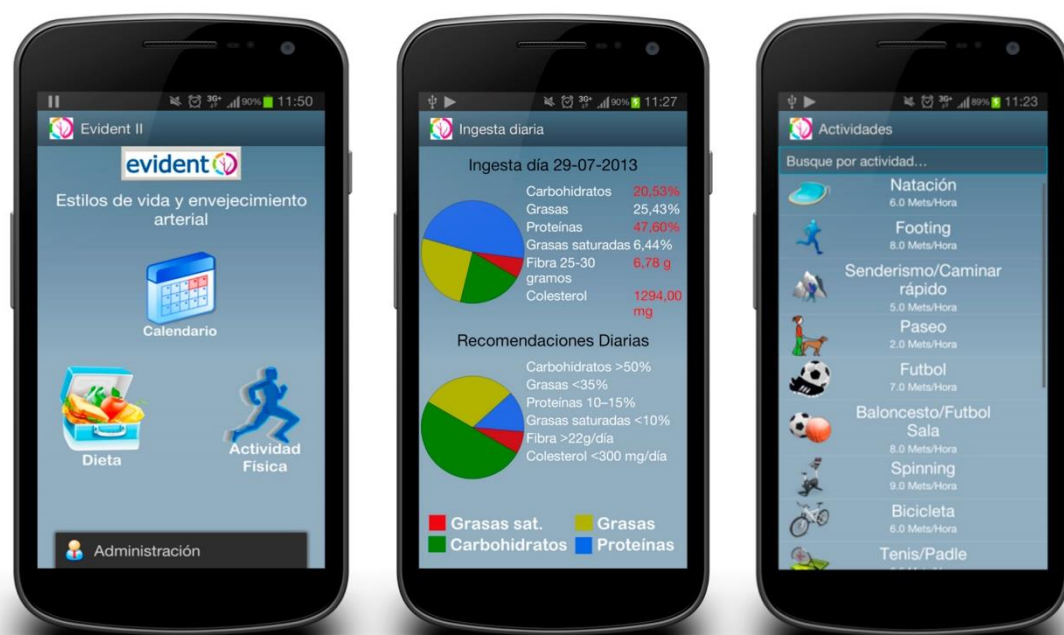


Figura 4. Capturas de pantalla de la aplicación EVIDENT II.
Fuente: Elaboración propia.

La aplicación fue configurada con los datos de cada participante (edad, sexo, peso, altura y distancia de la zancada) para que, tras la introducción de la ingesta y el ejercicio diario, proporcionara una información detallada sobre las desviaciones nutricionales, tanto en la composición de la dieta como en el número de calorías, con el objetivo de fomentar el cambio de hábitos. Además, generó recomendaciones para los días siguientes, a fin de mejorar su alimentación y aumentar la actividad física para alcanzar el objetivo de 10.000 pasos al día. El móvil fue devuelto a los tres meses, coincidiendo con la visita de seguimiento común a ambos grupos, momento en el cual, se realizó la descarga de los datos almacenados.

6.2.3. Paseos cardiosaludables

La intervención consistió en cinco paseos cardiosaludables de cuatro km de distancia, por zonas llanas, saliendo y volviendo al centro de salud, acompañados por dos enfermeras. Los paseos se llevaron a cabo con una frecuencia semanal, durante cinco semanas consecutivas. Para conseguir que éstos fueran aeróbicos (50-70% de la frecuencia cardiaca máxima) (214) se dividió a los participantes en dos grupos según la velocidad de su marcha. El grupo que caminó a una velocidad aproximada de seis km/h alcanzó una intensidad moderada (5 Equivalentes metabólicos (METs)) en su paseo, mientras que el grupo que llevó una velocidad de tres o cuatro km/h alcanzó una intensidad baja (2,5 METs) en su paseo. Antes de iniciar los paseos se realizaron diez minutos de ejercicios de calentamiento y posteriormente, tras realizar el recorrido, se llevaron a cabo diez minutos de estiramientos.

6.3. Estrategia de enmascaramiento

Debido a la naturaleza de las intervenciones, los participantes y el personal investigador no pudieron ser cegados. Sin embargo, los responsables del análisis estadístico fueron enmascarados.

7. Procedimientos de estudio

Cada participante completó tres visitas de evaluación de aproximadamente 1 hora y 15 minutos de duración, como se describe en la Tabla 5.

En la visita basal, a su llegada a la Unidad de Investigación, se explicó el objetivo del estudio, procedimientos, y riesgos y beneficios esperados y posteriormente se procedió a la firma del consentimiento informado. A continuación, se determinó el peso, la talla y las circunferencias de la cintura y de la cadera. Tras 5 min de reposo, se efectuaron las mediciones de la PA y, seguidamente se administraron los cuestionarios de motivación, calidad de la dieta, adherencia a la Dieta Mediterránea y actividad física. A continuación, se realizó la retinografía. Por último, tras medir la zancada de su paso se le colocó un podómetro que debería llevar puesto en la parte derecha de la cintura durante 7 días. Tras este periodo, se realizó una visita de 20 minutos de duración, dónde se recogió el podómetro, se realizó el consejo breve y por último se le comunicó al participante a qué grupo de estudio había sido asignado aleatoriamente. Además, a los sujetos del grupo de intervención, se les entregó el calendario con las fechas de cada una de las actividades de la intervención multifactorial.

En las visitas de seguimiento se llevó a cabo el mismo esquema que en la visita inicial, exceptuando la firma del consentimiento informado, la realización de la retinografía y el consejo breve.

Toda la información se recopiló a través de un cuestionario de recogida de datos (CRD), que se puede ver como **anexo III** de esta Tesis Doctoral.

Tabla 7. Procedimientos de estudio

	Inscripción	Visita Basal	Asignación	Periodo de intervención		Visitas de seguimiento			
						3 meses		12 meses	
						GI	GC	GI	GC
Inscripción:									
• Comprobación de criterios de inclusión/exclusión	x								
• Explicación del proyecto	x								
• Firma del consentimiento	x								
• Aleatorización			x						
Intervenciones:									
• Consejo breve		x							
• Paseos cardiosaludables				x					
• Taller de alimentación				x					
• App para Smartphone				x					
Recogida de datos:									
• Personales y de contacto		x							
• Variables sociodemográficas		x							
• Anamnesis		x				x	x	x	x
• Test de Prochaska-DiClemente		x				x	x	x	x
• Muestra sanguínea		x				x	x	x	x
• Variables antropométricas		x				x	x	x	x
• Presión arterial		x				x	x	x	x
• Consumo de alcohol y tabaco		x				x	x	x	x
• Cuestionario Internacional de actividad física		x				x	x	x	x
• Podómetro		x				x	x	x	x
• Cuestionario de Adherencia a la dieta Mediterránea		x				x	x	x	x
• Cuestionario de calidad de la dieta		x				x	x	x	x
• Retinografía		x							

GI: grupo de intervención. GC: grupo de control. App: aplicación.

8. Variables recogidas y técnicas de medida

8.1. Variables relacionadas con la actividad física

8.1.1. Podómetro

La variable principal de medida de la actividad física fue el número de pasos diarios medidos a través de un podómetro. Se utilizaron los podómetros Omron HJ-321 Triaxial, validados



Figura 5: Podómetro Omron HJ-321

Fuente: Página web de Omron

previamente (215) (Figura 5). Se tratan de podómetros digitales con dos sensores piezoeléctricos, que permitieron registrar los pasos totales, pasos aeróbicos (216), distancia y calorías consumidas. Los pasos aeróbicos fueron los contados por separado al caminar, al menos, a una intensidad de 60 pasos por minuto, y durante más de 10 minutos consecutivos. Si después de caminar más de 10 minutos de forma consecutiva, se realizó un descanso de menos de 1 minuto, se consideró como parte de un paseo continuo.

Todos los sujetos recibieron instrucciones verbales sobre cómo llevar puesto el podómetro, en la parte derecha de la cintura, durante siete días consecutivos excepto para dormir, el baño y la realización de actividades acuáticas.

8.1.2. Cuestionario Internacional de actividad física

La actividad física regular, medida de forma subjetiva, se recogió mediante la versión corta, validada en español, del Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ) (217). Este cuestionario evaluó la frecuencia, duración e intensidad de la actividad física realizada en los últimos 7 días, así como el tiempo sentado en un día laborable, y la clasificó en función del tipo (caminata/paseo, actividad física moderada e intensa) y según el gasto de energía estimado para cada uno de ellos (3,3, 4,0 y 8,0 METs,

respectivamente). De esta forma, el IPAQ, permitió calcular los METs-minuto/semana (METS-min/sem) y estratificar a los sujetos en tres niveles de actividad (bajo, intermedio y alto).

8.2. Variables relacionadas con la alimentación

8.2.1. Adherencia a la Dieta Mediterránea

Variable principal de resultado de la alimentación, se midió utilizando el cuestionario validado de 14 ítems MEDAS (210). Se trata de un cuestionario desarrollado por el grupo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), el cual incluye 12 preguntas sobre la frecuencia de consumo de los alimentos y 2 preguntas sobre hábitos de ingesta de alimentos característicos de la población española. Cada pregunta se calificó con 0 o 1 punto. Se otorgó un punto por usar aceite de oliva como principal grasa para cocinar, preferir la carne blanca a la roja, consumir diariamente 4 o más cucharadas (1 cucharada = 13,5 g) de aceite de oliva (incluyéndose el aceite utilizado para freír, aliñar las ensaladas...), 2 o más porciones de vegetales, 3 o más piezas de fruta, menos de una porción de carne roja o salchichas, menos de una ración de grasa animal y menos de 1 taza (1 taza = 100 ml) de bebidas carbonatadas y/o azucaradas; y por consumir semanalmente 7 o más vasos de vino, 3 o más porciones de legumbres, 3 o más raciones de pescado, 2 o menos consumiciones de repostería comercial (no casera), 3 o más raciones de frutos secos, 2 o más veces sofrito (salsa tradicional con tomate, ajo, cebolla o puerros, salteado con aceite de oliva). La puntuación final osciló entre 0 y 14 puntos, entendiéndose cómo una buena adherencia a la Dieta Mediterránea cuando ésta fue mayor o igual a 9 puntos (210).

8.2.2. Calidad de la dieta

La calidad de la dieta se valoró con el índice de calidad de la dieta (DQI) (218). Este cuestionario se basa en 18 grupos de alimentos, los cuales se calificaron con 1, 2 o 3 puntos en función de si su consumo es beneficioso (a un mayor consumo, se le asignó una puntuación más alta) o perjudicial para la salud (a un mayor consumo, puntuación menor). Los grupos de alimentos fueron clasificados en tres categorías en función de las recomendaciones de frecuencia de uso. En la primera categoría se incluyeron ocho alimentos y sus tipos de respuesta eran “menos de una vez al día”, “una vez al día” o “más de una vez al día”; la segunda categoría estuvo compuesta por siete alimentos y sus respuestas fueron “menos de cuatro veces por semana”, “de cuatro a seis veces por semana” o “al menos una vez al día”; por último, en la tercera categoría se incluyeron tres alimentos, clasificándose en “menos de dos veces por semana”, “de dos a tres veces por semana” o “cuatro o más veces por semana”. Su puntuación osciló entre 18 y 54 puntos, entendiéndose como una mayor calidad de la dieta cuanto mayor fuera ésta (218).

8.3. *Otras variables*

8.3.1. Variables sociodemográficas

Se recogieron datos de edad, sexo, estado civil, nivel educativo, ocupación y situación laboral.

8.3.2. Variables relacionadas con los estilos de vida

Mediante la entrevista clínica se recogió el historial de tabaquismo de cada participante mediante una pregunta que exploraba el estatus actual (fumador, exfumador o nunca fumador). En los casos de fumador o exfumador, además, se preguntó por la edad

de inicio y fin del hábito tabáquico, y el número de cigarrillos/pipas/puros que consumía o había consumido al día.

Mediante la entrevista clínica se recogió el consumo de alcohol en los 7 días previos a la entrevista. La variable recogida fue en gramos/semana.

8.3.3. Análisis de motivación para el cambio

Se utilizó el modelo de Prochaska y DiClemente (219), para valorar la motivación para el cambio sobre la dieta, la actividad física, el alcohol y el tabaco, clasificando a los sujetos en cada visita en base a los siguientes criterios: a) Precontemplación: los sujetos eran conscientes de que ciertos comportamientos ponían en peligro su salud o que tenían un problema de salud, pero fueron reacios a aceptar cambios en el comportamiento. b) Contemplación: los sujetos eran conscientes de que ciertos comportamientos ponían en peligro su salud o que tenían un problema de salud, y estuvieron de acuerdo en introducir cambios dentro de 6 meses. c) Determinación: los sujetos contemplaron seriamente la intención de cambiar su comportamiento en el futuro cercano (dentro de 30 días). d) Acción: los sujetos estaban trabajando activamente en los cambios en el comportamiento que afectaban a su salud. e) Mantenimiento: los sujetos adoptaron como habituales los comportamientos adquiridos. Se consideró mantenimiento si el nuevo comportamiento persistió durante más de 6 meses. f) Recaída: inicio nuevamente del ciclo.

8.3.4. Variables antropométricas

El peso corporal se determinó, con el sujeto descalzo y en ropa ligera, registrando la media de dos lecturas redondeadas a 100 gr, utilizando una balanza electrónica

homologada Seca 770 (Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom) tras su adecuada calibración (precisión $\pm 0,1$ kg).

La altura se midió con el participante en bipedestación, descalzo, registrando el promedio de dos medidas redondeadas al centímetro más cercano, empleando un sistema portátil Seca 222 (Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom), con el sujeto de pie, registrando el promedio de dos medidas y rodeando al centímetro más cercano.

El IMC se calculó mediante la fórmula matemática peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m^2).

El perímetro de la cintura se determinó en dos ocasiones, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (220). Se midió por duplicado, por encima de las crestas ilíacas, después de la inspiración (con el sujeto de pie y sin ropa), usando una cinta métrica flexible paralela al suelo.

La circunferencia de la cadera se determinó de forma similar, a la altura de los trocánteres.

8.3.5. Variables de laboratorio

Las extracciones de sangre se realizaron en la Unidad de Investigación “La Alamedilla”, entre las 8:00 y las 9:00, tras al menos 12 horas de ayuno. Posteriormente se enviaron al Hospital Clínico Universitario de Salamanca para ser analizadas.

Las determinaciones analíticas incluyeron: perfil lipídico, glucemia, HbA1c, creatinina sérica, microalbuminuria y creatinina en orina.

8.3.6. Medida de la presión arterial clínica y frecuencia cardiaca

A cada participante se le midió la PA clínica y la frecuencia cardiaca, realizando tres tomas con al menos dos minutos de separación entre ambas, obteniendo la media de las dos últimas medidas. Se utilizó un tensiómetro modelo OMRON M-10 IT, validado (Omron



Figura 6: Tensiómetro Omron M-10 IT
Fuente: Página web de Omron

Health Care, Kyoto, Japan) (Figura 6). Se empleó un manguito de tamaño apropiado a la circunferencia del brazo y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión para realizar una correcta medición (221).

8.3.7. Medida de la rigidez vascular

Al grupo de intervención, se le realizó una medición del CAVI y la velocidad de onda del pulso brazo-tobillo (VOP_{bt}), antes e inmediatamente después de realizar un paseo cardiosaludable, utilizando un dispositivo Vasera VS-1500® (*Fukuda Denshi*) (Figura 7). El CAVI es un cálculo más preciso del grado de rigidez arterial, dado que integra la elasticidad cardiovascular derivada de la VOP, desde la válvula aórtica hasta el tobillo, por medio de un método oscilométrico, y se utiliza como un parámetro de la rigidez vascular. Este parámetro no depende de la PA en el momento de la medida (222, 223).

Los valores de CAVI se calcularon automáticamente mediante la sustitución del parámetro β de rigidez en la siguiente ecuación para detectar la elasticidad vascular y la VOP, parámetro de rigidez $\beta = 2\rho \times l (P_s - P_d) \times \ln (P_s / P_d) \times VOP^2$, donde ρ es la

densidad de la sangre, Ps y Pd son PAS y PAD en mmHg, y la VOP se mide entre la válvula aórtica y el tobillo. El coeficiente medio de variación de la medida del CAVI es menos de 5%, que es lo suficientemente pequeño como para poder utilizarlo en la clínica y confirma que CAVI tiene una reproducibilidad adecuada (222, 223).



Figura 7: Vasera VS-1500

Fuente: Página web de Fukuda Denshi

La VOP_{bt} se estimó usando la ecuación, $VOP_{bt} = (0,5934 \times \text{altura (cm)} + 14,4724) / TBA$ (TBA es el intervalo de tiempo entre las ondas de brazo y tobillo).

8.3.8. Medida de la estructura vascular

A los participantes del GI, se les midió el ITB, antes e inmediatamente después de realizar un paseo cardiovascular, con el dispositivo Vasera VS-1500 (Fukuda Denshi) (Figura 7). Se midió la PA en ambos brazos y en ambos tobillos, permitiendo calcular el ITB en cada extremidad mediante la fórmula: $ITB = PAS \text{ máxima en tobillo} / PAS \text{ máximo en brazo}$ (224).

8.3.9. Medida del perfil glucémico

Se entrenó a los participantes para que se determinaran la glucemia capilar, antes y dos horas después de cada comida principal, durante un día completo, con un glucómetro homologado GlucoMen LX PLUS (A. Menarini GmbH) (225).

9. Análisis estadístico

9.1. Estadística descriptiva

La normalidad de las variables fue analizada utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (25-75) si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas fueron expresadas como número y porcentaje.

9.2. Análisis bivalente

Se ha analizado la asociación entre variables cualitativas con el Test chi cuadrado o el test de Fisher, según correspondiera. Las comparaciones de dos promedios se llevaron a cabo con la prueba t de Student o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. En el caso de más de dos grupos, se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. El test de Levene fue realizado para analizar el supuesto de homogeneidad de varianzas entre grupos. Para comparar las variables antes y después del paseo cardiosaludable se utilizó la t de Student para datos apareados.

9.3. Análisis multivariante

Para comparar los cambios en la dieta y en la actividad física, entre el GI y GC, ajustando por la medida basal de cada variable se ha utilizado el análisis de la covarianza (ANCOVA).

Un ANOVA de medidas repetidas fue utilizado para analizar el efecto de la intervención entre el GI y el GC en la adherencia a la Dieta Mediterránea, en la calidad de la dieta y en las variables de actividad física, utilizando el modelo general lineal (GLM).

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante, considerando el CAVI, la PP en las piernas como variables dependientes (reducción=1, no reducción=0) y el sexo (hombre=1, mujer=0), actividad física (METs-min/semana), PAD (mmHg), IMC (kg/m^2), edad (años), hipertensión (sujeto con hipertensión=1, sujeto sin hipertensión=0), dislipemia (sujeto con dislipemia=1, sujeto sin dislipemia=0), y valores basales del CAVI (mmHg) como variables explicativas.

Para los contrastes bilaterales de hipótesis se fijó un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística.

Los datos fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS para Windows versión 24.0 (IBM, Armonk, New York: IBM Corp).

La descripción de los análisis estadísticos específicos utilizados en cada uno de los manuscritos que conforman esta Tesis Doctoral se puede ver en el apartado de Metodología correspondiente.

10. Aspectos éticos y legales

El estudio se llevó a cabo tras la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Salamanca (ver **Anexo IV**), previo consentimiento informado de los sujetos de estudio (**Anexo I**) y en concordancia con la Declaración de Helsinki (226). Los participantes fueron informados de los objetivos del proyecto y de los riesgos y beneficios de las exploraciones que se les iban a realizar. Ninguna de las exploraciones que se incluyó en el estudio presentó riesgos vitales para los participantes. Además, se garantizó en todo momento la confidencialidad de los sujetos incluidos, conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD) y en las condiciones que marca la Ley 14/2007 de

Metodología

investigación biomédica. El estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT02616276.

11. Fases de estudio y cronograma

Elaboración del proyecto de Tesis Doctoral: Año 2015

Trabajo de campo, recogida de datos: Julio del 2015 a mayo del 2017

Análisis de resultados: A partir de mayo del 2016

Elaboración de publicaciones: A partir de noviembre del 2015

Redacción de la memoria de Tesis Doctoral: Octubre del 2017 a abril del 2019

Presentación y defensa de la Tesis Doctoral: Junio 2019

Resultados

Características generales de los sujetos incluidos en el estudio EMID

Los 204 sujetos incluidos en el estudio EMID tenían una edad media de $60,6 \pm 8,1$ años, siendo el 45,6% mujeres. El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la DMT2 fue de $6,6 \pm 4,6$ años. El valor medio del HDL colesterol fue mayor en el GI, sin existir diferencias en el resto de las variables al inicio del estudio como queda reflejado en la Tabla 8.

Tabla 8. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio EMID

	Global	Grupo Control	Grupo Intervención	p-valor
	Media/ Frecuencia (DE/%)	Media/ Frecuencia (DE/%)	Media/ Frecuencia (DE/%)	
Edad (años)	60,6 (8,1)	60,4 (8,4)	60,8 (7,8)	0,840
Género (mujeres)	93 (45,6)	41 (40,2)	52 (51,1)	0,080
Diagnóstico de DM (años)	6,6 (4,6)	6,7 (4,7)	6,4 (4,6)	0,616
Variables de laboratorio				
• HbA1c (%)	6,9 (1,2)	6,8 (1,2)	6,9 (1,2)	0,478
• Glucemia (mg/dl)	125,2 (36,0)	123,3 (36,5)	127,0 (35,4)	0,458
• Glucemia post (mg/dl)	148,4 (37,2)	147,6 (35,5)	149,2 (39,0)	0,762
• Colesterol total (mg/dl)	177,6 (31,0)	176,4 (31,7)	178,8 (30,3)	0,586
• Colesterol LDL (mg/dl)	101,1 (29,3)	100,4 (28,6)	101,8 (30,3)	0,586
• Colesterol HDL (mg/dl)	52,3 (14,6)	50,3 (14,8)	54,4 (14,1)	0,042
• Triglicéridos (mg/dl)	128,3 (71,7)	135,5 (80,8)	121,0 (60,8)	0,151
Parámetros antropométricos				
• IMC (kg/m ²)	29,9 (5,0)	30,3 (5,6)	29,5 (4,2)	0,266
• Cintura (cm)	103,6 (12,4)	104,9 (13,1)	102,2 (11,5)	0,113
• PAS (mmHg)	134,1 (26,1)	135,0 (33,3)	133,2 (15,9)	0,612
• PAD (mmHg)	80,6 (9,3)	80,5 (9,6)	80,8 (9,0)	0,787
Medicación				
• Antihipertensivos	108 (52,9)	55 (53,9)	53 (52,0)	0,241
• Hipolipemiantes	117 (57,4)	59 (57,8)	58 (56,9)	0,389
• Antidiabéticos	182 (89,2)	89 (87,3)	93 (91,2)	0,370
○ Metformina	163 (79,9)	81 (79,4)	82 (80,4)	0,862
○ Insulina	30 (14,7)	18 (17,6)	12 (11,8)	0,238
○ Inhibidores DPP-4	75 (36,8)	38 (37,3)	37 (36,3)	0,890
○ Sulfonilureas	14 (6,9)	8 (7,8)	6 (5,9)	0,580
○ Tiazolidinedionas	6 (2,9)	3 (2,9)	3 (2,9)	1,000
○ Inhibidores SGLT2	3 (1,5)	1 (1,0)	2 (2,0)	0,560
○ Metiglidinas	6 (2,9)	2 (2,0)	4 (3,9)	0,410
○ Agonistas de receptores GLP-1	5 (2,5)	1 (1,0)	4 (3,9)	0,180

DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; DPP4: dipeptil peptidasa-4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Resultados

El porcentaje de sujetos, en global y por grupos, que presentaron hipertensión, dislipemia, obesidad o fueron fumadores, se muestran en la Figura 8. El GC presentó un mayor porcentaje de fumadores que el GI. No existieron diferencias, al inicio del estudio, en el resto de las variables.

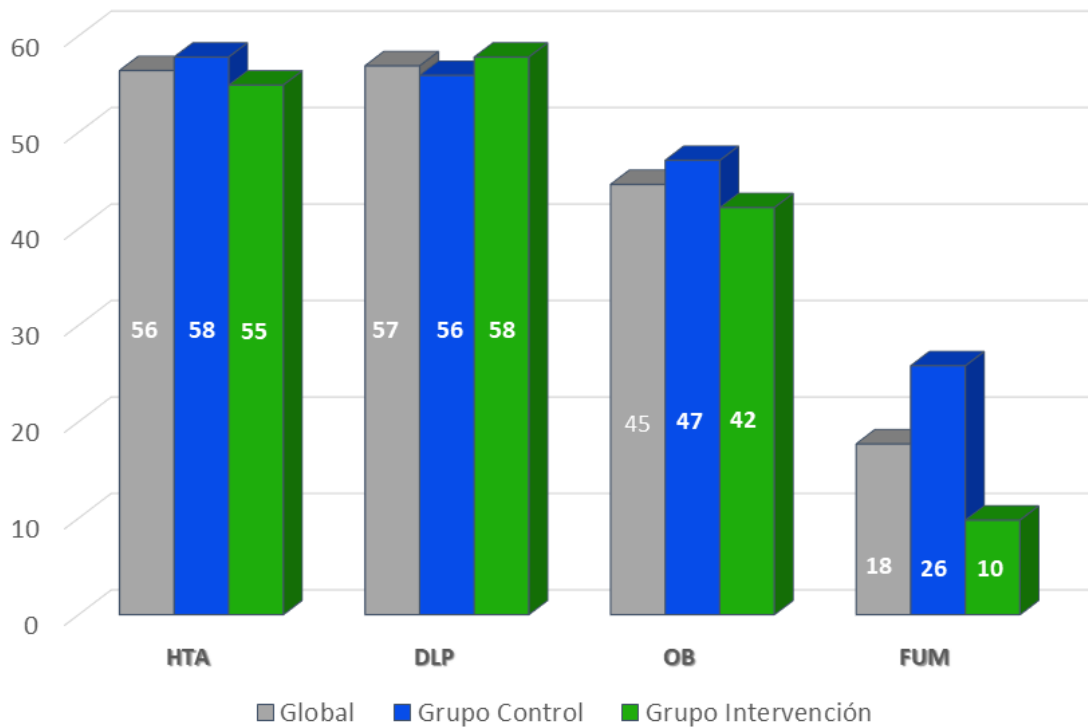


Figura 8. Porcentaje de sujetos, global y por género, con factores de riesgo cardiovasculares.

Fuente: Elaboración propia

DLP: Dislipemia; FUM: Fumadores; HTA: Hipertensión arterial; OB: Obesidad.

En la Tabla 9 se muestra la motivación para el cambio de la actividad física, la dieta y el consumo de tabaco y alcohol. La motivación para el cambio en el cese del hábito tabáquico fue la única variable en la cual existieron diferencias entre los grupos, al inicio del estudio.

Tabla 9. Motivación para el cambio de los pacientes incluidos en el estudio EMID

	Global	Grupo Control	Grupo Intervención	
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	p-valor
Actividad física				0,076
• Precontemplación	11 (5,4)	9 (8,8)	2 (2,0)	
• Contemplación	18 (8,8)	10 (9,8)	8 (7,8)	
• Preparación	22 (10,8)	12 (11,8)	10 (9,8)	
• Acción	9 (4,4)	5 (4,9)	4 (3,9)	
• Mantenimiento	144 (70,6)	66 (64,7)	78 (76,5)	
Dieta				0,382
• Precontemplación	24 (11,8)	10 (9,8)	14 (13,7)	
• Contemplación	20 (9,8)	9 (8,8)	11 (10,8)	
• Preparación	27 (13,2)	14 (13,7)	13 (12,7)	
• Acción	6 (2,9)	2 (2,0)	4 (3,9)	
• Mantenimiento	127 (62,3)	67 (65,7)	60 (58,8)	
Tabaco				0,009
• Precontemplación	23 (11,3)	17 (16,7)	6 (5,9)	
• Contemplación	7 (3,4)	5 (4,9)	2 (2,0)	
• Preparación	6 (2,9)	4 (3,9)	2 (2,0)	
• Acción	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
• Mantenimiento	167 (81,9)	75 (73,5)	92 (90,2)	
Alcohol				0,694
• Precontemplación	4 (2,0)	3 (2,9)	1 (1,0)	
• Contemplación	9 (4,4)	2 (2,0)	7 (6,9)	
• Preparación	10 (4,9)	5 (4,9)	5 (4,9)	
• Acción	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
• Mantenimiento	181 (88,7)	92 (90,2)	89 (87,3)	

BMJ Open

Efectividad de una intervención multifactorial basada en una aplicación para Smartphone, paseos cardiosaludables y un taller nutricional en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria (EMID): protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado y controlado.

Rosario Alonso-Domínguez, Manuel A. Gómez-Marco, María C. Patino-Alonso, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Agudo-Conde, Carmen Castaño-Sánchez, Luis García-Ortiz y José I. Recio-Rodríguez.

BMJ Open (2017) 7: e016191

Antecedentes: Las TIC pueden promover cambios en el estilo de vida, pero no existe suficiente evidencia acerca del efecto combinado de éstas con intervenciones multifactoriales, dirigidas a la mejora de la dieta y el aumento de la actividad física, en pacientes con DMT2. El objetivo principal de este estudio es evaluar el efecto de añadir a la atención habitual una intervención multifactorial basada en el incremento de la actividad física, y en el aumento de la adherencia a la Dieta Mediterránea en la DMT2.

Métodos y análisis: *Ámbito y población de estudio:* El estudio se llevará a cabo en la unidad de investigación de Atención Primaria “La Alamedilla” en Salamanca (España). Se incluirán 200 pacientes con DMT2 de ambos sexos, con edades comprendidas entre 25 y 70 años, que cumplan con los criterios de inclusión y firmen el consentimiento informado. Cada participante realizará la visita basal y las visitas a los tres y doce meses post-intervención.

Intervención: A ambos grupos se les dará un breve consejo sobre dieta y actividad física. El GI también realizará cinco paseos cardiosaludables, asistirá a una sesión grupal sobre educación nutricional y se les entrenará en el uso de una aplicación para Smartphone (EVIDENT II) durante 3 meses.

Variables e instrumentos de medición: Las principales variables de resultados del estudio serán los cambios en la actividad física, evaluados a través de un podómetro y el IPAQ, y la adherencia a la Dieta Mediterránea, valorada mediante el cuestionario de adherencia a ésta y del Índice de Calidad de la dieta. También se evaluarán los parámetros antropométricos, valores de laboratorio, estilos de vida y calidad de vida.

Ética y difusión: Éste fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica de Salamanca el 28/11/2016

Registro del ensayo: NCT02991079; Pre-resultados

BMJ Open Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial

Rosario Alonso-Domínguez,¹ Manuel A Gómez-Marcos,² Maria C Patino-Alonso,³ Natalia Sánchez-Aguadero,¹ Cristina Agudo-Conde,¹ Carmen Castaño-Sánchez,¹ Luis García-Ortiz,⁴ José I Recio-Rodríguez⁵

To cite: Alonso-Domínguez R, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, *et al.* Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017;**7**:e016191. doi:10.1136/bmjopen-2017-016191

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016191>).

Received 31 January 2017
Revised 12 July 2017
Accepted 10 August 2017



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Rosario Alonso-Domínguez;
rosa90alonso@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction New information and communication technologies (ICTs) may promote lifestyle changes, but no adequate evidence is available on their combined effect of ICTs with multifactorial interventions aimed at improving diet and increasing physical activity in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). The primary objective of this study is to assess the effect of a multifactorial intervention to increase physical activity and adherence to Mediterranean diet in DM2.

Methods and analysis *Study scope and population:* The study will be conducted at 'La Alamedilla' primary care research unit in Salamanca (Spain). 200 patients with DM2 of both sexes, aged 25–70 years and who meet the inclusion criteria and sign the informed consent will be recruited. Each participant will attend the clinic at baseline and 3 and 12 months after intervention.

Intervention Both groups will be given short advice on diet and physical activity. The intervention group will also take five heart-healthy walks and attend a group session on diet education and will be trained on use of an application for smartphone (EVIDENT II) for 3 months.

Variables and measurement instruments The main study endpoints will be changes in physical activity, as assessed by a pedometer and the International Physical Activity Questionnaire, and adherence to the Mediterranean diet, as evaluated by an adherence questionnaire and the Diet Quality Index. Anthropometric parameters and laboratory values, lifestyles and quality of life will also be assessed.

Ethics and dissemination It was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Salamanca on 28/11/2016.

Trial registration NCT02991079; Pre-results.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is one of the diseases with greatest impact on health not only because of its high prevalence but also because of its

Strengths and limitations of this study

- This study uses multifactorial intervention, including new technologies, to improve glycaemic control in the diabetic population and increase physical activity and adherence to a Mediterranean diet. This is important since new cost-effective interventions in the management of type 2 diabetes are needed in primary care.
- The study complies with all Consolidated Standards of Reporting Trials recommendations. Due to the nature of the intervention, the participating subjects cannot be blinded, but the researcher who will analyse the data.
- The analysis of the adherence to the Mediterranean diet will be carried out using the data reported by the subjects themselves using a validated tool.
- Physical activity will be assessed objectively using a pedometer.
- The design of this multifactorial intervention does not allow conclusions to be drawn about the separate parts of the intervention

chronic complications and high mortality.¹ The WHO estimates that interventions on healthy lifestyles reduce the incidence by 35%–58% in people at high risk.²

Benefits of physical activity and dietary patterns for control of diabetes mellitus and chronic diseases.

Physical activity and diet are essential mainstays in the management of DM2. They are more effective for adequate weight loss and better metabolic control when used combined than alone.³

Benefits of physical activity

One of the acute effects of physical activity in DM2 is a decrease in blood glucose levels which is related to exercise duration and intensity. Thus, Motahari *et al* showed that physical activity increases central and peripheral insulin sensitivity and that the effect is maintained for 12–24 hours.⁴ Regular physical activity has also been related to a less atherogenic lipid profile, which may translate into a positive effect on cardiovascular mortality.⁵ In addition, several studies related increased physical activity to improvements in quality of life in the dimensions of sensory function, general health, vitality and physical function.^{6–8}

Benefits of diet

Dietary patterns have an impact on cardiovascular and metabolic risk factors, including weight, lipoprotein levels, blood pressure (BP) and endothelial health, among others. Esposito *et al*⁹ concluded in their meta-analysis that some types of healthy diets are associated to a 20% lower risk of developing DM2. Specifically, the Mediterranean diet,¹⁰ characterised by a high intake of vegetables, legumes, fruits and nuts and unrefined cereals, a high consumption of olive oil, but a low intake of saturated lipids, a moderately high intake of fish, low consumption of meat and poultry and a moderate intake of ethanol, mainly in the form of wine and generally during meals, decreased glycosylated haemoglobin levels by 0.30%–0.47% and cardiovascular events by 28%–30%.¹¹ On the other hand, Ruano *et al*¹² showed that adherence to the Mediterranean diet was associated to higher self-perceived health scores, while subjects with greater consumption of saturated fat perceived themselves as more tired and with greater social limitations.

Interventions effective for increasing physical activity and changing dietary patterns in patients with DM2

While associated to increased costs, interventions effective for increasing physical activity and changing dietary patterns in patients with DM2 have been shown to be cost-effective as compared with conventional management, as they decrease long-term complications in those subjects.¹³

In their study, Lim *et al* sent personalised messages of exercise, diet and glucose through a clinical decision support system, which worked from the data received from the patients, at the hospital server, of their physical activity and their glycaemic control. They found that their multifactorial intervention decreased fasting blood glucose levels, body mass index (BMI), waist circumference and BP, improved the lipid profile and albuminuria and decreased the need for oral antidiabetic drug by 11.6%.¹⁴

De Greef *et al* used an intervention consisting of pedometers for objective measurement and physical activity and reinforcement by phone calls, which resulted in reduction of daily sitting time of patients by 23 min.¹⁵ Yu *et al* carried out a study where individualised exercise

prescriptions were performed from an accelerometer data carried by each patient showed a significant increase in physical activity and a reduction in daily energy intake total.¹⁶ Similarly, the Fukuoka *et al*'s study¹⁷ achieved an increase of 2551 steps in the group receiving the educational intervention.

On the other hand, Monlezun *et al*¹⁸ conducted a study focused on improvement of diet. The intervention group achieved decreases in glycosylated haemoglobin (–0.4% vs –0.3%, $p=0.575$), diastolic BP (–4 vs 7 mm Hg, $p=0.037$) and total cholesterol (–14 vs 17 mg/dL, $p=0.044$) as compared with the control group.

Use of information and communication technologies (ICTs) in health

Healthcare, as demanded by society today, requires incorporation of ICTs. As in other fields, ICTs are becoming increasingly present in the field of health and should therefore be incorporated into health-promoting interventions. A meta-analysis by Jeon *et al*¹⁹ showed that the mobile applications most commonly used by nurses are those for self-management of chronic diseases, while physicians promote use of applications on symptom management and treatment of diseases.

There is an increasing number of clinical trials in chronic diseases using mobile phones to support control. Liang *et al*, in a meta-analysis on interventions with new technologies for diabetes control, concluded that, after interventions using mobile, glycosylated haemoglobin was decreased by 0.5%. Significantly greater decreases were reported in patients with DM2 as compared with type 1 DM.²⁰

In the EVIDENT II study²¹ (PI13/00618), an application (app) for smartphones was developed (record entry no. 00/2014/2207) and used in the general population to improve dietary pattern and increase physical activity. The present project is intended to adapt this app and to extend assessment of its effects to patients with DM2.

Objectives

The main objective of this study is to evaluate the impact of a multifactorial intervention (application for smartphones, healthy walks for the heart and dietary workshop) on the increase of physical activity to meet the international recommendations and on increased adherence to the Mediterranean diet in patients with DM2. Secondary objectives will include assessment of the impact of intervention on improvement of dietary patterns, cardiovascular risk factors and metabolic control.

METHODS AND ANALYSIS

Design and setting

Randomised, controlled clinical trial with two parallel groups aimed at assessing the effects of adding an ICT tool and group activities on diet and heart-healthy walks (intervention group) as support to behavioural and



education advice (attention-control group) on physical activity increase and improvement of dietary patterns.

Study setting

The study will be conducted in the setting of primary healthcare in Salamanca, at 'La Alamedilla' research unit, which belongs to the Network for Research on Preventive Activities and Health Promotion (REDIAPP) and to the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL).

Study population

Subjects will be selected through age stratification random sampling from the 1361 patients with DM2 attending the 'La Alamedilla' healthcare centre in Salamanca, Spain who meet the inclusion criteria. The population will be divided into three groups according to age: 25–35 years, 36–50 years and 51–70 years.

Subjects eligible will be those of both sexes with DM2 routinely monitored at the healthcare centre aged 25–70 years who, after receiving information about the study, agree to take part and sign the informed consent. To be considered a patient as DM2 must meet the criteria of the American Diabetes Association: fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or 2 hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an oral glucose tolerance testing using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water or glycosylated haemoglobin $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol); in all these cases, in the absence of unequivocal hyperglycaemia, the results should be confirmed by repeat testing. In addition, will be considered as DM2, patients with classic symptoms of hyperglycaemia or hyperglycaemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L).²²

Exclusion criteria include age over 70 years, because of the difficulty to use ICTs; history of cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, etc); musculoskeletal disease that prevents walking; clinically documented neurological and/or neuropsychological that prevents attendance to the healthcare centre; participation in an interventional trial or any other condition that may interfere with the study procedures as assessed by the investigators.

Sample size

The final sample will consist of 200 subjects selected by simple random sampling from among patients with DM2 seen at the healthcare centre. Such subjects will subsequently be randomised in a 1:1 ratio to an intervention group and an attention-control group using Epidat 4.0 software (figure 1).

Sample size has been estimated for the primary study variables. With regard to physical activity increase (daily number of steps), assuming an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20, with a SD of 4500 steps/day, 98 subjects would be required in each group (196 in total) to detect an increase by 1850 steps/day in the intervention versus the attention-control group, assuming a 5%

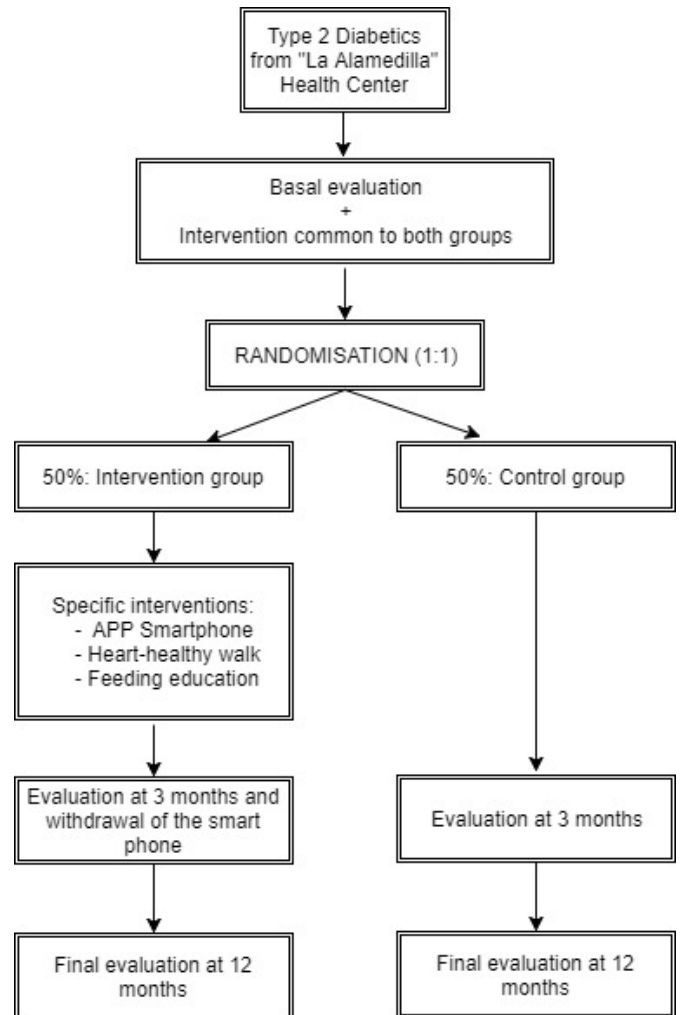


Figure 1 Flow chart of EMID study.

dropout rate. As regards adherence to the Mediterranean diet, assuming an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20, with a SD of two points,²³ with expected losses of 10%, 70 subjects would be required in each group (140 in total) to detect an increase by one point in the total questionnaire score in the intervention as compared with the attention-control group. Therefore, the sample of 200 subjects, 100 per group, that will be recruited, is considered sufficient to test the hypotheses of the project.

Variables and measurement instruments

The primary outcome of this study will be to assess the impact of adding to standard care a multifactorial intervention (app for smartphones, heart-healthy walks and dietary workshop) on the increase of physical activity and adherence to the Mediterranean diet in patients with DM2. Secondary outcomes will include assessment of the impact of intervention on improvement of dietary patterns, cardiovascular risk factors, metabolic control and health-related quality of life (HRQL).

Sociodemographic variables

At the time of study entry and before the first intervention visit, data on age, sex, marital status, educational level and occupation will be collected.

All other variables will be collected at baseline and 3 and 12 months after intervention. If a subject does not attend the 3-month follow-up visit, we will contact him again at the 12-month visit.

Anthropometric variables

These will be recorded with the subject in light clothes and without shoes. Body weight will be measured twice using an adequately calibrated (precision ± 0.1 kg) certified electronic scale (Scale 7830; Soehnle Professional GmbH & Co, Backnang, Germany). Height will be measured using a portable system (Seca 222; Medical scale and Measurement systems, Birmingham, UK), with the subject standing, recording the average of two measurements and rounding to the nearest centimetre. BMI will be calculated using the formula: weight in kg divided by height in m^2 . Waist circumference and hip circumference will be measured using a flexible measuring tape parallel to the floor, following the recommendations of the SEEDO.²⁴

BP measurement

Three measurements will be done of systolic and diastolic BP, using the average of the last two values, with a validated *OMRON M10-IT* sphygmomanometer (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), following the recommendations of the European Society of Hypertension.²⁵

Measurement of blood glucose profile

This will be determined during a full day, before and 2 hours after each meal, following the criteria of the American Diabetes Association²² with a certified glucometer *Glucomen LX PLUS* (A. Menarini GmbH).²⁶

Lifestyle-related variables

Smoking

This will be measured using a questionnaire on smoking history and pattern.

Alcohol consumption

This will be assessed using a questionnaire to assess consumption in the past 7 days, detailing the drinks and their volume.

Laboratory variables

Venous blood sampling will be performed between 08:00 and 09:00 after participants have fasted and abstained from smoking and consumption of alcohol and caffeinated beverages for 12 hours. Fasting plasma glucose, creatinine, serum total cholesterol, high-density lipoprotein and triglyceride levels will be measured using standard enzymatic automated methods. Low-density lipoprotein cholesterol will be estimated by the Friedewald equation when the direct parameter is not available. Glycated

haemoglobin will be measured with an immune turbidimetric assay.

Blood samples will be collected in the primary care centre and will be analysed at the University Hospital of Salamanca in external quality assurance programmes of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

Physical activity variables

Regular physical activity will be recorded using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ),²⁷ in its short version validated in Spanish, which assesses activity in the past 7 days and differentiates it into three types (walk, moderate and intense physical activity) and by energy expenditure estimated for each of them (3.3, 4.0 and 8.0 Metabolic Equivalents of Task (METs), respectively). This allows for calculating the METs-min/week and for stratifying subjects by three activity levels (low, intermediate and high). Activity will also be objectively measured for seven consecutive days using a previously validated digital pedometer (Omron HJ-321 Tri-Axial) with 3D sensor and clock²⁸ that will be placed on the right side of the waist. The pedometer records total steps, aerobic steps,²⁹ distance walked and calories consumed and memorises the results of the last 7 days. Aerobic steps are those counted separately when walking more than 60 steps by minute and more than 10 consecutive minutes.

Dietary pattern variables

Adherence to Mediterranean diet, the main outcome variable in the nutrition area, will be measured using a validated 14-item questionnaire called Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)³⁰ developed by the Prevention with the Mediterranean Diet (PREDIMED) group. MEDAS is a valid instrument for quick estimation of adherence to the Mediterranean diet. MEDAS includes 12 questions on food consumption frequency and two questions on intake habits of foods considered characteristic of the Spanish Mediterranean diet. Each question will be scored 0 or 1. One point will be assigned to use of olive oil as main cooking fat, preferential use of white rather than red meat, intake of four or more spoonfuls (one spoonful=13.5 g) of olive oil, two or more vegetable portions, three or more pieces of fruit, less than one portion of red meat or sausages, less than one portion of animal meat and less than one cup (100 mL) of carbonated and/or sugary drinks, as well as weekly consumption of seven or more glasses of red wine, three or more servings of fish, two or less servings of legumes, two or less portions of industrial (not homemade) pastry, three or more portions (one portion=30 g) of nuts and two or more dishes dressed with sauce of tomato, garlic, onion or leek, cooked slowly with olive oil. The final score will range from 0 and 14 points. A score of 9 or higher will be considered adequate adherence to the Mediterranean diet.³⁰ In addition, regular diet will be assessed using the Diet Quality Index.³¹ This is based on 18 groups of food items which are



classified into three categories based on their recommended frequency of use. The first category includes eight foods, the second category seven and the third category includes three foods. Frequency of consumption is organised into three types of response: in the first group, 'less than once daily', 'once daily' or 'more than once daily'; in the second group, 'less than four times weekly', 'four to six times weekly' or 'once daily' and in the last group, 'less than two times weekly', 'two to three times weekly' or 'four or more times weekly'. Total score will range from 18 to 54 points.

Analysis of motivation for change

Following the model of Prochaska and Diclemente,³² we will use a questionnaire to classify the patients according to the motivation for the change in diet, physical activity, consumption of alcohol and tobacco. (a) Precontemplation: subjects are aware that certain behaviours are a risk for their health or that they have a health problem; they are reluctant to accept changes in behaviour. (b) Contemplation: subjects are aware that certain behaviours are a risk for their health or that they have a health problem and agree to make changes within 6 months. (c) Preparation: subjects seriously consider the intention to change their behaviour in the near future (within 30 days). (d) Action: subjects are actively working in behavioural changes that affect their health. (e) Maintenance: subjects adopt the behaviours acquired as routine. Maintenance is considered if the new behaviour is sustained for more than 6 months.

Health-related quality of life

This will be assessed using the validated Spanish version of SF-12 V.2.^{33 34} SF-12 is a short version of the SF-36 questionnaire³⁵ that includes 12 items, with three to five categories of response in a Likert scale. The SF-12 questionnaire is self-administered and was developed for measuring eight dimensions of HRQL: physical functioning, physical role, bodily pain, general health, vitality, emotional role, social functioning and mental health. These eight dimensions may be pooled as two summary measures: the physical component summary (PCS-12) and the mental component summary (MCS-12). To estimate the summary components of the SF-12, the algebraic sum of the standardised scores of each of the eight dimensions weighted by their weights is calculated. The PCS-12 and MCS-12, obtained adding the scores of all 12 questions, range from 0 to 100, with a score of 0 indicating the lowest level and a score of 100 the highest level.

Intervention

Specific intervention and counselling appointment will be performed by three nurses at the health centre, who have previously been instructed in two 1 hour sessions on how to carry out each session. The sessions have been standardised, describing in each one what points should be treated, in what order and for how long.

Common to both groups

All participants (attention-control and intervention) prior to the random assignment will receive a 10 min individual physical activity and food counselling appointment.

Nutritional advice

Both the attention-control and intervention groups will be given nutritional advice aimed at adequate compliance with the Mediterranean diet. Advice, which will be standardised for both groups, will consist of an individual 5 min visit where a diptych with information about the session will also be given. The first part (2 min) will address the concept of the plate method already used in several studies as reference standard in nutrition^{36–39} and which allows for creating a variety of menus. This is a simple method that does not require measuring or weighting food portions. A plate approximately 23 cm in size is used to create the main menu for lunch or dinner. The plate is divided into four parts: half the plate for salad or vegetables, one-fourth for proteins (with white meat preferred to red meat) and the final fourth for carbohydrates. In addition to the above, a medium-sized piece of fruit and a skimmed dairy product should be taken as dessert. The second part of the session (2 min) will be focused on development of each particular recommendation to comply with the Mediterranean diet, using short, clear messages. The last part (1 min) will be used to answer any question.

Advice on physical activity

Both groups will be given advice on physical activity aimed at compliance with the current international recommendations for the general population. Advice will be given in an individual 5 min appointment where the benefits for health of physical activity and recommendations to decrease sitting time and take at least 10 000 steps daily will be discussed.^{40 41} The first part (2 min) will address recommendations for physical activity related to cardiovascular health. The second part (2 min) will focus on understanding of the intensity of some specific activities such as walking, riding a bicycle or other activities. The last part (1 min) will be used to answer any questions. A diptych will finally be given.

Specific intervention for the study group

This is a multifactorial intervention based on an application for smartphones, healthy walks and a nutrition workshop, which will take place in groups of 10 participants. The training in the application and the nutrition workshop for diabetic subjects will be carried out during the same week and the walks will be done with a week of difference between them. For monitoring the adherence of subjects, how many of the sessions have attended will be assessed.

Application for smartphones (EVIDENT II)

The tool developed (intellectual property registry no. SA-81–14) is the result of an agreement between the company CGB and the GIAPCyL research group of

REDIAPP (RD12/0005/0004), through the Infosalud Foundation, to use it in the study entitled “Effectiveness of use of a mobile tool added to a standard intervention in lifestyle improvement in an adult population. A randomised clinical trial, the EVIDENT II Study”²¹ (PI: PI13/00618). This application for smartphones, easy to use for adult people, allows for rapid assessment of whether personal habits agree with the recommended healthy lifestyles as regards both nutrition and physical activity. Food intake is assessed in terms of amount and quality based on standardised patterns, adaptation to the Mediterranean diet and adequate proportion of the main nutrient classes, generating a customised recommendation. The application provides detailed information on nutritional deviations, both in diet composition and in calorie number, to allow for a change in habits. In addition, subjects must enter the physical activity performed during the day and its duration.

A workshop will be conducted to train participants in use of the device, which will be collected at 3 months, at the common visit, to download the information stored.

Heart-healthy walks

Subjects will take five heart-healthy walks consisting of 10 min of warming exercises, a circuit of 4 km walking and 10 min of stretching and relaxation. Groups of 10 people, accompanied by at least two nurses, will take the walk on a flat ground, which will start and end at the door of the healthcare centre. Once you have completed the five heart-healthy walks, the participants will already know the route and can continue doing them themselves without the need for the nurses to go with them. Subjects were instructed to have their healthy walk out aerobic (50%–70% of maximal heart rate), as recommended by the American Diabetes Association.⁴² The participants were divided into two groups depending on the intensity of their healthy walk. One group carried out the healthy walk at a moderate intensity (5 METs), with a speed of 6 km/hour. The other group performed at a low intensity (2.5 METs) carrying an average speed of 3–4 km/hour.⁴³ Walks will occur once weekly for five consecutive weeks.

Group sessions on nutritional education

A workshop lasting 1 hour and a half will be held. The workshop will be based on improving the Mediterranean diet, discussing in more detail the benefits of healthy nutrition, food groups, importance of labelling in diabetic patients, recommended cooking procedures use of the plate method, practical examples and their use will also be provided.

Blinding strategy

Because of the nature of interventions, participating subjects and research staff cannot be blinded. The person responsible for statistical analysis will, however, be blinded to the intervention.

Statistical analysis

Data entry will be done with a questionnaire designed for the study, using the Teleform system (Autonomy Cardiff Vista, California, USA). Data quality will be ensured using the range checks for data values. Data will be provided as mean and SD for quantitative variables and by frequency distribution for qualitative variables. Analysis of the results will be performed on an intent-to-treat basis. If data distribution is non-normal, parallel non-parametric tests will be used. A Kolmogorov-Smirnov test will be used to verify normal data distribution. A X^2 test will be used to analyse the association between independent qualitative variables and a McNemar test for paired samples. The means of two groups will be compared using a Student's t-test or Mann-Whitney's U test for independent samples, and change within the same group will be assessed using a Student's t-test or Wilcoxon's test for paired samples as appropriate. The relationship between quantitative variables will be analysed using a Pearson's or Spearman's correlation coefficient as appropriate. A multivariate analysis will be performed to explore the variables most determinant for changes in physical activity and dietary pattern. In order to identify whether changes in independent variables have significant effects on dependent variables as a whole, a multivariate analysis of variance will be performed. To analyse the effect of intervention, changes in the intervention and attention-control groups will be compared and Cohen's d will be estimated, adjusting for variables that may have an influence on the result, especially baseline data. A gender and age analysis will be conducted to evaluate the differences in the mid-term and long-term outcomes between men and women and according to the different age groups. The impact of intervention may be modified by age, sex, cultural and socioeconomical level, BMI and baseline lifestyles, as well as some conditions (hypertension, dyslipidaemia, etc). These variables will be controlled in the analysis. For two-sided tests, an alpha risk of 0.05 will be set as the limit of statistical significance. Data will be analysed using IBM SPSS Statistics for Windows V.23.0 (IBM, Armonk, New York, USA).

Methodological limitations

The study complies with all Consolidated Standards of Reporting Trials recommendations, but because of the nature of the intervention, participating subjects cannot be blinded. However, the researcher who analyses the data will be blinded. Analysis of one of the primary outcome measures, increased adherence to the Mediterranean diet, will be performed using data reported by subjects themselves; however, a validated tool will be used to assess this variable. The other primary outcome measure, physical activity, will be assessed using a pedometer, a device that provides objective data, and may serve as quality control. On the other hand, the design of this multifactorial intervention does not allow to draw conclusions about the separate parts of the intervention.



ETHICS AND DISSEMINATION

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca on 28 November 2016.

The protocol was registered in ClinicalTrials.gov using the following identifier: NCT02991079. Registered 12 December 2016.

Participants will be asked to sign informed consent before being enrolled into the study, in compliance with the Declaration of Helsinki⁴⁴ and the WHO standards. Subjects will be informed of the study objectives and the risks and benefits of the tests they will undergo. The study includes collection of biological samples, of which study subjects will carefully be informed. None of the examinations involves life-threatening risks for the type of subjects to be included in the study. Because of the foregoing, confidentiality of subjects enrolled will be ensured at all times, in compliance with the provisions in the Spanish Organic Act on Personal Data Protection (15/1999, of December 13) and the conditions set down in Act 14/2007, on biomedical research.

Dissemination plan

We will use a variety of methods to ensure that our work will achieve maximum visibility. Publication of our study protocol provides an important first step towards this direction. In this paper, we have sought to offer a comprehensive overview of relevant literature, while underlining current research gaps that necessitated the design and implementation of the EMID study.

Similarly, the study results, given their applicability and implications for the general population, will be disseminated in investigator meetings and in articles published in scientific journals, specifically, one for each study objective. In addition, it has been proposed to perform a doctoral thesis based on this project.

Author affiliations

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (relAPP), Salamanca, Spain

²Department of Medicine, Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), University of Salamanca. Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (relAPP), Salamanca, Spain

³Department of Statistics, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (relAPP), Salamanca, Spain

⁴Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (relAPP), Salamanca, Spain

⁵Department of Nursing and Physiotherapy, Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), University of Salamanca. Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (relAPP), Salamanca, Spain

Acknowledgements We thank all professionals participated in the study: S Conde-Martín, MC Rodríguez-Martín, S Pascual-Sánchez, E Ruiz-Fernández, C Lugones-Sánchez, MD Muñoz-Jimenez, A Cabo-Laso, JA Maderuelo-Fernández and E Rodríguez-Sánchez.

Contributors RA-D, MAG-M and JIR-R conceived and designed the study. RA-D and JIR-R prepared the study protocol. MAG-M, MCP-A and LG-O provided methodological and statistical knowledge. JIR-R is responsible for study management, staff training and supervision. RA-D will be responsible for daily conduct of the study, including study monitoring. NS-A, CA-C and CC-S participated in data collection. RA-D and JIR-R prepared the manuscript. LG-O and JIR-R made the final review of the manuscript. All authors have read the protocol, made their contributions and approved the final text.

Funding This study is supported by research grants from the Regional Health Management of Castilla and León awarded in 2016 for research projects in biomedicine, health management and social and health care (GRS 1276/B/16) in the setting of the 2016 programme for promoting research activity of nurses (BOCYL-D-11022016-2) and the 2015 programme for motivating nurses who have completed their residency (ORDER SAN/360/2015), jointly funded by the European Union Institute for Health/European Regional Development Fund (ERDF).

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J* 2012;27:269–73.
- WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*, 2010.
- Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18–65 years old) who are overweight, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:31.
- Motahari-Tabari N, Ahmad Shirvani M, Shirzad-E-AhooDashty M, et al. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Glob J Health Sci* 2014;7:115–21.
- Park JH, Miyashita M, Takahashi M, et al. Low-volume walking program improves cardiovascular-related health in older adults. *J Sports Sci Med* 2014;13:624–31.
- Figueira HA, Figueira AA, Cader SA, et al. Effects of a physical activity governmental health programme on the quality of life of elderly people. *Scand J Public Health* 2012;40:418–22.
- Jepsen R, Aadland E, Andersen JR, et al. Associations between physical activity and quality of life outcomes in adults with severe obesity: a cross-sectional study prior to the beginning of a lifestyle intervention. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:187.
- Kovács E, Prókai L, Mészáros L, et al. Adapted physical activity is beneficial on balance, functional mobility, quality of life and fall risk in community-dwelling older women: a randomized single-blinded controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:301–10.
- Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine* 2014;47:107–16.
- Trichopoulos A, Corella D, Martínez-González MA, et al. The Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. *Nutr Rev* 2006;64:13–19.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine* 2017;56:27–32.
- Ruano C, Henriquez P, Bes-Rastrollo M, et al. Dietary fat intake and quality of life: the SUN project. *Nutr J* 2011;10:121.
- Eliroqi GM, Vistisen D, Lauritzen T, et al. Intensive multifactorial treatment modifies the effect of family history of diabetes on glycaemic control in people with Type 2 diabetes: a post hoc analysis

- of the ADDITION-Denmark randomized controlled trial. *Diabet Med* 2015;32:1085–9.
14. Lim S, Kang SM, Kim KM, *et al.* Multifactorial intervention in diabetes care using real-time monitoring and tailored feedback in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53:189–98.
 15. De Greef KP, Deforche BI, Ruige JB, *et al.* The effects of a pedometer-based behavioral modification program with telephone support on physical activity and sedentary behavior in type 2 diabetes patients. *Patient Educ Couns* 2011;84:275–9.
 16. Yu R, Yan LL, Wang H, *et al.* Effectiveness of a community-based individualized lifestyle intervention among older adults with diabetes and hypertension, Tianjin, China, 2008–2009. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E84.
 17. Fukuoka Y, Gay CL, Joiner KL, *et al.* A novel diabetes prevention intervention using a mobile app: a randomized controlled trial with overweight adults at risk. *Am J Prev Med* 2015;49:223–37.
 18. Monlezun DJ, Kasprovicz E, Tosh KW, *et al.* Medical school-based teaching kitchen improves HbA1c, blood pressure, and cholesterol for patients with type 2 diabetes: results from a novel randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:420–6.
 19. Jeon E, Park HA. Nursing Intervention using smartphone technologies; a systematic review and meta-analysis. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:321–5.
 20. Liang X, Wang Q, Yang X, *et al.* Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med* 2011;28:455–63.
 21. Recio-Rodríguez JI, Martín-Cantera C, González-Viejo N, *et al.* Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): study protocol. *BMC Public Health* 2014;14:254.
 22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes* 2017;35:5–26.
 23. Recio-Rodríguez JI, Agudo-Conde C, Martín-Cantera C, *et al.* Short-term effectiveness of a mobile phone app for increasing physical activity and adherence to the Mediterranean diet in primary care: a randomized controlled trial (EVIDENT II study). *J Med Internet Res* 2016;18:e331.
 24. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, *et al.* [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin* 2007;128:184–96. quiz 1 p following 200.
 25. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, *et al.* Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
 26. Pfützner A, Demircik F, Ramljak S, *et al.* Evaluation of system accuracy of the GlucoMen LX Plus blood glucose monitoring system with reference to ISO 15197:2013. *J Diabetes Sci Technol* 2015;10:618–9.
 27. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, *et al.* Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain). *Gaceta sanitaria / SESPAS* 2013;27:254–7.
 28. Huang Y, Xu J, Yu B, *et al.* Validity of FitBit, Jawbone UP, Nike+ and other wearable devices for level and stair walking. *Gait Posture* 2016;48:36–41.
 29. Rider BC, Bassett DR, Thompson DL, *et al.* Monitoring capabilities of the Omron HJ-720ITC pedometer. *Phys Sportsmed* 2014;42:24–9.
 30. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, *et al.* Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808–16.
 31. Schröder H, Benitez Arciniega A, Soler C, *et al.* Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr* 2012;15:618–26.
 32. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997;12:38–48.
 33. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, *et al.* [Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population]. *Med Clin* 2012;139:613–25.
 34. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, *et al.* [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin* 2008;130:726–35.
 35. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin* 1995;104:771–6.
 36. Brown-Riggs C. Nutrition and health disparities: the role of dairy in improving minority health outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;13:28. ijerph13010028.
 37. D'Adamo CR, McArdle PF, Balick L, *et al.* Spice myplate: nutrition education focusing upon spices and herbs improved diet quality and attitudes among urban high school students. *Am J Health Promot* 2016;30:150709150949009.
 38. Rehm CD, Drewnowski A. Dietary and economic effects of eliminating shortfall in fruit intake on nutrient intakes and diet cost. *BMC Pediatr* 2016;16:83.
 39. Zizza CA, Sebastian RS, Wilkinson Enns C, *et al.* The contribution of beverages to intakes of energy and my plate components by current, former and never smokers in the United States. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1939–49.
 40. Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, *et al.* How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:80.
 41. Yuenyongchaiwat K. Effects of 10,000 steps a day on physical and mental health in overweight participants in a community setting: a preliminary study. *Braz J Phys Ther* 2016;20:367–73.
 42. Krader CG, Association AD. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med Econ* 2014;91:22.
 43. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, *et al.* Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498–S516.
 44. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.

BMJ Open

Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial

Rosario Alonso-Domínguez, Manuel A Gómez-Marcos, Maria C Patino-Alonso, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Agudo-Conde, Carmen Castaño-Sánchez, Luis García-Ortiz and José I Recio-Rodríguez

BMJ Open 2017 7:

doi: 10.1136/bmjopen-2017-016191

Updated information and services can be found at:
<http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016191>

These include:

References

This article cites 43 articles, 1 of which you can access for free at:
<http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016191#BIBL>

Open Access

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections

[Medical education and training](#) (276)

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>



Efectividad de una intervención multifactorial en el incremento de la adherencia a la Dieta Mediterránea en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. Estudio controlado y aleatorizado (Estudio EMID)





Rosario Alonso-Domínguez, Luis García-Ortiz, María C. Patino-Alonso, Natalia Sánchez-Aguadero, Manuel A. Gómez Marcos y José I. Recio-Rodríguez.

Nutrients (2019) 11(1), pii: E162

La Dieta Mediterránea es reconocida como uno de los patrones dietéticos más saludables, produciendo, entre otros beneficios, un mejor control glucémico en los pacientes con DMT2. Nuestro objetivo es evaluar la efectividad de una intervención multifactorial en la mejora de la adherencia a la Dieta Mediterránea, la calidad de la dieta y los parámetros clínicos. El estudio EMID es un ensayo clínico aleatorizado y controlado con dos grupos paralelos y un periodo de seguimiento de 12 meses. El estudio incluyó 204 sujetos entre 25 y 70 años con DMT2. Los participantes se asignaron al azar al GI y al GC. Ambos grupos recibieron consejos breves sobre alimentación saludable y actividad física. Los participantes del GI, además, participaron en un taller de alimentación, cinco paseos y manejaron una aplicación para Smartphone durante 3 meses. La población estudiada tenía una edad media de 60,6 años. En la visita de seguimiento de los 3 meses, hubo mejoras en el cumplimiento de la Dieta Mediterránea y en la calidad de la dieta de 2,2 y 2,5 puntos, respectivamente, en comparación con la visita basal, a favor del GI. Esta tendencia de mejora se mantuvo, a favor del GI, en la visita de seguimiento de los 12 meses. En conclusión, la intervención multifactorial realizada podría mejorar la adherencia a la Dieta Mediterránea y la calidad de la dieta en los pacientes con DMT2.

Article

Effectiveness of A Multifactorial Intervention in Increasing Adherence to the Mediterranean Diet among Patients with Diabetes Mellitus Type 2: A Controlled and Randomized Study (EMID Study)

Rosario Alonso-Domínguez ^{1,*} , Luis García-Ortiz ² , Maria C. Patino-Alonso ³,
Natalia Sánchez-Aguadero ¹ , Manuel A. Gómez-Marcos ^{4,†}  and José I. Recio-Rodríguez ^{5,6,†}

- ¹ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), 37003 Salamanca, Spain; natalia.san.ag@gmail.com
 - ² Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), 37003 Salamanca, Spain; lgarciao@usal.es
 - ³ Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), Department of Statistics, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), 37003 Salamanca, Spain; carpatino@usal.es
 - ⁴ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla and León Health Service (SACYL), Department of Medicine, University of Salamanca, Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), 37003 Salamanca, Spain; magomez@usal.es
 - ⁵ Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), 37003 Salamanca, Spain; donrecio@gmail.com
 - ⁶ Faculty of Health Sciences, University of Burgos, 09001 Burgos, Spain
- * Correspondence: rosa90alonso@hotmail.com; Tel.: +34 923-231-859
† These authors contributed equally to this work.

Received: 26 November 2018; Accepted: 10 January 2019; Published: 14 January 2019



Abstract: The Mediterranean diet (MD) is recognized as one of the healthiest dietary patterns and has benefits such as improving glycaemic control among patients with type 2 diabetes (T2DM). Our aim is to assess the effectiveness of a multifactorial intervention to improve adherence to the MD, diet quality and biomedical parameters. The EMID study is a randomized and controlled clinical trial with two parallel groups and a 12-month follow-up period. The study included 204 subjects between 25–70 years with T2DM. The participants were randomized into intervention group (IG) and control group (CG). Both groups received brief advice about healthy eating and physical activity. The IG participants additionally took part in a food workshop, five walks and received a smartphone application for three months. The population studied had a mean age of 60.6 years. At the 3-month follow-up visit, there were improvements in adherence to the MD and diet quality of 2.2 and 2.5 points, compared to the baseline visit, respectively, in favour of the IG. This tendency of the improvement was maintained, in favour of the IG, at the 12-month follow-up visit. In conclusion, the multifactorial intervention performed could improve adherence to the MD and diet quality among patients with T2DM.

Keywords: Mediterranean diet; type 2 diabetes; health education; information and communication technologies

1. Introduction

The term “Mediterranean diet” refers to the eating habits traditionally followed by peoples living around the Mediterranean Sea [1]. It is characterized by the high consumption of vegetables, monounsaturated fatty acids (mainly from olive oil), fruits, whole grains, legumes and fish; moderate consumption of dairy products, fish and red wine; and low consumption of red or processed meats [2,3].

The Mediterranean diet is recognized as one of the healthiest dietary patterns [4]. It is associated with significant improvements in glycaemic control and weight loss [5], as well as with the prevention of cardiovascular diseases, cancer and diabetes mellitus type 2 (T2DM) [6–8] due to its antioxidant and anti-inflammatory effects. It has been suggested that the benefits of this pattern T2DM are the result of its effect on insulin sensitivity and resistance, satiety factors and hormone secretion [9], in addition to the high fibre content and low glycaemic index of its components.

Numerous studies have carried out interventions with the aim of increasing adherence to the Mediterranean diet [10,11]. The systematic review by Maderuelo-Fernández et al. [12] showed that the most effective interventions were carried out by trained personnel focused on a population with a disease. More specifically, the interventions carried out by Cubillos et al. [13] and Gomez-Huelgas et al. [14] achieved a two-point increase in adherence to the Mediterranean diet among patients with T2DM. The review by Álvarez-Bueno et al. [15] also showed that multifactorial interventions were the most effective because improvement in lifestyle habits, such as a healthy diet and increased physical activity, are cornerstones in the treatment of T2DM [16].

Kim et al. [17] showed an inverse correlation between dietary improvement and glycaemic control markers. Therefore, diet quality should also be taken into account when assessing the diets of patients with T2DM. Murray et al. [18] concluded that the quality of the diet was lower among this population than the healthy population, even though no differences in the individual intake of macronutrients was detected.

With the advances in new technologies, consideration is needed to determinate how they can best be incorporated as new tools into multifactorial interventions. Mullet et al. [19] concluded that 70% of mHealth interventions were effective in improving diet quality. More specifically, subgroups of the diabetic population that used cell phones obtained greater benefit [20]. Although studies have used mHealth to help improve diet in the diabetic population [21], we have not found interventions that included a smartphone application with the aim of increasing adherence to the Mediterranean diet in this population.

The objective of this study is thus to assess the effectiveness of a multifactorial intervention involving a food workshop and a smartphone application in improving adherence to the Mediterranean diet and diet quality among patients with T2DM.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

The EMID study [22] (Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, a nutritional workshop and heart-healthy walks, in patients with T2DM in primary care) is a randomized, controlled clinical trial with two parallel groups and a follow-up period of 12 months. The study was carried out in the field of primary health care, in the Alamedilla Research Unit, which belongs to the Research Network on Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP) and the Biomedical Research Unit of Salamanca (IBSAL).

2.2. Participants

One of the objectives was to obtain a sample that is the most representative of the studied population. Therefore, the subjects were selected by stratified random sampling from among the patients with T2DM who sought medical attention at the Alamedilla Health Centre. The subjects were divided according to their age into two groups (25–50 and 51–70 years).

The inclusion criteria were age between 25 and 70 years, T2DM, agreement to participate in the study and signing an informed consent document after receiving information about the study. As diagnostic criteria for T2DM, we followed the latest recommendations of the American Diabetes Association: fasting plasma glucose above 126 mg/dL or two-hour plasma glucose above 200 mg/dL during an oral glucose tolerance test (using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water) or glycosylated haemoglobin over 6.5%. In all cases, these tests were repeated to confirm the results in the absence of unequivocal hyperglycaemia. Additionally, patients were also considered as having T2DM if they had the classic symptoms of hyperglycaemia or hyperglycaemic crisis (i.e., random plasma glucose above 200 mg/dL) [23].

The exclusion criteria were a history of cardiovascular events, musculoskeletal pathology that prevents walking and clinically demonstrable neurological or neuropsychological disease, which would prevent the subject from visiting the health centre.

2.3. Common Advice

All participants received standardized counselling for 10 min about healthy eating and physical activity. The food section lasted five minutes and focused on the use of the plate method and recommendations to help comply with the Mediterranean diet. Five minutes were also used to give advice to help comply with current international recommendations regarding physical activity. A brochure was given to the participants for support in both areas.

2.4. Randomization and Masking

Participants were randomized at 1:1 into the control group (CG) (102) or the intervention group (IG) (102). The randomization was performed after obtaining informed consent and was not revealed prior to group assignment. The allocation sequence was generated by an independent researcher using the software Epidat 4.0 (Consellería de Sanidade, Santiago de Compostela, Spain) (Figure 1).

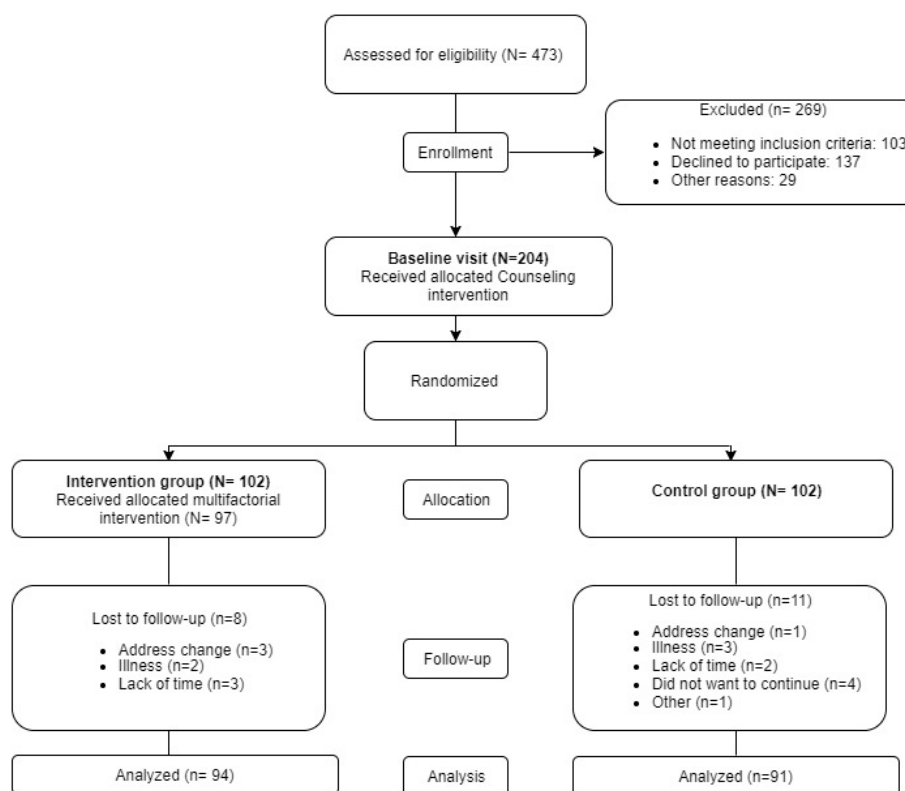


Figure 1. Flow-chart of the EMID Study: enrolment of the participants and completion of the study.

Due to the nature of the intervention, the participants could not be blinded. However, the researcher who carried out the intervention in the study group was different from the person responsible for the assessment and standardized counselling. In addition, the person responsible for the statistical analysis remained blinded throughout the study. During the follow-up visits, patients were told that they should not use other health technologies. Moreover, the application was not made available online until the end of the study so that the control group could not access it.

2.5. Intervention

A multifactorial intervention was carried out with groups of 10 participants consisting of a food workshop, a smartphone application and heart-healthy walks. To impart this multifactorial intervention, three nurses from the health centre were instructed in two one-hour training classes on how to carry out the interventions in a standardized manner (what points should be treated, in what order and for how long).

2.5.1. Food Workshop

The food workshop was a theoretical and practical workshop that lasted 90 min and focused on improving adherence to the Mediterranean diet. The workshop covered the following topics: benefits of a healthy diet, food groups, components of the Mediterranean diet, recommended culinary techniques, the use of the plate method and the importance of food labelling for patients with diabetes. Adherence to the food workshop was assessed by the attendance or lack thereof.

2.5.2. Smartphone Application (EVIDENT II)

A one-hour group workshop was held to instruct the participants in the use of the EVIDENT II application (intellectual property registry number SA-81-14) (CGB, Salamanca, Spain), which was installed on a mobile phone that was provided for them to use for three months. This application was designed by software engineers in collaboration with dietitians and physical activity experts with the aim of promoting adherence to the Mediterranean diet and it has already been used in previous studies [24,25]. The application was configured with the data of each participant (age, sex, weight, height and stride distance). After entering food intake and daily exercise data, it would provide detailed information on nutritional deviations in terms of both diet composition and the number of calories, with the aim of encouraging a change of habits. The cell phone was returned after three months, at follow-up visit for both groups. Subsequently, the stored information was downloaded. Adherence to the smartphone app was assessed by the number of days of recordings in the device. After this three-month intervention period, the subjects did not have access to the EVIDENT II app because it was not freely available online.

2.5.3. Heart-Healthy Walks

Once a week for 5 weeks, the subjects performed 10 min of warm-up, walked 4 km on flat terrain and performed 10 min of stretching and relaxation. In order to make the walks qualify as aerobic exercise (50–70% maximum heart rate) [26], participants were divided into two groups according to intensity. The approximate speed was 6 km/hour for the group walking at moderate intensity (5 metabolic equivalents (METs)) and 3–4 km/hour for the group walking at low intensity (2.5 METs). Adherence to heart-healthy walks was evaluated by the number of days, planned in the intervention that the subjects attended to perform them.

2.6. Outcome Measures and Follow-Up

To assess the effect of the multifactorial intervention, follow-up was carried out at baseline, three months and 12 months after the initial intervention. As the main endpoint, we considered the change in total score of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire [27], while the

total score of the Diet Quality Index (DQI) questionnaire [28] and the clinical variables were treated as secondary endpoints.

2.6.1. Adherence to the Mediterranean Diet

The main result variable was measured using the validated fourteen-item MEDAS questionnaire, developed by the PREDIMED group, which includes 12 questions about the frequency of food consumption and two questions about typical eating habits for the Spanish population [27]. Each question was scored with zero or one point. One point was given for using olive oil as the main fat for cooking, preferring white meat to red meat and daily consumption of four or more tablespoons (one tablespoon = 13.5 g) of olive oil (including oil used for frying, dressing salads, etc.), two or more servings of vegetables, three or more pieces of fruit, less than one serving of red meat or sausage, less than one serving of animal fat and less than one cup (one cup = 100 mL) of carbonated or sugary drinks. One point was also given for weekly intake of seven or more glasses of wine, three or more servings of legumes, three or more servings of fish, two shop-bought pastries or fewer, three or more servings of nuts and two or more helpings of sofrito (a traditional sauce made with tomato, garlic, onion or leeks and sautéed with olive oil). The final score range was 0 to 14 points, with 9 or more points indicating suitable adherence to the Mediterranean diet [27].

2.6.2. Diet Quality Index

The diet was assessed with the DQI [28]. This questionnaire covers 18 food groups, labelled one, two or three depending on whether their consumption is beneficial (eating more results in a higher score) or harmful to health (eating more produces a lower score). Food groups are classified into three categories according to the recommended frequency of use. The first category includes eight foods and their response types are “less than once a day,” “once a day” or “more than once a day.” The second category has seven foods and their responses are “less than four times a week,” “four to six times a week” or “at least once a day.” Finally, in the third category, there are three foods, which are classified as “less than twice a week,” “two to three times a week” or “four or more times a week” [28]. Scores range from 18 to 54 points, with a higher score representing higher diet quality and 40 or more points indicate a suitable quality of diet.

2.6.3. Clinically Relevant Measures

Other variables were measured, including drug use, blood pressure, postprandial glucose, weight, height, waist circumference (WC) and biochemical parameters (total serum cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol). Body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight (kg) by the square of the height (m²). The body shape index (ABSI) was estimated with the following equation: $ABSI = WC (m) / (BMI^{2/3} \times height (m)^{1/2})$. A detailed description of the way in which these variables were measured was published with the study protocol [22].

2.7. Sample Size Calculation

The sample size was estimated a priori, considering the increase in the total score of the MEDAS questionnaire as the main endpoint. Assuming alpha = 0.05 and beta = 0.20 with an SD of 2 points, we needed 140 participants (70 per group) in order to detect an increase of 1 point in the IG’s MEDAS score compared to the CG while allowing for an expected drop-out rate of 10%. In addition, for an SD of 2.4 points in the DQI score, we needed 202 participants (101 per group) in order to detect an increase of 1 point in the IG’s DQI score compared to the CG with the same dropout rate. Therefore, we considered 204 subjects to be a sufficient number for detecting clinically relevant differences in the main variables of the study.

2.8. Ethical Considerations

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca on 28 November 2016. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 2013 Declaration of Helsinki [29]. All patients signed written informed consent documents prior to participation in the study. The trial was registered at ClinicalTrials.gov with identifier NCT02991079.

2.9. Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means \pm standard deviations and qualitative variables are presented using a frequency distribution. To compare categorical variables at baseline between IG and CG the chi-squared test or Fisher exact test was carried out as appropriate and quantitative variables were compared using the student's *t*-test. The ANCOVA test was used to compare the changes between the IG and the CG, adjusting for the basal measurement of each variable. Repeated-measures analysis of variance was used to analyse group interaction effects on changes in the Mediterranean diet and DQI scores using the General linear Model (GLM) procedure. For the bilateral contrast of hypotheses, an alpha risk of 0.05 was set as a limit of statistical significance. The data were analysed using the statistical software SPSS for Windows version 25.0. (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Sample Selection

Among the 1291 subjects with T2DM between 25–70 years old seen at the La Alamedilla Health Centre, 473 were selected by stratified random sampling. Subsequently, 103 were excluded because they did not meet the inclusion criteria, 137 did not want to be included in the study and 29 were excluded for other reasons. Finally, 204 subjects were included in the study. There were 19 subjects who were lost in follow up (11 in the CG and 8 in the IG, $p > 0.05$). The reasons for dropping out are detailed in the flowchart in Figure 1.

3.2. Demographic and Clinical Characteristics of the Included Subjects

Table 1 presents the baseline characteristics of the participants. The study population had an average age of 60.6 ± 8.1 years and 45.6% ($N = 93$) were women. At the baseline visit, there were no significant differences between the groups in terms of demographic characteristics.

Table 1. Baseline characteristics of patients.

	Control Group (102)	Intervention Group (102)	<i>p</i> -Value
Age (years), mean (SD)	60.4 (8.4)	60.8 (7.8)	0.84
Gender (female), <i>n</i> (%)	41 (40.2)	52 (51.1)	0.08
Diabetes duration (years), mean (SD)	6.7 (4.7)	6.4 (4.6)	0.62
BMI (kg/m ²), mean (SD)	30.3 (5.6)	29.5 (4.2)	0.27
Obesity, <i>n</i> (%)	48 (47.1)	43 (42.2)	0.48
Work situation, <i>n</i> (%)			
Works outside home	41 (40.2)	29 (28.4)	
Homemaker	18 (17.6)	24 (23.5)	
Retired	34 (33.3)	44 (43.1)	0.91
Unemployed	7 (6.8)	5 (4.9)	
Educational level, <i>n</i> (%)			
University studies	17 (16.7)	17 (16.7)	
Middle or high school	33 (32.4)	37 (36.3)	0.94
Elementary school	52 (51.0)	48 (47.1)	

Table 1. Cont.

	Control Group (102)	Intervention Group (102)	<i>p</i> -Value
Smoking, <i>n</i> (%)			
Non-smoker	37 (36.3)	39 (38.2)	
Smoker	26 (25.5)	10 (9.8)	0.13
Former smoker	39 (38.2)	53 (51.9)	
Medication use, <i>n</i> (%)			
Antihypertensive drugs	55 (53.9)	58 (56.9)	0.24
Lipid-lowering drugs	59 (57.8)	58 (52.0)	0.39
Antidiabetic drugs	89 (87.3)	93.0 (91.2)	0.37
Insulins	18 (17.6)	12 (11.8)	0.24
Metformin	81 (79.4)	82 (80.4)	0.86
Sulphonylureas	8 (7.8)	6 (5.9)	0.58
Thiazolidinediones	3 (2.9)	3 (2.9)	1.0
SGLT2 Inhibitors	1 (1.0)	2 (2.0)	0.56
Meglitinides	2 (2.0)	4 (3.9)	0.41
DPP-4 inhibitors	38 (37.3)	37 (36.3)	0.89
GLP-1 receptor agonists	1 (1.0)	4 (3.9)	0.18

Variables are given as means \pm standard deviations, numbers and %. *p* value differences between control group and intervention group. Abbreviations: IQR: Interquartile Range; SD: Standard Deviation; BMI: Body Mass Index; SGLT2: Sodium-glucose co-transporter-2; DPP-4: Dipeptidyl peptidase 4; GLP-1: Glucagon-like peptide-1.

3.3. Adherence to the Intervention

The adherence to the food workshop was 82.3% (84/102 subjects). The majority of the subjects (63.7%, 65/102 subjects) carried out between 4 to 5 heart-healthy walks. The average use of the application was 35 days and most of the subjects (69.6%, 71/102) used it for 31 to 60 days.

3.4. Effect of the Intervention

In the CG, the scores of the adherence to the Mediterranean diet showed few variations throughout the study (6.9, 7.1 and 7.0 points, respectively) and the same thing happened in the quality of the diet (40.2, 40.8 and 40.4 points, respectively). However, in the IG, an increase in adherence to the Mediterranean diet was observed in the follow-up visits with respect to the baseline visit (7.2, 9.4 and 8.5 points, respectively), as well as in the quality of the diet (39.8, 42.9 and 41.8 points, respectively), as shown in Table 2.

Table 3 shows the intergroup modifications that occurred in the follow-up visits with respect to the baseline visit. At the 3-month follow-up visit, compared to the baseline visit, there was an improvement in the adherence to the Mediterranean diet and the quality of the diet of 2.2 points (1.8–2.5) and 2.5 points (1.9–3.0), respectively, in favour of the IG. In the same way, these improvements were maintained in the follow-up visit at 12 months, with an increase of 1.3 points (0.8–1.8) in the adherence to the Mediterranean diet and 1.7 points (1.0–2.4) in the quality of the diet, with respect to the baseline visit ($p < 0.01$ for all). At the 3-month follow-up visit, 82.7% of the IG participants increased their MEDAS questionnaire score by at least 1 point, while in the CG this value was 31.3%; at the 12-month follow-up visit, 61.9% of the IG participants and 38.5% of the CG participants reached this increase.

Taking into account the terms of the MEDAS questionnaire, there was an improvement in the follow-up visit at 3 months, in favour of the IG, in the daily use of at least 4 tablespoons of olive oil, 2 servings or more vegetables and at least 3 servings of fruits, as well as in the weekly consumption of at least 3 servings of fish or seafood, 2 or fewer servings of commercial baked goods, at least 3 servings of nuts, 2 or more servings of sofrito sauce and finally and a greater consumption of white meats than red meats. The improvements were maintained at 12 months of follow-up, in the consumption of olive oil, fish or seafood, nuts, white meats and sofrito sauce. ($p < 0.05$ for all; Table 3).

Table 2. Adherence to the Mediterranean diet and diet quality throughout the study.

	Baseline		3-Month Follow Up		12-Month Follow Up	
	Control Group	Intervention Group	Control Group	Intervention Group	Control Group	Intervention Group
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Total score (points)						
Mediterranean Diet Adherence Screener	6.9 (1.7)	7.2 (1.9)	7.1 (1.7)	9.4 (1.7)	7.0 (1.9)	8.5 (1.9)
Diet Quality Index	40.2 (2.6)	39.8 (2.6)	40.8 (2.7)	42.9 (2.5)	40.4 (2.7)	41.8 (2.8)
Mediterranean diet criteria (%)						
Use olive oil as main culinary fat	89.0 (31.2)	96.0 (19.5)	92.0 (27.8)	99.0 (10.1)	88.0 (32.8)	98.0 (14.3)
Olive oil ≥ 4 tablespoons	15.0 (35.6)	17.0 (37.5)	17.0 (37.5)	43.0 (49.7)	20.0 (40.1)	48.0 (50.2)
Vegetables ≥ 2 servings/day	20.0 (39.9)	24.0 (42.6)	23.0 (42.3)	52.0 (50.2)	22.0 (41.6)	34.0 (47.6)
Fruits ≥ 3 servings/day	51.0 (50.2)	54.0 (50.1)	59.0 (49.4)	76.0 (43.2)	57.0 (49.8)	64.0 (48.3)
Red or processed meats < 1 serving/day	97.0 (17.0)	91.0 (28.5)	96.0 (20.1)	93.0 (25.9)	91.0 (28.5)	92.0 (27.7)
Butter, cream or margarine < 1 serving/day	92.0 (27.0)	86.0 (34.6)	93.0 (26.1)	93.0 (26.7)	95.0 (22.9)	91.5 (26.4)
Sugar-sweetened beverage < 1 cup/day	76.0 (42.6)	88.0 (32.4)	87.0 (33.2)	97.0 (17.3)	86.0 (35.2)	93.0 (25.1)
Red wine ≥ 7 servings/week	15.0 (35.6)	19.0 (39.1)	12.0 (33.2)	20.0 (40.5)	14.0 (35.2)	15.0 (36.3)
Legumes ≥ 3 servings/week	19.0 (39.1)	21.0 (40.6)	26.0 (44.1)	34.0 (47.5)	25.0 (43.7)	26.0 (44.0)
Fish or seafood ≥ 3 servings/week	42.0 (49.6)	51.0 (50.2)	47.0 (50.2)	66.0 (47.5)	44.0 (49.9)	61.0 (49.1)
Commercial bakery ≤ 2 servings/week	47.0 (50.2)	32.0 (47.0)	38.0 (48.7)	46.0 (50.1)	31.0 (46.4)	29.0 (45.5)
Nuts ≥ 3 servings/week	24.0 (42.6)	27.0 (44.8)	28.0 (45.2)	51.0 (50.2)	20.0 (40.1)	42.0 (49.7)
White meats more than red meats	58.0 (49.6)	71.0 (45.8)	56.0 (49.9)	89.0 (31.7)	66.0 (47.7)	87.0 (34.2)
Use of sofrito sauce ≥ 2 servings/week	49.0 (50.2)	48.0 (50.0)	39.0 (48.9)	83.0 (38.1)	45.0 (50.0)	66.0 (47.6)

Table 3. Intergroup modifications of the diet parameters in the follow-up visits compared to the baseline visit.

	3 Months vs. Baseline		12 Months vs. Baseline	
	Mean (95% CI)	<i>p</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>
Total score (points)				
Mediterranean Diet Adherence Screener	2.2 (1.8–2.5)	<0.001	1.3 (0.8–1.8)	<0.001
Diet Quality Index	2.5 (1.9–3.0)	<0.001	1.7 (1.0–2.4)	<0.001
Mediterranean diet criteria (%)				
Use olive oil as main culinary fat	4.3 (−5.0–9.1)	0.080	0.8 (1.4–14.5)	0.017
Olive oil ≥ 4 tablespoons	25.9 (14.3–37.5)	<0.001	28.4 (15.5–41.4)	<0.001
Vegetables ≥ 2 servings/day	26.8 (16.1–37.5)	<0.001	10.8 (1.6–23.2)	0.087
Fruits ≥ 3 servings/day	15.0 (4.8–25.2)	0.004	4.9 (−7.6–17.3)	0.441
Red or processed meats < 1 serving/day	3.4 (−10.0–3.2)	0.313	1.1 (−7.1–9.2)	0.793
Butter, cream or margarine < 1 serving/day	3.7 (−2.1–9.6)	0.211	3.2 (−1.7–8.9)	0.325
Sugar-sweetened beverage < 1 cup/day	5.4 (−1.2–11.9)	0.109	2.2 (−6.2–10.5)	0.608
Red wine ≥ 7 servings/week	5.3 (−2.3–12.8)	0.169	−0.3 (−7.6–7.1)	0.945
Legumes ≥ 3 servings/week	6.6 (−5.7–18.8)	0.292	0.6 (−11.4–12.5)	0.926
Fish or seafood ≥ 3 servings/week	12.8 (2.3–23.4)	0.018	12.9 (0.2–25.6)	0.046
Commercial bakery ≤ 2 servings/week	18.1 (6.1–30.0)	0.003	3.9 (−8.5–16.2)	0.537
Nuts ≥ 3 servings/week	22.1 (10.1–34.1)	<0.001	21.9 (9.9–33.9)	<0.001
White meats more than red meats	27.3 (17.3–37.3)	<0.001	16.1 (5.4–26.9)	0.004
Use of sofrito sauce ≥ 2 servings/week	44.1 (31.8–56.4)	<0.001	21.0 (7.0–35.0)	0.004

p value differences between intervention group and control group. Significant difference: *p* < 0.05. An analysis of covariance adjusting for baseline was used to examine the significance of differences.

Figure 2 shows the evolution of the percentage of compliance of the Mediterranean diet and the DQI index in the IG and CG. At the follow-up visits at 3 and 12 months, the number of subjects with suitable adherence to the Mediterranean diet (MEDAS score ≥ 9 points) in the IG increased significantly compared to the CG. In the same way, there was an increase in the IG of the number of subjects with a suitable quality of diet (DQI score ≥ 40 points), with respect to the CG. This difference was significant in the follow-up visit at 3 months. (*p* < 0.05 for all).

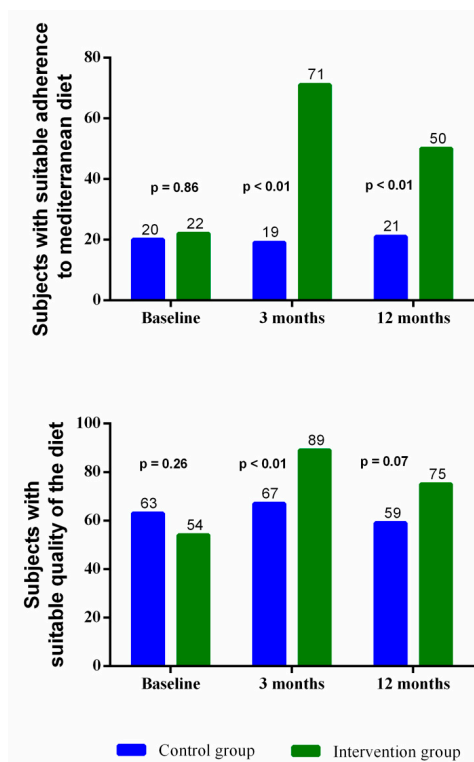


Figure 2. Changes in the number of subjects with suitable adherence to the Mediterranean diet and quality of diet. The chi-squared test or Fisher exact test was carried out.

In addition, a significant interaction effect ($p < 0.001$) was found between the IG and the changes in adherence to the Mediterranean diet and diet quality throughout the 12 months of follow-up. (Figure 3).

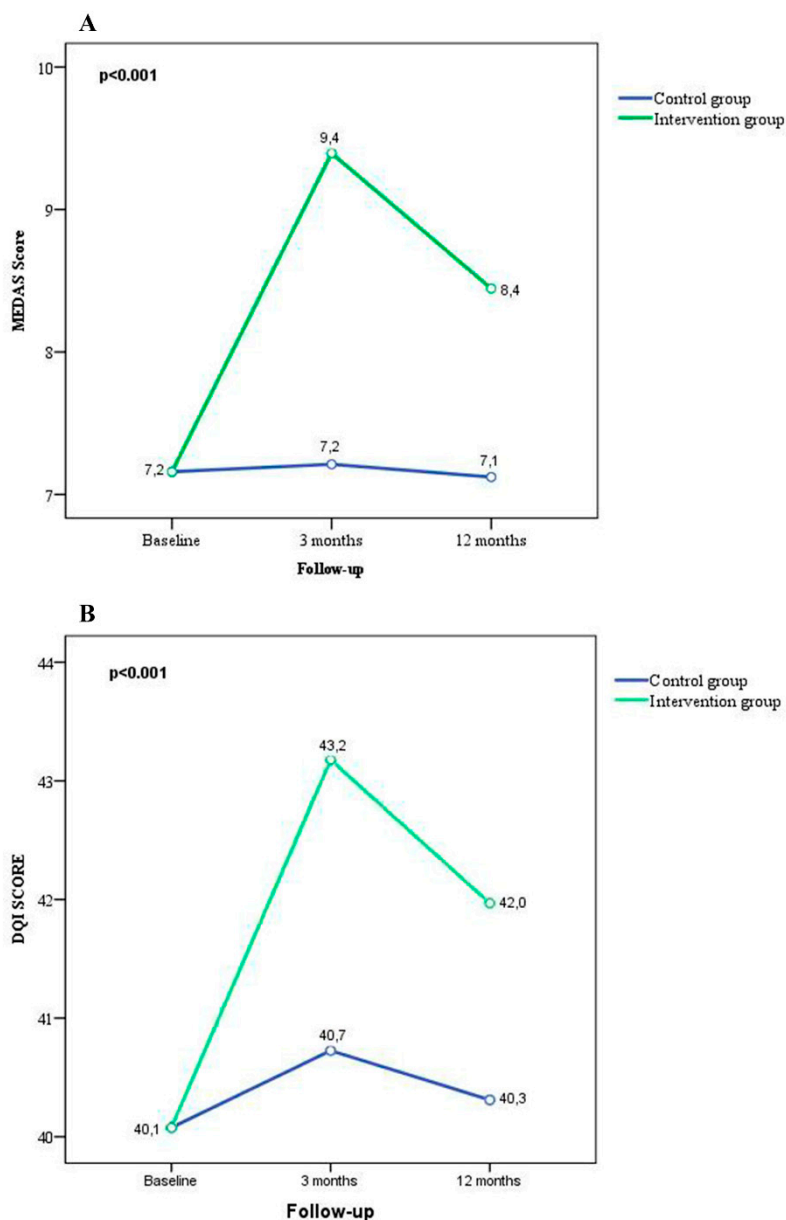


Figure 3. Changes in the MEDAS score and the DQI score tasks in response to the multifactorial intervention. Repeated-measures ANOVA was been performed with adjustment for the baseline visit. MEDAS: Mediterranean Diet Screener; DQI: Diet Quality Index.

Finally, without significant changes in the consumption of antidiabetic drugs, the following improvements were observed at the 3-month follow-up visit compared to the baseline visit: a postprandial glucose improvement of -9.4 mg/dL (-18.0 – -0.8), a waist circumference improvement of -2.5 cm (-3.3 – -1.6) and a BMI improvement of -0.3 kg/m² (-0.6 – 0.0) in favour of the IG ($p < 0.05$ for all; Tables 4 and 5). The improvements of some of the clinical parameters were maintained at the follow-up visit at 12 months compared to baseline, such as a postprandial glucose improvement of -6.6 mg/dL (-14.9 – 1.7), waist circumference improvement of -0.9 cm (-3.1 – 1.2) and systolic

blood pressure improvement of -1.5 mmHg (-8.7 – 5.7) However, the results did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

Table 4. Clinical variables throughout the study.

	Baseline		3-Month Follow Up		12-Month Follow Up	
	Control Group	Intervention Group	Control Group	Intervention Group	Control Group	Intervention Group
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Glycated haemoglobin (%)	6.8 (1.2)	6.9 (1.2)	6.8 (1.1)	6.8 (1.0)	7.0 (1.3)	6.9 (1.1)
Postprandial glucose (mg/dL)	147.6 (35.5)	149.2 (39.0)	148.9 (37.8)	140.0 (31.7)	148.3 (34.1)	143.2 (29.0)
Atherogenic index	3.8 (1.1)	3.5 (1.0)	3.7 (1.1)	3.4 (1.0)	3.6 (1.1)	3.4 (1.1)
Total serum cholesterol (mg/dL)	176.4 (31.7)	178.8 (30.3)	173.1 (29.0)	173.7 (30.6)	173.0 (32.5)	174.8 (34.0)
LDL-cholesterol (mg/dL)	100.4 (28.6)	101.8 (30.0)	97.9 (24.9)	97.2 (27.9)	94.9 (25.3)	95.6 (31.6)
HDL-cholesterol (mg/dL)	50.3 (14.8)	54.4 (14.1)	49.8 (13.6)	54.0 (14.6)	51.4 (13.5)	54.1 (14.8)
Waist circumference (cm)	104.9 (13.1)	102.2 (11.5)	105.5 (13.0)	100.4 (11.0)	104.2 (16.0)	101.2 (11.8)
Systolic blood pressure (mmHg)	135.0 (33.2)	133.2 (15.9)	131.2 (16.4)	127.1 (15.9)	130.3 (16.4)	126.2 (15.8)
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.5 (9.6)	80.8 (9.0)	79.7 (9.6)	78.8 (9.5)	80.6 (8.8)	79.4 (8.5)
ABSI \times 100	8.5 (0.5)	8.5 (0.4)	8.5 (0.6)	8.3 (0.4)	8.5 (0.7)	8.4 (0.4)

Abbreviations: LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; ABSI: A Body Shape Index.

Table 5. Intergroup modifications of the clinical parameters in the follow-up visits compared to the baseline visit.

	3 Months vs. Baseline		12 Months vs. Baseline	
	Mean (95% CI)	<i>p</i>	Mean (95% CI)	<i>p</i>
Glycated haemoglobin (%)	-0.1 (-0.3 – 0.0)	0.145	-0.1 (-0.4 – 0.1)	0.241
Postprandial glucose (mg/dL)	-9.4 (-18.0 – -0.8)	0.031	-6.6 (-14.9 – 1.7)	0.118
Atherogenic index	-0.1 (-0.3 – 0.1)	0.324	0.0 (-0.2 – 0.2)	0.998
Total serum cholesterol (mg/dL)	-1.8 (-8.1 – 4.5)	0.567	-0.9 (-8.5 – 6.8)	0.823
LDL-cholesterol (mg/dL)	-2.6 (-8.3 – 3.2)	0.380	-0.1 (-6.5 – 6.3)	0.973
HDL-cholesterol (mg/dL)	0.8 (-1.5 – 3.1)	0.501	-0.1 (-2.4 – 2.2)	0.927
Waist circumference (cm)	-2.5 (-3.3 – -1.6)	<0.001	-0.9 (-3.1 – 1.2)	0.390
Systolic blood pressure (mmHg)	-3.1 (-7.1 – 0.8)	0.120	-1.5 (-8.7 – 5.7)	0.678
Diastolic blood pressure (mmHg)	-1.2 (-3.3 – 0.9)	0.244	-1.3 (-3.5 – 0.8)	0.227
ABSI \times 100	0.1 (-0.2 – -0.1)	0.001	0.1 (-0.2 – 0.0)	0.198

An analysis of covariance adjusting for baseline was used to examine the significance of differences. *p* value differences between intervention group and control group. Significant difference: $p < 0.05$. Abbreviations: CI: Confidence Interval; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; ABSI: A Body Shape Index.

4. Discussion

The main findings of the study were that a multifactorial intervention involving a food workshop and a smartphone application produced improved adherence to the Mediterranean diet and diet quality among patients with T2DM in comparison to standard treatment.

In line with our results, Zazpe et al. [30] obtained significant increases of 1.4 and 1.8 points in Mediterranean diet adherence among patients with T2DM or cardiovascular risk factors in their intervention groups, who were instructed to adhere to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or mixed nuts. This is an important finding since several studies have concluded that greater adherence to the Mediterranean diet results in an improvement in glycaemic control [31], insulin sensitivity [32] and insulin secretion [33], which are important factors in the management of T2DM.

Similarly, when breaking down the adherence to the Mediterranean diet by item, the results are in line with those published by Salas-Salvado et al. [10] and Estruch et al. [34]. In addition, in this study, the preference for white meat over red meat and the consumption of homemade sofrito at least twice a week were modified. Several studies have explained the clinical implication that the increases in Mediterranean diet items could have independently. Guasch-Ferré et al. [35], linked the increase in the consumption of 10 g per day of olive oil to a 16% reduction in cardiovascular risk. Furthermore, according to Salas-Salvado et al. [10], the consumption of nuts has a beneficial effect on insulin resistance, blood pressure, dyslipidaemia and functions that influence the modulation of inflammation and endothelial function. Moreover, eating fish [36] and sofrito [37] is related to beneficial effects on cardiovascular risk factors. Kim et al. [38], linked a reduction in the consumption of red meats to an improvement in insulin sensitivity.

These changes in dietary habits resulted in changes in the clinical variables. These changes correspond to those achieved by other multifactorial interventions such as that of Jiang et al. [39], who observed a decrease in postprandial glycaemia (10.7 ± 3.2 vs. 5.8 ± 2.1 mmol/L) in the IG after 12 months of follow-up, through changes in diet, exercise and a psychological approach. In the same way, several studies [39–42] have managed to significantly improve BMI among other parameters through a multifactorial intervention based on changes in diet and exercise in subjects with T2DM. Finally, we think that the results obtained in this work could be pioneering, since as far as we know, this study is the first to analyse the effects of a multifactorial intervention on diet in subjects with T2DM based on a food workshop and a smartphone application, as well as achieving improvement in the MEDAS and the DQI questionnaire.

This study has several limitations that should be considered when interpreting our results. First, the exposure to the intervention was short (three months). In addition, the multifactorial nature of the intervention means that it is not possible to know which component produced the change in the study group. Furthermore, the main findings of the study are based on patients' responses on nutrition questionnaires. Finally, although the recommendation was made not to use other mobile applications, we have no guarantee that the participants did not do so.

5. Conclusions

The results of this study suggest that the proposed multifactorial intervention involving a food workshop and a smartphone application are moderately effective in improving adherence to the Mediterranean diet and diet quality among patients with T2DM.

Author Contributions: R.A.-D., J.I.R.-R. and M.A.G.-M. conceived and designed the research. R.A.-D., J.I.R.-R. L.G.-O. and N.S.-A. performed the research. M.A.G.-M. and M.C.P.-A. analysed the data. L.G.-O. and M.C.P.-A. contributed materials and analysis tools. R.A.-D., M.A.G.-M., M.C.P.-A. and J.I.R.-R. wrote the paper.

Funding: This study is supported by funding grants from the Regional Health Management through the 2016 grants to carry out research projects in biomedicine, health management and socio-health care (GRS 1276/B/16), the 2016 program for the professional development of nurses in their research activity (BOCYL-D-11022016-2) and the 2015 incentive program for nurses who have completed their residency (ORDER SAN / 360/2015). The study was also co-financed by the Carlos III Health Institute and the European Regional Development Fund (ERDF) (RD 16/0007/0003).

Acknowledgments: We are grateful to all the professionals participating in EMID Group: Rosario Alonso-Domínguez, Manuel Ángel Gómez-Marcos, María Carmen Patino-Alonso, Luis García-Ortiz, José Ignacio Recio-Rodríguez, Natalia Sánchez-Aguadero, Carmen Castaño-Sánchez, Sandra Conde-Martín, María Carmela Rodríguez-Martin, Sofía Pascual-Sánchez, Elsa Ruiz-Fernández, Cristina Lugones-Sánchez, María Dolores Muñoz-Jiménez, Teresa Vicente-García, Ernesto Sánchez-Méndez, Patricia Martín-González, José Ángel Maderuelo-Fernández and Emiliano Rodríguez-Sánchez.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript or in the decision to publish the results.

References

1. Keys, A.; Menotti, A.; Karvonen, M.J.; Aravanis, C.; Blackburn, H.; Buzina, R.; Djordjevic, B.S.; Dontas, A.S.; Fidanza, F.; Keys, M.H.; et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am. J. Epidemiol.* **1986**, *124*, 903–915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Kastorini, C.M.; Milionis, H.J.; Esposito, K.; Giugliano, D.; Goudevenos, J.A.; Panagiotakos, D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *57*, 1299–1313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Trichopoulou, A.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Tong, T.Y.; Forouhi, N.G.; Khandelwal, S.; Prabhakaran, D.; Mozaffarian, D.; de Lorgeril, M. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Med.* **2014**, *12*, 112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Babio, N.; Toledo, E.; Estruch, R.; Ros, E.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Castaner, O.; Bullo, M.; Corella, D.; Aros, F.; Gomez-Gracia, E.; et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* **2014**, *186*, E649–E657. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Huo, R.; Du, T.; Xu, Y.; Xu, W.; Chen, X.; Sun, K.; Yu, X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2015**, *69*, 1200–1208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Ajala, O.; English, P.; Pinkney, J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **2013**, *97*, 505–516. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Estruch, R.; Ros, E.; Martinez-Gonzalez, M.A. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N. Eng. J. Med.* **2013**, *369*, 676–677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Sofi, F.; Macchi, C.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* **2014**, *17*, 2769–2782. [[CrossRef](#)]
9. Salas-Salvado, J.; Guasch-Ferre, M.; Lee, C.H.; Estruch, R.; Clish, C.B.; Ros, E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J. Nutr.* **2016**, *146*, 920S–927S. [[CrossRef](#)]
10. Salas-Salvado, J.; Fernandez-Ballart, J.; Ros, E.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Fito, M.; Estruch, R.; Corella, D.; Fiol, M.; Gomez-Gracia, E.; Aros, F.; et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 2449–2458. [[CrossRef](#)]
11. Sotos-Prieto, M.; Cash, S.B.; Christophi, C.A.; Folta, S.; Moffatt, S.; Muegge, C.; Korre, M.; Mozaffarian, D.; Kales, S.N. Rationale and design of feeding America’s bravest: Mediterranean diet-based intervention to change firefighters’ eating habits and improve cardiovascular risk profiles. *Contemp. Clin. Trial.* **2017**, *61*, 101–107. [[CrossRef](#)]
12. Maderuelo-Fernandez, J.A.; Recio-Rodriguez, J.I.; Patino-Alonso, M.C.; Perez-Arechaederra, D.; Rodriguez-Sanchez, E.; Gomez-Marcos, M.A.; Garcia-Ortiz, L. Effectiveness of interventions applicable to primary health care settings to promote Mediterranean diet or healthy eating adherence in adults: A systematic review. *Prev. Med.* **2015**, *76*, S39–S55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Cubillos, L.; Estrada Del Campo, Y.; Harbi, K.; Keyserling, T.; Samuel-Hodge, C.; Reuland, D.S. Feasibility and Acceptability of a Clinic-based Mediterranean-style Diet Intervention to Reduce Cardiovascular Risk for Hispanic Americans With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* **2017**, *43*, 286–296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Gomez-Huelgas, R.; Jansen-Chaparro, S.; Baca-Osorio, A.J.; Mancera-Romero, J.; Tinahones, F.J.; Bernal-Lopez, M.R. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur. J. Intern. Med.* **2015**, *26*, 317–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Alvarez-Bueno, C.; Caverro-Redondo, I.; Martinez-Andres, M.; Arias-Palencia, N.; Ramos-Blanes, R.; Salcedo-Aguilar, F. Effectiveness of multifactorial interventions in primary health care settings for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review of systematic reviews. *Prev. Med.* **2015**, *76*, S68–S75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ried-Larsen, M.; Christensen, R. Head-to-head comparison of intensive lifestyle intervention (U-TURN) versus conventional multifactorial care in patients with type 2 diabetes: Protocol and rationale for an assessor-blinded, parallel group and randomised trial. *BMJ* **2015**, *5*, e009764. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

17. Kim, J.; Cho, Y.; Park, Y.; Sohn, C.; Rha, M.; Lee, M.K.; Jang, H.C. Association of dietary quality indices with glycemic status in Korean patients with type 2 diabetes. *Clin. Nutr. Res.* **2013**, *2*, 100–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Murray, A.E.; McMorrow, A.M.; O'Connor, E.; Kiely, C.; Mac Ananey, O.; O'Shea, D.; Egana, M.; Lithander, F.E. Dietary quality in a sample of adults with type 2 diabetes mellitus in Ireland; a cross-sectional case control study. *Nutr. J.* **2013**, *12*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Muller, A.M.; Alley, S.; Schoeppe, S.; Vandelanotte, C. The effectiveness of e- & mHealth interventions to promote physical activity and healthy diets in developing countries: A systematic review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2016**, *13*, 109. [[PubMed](#)]
20. Pal, K.; Eastwood, S.V.; Michie, S.; Farmer, A.; Barnard, M.L.; Peacock, R.; Wood, B.; Edwards, P.; Murray, E. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1759–1766. [[CrossRef](#)]
21. Holmen, H.; Torbjornsen, A.; Wahl, A.K.; Jennum, A.K.; Småstuen, M.C.; Årsand, E.; Ribu, L. A Mobile Health Intervention for Self-Management and Lifestyle Change for Persons With Type 2 Diabetes, Part 2: One-Year Results From the Norwegian Randomized Controlled Trial RENEWING HEALTH. *JMIR mHealth uHealth* **2014**, *2*, e57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Alonso-Dominguez, R.; Gomez-Marcos, M.A.; Patino-Alonso, M.C.; Sanchez-Aguadero, N.; Agudo-Conde, C.; Castano-Sanchez, C.; Garcia-Ortiz, L.; Recio-Rodriguez, J.I. Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* **2018**, *41*, S13–S27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Recio-Rodriguez, J.I.; Agudo-Conde, C. Short-Term Effectiveness of a Mobile Phone App for Increasing Physical Activity and Adherence to the Mediterranean Diet in Primary Care: A Randomized Controlled Trial (EVIDENT II Study). *J. Med. Int. Res.* **2016**, *18*, e331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Recio-Rodriguez, J.I.; Martin-Cantera, C.; Gonzalez-Viejo, N.; Gomez-Arranz, A.; Arieteleanizbeascoa, M.S.; Schmolling-Guinovart, Y.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Perez-Arechaederra, D.; Rodriguez-Sanchez, E.; Gomez-Marcos, M.A.; et al. Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): Study protocol. *BMC Public Health* **2014**, *14*, 254. [[CrossRef](#)]
26. Krader, C.G. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med. Econ.* **2014**, *91*, 22. [[PubMed](#)]
27. Fernandez-Ballart, J.D.; Pinol, J.L.; Zazpe, I.; Corella, D.; Carrasco, P.; Toledo, E.; Perez-Bauer, M.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Salas-Salvado, J.; Martin-Moreno, J.M. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br. J. Nutr.* **2010**, *103*, 1808–1816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Schroder, H.; Benitez Arciniega, A.; Soler, C.; Covas, M.I.; Baena-Diez, J.M.; Marrugat, J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public Health Nutr.* **2012**, *15*, 618–626. [[CrossRef](#)]
29. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Zazpe, I.; Sanchez-Tainta, A.; Estruch, R.; Lamuela-Raventos, R.M.; Schroder, H.; Salas-Salvado, J.; Corella, D.; Fiol, M.; Gomez-Gracia, E.; Aros, F.; et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: The PREDIMED study. *J. Am. Diet. Assoc.* **2008**, *108*, 1134–1144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Ceriello, A.; Giugliano, D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: A systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2010**, *89*, 97–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Riccardi, G.; Giacco, R.; Rivellese, A.A. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin. Nutr.* **2004**, *23*, 447–456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Calder, P.C.; Ahluwalia, N.; Brouns, F.; Buetler, T.; Clement, K.; Cunningham, K.; Esposito, K.; Jonsson, L.S.; Kolb, H.; Lansink, M.; et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, S75–S78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvado, J.; Covas, M.I.; Corella, D.; Aros, F.; Gomez-Gracia, E.; Ruiz-Gutierrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Eng. J. Med.* **2013**, *368*, 1279–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Guasch-Ferre, M.; Hu, F.B.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Fito, M.; Bullo, M.; Estruch, R.; Ros, E.; Corella, D.; Recondo, J.; Gomez-Gracia, E.; et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med.* **2014**, *12*, 78. [[CrossRef](#)]
36. Alhassan, A.; Young, J.; Lean, M.E.J.; Lara, J. Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis* **2017**, *266*, 87–94. [[CrossRef](#)]
37. Valderas-Martinez, P.; Chiva-Blanch, G.; Casas, R.; Arranz, S.; Martinez-Huelamo, M.; Urpi-Sarda, M.; Torrado, X.; Corella, D.; Lamuela-Raventos, R.M.; Estruch, R. Tomato Sauce Enriched with Olive Oil Exerts Greater Effects on Cardiovascular Disease Risk Factors than Raw Tomato and Tomato Sauce: A Randomized Trial. *Nutrients* **2016**, *8*, 170. [[CrossRef](#)]
38. Kim, Y.; Keogh, J.B.; Clifton, P.M. Consumption of red and processed meat and refined grains for 4weeks decreases insulin sensitivity in insulin-resistant adults: A randomized crossover study. *Metab. Clin. Exp.* **2017**, *68*, 173–183. [[CrossRef](#)]
39. Jiang, X.; Fan, X.; Wu, R.; Geng, F.; Hu, C. The effect of care intervention for obese patients with type II diabetes. *Medicine* **2017**, *96*, e7524. [[CrossRef](#)]
40. Hayashino, Y.; Suzuki, H.; Yamazaki, K.; Goto, A.; Izumi, K.; Noda, M. A cluster randomized trial on the effect of a multifaceted intervention improved the technical quality of diabetes care by primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). *Diabetes Med.* **2016**, *33*, 599–608. [[CrossRef](#)]
41. Johansen, M.Y.; MacDonald, C.S.; Hansen, K.B.; Karstoft, K.; Christensen, R.; Pedersen, M.; Hansen, L.S.; Zacho, M.; Wedell-Neergaard, A.S.; Nielsen, S.T.; et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2017**, *318*, 637–646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Paula, T.P.; Viana, L.V.; Neto, A.T.; Leitao, C.B.; Gross, J.L.; Azevedo, M.J. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Hypertens.* **2015**, *17*, 895–901. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

European Journal of
**Cardiovascular
Nursing**

Efecto de una intervención multifactorial en el incremento de actividad física en sujetos con Diabetes mellitus tipo 2: estudio aleatorizado y controlado (Estudio EMID)

Rosario Alonso-Domínguez, María C. Patino-Alonso, Natalia Sánchez-Aguadero, Luis García-Ortiz, José I. Recio-Rodríguez y Manuel A. Gómez Marcos.

European Journal of Cardiovascular Nursing (2019) 26 Feb, [Epub ahead of print]

Antecedentes: La actividad física regular es esencial para el control metabólico en la DMT2.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto a corto y largo plazo de una intervención multifactorial sobre la actividad física y los parámetros bioquímicos clínicamente relevantes en pacientes con DMT2.

Métodos: Este ensayo clínico aleatorizado y controlado (NCT02991079) incluyó dos grupos paralelos, con sujetos entre 25 a 70 años, de un centro de salud de Atención Primaria en Salamanca, España. Los sujetos se asignaron al azar (1:1) a los grupos de control e intervención, utilizando el software Epidat 4.0. Ambos fueron asesorados sobre la importancia de la actividad física y el mantenimiento de una dieta saludable. El grupo de intervención, además, realizó cinco paseos a una intensidad baja-moderada de 4 km de distancia, guiados por enfermeras, recibió una aplicación para Smartphone para promover hábitos saludables, y asistió a un taller de nutrición. La actividad física se midió objetivamente mediante un podómetro y subjetivamente mediante la versión corta del IPAQ (al inicio del estudio, 3 y 12 meses).

Resultados: En total, se incluyeron 204 sujetos (edad media de 60,6 años, el 45,6% eran mujeres). Después de 3 meses, en relación con el GC, el GI aumento su número diario de pasos en 1.852, los pasos aeróbicos en 1.623, la distancia recorrida en 994 m, y los equivalentes metabólicos totales en 1.297, y disminuyó el tiempo de sedentarismo en 34,3 minutos por día. Las diferencias con respecto al valor basal persistieron a los 12 meses, con un aumento de 1.141 pasos diarios, 917 pasos aeróbicos y 1.065 equivalentes metabólicos totales, en el GI respecto al GC ($p < 0,05$, para todos).

Conclusiones: El éxito de esta intervención multifactorial debería aportar información a los futuros enfoques clínicos y a los diseños de aplicaciones para controlar la DMT2, mejorando los resultados en los pacientes con esta patología.

Effect of a multifactorial intervention on the increase in physical activity in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial (EMID Study)

European Journal of Cardiovascular Nursing
1–11

© The European Society of Cardiology 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1474515119835048

journals.sagepub.com/home/cnu



Rosario Alonso-Domínguez¹, María C Patino-Alonso^{1,2},
Natalia Sánchez-Aguadero¹, Luis García-Ortiz^{1,3},
Jose I Recio-Rodríguez^{1,4,*} and Manuel A Gómez-Marcos^{1,5,*}

Abstract

Background: Regular physical activity is essential for metabolic control in type 2 diabetes mellitus.

Aims: The aim of this study was to assess the short and long-term impact of a multifactorial intervention on physical activity and clinically relevant biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: This randomised, controlled clinical trial (NCT02991079) included two parallel groups aged 25–70 years from a primary care health centre in Salamanca, Spain. The subjects were assigned randomly (1:1) to control and intervention groups, using Epidat 4.0 software. Both were counselled on the importance of physical activity and maintaining a healthy diet. The intervention group also took five low–moderate intensity 4 km nurse-guided walks, received a smartphone application to promote healthy habits and attended a diet workshop. Physical activity was measured objectively using a pedometer and subjectively using a shortened international physical activity questionnaire (at baseline, 3 and 12 months).

Results: In total, 204 subjects were included (mean age 60.6 years, 45.6% were women). After 3 months, relative to the control group, the intervention group increased their daily number of steps by 1852, aerobic steps by 1623, distance walked by 994 m, and total metabolic equivalent minutes per week by 1297 and decreased sedentary time by 34.3 minutes per day. Differences from baseline persisted at 12 months, including mean increases of 1141 daily steps, 917 aerobic steps, and 1065 total metabolic equivalent minutes per week in the intervention group relative to the control group ($P < 0.05$ for all).

Conclusions: The success of this multifactorial intervention should help inform future clinical approaches and application designs towards managing type 2 diabetes mellitus and improving patient outcomes.

Keywords

Type 2 diabetes, physical activity, walking, health education, information and communication technology

Date received: 10 May 2018; revised: 10 February 2019; accepted: 11 February 2019

Introduction

An increase in physical activity (movement that increases energy use)¹ is essential for regulating type 2 diabetes mellitus (T2DM).² Several studies conducted in patients with T2DM^{3,4} have shown that physical activity is associated with a decreased risk of having a cardiovascular event (coronary artery disease, acute myocardial infarction and/or stroke) as it affords greater blood glucose control, improvement in lipid profile, weight loss⁵ and decreased blood pressure.⁶ However, despite this evidence, it is estimated that only 33.8%⁷ of patients follow the recommendations of

¹Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Primary Health Care Research Unit, Spain

²Department of Statistics, University of Salamanca, Spain

³Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Spain

⁴Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Spain

⁵Department of Medicine, University of Salamanca, Spain

*These authors contributed equally to this work.

Corresponding author:

Rosario Alonso Domínguez, Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Avda. Comuneros No. 27, 37003, Salamanca, Spain.

Email: rosa90alonso@hotmail.com

the American Diabetes Association to perform aerobic physical activity of moderate to vigorous intensity (50–70% of maximum heart rate)⁸ such as walking, cycling, or swimming, for at least 150 minutes per week, practised at least three times per week, with no more than two consecutive days with no physical activity.¹

Aerobic physical activity is defined as exercise that primarily uses the aerobic energy-producing systems; it can improve the capacity and efficiency of these systems and cardiorespiratory endurance.⁹ It has both short-term (increased glucose absorption in active muscle tissues and decreased glucose formation in the liver) and long-term benefits (improved insulin action and blood glucose control and decreased systolic blood pressure).¹⁰ Walking is the most popular and preferred physical activity among patients with T2DM.¹¹ This is because it can be adapted to the capacity of each individual,¹² carries a low risk of injury, and does not require specific skills or special infrastructure.¹³ The joint position statement from the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association,¹⁰ based on a systematic review carried out by Bravata et al.,¹⁴ advises patients with T2DM to set and achieve a daily goal of a number of steps, such as 10,000 steps per day, as it is an important predictor of increased physical activity.

To increase the number of daily steps, compared to a baseline visit, was the objective of the studies carried out by Fayehun et al.¹⁵ and Tudor-Locke et al.;¹⁶ however, multifactorial interventions combining diet and exercise have given the best results in terms of disease management for this population.^{17,18}

Towards this end, there has been a sharp increase in health-related smartphone applications (apps) over the past decade.¹⁹ Thus, recent studies, such as that by Bonn et al.²⁰ have used smartphone apps to encourage and enable lifestyle modifications for patients with T2DM. However, in their systematic review, Schoeppe et al.¹⁹ concluded that these apps are more effective when combined with other intervention strategies (multicomponent intervention), such as physical education or counselling sessions.

Therefore, this study aimed to assess the effect of a multifactorial intervention approach based on a smartphone app, walking, and a diet workshop on physical activity in subjects with T2DM.

Methods

Study design

The study 'Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics' (EMID)²¹ is a randomised, controlled clinical trial with two parallel groups and a 12-month follow-up period. The study was conducted in a primary healthcare setting at La Alamedilla research unit, which belongs to the Network for Research on Preventive Activities and

Health Promotion (REDIAPP) and to the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL).

Participants

Study subjects were selected by stratified random sampling among patients with T2DM attending La Alamedilla healthcare centre to form three groups according to age: 25–35, 36–50 and 51–70 years. Inclusion criteria: patients of both sexes with T2DM, aged 25–70 years who, after receiving information about the study, agreed to participate and signed an informed consent document. To be classified, a patient with T2DM must meet the following criteria: fasting plasma glucose above 126 mg/dL or 2-hour plasma glucose above 200 mg/dL during an oral glucose tolerance testing (using a glucose load containing the equivalent to 75 g anhydrous glucose dissolved in water) or glycosylated haemoglobin over 6.5%; in all cases, these test were repeated to confirm the results in the absence of unequivocal hyperglycaemia. Additionally considered as having T2DM were patients with the classic symptoms of hyperglycaemia or hyperglycaemic crisis, i.e. random plasma glucose above 200 mg/dL.²²

Exclusion criteria: a history of cardiovascular events, musculoskeletal disease preventing ambulation or clinically documented neurological and/or neuropsychological disease that would prevent visits to the healthcare centre.

Interventions

Specific interventions and counselling appointments were performed by three nurses at the health centre, who have previously been instructed in two one-hour training classes on how to carry out each session. The sessions were standardised, describing in each one what points should be treated, in what order and for how long.

Intervention common to both groups. All study participants received standardised counselling for 10 minutes on physical activity and a healthy diet. Counselling on physical activity lasted for 5 minutes and included advice on compliance with the current international recommendations (to walk at least 10,000 steps daily and avoid a sedentary lifestyle). Diet counselling also lasted for 5 minutes and focused on the use of the plate method and recommendations to adhere to the Mediterranean diet. All participants were given a leaflet as support.

Interventions specific to the study group. Groups of 10 participants underwent a multifactorial intervention, guided by nurses from the healthcare centre, consisting of five heart-healthy walks, use of a smartphone app, and a diet workshop.

Aerobic walks. Patients engaged in heart-healthy walks once per week for five consecutive weeks. Subjects walked

4 km on level ground, with the healthcare centre as the starting and finishing point, and accompanied at all times by two nurses. Warming-up exercises were done for 10 minutes prior to these walks, which were followed by 10 minutes of stretching and relaxation. In order to make the walks qualify as aerobic exercise (50–70% maximum heart rate),⁸ participants were divided into two groups depending on intensity. The approximate speed of the group walking at moderate intensity (5 metabolic equivalents (METs)) was 6 km/hour compared to 3–4 km/hour in the group walking at low intensity (2.5 METs).

EVIDENT II application. In a one-hour group workshop, subjects were instructed in the use of the EVIDENT II app (intellectual property registry no. SA-81-14) used in prior studies²³ and designed to increase physical activity and adherence to the Mediterranean diet. EVIDENT II is a smartphone app resulting from a collaboration between the company CGB and the research group GIAPCyL of REDIAPP (RD12/0005/0004) through the Infosalud Foundation. It was designed by software engineers with input from dietitians and experts in physical activity. The app counts the number of daily steps and subjects recorded information on other types of physical activity performed when the device could not be used (e.g. swimming). At the end of each day, the app assessed the physical activity levels and provided recommendations for increasing those levels if need be. In addition, the application was configured to include data from each participant (age, sex, weight and height) to tailor the diet-based information with the aim of encouraging healthy eating choices.

The smartphone was returned at 3 months, at the follow-up visit common to both groups. Subsequently, the stored information was downloaded and assessed for adherence to the app according to the number of days of use.

After this 3-month intervention period, the subjects did not have access to the EVIDENT II app, because it was not free online.

Outcome measures and follow-up

All variables were collected at baseline, 3 and 12 months after the initial intervention to assess the effect of this multifactorial approach.

Variables related to physical activity

Objective quantification of physical activity: HJ-321 Triaxis pedometer. Physical activity was objectively recorded for seven consecutive days using a digital pedometer with two piezoelectric sensors (Omron HJ-321 Triaxis) placed on the right side of the waist. This pedometer has previously been validated²⁴ and records mean daily steps, aerobic steps,²⁵ distance travelled and calories consumed. Aerobic steps are defined as 60 steps per minute for more than 10

consecutive minutes. However, if a pause shorter than one minute was made after walking continuously for more than 10 minutes, this was considered to be part of a continuous walk.

Subjective quantification of physical activity: short version of international physical activity questionnaire. Physical activity was self-reported by the study subjects using a short version (translated into Spanish) of the international physical activity questionnaire (IPAQ-S).²⁶ The IPAQ-S assesses the frequency, duration and intensity of physical activity performed in the last 7 days, as well as the time spent sitting during the work day, and classifies activity based on type (walking, moderate-intensity and vigorous-intensity activities) and on the energy expenditure estimated for each of type (3.3, 4.0, and 8.0 METs, respectively). Thus, the IPAQ-S enables calculating the METs-min/week and for stratifying subjects into three activity levels (low, intermediate and high) and as active (physical activity for at least 30 minutes 5 days per week or high-intensity aerobic physical activity for at least 20 minutes 3 days per week)²⁷ or sedentary (physical activity for less than 30 minutes 5 days per week or high-intensity aerobic physical activity for less than 20 minutes 3 days per week).

Clinically relevant measures. Other variables measured at the beginning of the study and at the follow-up visits included drug use, blood pressure, body mass index (BMI) and biochemical parameters (fasting plasma glucose, glycated haemoglobin, triglycerides, total serum cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and high-density lipoprotein-cholesterol levels). Data collection procedures were performed as previously described.²¹

Sample size

The sample size was estimated a priori taking into account the expected increase in physical activity, as measured through the number of daily steps. Assuming a standard deviation of 4500 steps per day measured with a pedometer, 196 subjects (98 per group) were required to detect an increase of 1850 steps per day in the intervention group (IG) versus the control group (CG), with an expected loss to follow-up rate of 5%. Recruitment of 204 subjects was therefore considered adequate for detecting clinically relevant differences in the main study variables.

Screening and randomization

Participants were randomly divided into the IG ($n=102$) or the CG ($n=102$) in a 1:1 ratio. The randomisation sequence was generated by an independent researcher using Epidat 4.0 software (Department of Health, Government of Galicia, Spain) and it was kept blinded until assignment to the group (Figure 1).

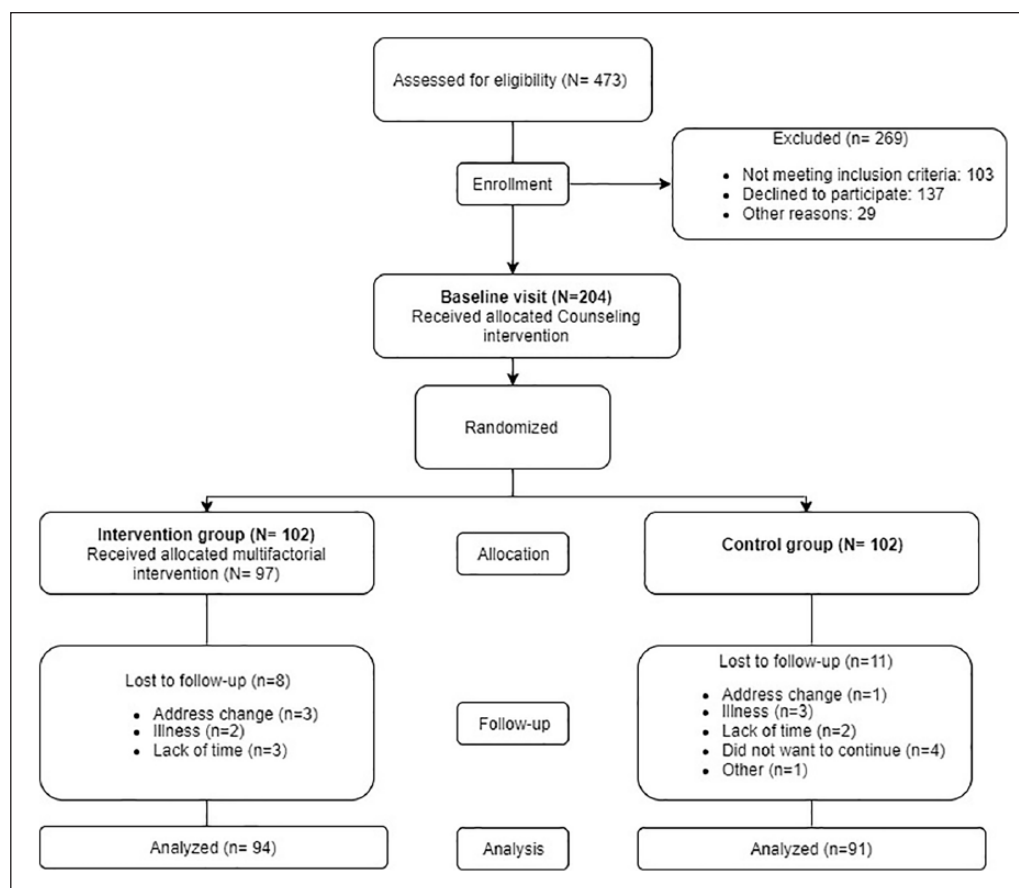


Figure 1. Flow diagram depicting study enrolment and completion.

Ethical considerations

The study was approved by the clinical research ethics committee of the health area of Salamanca on 28 November 2016. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 2013 Declaration of Helsinki.²⁸ All patients signed written informed consent documents prior to participation in this study.

Statistical analyses

Analyses of the data were performed on an intent-to-treat basis. Variables are given as mean \pm standard deviation. The chi-squared test was used to analyse associations between the independent categorical variables and the Student's *t*-test for paired data was used to assess changes within the same group between the quantitative variables. The Student's *t*-test for independent samples was used to compare the means of the two groups. An analysis of covariance (ANCOVA), after adjusting for the baseline measurement of each variable, was used to compare changes in the IG and CG. An analysis of variance (ANOVA) of repeated measures using the generalised linear model was used to compare the effects of the intervention between the IG and

the CG as well as between the visits (baseline, 3 and 12 months) on the variables related to physical activity (mean steps per day, aerobic steps, METs-min/week and sedentary time (minutes per day)). When significant differences were found, the Bonferroni test was used for multiple comparisons. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. Data were analysed using the statistical software SPSS for Windows version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Baseline and follow-up characteristics

A total of 473 subjects were selected by stratified random sampling among the 1291 patients with T2DM aged 25–70 years attending the La Alamedilla healthcare centre. Of these, 103 subjects were excluded because they did not meet the inclusion criteria, 137 did not agree to take part and 29 were excluded for other reasons. Finally, 204 subjects were recruited into the study and 185 participants (90.7%) completed the study. The reasons for dropping out are detailed in the flowchart in Figure 1.

Table 1 presents the baseline characteristics of the participants. The CG was aged 60.4 ± 8.4 years with 41

Table 1. Baseline characteristics of the study population (N=204).

	Control group (102)	Intervention group (102)	P value
Age (years), median (IQR)	60.4 (8.4)	60.8 (7.8)	0.836
Gender (female), n (%)	41 (40.2)	52 (51.1)	0.080
Work situation, n (%)			0.914
Works outside home	41 (40.2)	29 (28.4)	
Homemaker	18 (17.6)	24 (23.5)	
Retired	34 (33.3)	44 (43.1)	
Unemployed	7 (6.8)	5 (4.9)	
Educational level, n (%)			0.943
University studies	17 (16.7)	17 (16.7)	
Middle or high school	33 (32.4)	37 (36.3)	
Elementary school	52 (51.0)	48 (47.1)	
Factors of CVR, n (%)			
Smoking	26 (25.5)	10 (9.8)	0.130
Cigars in smokers, n	20.4 (13.8)	19.2 (14.5)	0.634
Hypertensive	59 (57.8)	56 (54.9)	0.674
Dyslipidaemic	57 (55.9)	59 (57.8)	0.779
Clinical variables			
Glycated haemoglobin, %	6.8 (1.2)	6.9 (1.2)	0.478
Glucose (mg/dl)	123.3 (36.5)	127.0 (35.4)	0.458
Postprandial glucose, mg/dl	147.6 (35.5)	149.2 (39.0)	0.762
Total cholesterol, mg/dl	176.4 (31.7)	178.8 (30.3)	0.586
LDL-cholesterol, mg/dl	100.4 (28.6)	101.8 (30.0)	0.738
Body mass index, kg/m ²	30.3 (5.6)	29.5 (4.2)	0.266
Waist Circumference, cm	104.9 (13.1)	102.2 (11.5)	0.113
Systolic blood pressure, mmHg	135.0 (33.2)	133.2 (15.9)	0.612
Diastolic blood pressure, mmHg	80.5 (9.6)	80.8 (9.0)	0.787
Medication use, n (%)			
Antihypertensive drugs	55 (53.9)	53 (52.0)	0.241
Lipid-lowering drugs	59 (57.8)	58 (56.9)	0.389
Insulins	18 (17.6)	12 (11.8)	0.238
Metformin	81 (79.4)	82 (80.4)	0.862

Variables are given as mean \pm standard deviation.

A chi-square test was used to analyse the association between independent categorical variables and a Student's *t*-test for independent samples was used in quantitative variables.

P value differences between control group and intervention group.

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; CVR: cardiovascular risk; LDL: low-density lipoprotein.

(40.2%) women. The IG was aged 60.8 ± 7.8 years with 52 (51.1%) women. There were no significant differences at the baseline visit between the groups in terms of demographic or clinical characteristics.

Table 2 contains the pedometer measurements and self-reported physical activity data using the IPAQ-S at baseline and the follow-up visits (3 and 12 months). At baseline, the mean daily steps were 8288 in the CG and 778 in the IG. METs-min/week were 2496 in the CG and 2068 in the IG. There were no significant differences at the baseline visit in terms of physical activity between the groups.

Physical activity and clinical changes: 3 months

Table 3 reflects the changes in physical activity and clinical variables at 3 months compared to baseline measurements

in the CG and the IG, and the differences between both groups, using the Student's *t*-test. In the CG, we found no changes in any of the recorded variables. In the IG, all of the variables measured by the pedometer improved, the METs-min/week consumed walking, the total METs-min/week and the time of sedentary lifestyle were reduced, as well as an improvement in the postprandial glycaemia, lipid profile and systolic blood pressure. The following significant increases were found in physical activity, comparing IG with CG: by 1852 mean daily steps, by 1623 aerobic steps, by 994 m in distance walked, total physical activity by 1297 METs-min/week. On the other hand, sedentary time decreased significantly by 34.3 minutes. In the biochemical variables, there was a significant improvement in the IG relative to the CG in BMI (-0.3 kg/m) and in the waist circumference (-2.3 cm) ($P < 0.05$ for all).

Table 2. Physical activity in control group and intervention group.

	Baseline		3 Months		12 Months	
	CG	IG	CG	IG	CG	IG
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Pedometer						
Steps, mean/day ^{b,c}	8288 (4385)	8779 (4482)	8464 (4731)	10714 (4550)	8717 (5353)	10253 (4781)
Aerobic steps, mean/day ^b	3021 (3493)	3262 (3643)	3440 (3642)	5105 (4004)	3402 (3955)	4395 (4018)
Meters, mean/day ^b	3717 (2412)	4036 (2599)	3748 (2430)	5060 (2436)	4119 (3137)	4773 (2795)
Kilocalories, mean/day ^b	218 (167)	259 (170)	222 (172)	311 (204)	234 (202)	281 (194)
IPAQ						
METs intense PA	642 (2148)	216 (934)	407 (1600)	506 (2130)	221 (902)	209 (1189)
METs moderate PA	657 (1729)	438 (820)	419 (745)	506 (2130)	534 (1328)	691 (1428)
METs walking ^{b,c}	1197 (889)	1415 (1261)	1245 (955)	1920 (1193)	1113 (1021)	1606 (1153)
Total METs-min/week ^b	2496 (2892)	2068 (168)	2070 (1946)	2939 (2785)	1869 (2116)	2506 (2147)
Sedentary PA, min/day ^c	276 (138)	274 (137)	264 (149)	227 (129)	269 (166)	239 (145)

Variables are given as mean \pm standard deviation.

A Student's *t*-test for independent samples was used for comparing the mean between the two groups.

^a*P*<0.05 in the difference between the IG and the CG at the baseline.

^b*P*<0.05 in the difference between the IG and the CG in the 3 months follow-up.

^c*P*<0.05 in the difference between the IG and the CG in the 12 months follow-up.

CG: control group; IG: intervention group; PA: physical activity; IPAQ: international physical activity questionnaire; METs: metabolic equivalents.

Table 3. Changes at 3 months in physical activity and clinical variables.

	Changes in control group		Changes in intervention group		Mean difference (intervention-control)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Pedometer						
Steps, mean/day	-84	-698-531	1768**	1138-2399	1852**	975-2729
Aerobic steps, mean/day	156	-317-629	1779**	1248-2311	1623**	913-2333
Meters, mean/day	-35	-383-313	959**	639-1280	994**	524-1464
Kilocalories, mean/day	-3.7	-24.1-16.6	47.1**	19.4-74.8	50.8**	16.4-85.3
IPAQ						
METs intense physical activity	-236	-571-100	291	-140-721	527	-16-1069
METs moderate physical activity	-238	-570-93	75	-63-214	314	-44-671
METs walking	48	-106-202	505**	331-679	457**	226-688
Total METs/min/week	-426	-948-95	871**	343-1399	1297**	560-2035
Sedentary physical activity, min/day	-12.5	-39.0-14.1	-46.8**	-66.0 to -27.5	-34.3*	-66.9 to -1.8
Clinical variables						
Fasting plasma glucose, mg/dl	2.9	-1.9-7.8	-5.1	-12.3-2.2	-8.0	-16.7-0.7
Postprandial glucose, mg/dl	0.9	-4.6-6.4	-9.1*	-17.6 to -0.7	-10.0	-20.2-0.1
Glycated haemoglobin, %	0.1	-0.1-0.2	-0.1	-0.3-0.0	-0.2	-0.4-0.0
Total cholesterol, mg/dl	-2.2	-7.7-3.3	-5.4*	-10.0 to -0.8	-3.2	-10.3-3.9
LDL-cholesterol, mg/dl	-2.3	-7.4-2.8	-6.2**	-10.5 to -1.9	-3.9	-10.5-2.8
BMI, kg/m ²	-0.1	-0.3-0.2	-0.4**	-0.5 to -0.2	-0.3*	-0.6-0.0
Waist circumference, cm	0.4	-0.2-1.0	-1.9**	-2.5 to -1.2	-2.3**	-3.1 to -1.4
Systolic blood pressure, mmHg	-4.0	-10.2-2.2	-6.1**	-8.3 to -3.7	-2.0	-8.6-4.7
Diastolic blood pressure, mmHg	-0.5	-2.2-1.2	-2.1**	-3.7 to -0.5	-1.6	-3.9-0.7

A Student's *t*-test for paired data was used to assess change within the same group.

A Student's *t*-test for independent samples was used for comparing mean between the two groups.

p*<0.05; *p*<0.01.

CI: confidence interval; IPAQ: international physical activity questionnaire; METs: metabolic equivalents; LDL: low-density lipoprotein; BMI: body mass index.

Table 4. Changes at 12 months in physical activity and clinical variables.

	Changes in control group		Changes in intervention group		Mean difference (intervention-control)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Pedometer						
Steps, mean/day	211	-556-979	1353**	646-2061	1142*	107-2177
Aerobic steps, mean/day	201	-402-804	1119*	542-1695	918*	89-1746
Meters, mean/day	323	-143-789	692*	335-1049	369	-204-941
Kilocalories, mean/day	8.4	-18.3-35.1	18.7	-7.6-45.0	10.3	-27.0-47.6
IPAQ						
METs intense physical activity	-421	-877-35	-6	-206-194	415	-80-910
METs moderate physical activity	-123	-498-252	253	-38-544	376	-96-848
METs walking	-83	-295-128	191	-32-414	274	-31-579
Total METs/min/week	-627*	-1242 to -13	438*	7-869	1065**	319-1811
Sedentary physical activity	-7.5	-39.1-24.1	-34.2**	-57.2 to -11.3	-26.7	-65.5-12.1
Clinical variables						
Fasting plasma glucose, mg/dl	3.8	-4.3-11.8	3.9	-3.1-10.8	0.1	-10.4-10.6
Post prandial glucose, mg/dl	0.8	-6.5-8.1	-7.1	-14.5-0.3	-7.9	-18.3-2.5
Glycated haemoglobin, %	0.1	-0.1-0.3	-0.1	-0.3-0.1	-0.2	-0.4-0.1
Total cholesterol, mg/dl	-2.0	-7.8-3.9	-4.2	-10.0-1.6	-2.2	-10.4-5.9
LDL-cholesterol, mg/dl	-6.0*	-10.8 to -1.1	-6.7*	-2.3-1.3	-0.7	-7.8-6.4
BMI, kg/m ²	-0.4**	-0.6 to -0.1	-0.3*	-0.5 to -0.1	0.1	-0.2-0.4
Waist circumference, cm	-0.2	-2.2-1.9	-1.0*	-0.2 to -2.3	-0.9	-3.0-1.3
Systolic blood pressure, mmHg	-5.6	-12.5-1.4	-7.2**	-9.8 to -4.6	-1.6	-8.9-5.6
Diastolic blood pressure, mmHg	0.0	-2.1-2.1	-1.5	-3.1-0.1	-1.5	-4.1-1.1

A Student's *t*-test for paired data was used to assess change within the same group.

A Student's *t*-test for independent samples was used for comparing mean between the two groups.

p*<0.05; *p*<0.01.

CI: confidence interval; IPAQ: international physical activity questionnaire; METs: metabolic equivalents; LDL: low-density lipoprotein; BMI: body mass index.

Physical activity and clinical changes: 12 months

Table 4 shows the changes in physical activity and in the clinical variables at 12 months relative to baseline measurements in the CG and the IG, and the differences between both groups, using the Student's *t*-test. In the CG at 12 months, total METs-min/week, LDL-cholesterol and BMI decreased. In the IG, the total daily steps, the aerobic steps, the distance walked and the total METs-min/week increased significantly, unlike the sedentary time which decreased; moreover, the significant differences in LDL-cholesterol, anthropometric parameters and systolic blood pressure remained. At 12 months, significant increases were still seen in the IG compared to the CG group by 1141 mean daily steps, by 917 aerobic steps and total physical activity by 1065 METs-min/week (*P*<0.05 for all). In terms of clinical variables, no significant differences were found between the groups.

In addition, using an ANCOVA adjusted to the baseline measurement, the proportion of IG subjects who walked at least 10,000 steps per day increased significantly by 13.4% at 3 months (*P*<0.05) and by 9.6% at 12 months. Moreover,

the proportion of active IG subjects increased significantly by 5.9% at 3 months and by 5.9% at 12 months relative to baseline (*P*<0.05) (Figure 2).

Main findings

Using a repeated measures ANOVA, a significant effect of the intervention (*P*<0.05) was found between the study group (IG) in terms of change in mean daily steps, aerobic steps and total physical activity measured in METs-min/week over the 12-month follow-up period (Figure 3). In addition, sedentary time was shorter at each of the follow-up visits compared to baseline for both groups (*P*>0.05).

Figure 3 depicts the evolution of the different measures over time (baseline, 3 and 12 months) graphically. Statistical analysis indicates that the measures collected in mean daily steps and sedentary time did not vary significantly (*P*>0.05) throughout the evaluations in the CG but did in the IG (*P*<0.01). In the total METs-min/week, differences between the baseline visit and the follow-up visits at 3 and 12 months were found in the CG and in the IG.

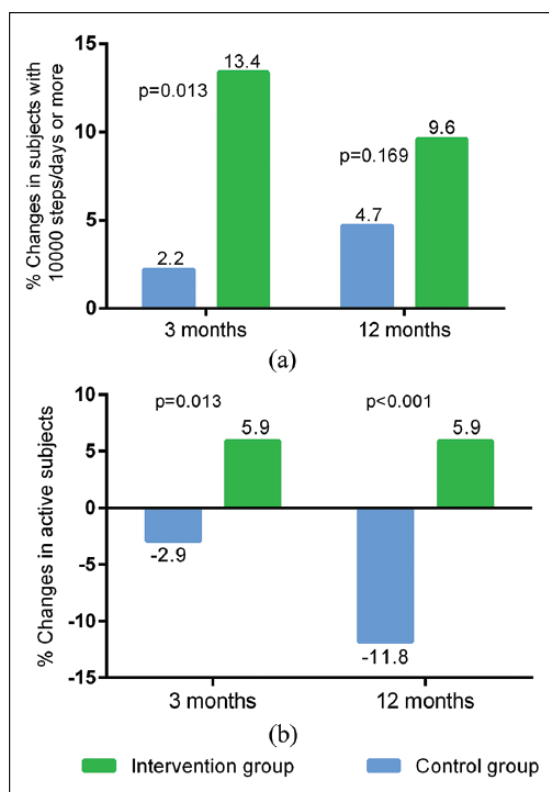


Figure 2. (a) Change from baseline in the mean proportion of subjects who walked more than 10,000 steps per day after 3 and 12 months in the intervention group (IG) and the control group (CG). (b) Change from baseline in the mean proportion of subjects who are active after 3 and 12 months IG and CG (analysis of covariance (ANCOVA) test). *P* value: measurements from the IG compared to the CG.

Discussion

The results of this study indicate that a multifactorial intervention strategy based on a smartphone app, heart-healthy walks and a diet workshop increased physical activity in patients with T2DM. Furthermore, this approach resulted in a short-term improvement in patient outcomes, as measured using clinically relevant biochemical indicators. These results can serve to help healthcare professionals facilitate successful, sustainable disease management strategies for patients with T2DM. This is a role particularly well suited for nurses, given how much time they spend with patients.

In line with the findings described here, studies published by Paula et al.²⁹ and Fayehun et al.¹⁵ in patients with T2DM reported a significant daily increase of ,095 and 2913 steps, respectively. However, it should be noted that our results cannot be compared to those of the study by Fayehun et al.¹⁵ because the baseline number of daily steps recorded in their experimental group (4551 ± 2397) was much lower than our IG (8779 ± 4482).

In addition, the IG in this study showed an increase in the number of aerobic steps in particular. This represents

the only form of objective measurement using a pedometer of walking intensity and is, as such, highly relevant.²⁵ In general, studies do not assess the increase in the daily number of aerobic steps, despite the fact that the available evidence suggests that they are as centrally related to obesity and other metabolic issues as the total number of daily steps.³⁰

With regard to self-reported physical activity, the increase in the METs-min/week consumed from intense activity is an important finding because it has been associated with a decreased risk of cardiovascular events, microvascular events and all-cause mortality in patients with T2DM.⁴ A significant short and long-term reduction in sedentary time was also found in the IG. The importance of this finding is highlighted by a study from Duvivier et al.,³¹ which concluded that one hour of moderate physical activity is insufficient to compensate for the potential negative effects of inactivity on insulin sensitivity and plasma lipids when the subject spends the rest of the day sitting. It has also been noted that shorter sitting times are related to postprandial increases in plasma insulin levels and decreases in glucose levels.³²

Similar to our study, Arija et al.³³ showed an increase in physical activity of 775 METs-min/week in their experimental group, using supervised walks and sociocultural activities. In both studies, this increase was related to significant improvements in cardiovascular parameters including decreased waist circumference, BMI, systolic blood pressure, total cholesterol and LDL-cholesterol.

The present study showed that the differences in physical activity increase depending on the measurement method (i.e. pedometer or IPAQ). The same phenomenon occurred in a study conducted by Yates et al.,³⁴ in which they suggested that these differences could be due to the fact that the IPAQ measures periods of at least 10 minutes while the pedometer records total daily steps. In addition, the IPAQ is self-reported and may vary depending on subject recall and bias.

Our results lend support to previous studies on multifactorial interventions using mHealth in the general population. Kirwan et al.³⁵ reported a positive relationship between the use of a smartphone app and walking at least 10,000 steps per day. Using a multicomponent intervention similar to that described here, Glynn et al.³⁶ found a daily increase of 1631 total steps in their study group. Faridi et al.³⁷ also carried out a multicomponent intervention in patients with T2DM that included the use of a smartphone; however, their results showed a lower impact of their intervention on clinical variables and physical activity than described in this study.

This study has several limitations that should be considered when interpreting the results. First, because a multifactorial intervention was used it is impossible to know to what extent each component contributed to the changes observed in the study group. Moreover, the time of exposure to the intervention was short (3 months), we think that

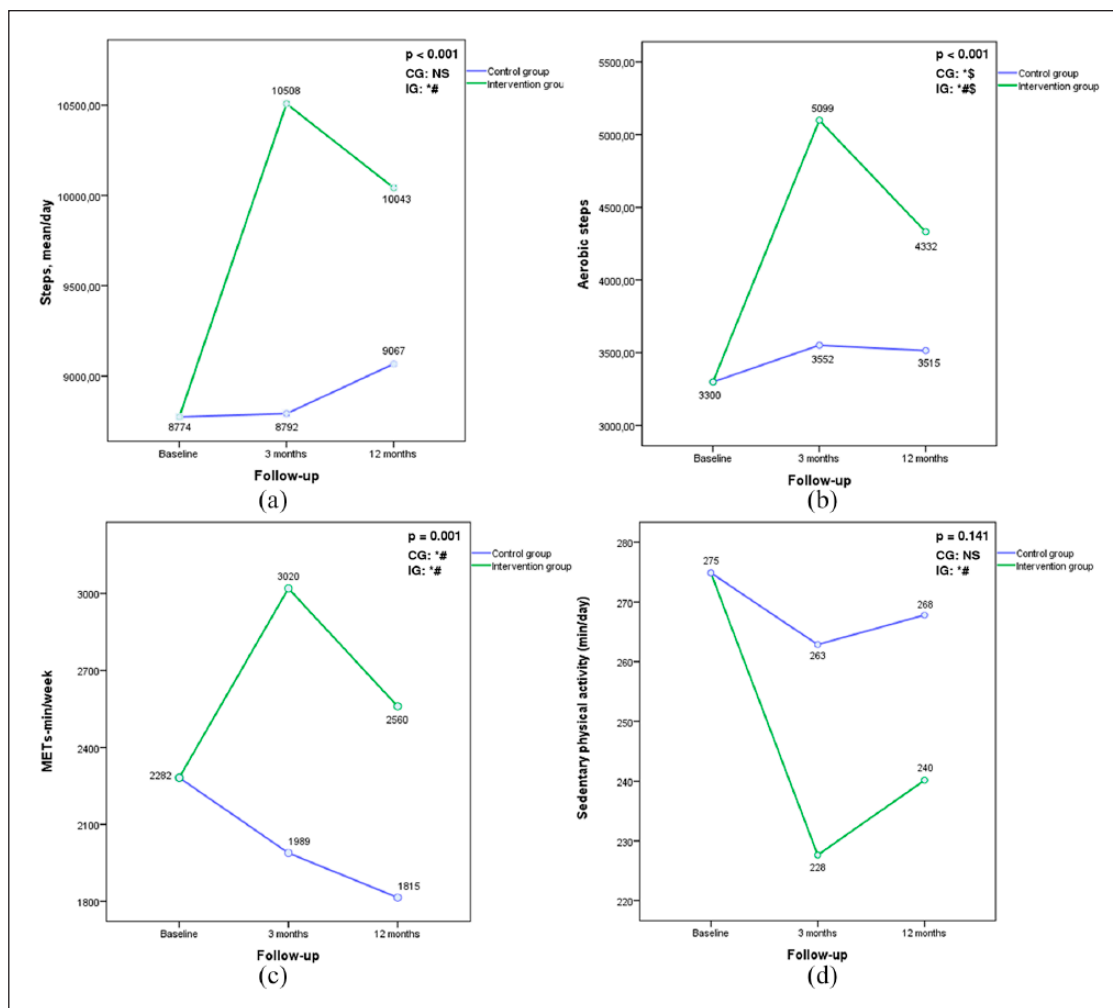


Figure 3. Changes from baseline to 3 and 12 months in (a) mean daily steps, (b) aerobic steps, (c) metabolic equivalent minutes per week (METs-min/week) and (d) sedentary time in the intervention group (IG) and the control group (CG) (repeated measures analysis of variance (ANOVA); IG $n=91$, CG $n=81$). Steps, mean per day: $P<0.001$; aerobic steps: $P<0.001$; METs-min/week: $P=0.001$; sedentary time (minutes per day): $P=0.141$. Values were adjusted relative to the baseline measurement. P value: effect of the intervention on the IG compared to the CG. NS: There are no significant differences between the three measures; *Differences between the baseline and 3-month follow-up visit; #Differences between the baseline and 12-month follow-up visit; \$Differences between the follow-up visits at 3 and 12 months.

future studies should include reinforcement intervention during the period from 3 to 12 months and that this would be likely to improve the results. While physical activity could be measured objectively using a validated pedometer, sedentary time could only be determined subjectively with the IPAQ-S using self-reported data, which can be affected by recall and bias. We cannot be sure that during the study the subjects were not exposed to other forms of healthy advice. In addition, because of the nature of the intervention, participating subjects cannot be blinded. Also, while both groups were asked not to use other mobile apps focused on lifestyle improvement, we cannot guarantee that this was the case. Finally, in the heart-healthy

walks, we cannot ensure that all subjects reached the heart rate required for their walk to be considered aerobic.

Conclusions

The multifactorial intervention described here, which included heart-healthy walks and a smartphone app, effectively increased the total METs-min/week and the mean daily steps in patients with T2DM. These results are promising and provide a basis for future multicentre studies with larger sample sizes that would enable assessment of more nuanced differences according to sex and age. These data can better inform future clinical approaches and app

designs towards managing this increasingly prevalent disease and improving patient outcomes.

Implications for practice

- The multifactorial intervention used in the present study comprises one group meeting at a clinic, five aerobic walks and regular use of a smartphone application to improve lifestyles, and may be adapted for implementation in other settings (e.g. primary care).
- Our results support the clinical relevance of a multifactorial intervention as an additional complementary treatment to conventional management in patients with type 2 diabetes mellitus.
- Interventions that included smartphone applications seems to hold the potential to succeed by modifying physical activity levels and reducing sedentary time.

Acknowledgements

EMID Investigators Group: C Castaño-Sánchez, S Conde-Martín, MC Rodríguez-Martín, S Pascual-Sánchez, E Ruiz-Fernández, C Lugones-Sánchez, MD Muñoz-Jiménez, T Vicente-García, E Sánchez-Méndez, P Martín-González, JA Maderuelo-Fernández and E Rodríguez-Sánchez.

Trial registration

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02991079
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02991079>)
Archived by website at: <http://www.webcitation.org/6y9kQYhuH>

Declaration of conflicting interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Funding

This study was supported by research grants from the regional health management awarded in 2016 for biomedicine, health management, and social and healthcare (GRS 1276/B/16) and for promoting the research activity of nurses (BOCYL-D-11022016-2) and the 2015 programme for nurses who have completed their residency (ORDER SAN/360/2015). In addition, this work was jointly funded by the Instituto de Salud Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF) (RD 16/0007/0003).

References

1. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016; 39: 2065–2079.
2. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 1–52.
3. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes Care* 2012; 35: 1347–1354.
4. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity Metab* 2013; 15: 1008–1012.
5. Kaizu S, Kishimoto H, Iwase M, et al. Impact of leisure-time physical activity on glycemic control and cardiovascular risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *PLoS One* 2014; 9: e98768.
6. Figueira FR, Umpierre D, Cureau FV, et al. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med (Auckland, NZ)* 2014; 44: 1557–1572.
7. Perez CM, Febo-Vazquez I, Guzman M, et al. Are adults diagnosed with diabetes achieving the American Diabetes Association clinical practice recommendations? *Puerto Rico Health Sci J* 2012; 31: 18–23.
8. Krader CG. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med Econ* 2014; 91: 22.
9. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report*. Washington, DC, US: Department of Health and Human Services, 2008.
10. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: e147–e167.
11. Nolan RC, Raynor AJ, Berry NM, et al. Self-reported physical activity using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Australian adults with type 2 diabetes, with and without peripheral neuropathy. *Can J Diabetes* 2016; 40: 576–579.
12. Schuna JM and Tudor-Locke C. Step by step: accumulated knowledge and future directions of step-defined ambulatory activity. *Res Exerc Epidemiol* 2012; 14: 107–117.
13. Lee IM and Buchner DM. The importance of walking to public health. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: S512–S518.
14. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 2296–2304.
15. Fayeun AF, Olowookere OO, Ogunbode AM, et al. Walking prescription of 10,000 steps per day in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised trial in Nigerian general practice. *Br J Gen Pract: the journal of the Royal College of General Practitioners* 2018; 15: e139–e145.
16. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obesity Relat Metab Disord: journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; 28: 113–119.
17. Alharbi M, Gallagher R, Kirkness A, et al. Long-term outcomes from Healthy Eating and Exercise Lifestyle Program for overweight people with heart disease and diabetes. *Eur J Cardiovasc Nurs: journal of the Working Group*

- on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology 2016; 15: 91–99.
18. Gallagher R, Armari E, White H, et al. Multi-component weight-loss interventions for people with cardiovascular disease and/or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs: journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2013; 12: 320–329.
 19. Schoeppe S, Alley S, Van Lippevelde W, et al. Efficacy of interventions that use apps to improve diet, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Activity* 2016; 13: 127.
 20. Bonn SE, Alexandrou C, Hjørleifsdóttir Steiner K, et al. App-technology to increase physical activity among patients with diabetes type 2 – the DiaCert-study, a randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2018; 18: 119.
 21. Alonso-Domínguez R, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, et al. Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7: e016191.
 22. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S13–S27.
 23. Recio-Rodríguez JI, Martín-Cantera C, González-Viejo N, et al. Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): study protocol. *BMC Public Health* 2014; 14: 254.
 24. Huang Y, Xu J, Yu B, et al. Validity of FitBit, Jawbone UP, Nike+ and other wearable devices for level and stair walking. *Gait & Posture* 2016; 48: 36–41.
 25. Rider BC, Bassett DR, Thompson DL, et al. Monitoring capabilities of the Omron HJ-720ITC pedometer. *Physician and Sports Med* 2014; 42: 24–29.
 26. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, et al. [Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain)]. *Gaceta Sanitaria* 2013; 27: 254–257.
 27. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423–1434.
 28. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191–2194.
 29. Paula TP, Viana LV, Neto AT, et al. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich, Conn)* 2015; 17: 895–901.
 30. Ducheckova P and Forejt M. Aerobic steps as measured by pedometry and their relation to central obesity. *Iran J Public Health* 2014; 43: 1070–1078.
 31. Duvivier BM, Schaper NC, Bremers MA, et al. Minimal intensity physical activity (standing and walking) of longer duration improves insulin action and plasma lipids more than shorter periods of moderate to vigorous exercise (cycling) in sedentary subjects when energy expenditure is comparable. *PloS One* 2013; 8: e55542.
 32. Andersen E, Ekelund U and Anderssen SA. Effects of reducing sedentary time on glucose metabolism in immigrant Pakistani men. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 775–781.
 33. Arija V, Villalobos F, Pedret R, et al. Effectiveness of a physical activity program on cardiovascular disease risk in adult primary health-care users: the “Pas-a-Pas” community intervention trial. *BMC Public Health* 2017; 17: 576.
 34. Yates T, Henson J, Khunti K, et al. Effect of physical activity measurement type on the association between walking activity and glucose regulation in a high-risk population recruited from primary care. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 533–540.
 35. Kirwan M, Duncan MJ, Vandelandotte C, et al. Using smartphone technology to monitor physical activity in the 10,000 Steps program: a matched case-control trial. *J Med Internet Res* 2012; 14: e55.
 36. Glynn LG, Hayes PS, Casey M, et al. Effectiveness of a smartphone application to promote physical activity in primary care: the SMART MOVE randomised controlled trial. *Br J Gen Practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* 2014; 64: e384–e391.
 37. Faridi Z, Liberti L, Shuval K, et al. Evaluating the impact of mobile telephone technology on type 2 diabetic patients’ self-management: the NICHE pilot study. *J Evaluat Clin Practice* 2008; 14: 465–469.



Efecto agudo de paseos cardiosaludables sobre la rigidez arterial en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y las diferencias por sexo y edad: estudio pre-post intervención

Rosario Alonso-Domínguez, José I. Recio-Rodríguez, María C. Patino-Alonso, Natalia Sánchez-Aguadero, Luis García-Ortiz y Manuel A. Gómez Marcos.

BMC Cardiovascular Disorders (2019) 19(1):56

Antecedentes: El ejercicio aeróbico diario, como es el paseo saludable, podría tener un efecto inmediato en los parámetros de rigidez arterial; sin embargo, hay poca evidencia en la población diabética. Nuestro objetivo, por lo tanto, es evaluar la asociación entre el paseo saludable y sus efectos agudos sobre los parámetros de rigidez arterial, en sujetos con DMT2.

Métodos: El estudio, efectividad de una intervención multifactorial en los pacientes con diabetes (EMID), es un ensayo controlado y aleatorizado, con dos grupos paralelos, basado en una aplicación para Smartphone, paseos saludables y un taller nutricional en pacientes con DMT2 en Atención Primaria. Éste es un subanálisis del GI, para evaluar la respuesta al paseo según la edad y el sexo, en 89 sujetos con DMT2, con edades entre 40 y 70 años. La intervención consistió en un paseo saludable de 4 km de distancia a una intensidad moderada-baja. Para valorar nuestro objetivo, las principales variables de estudio se midieron antes y después.

Resultados: La población de estudio tenía una edad media de 65,0 años (61,2 – 68,1). Después del paseo saludable, hubo una disminución en los parámetros de rigidez arterial: en el CAVI de -0,2 (IC 95%: -0,4 a -0,1) y en la PP de las extremidades inferiores (EEII) de -3,9 mmHg (IC 95%: -5,9 a -2,0). Además, en las EEII hubo una disminución en la PAS de -5,3 mmHg (IC 95%: -7,3 mmHg a -3,3 mmHg) y en la PAD de -1,5 mmHg (IC 95%: -2,6 mmHg a -0,4 mmHg) ($p < 0,05$, para todos). Se observó que los hombres tienen un OR de 2,981 (IC 95% 1,095 a 8,119) para lograr una reducción en el CAVI ($p < 0,05$) y un OR de 2,433 (IC 95% 0,871 a 6,794) en la disminución de la PP de los tobillos ($p < 0,05$), en comparación con las mujeres.

Conclusiones: Los hallazgos de este estudio sugieren que el ejercicio aeróbico diario de intensidad baja a moderada, como los paseos saludables, tiene un efecto beneficioso inmediato sobre el CAVI, especialmente en los hombres.


Registro del ensayo: NCT02991079

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Acute effect of healthy walking on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and differences by age and sex: a pre-post intervention study

Rosario Alonso-Domínguez^{1,2,3,8*} , José I. Recio-Rodríguez^{1,3,4}, María C. Patino-Alonso^{1,3,5}, Natalia Sánchez-Aguadero^{1,2,3}, Luis García-Ortiz^{1,2,3,6†} and Manuel A. Gómez-Marcos^{1,2,3,7†}

Abstract

Background: Daily aerobic exercise such as healthy walking could have an immediate effect on parameters of arterial stiffness; however, there is little evidence in the diabetic population. Our aim, therefore, is to evaluate the association between healthy walking and acute effects on the parameters of arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes.

Methods: The Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics study (EMID), is a study based on an application for smartphones, healthy walking and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes in primary care, is a randomized controlled trial of two parallel groups. This is a subanalysis of the intervention group to evaluate the response to the healthy walking according to age and sex, in 89 subjects with type 2 diabetes, aged between 40 and 70 years. The intervention was a 4 km of a healthy walking at low-moderate intensity. To value our aim, the main study variables were measured before and after it.

Results: The study population had an average age of 65.0 years (61.2–68.1). After the healthy walking, there was a decrease in the parameters of arterial stiffness: Cardio ankle vascular index (CAVI) of -0.2 (95%CI: -0.4 to -0.1) and pulse pressure (PP) of the lower extremities of -3.9 mmHg (95%CI: -5.9 to -2.0). Furthermore, in the lower extremities there was a decrease in systolic blood pressure of -5.3 mmHg (95% CI: -7.3 mmHg to -3.3 mmHg), in diastolic blood pressure of -1.5 mmHg (95% CI: -2.6 mmHg to -0.4 mmHg) ($p < 0.05$ for all). It is observed that males have an OR of 2.981 (IC = 95% 1.095 to 8.119) to achieve a reduction in the CAVI ($p < 0.05$) and an OR of 2.433 (95%CI: 0.871 to 6.794) in the ankle PP ($p > 0.05$), compared with females.

Conclusions: The findings of this study suggest that daily aerobic exercise at a low to moderate intensity, such as healthy walking, has an immediate beneficial effect on the cardio-ankle vascular index, especially in males.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: [NCT02991079](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02991079).

Keywords: Arterial stiffness, Type 2 diabetes mellitus, Walking

* Correspondence: rosa90alonso@hotmail.com

†Luis García-Ortiz and Manuel A. Gómez-Marcos contributed equally to this work.

¹The Alamedilla Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Primary Health Care Research Unit, La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain

²Health Service of Castilla y León (SACyL), Salamanca, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Cardiovascular disease is the main determinant of morbidity and mortality in patients with diabetes [1]. The presence of diabetes accelerates vascular remodelling, leading to an increase in arterial stiffness and, as a result, the development of atherosclerotic diseases such as ischaemic cardiopathy, peripheral artery disease or carotid stenosis [2]. There is evidence that an increase in physical activity is associated with a decreased cardiovascular risk [3, 4] and has a beneficial effect on glycaemic control [5]. Liu et al. [6] concluded that measuring the immediate effect of exercise is a method to predict the magnitude of blood pressure-lowering after chronic training.

The protective effect of physical exercise on the cardiovascular system has been widely investigated, however, the immediate effect of the exercise on arterial stiffness is not known with certainty. In the study conducted by De Van et al. [7], resistance exercise produced a transient increase in arterial stiffness. However, Tabara [8], found a reduction in arterial stiffness after 30 min of aerobic exercise. According to Wang et al. [9], the intensity of the exercise is the most important variable, which determines the changes in stiffness. This author demonstrated that interval exercise at low intensity decreased the cardio ankle vascular index (CAVI), a parameter that assesses central and peripheral arterial stiffness independently of the blood pressure (BP) at the time of measurement [10].

The findings on the acute effect of the exercise and its magnitude on BP are contradictory, presumably due to the differences in sex and age in the different studies [11]. Nickel et al. [12], found a transient increase in the values of BP in older adults. Tibana et al. however [13], found a decrease in both systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in middle-aged females. Furthermore, the immediate reduction of BP after exercise has been studied in hypertensive and prehypertensive patients [14, 15], however, there is no evidence in the patients with type 2 diabetes.

Daily aerobic exercise such as healthy walking could have an immediate effect on parameters of arterial stiffness in the population with cardiovascular risk. However, there is less evidence of the acute effect of the exercise in subjects with diabetes, considering also subgroups of age and sex. Therefore, this study aims to evaluate the association between healthy walking and the acute effect on the parameters of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and to analyse the differences for age and sex.

Methods

Design and study setting

The Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics study (EMID) [16], is a study based on an application for smartphones, healthy walking and a nutritional

workshop in patients with type 2 diabetes in primary care, is a randomized controlled trial of two parallel groups, with a follow-up period of 12 months. This is a subanalysis of the intervention group to evaluate the response to the healthy walking according to age and sex. The study was conducted in a primary healthcare setting at La Alamedilla research unit in Salamanca, which belongs to the Network for Research on Preventive Activities and Health Promotion (REDIAPP) and to the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL).

Participants

This study analysed 89 patients with type 2 diabetes attending La Alamedilla healthcare center. The inclusion criteria were: patients with type 2 diabetes of both sexes, routinely monitored at the health care center, aged 40–70 years who, after receiving information about the study, agreed to take part and signed the informed consent. The inclusion criteria were: patients with type 2 diabetes of both sexes, routinely monitored in the health care center, from 40 to 70 years of age who, after receiving information about the study, agreed to participate and signed the informed consent. The exclusion criteria were: history of cardiovascular events (acute myocardial infarction, cerebrovascular accident, etc.); documented musculoskeletal, neurological and/or neuropsychological illness, which prevented carrying out the walk; or any other circumstance that, being properly evaluated by the researchers, could interfere with the proper development of the study.

With the 89 subjects included, and considering an alpha risk of 0.05 and a common standard deviation of the CAVI of 1.25, our study would have a contrast power for paired groups of 0.62, to detect a difference as statistically significant between the pre-intervention measure (8.6) and the post-intervention (8.3), of 0.3 units.

Masking

Due to the nature of the intervention, the participants could not be blinded. However, the researcher who carried out the intervention in the study group was different from the person responsible for assessment and standardized counseling. The person responsible for carrying out the measurements before and after the intervention of all the participants was blinded to the objective of the study, to avoid bias. In addition, the person responsible for statistical analysis remained blinded throughout the study.

Exercise intervention

The intervention involved a healthy walking of 4 km, on level ground, leaving from and returning to the health care center, accompanied at all times by health care nursing. The intervention was always conducted at the same time (5 p.m.). These measurements were carried out, having spent at least 2 h since their last meal. In

order to make the walks qualify as aerobic exercise (50–70% maximum heart rate) [17], participants were divided into two groups depending on intensity. Approximate speed of the group walking at moderate intensity (5 METs) was 6 km/hour compared to 3–4 km/hour in the group walking at low intensity (2.5 METs) [18].

Data collection

To evaluate the acute effects of the healthy walking, the main study variables were measured before and immediately after it.

Cardio ankle vascular index, brachial ankle pulse wave velocity and blood pressure

These parameters were estimated using the Vasera device VS-1500 (Fukuda Denshi) after entering of the participants' information. These measurements were carried out, having spent at least 2 h since their last meal, with the patient in supine position after resting for 10 min in a quiet room at a stable temperature. CAVI integrates the cardiovascular elasticity derived from the aorta to the ankle pulse velocity through an oscillometric method. The CAVI values were automatically calculated by estimating the stiffness parameter β in the following equation: $\beta = 2\rho \times 1/(P_s - P_d) \times \ln(P_s/P_d) \times PWV^2$, where ρ is the blood density, P_s and P_d are SBP and DBP in mmHg, respectively, and the PWV is measured between the aortic valve and the ankle (considered a measure of central and peripheral arterial stiffness) [19]. The average coefficient of the variation of the CAVI is less than 5%, which is small enough for clinical use and confirms that the CAVI has favourable reproducibility [20]. The ba-PWV was estimated using the following equation: $ba-PWV = (0.5934 \times \text{Height (cm)} + 14.4724)/t_{ba}$, (t_{ba} is the time interval between the arm and ankle waves) (considered a measure of central and peripheral arterial stiffness) [21]. The CAVI was classified as normal (CAVI < 8), borderline (CAVI ≥ 8 or < 9), or abnormal (CAVI ≥ 9). Abnormal CAVI represents subclinical atherosclerosis [22–24]. In addition, with Vasera VS-1500 we obtained the measurements of the blood pressure (using the oscillometric method) and the heart rate (with an electrocardiogram meter).

Blood glucose measurements

A determination of capillary blood glucose was performed, with at least 2 h having elapsed since eating, using the glucose-meter *GlucoMen LX PLUS* (A. Menarini GmbH) [25].

Other variables and measurement instruments

Before performing the intervention, the sociodemographic and lifestyle variables were collected: age, sex, marital status, educational level and toxic habits

(tobacco and alcohol consumption). On the other hand, data were collected on the consumption of drugs, as well as family and personal history of risk factors: hypertension, defined as the use of antihypertensive drugs and/or systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, measured under basal conditions and making the average of three records; dyslipidemia, described by the consumption of lipid-lowering drugs, as well as, total cholesterol higher than 239 mg/dl or serum triglycerides higher than 199 mg/dl.

Anthropometric variables

These values were measured with the subjects barefoot and wearing light clothing. The weight was measured twice (the final result being the average of these) with a certified electronic balance (Scale 7830; Soehnle Professional GmbH & Co, Backnang, Germany), after having been adequately calibrated with an accuracy of ± 0.1 kg. The height was measured twice (the final result was the average of these) with the subject standing, using a portable system (Seca 222; Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom). Body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight in kg by the square of the height (m^2). We obtained the measurement of waist and hip circumference, following the latest recommendations of the SEEDO [26], and using a flexible measuring tape placed parallel to the floor.

Laboratory variables

Venous blood sampling were collected at the primary healthcare center between 08:00 and 09:00. To make these determinations properly, participants were informed that they should be fasting and should not have consumed tobacco, alcohol or caffeine during the previous 12 h. Subsequently, they were sent to the University Hospital of Salamanca to perform the analysis of creatinine, serum total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglyceride levels and glycosylated haemoglobin.

Physical activity

Regular physical activity was recorded using the short version validated in Spanish of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [27]. This questionnaire evaluates the physical activities of the last 7 days and classifies them into three types (walking, moderate and intense physical activity), according to their energy expenditure (3.3, 4.0 and 8.0 MET, respectively). This allows to calculate METs-min/week and classify people by three activity levels (low, intermediate and high).

Data analysis

Statistical normality was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables

were expressed as mean \pm standard deviation, while non-normally distributed variables were presented as median and 25–75th percentile. T-Student or U Mann-Whitney tests were accordingly used to test the relationship between quantitative variables with Bonferroni correction. Categorical variables were presented as the frequency distribution and compared using the chi-square or Fisher's exact test when necessary. Pre and post comparison analyses were carried out, using the Student's t-test for paired data. A logistic regression analysis was performed considering the CAVI and the ankle pulse pressure as dependent variables (reduction = 1, no reduction = 0) and as independent variables sex (male = 1, female = 0), physical activity (METs/min/week), DBP (mmHg), BMI (kg/m^2), age (years), hypertension (hypertensive subject = 1; non-hypertensive subject = 0),

dyslipidemia (dyslipidemic subject = 1; non-dyslipidemic subject = 0) and baseline CAVI value or baseline ankle pulse pressure value (mmHg). For the two-sided tests, an alpha risk of 0.05 was set as the limit of statistical significance. The data were analysed using the IBM SPSS Statistics for Windows version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

Results

Table 1 shows the characteristics (overall and by sex) of 89 patients with type 2 diabetes, with an average age of 65.0 years (61.2–68.1), of which 52.8% are hypertensive, 59.9% dyslipemic and 10.1% smokers. The mean BMI was 29.4 (29.2 ± 4.4 in males and 29.6 ± 4.1 in females). Physical activity in males is greater than in the females (1696.0 METs-min/week vs 1406.0 METs-min/week). 47.2% of the subjects performed the healthy walking at a

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of patient by genre

	Overall		Males (N = 52)		Females (N = 37)		p-value
	Mean/ Median/ Number	SD/IQR/(%)	Mean/ Median/ Number	SD/IQR/(%)	Mean/ Median/ Number	SD/IQR/(%)	
Age (years)	65.0	61.2–68.1	64.4	59.4–68.4	65.9	62.3–67.9	0.474
BMI (Kg/m^2)	29.4	4.2	29.2	4.4	29.6	4.1	0.693
Office systolic blood pressure (mmHg)	132.6	16.4	130.9	17.0	135.0	15.5	0.241
Office diastolic blood pressure (mmHg)	80.5	9.0	79.5	9.0	82.0	9.0	0.200
Pulse pressure (mmHg)	51.5	41.3–59.3	49.8	40.5–56.3	53.0	42.5–63.3	0.589
Heart rate (beats/min)	72.3	11.8	72.0	12.1	72.8	11.6	0.736
Smoker n (%)	9	10.1	3	5.8	6	16.2	0.388
Physical activity (METs-min/week)	1605.0	777.5–2785.5	1696.0	930.8–2928.8	1406.0	516.0–2772.0	0.098
Intensity of the walk							0.816
- Low	42	47.2	24	46.2	18	48.6	
- High	47	52.8	28	53.8	19	51.4	
Hypertensive n (%)	47	52.8	30	57.7	17	45.9	0.274
Dyslipemic n (%)	53	59.6	32	61.5	21	56.8	0.205
HbA1c %	6.6	6.0–7.3	6.5	6.0–7.4	6.8	6.0–7.3	0.983
Serum glucose (mg/dl)	118.0	100.0–138.0	115.5	96.0–135.5	128.0	104.5–145.5	0.141
Total Cholesterol (mg/dl)	179.7	27.92	184.4	24.1	173.0	31.7	0.056
Triglycerides (mg/dl)	110.0	82.5–140.0	109.0	76.0–141.0	113.0	85.0–140.5	0.736
HDL Cholesterol (mg/dl)	55.0	14.2	55.3	14.5	54.5	13.9	0.801
LDL Cholesterol (mg/dl)	102.5	26.9	106.6	24.3	96.6	29.6	0.084
Antihypertensive drugs n (%)	46	51.7	28	53.8	18	48.6	0.234
Lipidlowering drugs n (%)	52	58.4	28	53.8	24	64.9	0.299
Antidiabetic drugs n(%)	81	91.0	46	88.5	35	94.6	0.319

Values are means [standard deviations (SD)] for normally distributed continuous data and medians (interquartile range) for asymmetrically distributed continuous data

BMI Body mass index, METs Metabolic equivalent, HbA1c hemoglobin A1c, HDL high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, SD Standard Deviation, IQR Interquartile Range

low intensity, while 52.8% performed it at a moderate intensity. There are no significant differences between males and females in the studied variables. Furthermore, general anthropometric and clinical characteristics, by age (≤ 64 years or ≥ 65 years), are presented in Table 2.

The differences in the parameters before and after performing the healthy walking by sex are shown in Table 3. There was a decrease in the CAVI values of -0.2 (95% CI: -0.4 to -0.1) ($p = 0.012$), although this only reached statistical significance in males -0.3 (95% CI: -0.5 to -0.1) ($p = 0.012$), but not in females -0.1 (95% CI: -0.5 to 0.2) ($p = 0.299$). Furthermore, in the lower extremities there was a decrease in SBP of -5.3 mmHg (95% CI: -7.3 mmHg to -3.3 mmHg) ($p < 0.01$), in DBP of -1.5 mmHg (95% CI: -2.6 mmHg to -0.4 mmHg) ($p = 0.007$) and in the pulse pressure (PP) of -3.9 mmHg (95% CI: -5.9 mmHg to -2.0 mmHg) ($p < 0.01$). There

was an increase in the HR of 9.2 bpm (95% CI: 7.2 bpm to 11.1 bpm) ($p < 0.01$) and a decrease in blood glucose of -37.6 mg/dl (-43.7 mg/dl to -31.6 mg/dl) ($p < 0.01$). Comparing the changes of the different variables between males and females, none of these reached statistical significance.

Table 4 shows the differences in the parameters before and after performing the healthy walking by age. There was a decrease in the CAVI values, however, it only had statistical significance in the elderly -0.3 (95% CI: -0.6 to -0.0) ($p = 0.033$). On the other hand, as in the classification by sex, in the lower extremities, there was a decrease in SBP and in the PP in both groups, but only there was a decline in DBP of -2.0 mmHg (95% CI: -3.3 mmHg to -0.7 mmHg), in the older group. Moreover, there was a decrease in blood glucose in both groups, in the ≤ 64 years of -37.9 mg/dl (95% CI: -47.6 mg/dl to $-$

Table 2 Baseline demographic and clinical characteristics of patient by age

	≤ 64 years ($N = 47$)		≥ 65 years ($N = 42$)		<i>p</i> -value
	Mean/ Median/ Number	SD/IQR/(%)	Mean/ Median/ Number	SD/IQR/(%)	
Age	60.5	55.8–63.3	68.1	66.8–68.8	< 0.001
Sex	16	38.1	21	44.7	0.535
BMI (Kg/m ²)	29.3	3.8	29.4	4.6	0.924
Office systolic blood pressure (mmHg)	131.6	16.5	133.5	16.4	0.575
Office diastolic blood pressure (mmHg)	81.0	9.2	80.0	9.0	0.608
Pulse pressure (mmHg)	52.0	40.9–56.3	51.0	41.5–64.5	0.326
Heart rate (beats/min)	73.1	11.2	71.6	12.4	0.567
Smoker n (%)	4	9.5	3	6.4	0.542
Physical activity (METs-min/week)	1689.3	779.8–2772.0	1406.0	757.0–2972.0	0.745
Intensity of the walk					0.940
- Low	20	47.6	22	46.8	
- High	22	52.4	25	53.2	
Hypertensive n (%)	23	54.8	24	51.1	0.731
Dyslipemic n (%)	25	59.5	28	59.6	0.996
HbA1c %	6.6	6.0–7.3	6.6	6.0–7.4	0.725
Serum glucose (mg/dl)	116.0	98.8–140.5	122.0	100.0–138.0	0.977
Total Cholesterol (mg/dl)	180.7	29.5	178.8	26.7	0.753
Triglycerides (mg/dl)	106.0	74.0–128.0	112.0	83.0–149.0	0.357
HDL Cholesterol (mg/dl)	53.9	12.2	56.0	15.8	0.505
LDL Cholesterol (mg/dl)	104.4	29.4	100.8	25.6	0.526
Antihypertensive drugs n (%)	18	42.9	28	59.6	0.118
Lipidlowering drugs n (%)	22	52.4	30	63.8	0.279
Antidiabetic drugs n(%)	37	88.1	44	93.6	0.369

Values are means [standard deviations (SD)] for normally distributed continuous data and medians (interquartile range) for asymmetrically distributed continuous data

BMI Body mass index, METs Metabolic equivalent, HbA1c hemoglobin A1c, HDL high-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, SD Standard Deviation, IQR Interquartile Range

Table 3 Effect of healthy walks on arterial stiffness, blood pressure and glycaemic, by sex

	Overall				Males (N = 52)				Females (N = 37)			
	Pre	Post	Difference (% CI)	p-value	Pre	Post	Difference (% CI)	p-value	Pre	Post	Difference (% CI)	p-value
	CAVI	8.6 ± 1.2	8.3 ± 1.3	-0.2 (-0.4; -0.1)	0.012	8.6 ± 1.3	8.3 ± 1.2	-0.3 (-0.5; -0.1)	0.012	8.5 ± 1.1	8.4 ± 1.4	-0.1 (-0.5; 0.2)
baPWV	15.7 ± 2.8	15.6 ± 2.6	-0.1 (-0.5; 0.3)	0.580	15.7 ± 3.0	15.3 ± 2.4	-0.4 (-0.8; 0.1)	0.135	15.6 ± 2.7	15.9 ± 2.9	0.3 (-0.3; -0.8)	0.331
Heart rate	74.2 ± 12.6	83.4 ± 13.4	9.2 (7.2; 11.1)	<0.001	72.4 ± 12.5	81.9 ± 13.6	9.5 (7.0; 12.0)	<0.001	75.7 ± 11.6	85.4 ± 13.0	8.8 (5.5; 12.0)	<0.001
Brachial SBP	136.4 ± 13.3	135.1 ± 13.5	-1.2 (-3.1; 0.7)	0.196	135.1 ± 14.0	133.9 ± 14.0	-1.1 (-3.8; 1.5)	0.384	138.2 ± 12.0	136.8 ± 12.7	-1.4 (-4.2; 1.5)	0.332
Brachial DBP	83.0 ± 8.4	82.8 ± 8.5	-0.3 (-1.5; 1.0)	0.660	81.6 ± 8.5	81.9 ± 7.9	0.3 (-1.9; 1.6)	0.693	85.1 ± 7.9	84.0 ± 9.2	-1.0 (-3.3; 1.3)	0.366
Ankle SBP	155.8 ± 18.7	150.5 ± 17.6	-5.3 (-7.3; -3.3)	<0.001	155.5 ± 18.5	150.3 ± 17.1	-5.2 (-7.8; -2.6)	<0.001	156.3 ± 19.2	150.9 ± 18.5	-5.4 (-8.5; -2.2)	<0.001
Ankle DBP	77.2 ± 7.4	75.7 ± 8.2	-1.5 (-2.6; -0.4)	0.007	76.4 ± 7.5	75.3 ± 8.5	-1.2 (-2.6; 2.9)	0.116	78.3 ± 7.1	76.3 ± 8.0	-2.0 (-3.7; -0.3)	0.021
Brachial pulse pressure	53.3 ± 9.7	52.4 ± 10.5	-1.0 (-2.7; 0.7)	0.259	53.5 ± 10.4	52.0 ± 11.3	-1.4 (-3.9; 1.0)	0.247	53.1 ± 8.8	52.8 ± 9.5	-0.4 (-2.8; 2.1)	0.769
Ankle pulse pressure	78.6 ± 15.5	74.6 ± 15.0	-3.9 (-5.9; -2.0)	<0.001	79.0 ± 15.1	74.7 ± 13.8	-4.4 (-7.0; -1.8)	<0.001	77.2 ± 16.2	74.6 ± 16.7	-3.3 (-6.3; -0.4)	0.029
Glycaemic	159.1 ± 49.1	121.5 ± 39.0	-37.6 (-43.7; -31.6)	<0.010	157.9 ± 47.9	118.1 ± 40.5	-39.8 (-47.7; -31.9)	<0.001	160.7 ± 51.3	126.2 ± 37.6	-34.5 (-44.5; -24.6)	<0.001

CAVI cardio ankle vascular index, ba-PWV brachial-ankle pulse wave velocity, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, CI confidence interval

Table 4 Effect of healthy walks on arterial stiffness, blood pressure and glycaemic, by age

	≤ 64 years (N = 47)				≥ 65 years (N = 42)			
	Pre	Post	Difference (95% CI)	p-value	Pre	Post	Difference (95% CI)	p-value
CAVI	8.5 ± 1.1	8.3 ± 1.0	-0.2 (-0.4; 0.1)	0.182	8.6 ± 1.3	8.3 ± 1.5	-0.3 (-0.6; -0.0)	0.033
baPWV	15.7 ± 2.8	15.5 ± 2.4	-0.2 (-0.7; 0.3)	0.495	15.7 ± 2.9	15.6 ± 2.9	-0.04 (-0.6; 0.5)	0.881
Heart rate	73.1 ± 11.2	84.3 ± 12.6	8.4 (5.5; 11.3)	<0.001	71.6 ± 12.4	82.5 ± 14.2	9.9 (7.2; 12.6)	<0.001
Brachial SBP	134.9 ± 12.4	133.1 ± 11.8	-1.7 (-4.2; 0.7)	0.165	137.7 ± 14.0	137.0 ± 14.7	-0.8 (-3.7; 2.1)	0.583
Brachial DBP	84.0 ± 8.3	83.8 ± 8.2	-0.2 (-1.9; 1.6)	0.849	82.2 ± 8.5	81.8 ± 8.7	-0.4 (-2.1; 1.4)	0.678
Ankle SBP	154.9 ± 16.1	150.7 ± 16.6	-4.2 (-6.9; -1.5)	0.003	156.6 ± 20.9	150.3 ± 18.7	-6.2 (-9.2; -3.3)	<0.001
Ankle DBP	78.0 ± 7.0	77.0 ± 7.4	-1.0 (-2.7; 0.8)	0.287	76.6 ± 7.7	74.6 ± 8.9	-2.0 (-3.3; -0.7)	0.004
Brachial pulse pressure	50.8 ± 7.7	49.2 ± 7.9	-1.6 (-3.7; 0.5)	0.130	55.6 ± 10.9	55.1 ± 11.8	-0.4 (-3.2; 2.3)	0.755
Ankle pulse pressure	77.0 ± 13.2	73.3 ± 14.6	-3.6 (-6.3; -1.0)	<0.001	80.0 ± 17.2	75.8 ± 15.3	-4.2 (-7.0; -1.4)	0.004
Glycaemic	152.8 ± 42.4	119.9 ± 30.1	-37.9 (-47.6; -28.2)	<0.001	164.7 ± 54.2	127.3 ± 45.5	-37.3 (-45.3; -29.4)	<0.001

CAVI cardio ankle vascular index, ba-PWV brachial-ankle pulse wave velocity, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, CI confidence interval

28.2 mg/dl) and in the ≥65 years of -37.3 mg/dl (95% CI: -45.3 mg/dl to -29.4 mg/dl). Comparing the changes of the different variables between elders and minors of 65 years, none of these reached statistical significance.

In the logistic regression analysis (Table 5), it can be seen that being male has an OR of 2.981 (95% CI: 1.095 to 8.119) to obtain a reduction in CAVI ($p < 0.05$) and an OR of 2.433 (95% CI: 0.871 to 6.794) to obtain a decrease in the pulse pressure in the ankles ($p > 0.05$), after the healthy walking, compared to being female.

Discussion

The main findings of the study were that the healthy walking of low-moderate intensity could have an immediate improvement of parameters of CAVI in patients with type 2 diabetes, especially in males and in people

over than 65 years, since this is an inexpensive, simple and everyday exercise.

Various studies [9, 13, 27] support our results on the immediate beneficial effect that aerobic exercise could have on the parameters of arterial stiffness. Tabara et al. [8] found an association of the immediate effect of exercise with the long-term effects on parameters of arterial stiffness. Along these same lines, Madden et al. [28] found that aerobic training, on a treadmill and cycle ergometer, for 3 months produced an improvement in the arterial stiffness, despite not finding any improvement in other parameters such as weight, BP, BMI and waist-to-hip ratio. Yokoyama et al. [29] conducted a 3-week study, combining exercises on an ergometer and walking, which also found a decrease in arterial stiffness.

The intensity and type of exercise deserve key consideration when investigating the effect of exercise on

Table 5 Determinants in the improvement of arterial stiffness after a healthy walk

	Cardio ankle vascular index			Pulse pressure in the ankles		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Sex	2.981	1.095 to 8.119	0.033	2.433	0.871 to 6.794	0.090
Age	0.978	0.897 to 1.066	0.614	0.989	0.907 to 1.079	0.809
Office diastolic blood pressure	1.039	0.982 to 1.100	0.182	1.035	0.975 to 1.099	0.263
Hypertension	0.531	0.183 to 1.543	0.245	0.769	0.276 to 2.269	0.663
Dyslipidemia	0.813	0.314 to 2.103	0.669	1.018	0.376 to 2.756	0.971
Physical activity	1.000	0.999 to 1.000	0.129	1.000	1.000 to 1.000	0.821
BMI	0.992	0.881 to 1.117	0.894	1.084	0.948 to 1.241	0.239
Baseline CAVI value	1.796	1.152 to 2.799	0.010	-	-	-
Baseline Pulse pressure value	-	-	-	1.037	0.999 to 1.075	0.055

Logistic regression analysis with CAVI decrease (0 = No decrease; 1 = decrease) and Pulse pressure decrease (0 = No decrease; 1 = decrease) as dependent variables and Sex (1: male; 0: female), age (years), office diastolic blood pressure (mmHg), Hypertension (1: Hypertensive subject; 0: Non-hypertensive subject), dyslipidemia (1: dyslipidemic subject; 0: non-dyslipidemic subject), physical activity (METs/min/week), BMI (kg/m²), baseline CAVI value or baseline ankle pulse pressure value (mmHg), as independent variables

arterial stiffness. Thus, in the study carried out by Mc Clean et al. [30], they found that no change had taken place in the parameters of arterial stiffness, since the intensity of the aerobic exercise had been insufficient. However, Wang et al. [9] found that low to moderate intensity aerobic exercise such as the healthy walking carried out in our study, produces a transient improvement in arterial stiffness, these results being supported by the meta-analysis performed by Ashor et al. [27].

In our study, the logistic regression shows that the only variable that could influence the change on the parameters of arterial stiffness after the healthy walking is sex; it being found that males are more than twice as likely as females to reduce the CAVI, compared to baseline, after the healthy walking. Some *in vitro* studies have described the action of estrogen on the vessels, in the reduction of smooth muscle proliferation [31] and in the increase in the release of nitrous oxide that leads to vasodilation [32]. Although the females studied are of an advanced age, and it can be assumed that they are in the post-menopausal state, there is evidence to suggest that differences due to sex in vascular biology are related not only to the type and levels of sex hormones, but also with the differences in the cells and in the tissues responsible for the responses to different stimuli [33]. Various studies have linked sex with differences in the CAVI, as occurs in our study, the CAVI being less in females than in males [34, 35], irrespective of their age.

Regarding the blood pressure, there was a decrease in both SBP and DBP in both lower extremities. These results are consistent with the meta-analysis conducted by Carpio et al. [11], where a reduction of 3 to 4 mmHg was found, confirming the importance of the immediate effect of exercise as a non-pharmacological method in reducing BP.

Considering the possible association, of the healthy walking used in our study, with the immediate beneficial effects on the CAVI, blood glucose and BP in the both lower extremities, this could be an activity to be recommended at primary care consultations, especially in males and in people over than 65 years, since this is an inexpensive, simple and everyday exercise. There was no improvement of BP in the upper extremities, this being because healthy walking exercise the both low extremities more intensely, furthermore, these are subjects with type 2 diabetes, a population more likely to have peripheral artery disease that causes a decrease in BP only in both lower extremities, after the exercise. We therefore believe that more studies are required to establish which exercises can be added to the healthy walking to produce cardiovascular improvement in both the upper and lower limbs.

This study has various limitations that need to be considered in the interpretation of our results. Firstly,

the patients with diabetes included had multiple pathologies, and may be being treated with various drugs, which could modify the CAVI and BP values. We have tried to control this limitation through the inclusion of the most common drugs in the logistic regression. Secondly, being a pre-post intervention study, we had no control group with which to compare the data. Finally, the small size of the sample can make it difficult to find differences caused by the exercise.

Conclusions

The findings of this study suggest that daily aerobic exercise at a low to moderate intensity, such as healthy walking, has an immediate beneficial effect on the Cardio-ankle vascular index, in patients with type 2 diabetes, especially in males.

Abbreviations

ba-PWV: brachial-ankle pulse wave velocity; BMI: Body mass index; BP: Blood pressure; CAVI: Cardio ankle vascular index; CI: Confidence interval; DBP: Diastolic blood pressure; EMID: Effectiveness of a multifactorial intervention in diabetics; HDL: High density lipoprotein; HR: Heart rate; IBM: International Business Machines; IBSAL: Biomedical Research Institute of Salamanca; IPAQ: International physical activity questionnaire; LDL: Low density lipoprotein; MET: Metabolic equivalent; OR: Odds ratio; PP: Pulse pressure; redIAPP: Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion; SBP: Systolic blood pressure; SEEDO: Spanish Society for the Study of Obesity; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Acknowledgements

C Castaño-Sánchez, S Conde-Martín, MC Rodríguez-Martin, S Pascual-Sánchez, E Ruiz-Fernández, C Lugones-Sánchez, MD Muñoz-Jiménez, T Vicente-García, E Sánchez-Méndez, P Martín-González, JA Maderuelo-Fernández and E Rodríguez-Sánchez.

Funding

This study is supported by research grants from the Regional Health Management awarded in 2016 for research projects in biomedicine, health management, and social and health care (GRS 1276/B/16) in the setting of the 2016 programme for promoting research activity of nurses (BOCYL-D-11022016-2) and the 2015 programme for motivating nurses who have completed their residency (ORDER SAN/360/2015), jointly funded by the Instituto de Salud Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF) (RD 16/0007/0003).

Availability of data and materials

The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

RAD has the original idea with JIRR, NSA, LGO, MCPA and MAGM, and gained the funding. RAD, MAGM, NSA and JIRR wrote the first draft. RAD, LGO and MCPA did the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Health Area of Salamanca on November 28, 2016. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 2013 Declaration of Helsinki. [36] All patients signed written informed consent documents prior to participation in this study.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹The Alamedilla Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Primary Health Care Research Unit, La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain. ²Health Service of Castilla y León (SACYL), Salamanca, Spain. ³Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Salamanca, Spain. ⁴Faculty of Health Sciences, University of Burgos, Burgos, Spain. ⁵Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁶Department of Biomedical and diagnostic sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁷Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁸Salamanca, Spain.

Received: 7 June 2018 Accepted: 1 March 2019

Published online: 08 March 2019

References

- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J*. 2012;27(4):269–73.
- Spinetti G, Kraenkel N, Emanuelli C, Madeddu P. Diabetes and vessel wall remodelling: from mechanistic insights to regenerative therapies. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):265–73.
- Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010;122(7):743–52.
- Taylor BA, Zaleski AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, et al. Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004498.
- de Lade CG, Marins JC, Lima LM, de Carvalho CJ, Teixeira RB, Albuquerque MR et al. Effects of different exercise programs and minimal detectable changes in hemoglobin A1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metabol Syndrome*. 2016;8:13.
- Liu S, Goodman J, Nolan R, Lacombe S, Thomas SG. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(9):1644–52.
- DeVan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* (Bethesda, Md: 1985). 2005;98(6):2287–91.
- Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, et al. Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertens Res*. 2007;30(10):895–902.
- Wang H, Zhang T, Zhu W, Wu H, Yan S. Acute effects of continuous and interval low-intensity exercise on arterial stiffness in healthy young men. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(7):1385–92.
- Ibata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):265–70.
- Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: a meta-analytic investigation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):422–33.
- Nickel KJ, Acree LS, Gardner AW. Effects of a single bout of exercise on arterial compliance in older adults. *Angiology*. 2011;62(1):33–7.
- Tibana RA, Pereira GB, Navalta JW, Bottaro M, Prestes J. Acute effects of resistance exercise on 24-h blood pressure in middle aged overweight and obese women. *Int J Sports Med*. 2013;34(5):460–4.
- Ciolac EG, Guimaraes GV, VM DA, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-h ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):381–7.
- Terblanche E, Millen AM. The magnitude and duration of post-exercise hypotension after land and water exercises. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112(12):4111–8.
- Alonso-Domínguez R, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sanchez-Aguadero N, Agudo-Conde C, Castano-Sanchez C, et al. Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016191.
- Krader CG. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Med Econ*. 2014;91(16):22.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(9 Suppl):S498–504.
- Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924–38.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–7.
- Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002;25(3):359–64.
- Hu H, Cui H, Han W, Ye L, Qiu W, Yang H, et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*. 2013;36(4):334–41.
- Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:27–38.
- Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JL, Frontera G, Ramos R, et al. The association between the cardio-ankle vascular index and other parameters of vascular structure and function in Caucasian adults: MARK study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):901–11.
- Pfutzner A, Demircik F, Ramljak S, Pfutzner AH, Berti F, Scuffi C, et al. Evaluation of system accuracy of the GlucoMen LX Plus blood glucose monitoring system with reference to ISO 15197:2013. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;10(2):618–9.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin*. 2007;128(5):184–96 quiz 181 p following 200.
- Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(10):e110034.
- Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1531–5.
- Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, et al. Short-term aerobic exercise improves arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65(2):85–93.
- Mc Clean CM, Mc Laughlin J, Burke G, Murphy MH, Trinick T, Duly E, et al. The effect of acute aerobic exercise on pulse wave velocity and oxidative stress following postprandial hypertriglyceridemia in healthy men. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100(2):225–34.
- Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979). 2005;46(2):249–54.
- Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 2002;89(12a):12E–7E discussion 17E–18E.
- Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol*. 2014;30(7):756–64.
- Choi SY, Oh BH, Bae Park J, Choi DJ, Rhee MY, Park S. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):911–23.
- Nishiwaki M, Kurobe K, Kiuchi A, Nakamura T, Matsumoto N. Sex differences in flexibility-arterial stiffness relationship and its application for diagnosis of arterial stiffening: a cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2014; 9(11):e113646.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.

Discusión

1. Discusión general

Los resultados de esta Tesis Doctoral son novedosos, ya que hasta donde nosotros conocemos es el primer trabajo que muestra la efectividad de una intervención multifactorial que incluye una aplicación para Smartphone, paseos cardiosaludables y un taller de educación nutricional, para incrementar la actividad física y la adherencia a la Dieta Mediterránea.

Además, se ha valorado el efecto inmediato que tienen los paseos saludables, realizados en esta intervención, sobre parámetros de rigidez arterial, PA y glucemia postprandial, desglosando los resultados por género y por edad.

En el primer manuscrito, se muestra que la intervención multifactorial llevada a cabo en este estudio, fue efectiva en la mejora de la adherencia a la Dieta Mediterránea. Éste se trata de un hallazgo importante en los sujetos con DMT2 ya que varios estudios han relacionado el incremento en la adherencia a la Dieta Mediterránea, con mejoras en el control glucémico (159) y en los factores de riesgo cardiovascular (99). Además, en este estudio se produjo un incremento de la calidad de la dieta, la cual está relacionada, según los estudios llevados a cabo por *Kim et al.* (227) y *Cheung et al.* (108) con un mejor control glucémico y una menor obesidad.

El segundo manuscrito muestra que la intervención multifactorial también mejoró la actividad física en los sujetos con DMT2. En concreto, incrementó el número de pasos diarios, el número de pasos aeróbicos, los METs consumidos y disminuyó el tiempo de sedentarismo.

Por último, el paseo cardiosaludable, realizado en esta intervención multifactorial, se asoció con un efecto inmediato sobre el CAVI, la PA y la PP en las EEII. Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio en pacientes con DMT2 que valora el efecto

Discusión

inmediato de un ejercicio aeróbico de intensidad baja-moderada sobre parámetros de rigidez arterial y PA.

2. Efecto de la intervención multifactorial sobre la dieta

Los principales hallazgos del estudio fueron que una intervención multifactorial, basada en un taller de alimentación y una aplicación para Smartphone, produjo un aumento en la adherencia a la Dieta Mediterránea y en la calidad de la dieta en los pacientes con DMT2, respecto a la atención habitual.

En concordancia con los resultados encontrados en este trabajo, el grupo de *Zazpe y col.* (228), tras realizar una intervención basada en formación a los sujetos para seguir la Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva o con nueces, obtuvieron un incremento significativo de 1,4 y 1,8 puntos respectivamente, en la adherencia a la Dieta Mediterránea, en pacientes con DMT2 o con factores de riesgo cardiovascular. El incremento de la adherencia a la Dieta Mediterránea, se trata de un hallazgo importante ya que varios estudios han llegado a la conclusión de que un aumento en la misma reporta una mejora en el control glucémico (229), aumento de la sensibilidad (230) y la secreción de la insulina (231), factores importantes en el manejo del tratamiento de la DMT2.

De igual forma, al analizar la adherencia a la Dieta Mediterránea por ítems, los resultados son similares a los publicados por *Salas-Salvado y col.* (232) y por *Estruch y col.* (233) mostrando una mejora en el consumo de aceite de oliva, nueces y pescado. Sin embargo, en este trabajo se incrementó el consumo de carne blanca sobre la roja y el consumo de al menos 2 veces por semana de sofrito casero. Varios estudios, explican la implicación clínica que podría tener el aumento de los ítems de la Dieta Mediterránea de manera independiente. *Guasch-Ferré y col.* (234) relacionaron el aumento en el consumo de 10 g/día de aceite de oliva con una reducción del 16% en el riesgo cardiovascular. Además, según *Salas-Salvado y col.* (232) el consumo de las nueces tienen un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina, la PA, la dislipemia y funciones que influyen

Discusión

en la modulación de la inflamación y en la función endotelial. Por otra parte, el consumo de pescado (235), y el de sofrito (236) se han relacionado con efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a la reducción en el consumo de carnes rojas *Kim y col.* (237) lo relacionan con una mejora en la sensibilidad a la insulina.

Las modificaciones en los hábitos de alimentación, explicadas en el párrafo anterior, han tenido sus efectos sobre las variables clínicas disminuyendo la glucemia postprandial y la circunferencia de la cintura. Estos resultados van en la línea de los logrados en otras intervenciones multifactoriales como la de *Jiang y col.* (238), quienes observaron una disminución en la glucemia postprandial ($10,7 \pm 3,2$ vs $5,8 \pm 2,1$ mmol/L) en el GI, después de 12 meses de seguimiento, mediante un abordaje psicológico orientado a obtener cambios en la dieta y en el ejercicio. De la misma manera, varios estudios (185, 238-240) han logrado mejorar significativamente el IMC, entre otros parámetros, a través de intervenciones multifactoriales basadas en cambios en la dieta y en la actividad física, en pacientes con DMT2. En resumen, en este manuscrito mostramos que la intervención llevada a cabo ha conseguido mejoras tanto en la adherencia a la Dieta Mediterránea evaluada con el cuestionario MEDAS como en la calidad de la dieta evaluada con el cuestionario DQI.

3. Efecto de la intervención multifactorial sobre la actividad física

Los principales hallazgos de este estudio fueron que la intervención multifactorial, basada en una aplicación para Smartphone, paseos cardiosaludables y un taller de alimentación, consiguió un aumento de la actividad física en los pacientes con DMT2. Además, esta intervención se relacionó con mejoras a corto plazo en algunas de las variables clínicas evaluadas.

El resultado del aumento de pasos diarios en este estudio va en la línea de los resultados publicados, sobre pacientes con DMT2, por *Paula y col.* (240) y *Fayehun y col.* (134), quienes mostraron un incremento de 2.095 y 2.913 pasos al día, respectivamente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los resultados de este estudio no pueden compararse con los de *Fayehun y col.* (134) ya que el número de pasos diarios realizados en la visita basal en su estudio (4.551 ± 2.397) era menor a los realizados por los sujetos con DMT2 en nuestro trabajo (8.779 ± 4.482).

Por otra parte, en el GI de este estudio se produjo un aumento en el número de pasos aeróbicos. Éstos son la única medida objetiva realizada con podómetro de la intensidad del caminar, siendo como tal una medida relevante (216). Sin embargo, la mayoría de los estudios no valoran el aumento en el número de pasos aeróbicos al día, a pesar de existir evidencia que indica que están tan relacionados con la obesidad central y otros problemas metabólicos, como el número total de pasos diarios (241).

En cuanto a la actividad física reportada por los sujetos, se observó un aumento en el número de días que realizaron actividad física intensa, la cual está asociada con un menor riesgo de eventos cardiovasculares, complicaciones microvasculares y mortalidad por todas las causas en pacientes con DMT2 (123). En cuanto a la actividad física sedentaria, en el GI se observó una disminución ($p < 0,05$), tanto a largo como a corto plazo.

Discusión

Consideramos que se trata de un hallazgo importante, ya que en el estudio realizado por *Duvivier y col.* (242) se concluyó que una hora de actividad física moderada no puede compensar los efectos negativos que la inactividad puede tener sobre la sensibilidad a la insulina y los lípidos plasmáticos, si el resto del día se pasa sentado. Además, se ha observado que la reducción en el tiempo de sedestación está relacionado con un aumento de la insulina plasmática postprandial y la disminución de la concentración de glucosa (243). Todas estas modificaciones de la actividad física reportaron un aumento del total de METs-min/sem en el GI tanto a largo como a corto plazo. Resultados similares se encontraron en el estudio de *Arija y col.* (244), quienes llevaron a cabo paseos supervisados y actividades socioculturales, obteniendo un aumento de 775 METs-min/sem en el GI. En ambos estudios, éste se relacionó con mejoras significativas en los parámetros cardiovasculares, incluida la reducción de la circunferencia de la cintura, el IMC, la PAS, el colesterol total y el LDL colesterol.

En este estudio hemos encontrado diferencias en el aumento de la actividad física según el método de medida utilizado (podómetro o IPAQ). Lo mismo ocurrió en el estudio llevado a cabo por *Yates y col.* (245), quienes sugirieron que esta diferencia podría ser debida a que el IPAQ se mide en periodos de al menos 10 minutos, mientras que el podómetro captura el total de pasos diarios. Además, el IPAQ es una medida autoreportada y puede variar en función de la memoria y los sesgos de los sujetos.

Estos resultados respaldan estudios previos basados en intervenciones multifactoriales, que han utilizado mHealth en población general. *Kirwan y col.* (246), obtuvieron una relación positiva entre el uso de su aplicación para Smartphone y caminar al menos 10.000 pasos diarios. Por otra parte, en una intervención multifactorial similar a la realizada en este estudio, *Glynn y col.* (247) obtuvieron un incremento de 1.631 pasos totales diarios por parte de su grupo de estudio. *Faridi y col.* (248) también llevaron a

cabo una intervención multifactorial en pacientes con DMT2, la cual incluyó el uso de una app para Smartphone. Sin embargo, estos resultados mostraron un impacto menor, en las variables clínicas y en la actividad física que las descritas en este estudio.

En resumen, los hallazgos de la presente investigación destacan la efectividad de la intervención multifactorial en el incremento de la actividad física y en la disminución del tiempo de sedentarismo en sujetos con DMT2.

4. Efecto agudo de los paseos saludables sobre parámetros de rigidez arterial

Los principales hallazgos del estudio fueron que los paseos saludables de intensidad baja-moderada podrían provocar una mejora inmediata del CAVI, de la PA y la PP de las EEII, en pacientes con DMT2, especialmente en hombres y en personas mayores de 65 años.

Son varios los estudios (249-251) que apoyan estos resultados sobre el efecto beneficioso inmediato que podría tener el ejercicio aeróbico sobre los parámetros de rigidez arterial. *Tabara y col. (252)*, encontraron una asociación entre el efecto inmediato del ejercicio con los efectos a largo plazo sobre parámetros de rigidez arterial. En esta misma línea, *Madden y col. (253)* mostraron que el entrenamiento aeróbico, realizado en una cinta de correr y en una bicicleta estática, durante 3 meses produjo una mejora en la rigidez arterial, a pesar de no hallar ninguna mejora en otros parámetros clínicos como el peso, PA, IMC e índice cadera-cintura. Por otra parte, *Yokoyama y col. (254)* llevaron a cabo un estudio de 3 semanas de duración, dónde se combinaron ejercicios en un ergómetro y paseos, obteniendo también un descenso en la rigidez arterial.

La intensidad y el tipo de ejercicio, merecen una consideración especial al investigar el efecto del ejercicio en la rigidez arterial, ya que en el estudio realizado por *Mc Clean y col. (255)*, concluyeron que no se habían producido cambios en los parámetros de rigidez arterial, ya que la intensidad del ejercicio aeróbico había sido insuficiente. Sin embargo, *Wang y col. (251)*, obtuvieron que el ejercicio aeróbico de intensidad baja-moderada, como es el paseo saludable realizado en este estudio, consiguió una mejoría transitoria en la rigidez arterial. No obstante, la revisión sistemática realizada por *Ashor y col. (249)*,

concluye que la rigidez arterial estaba relacionada inversamente con la actividad física aeróbica, pero si se realizaba a una alta intensidad.

En este estudio el análisis de la regresión logística muestra que la única variable que influye en la modificación del CAVI tras el paseo saludable es el género. Se obtuvo como resultado que los varones tienen más del doble de probabilidades que las mujeres de disminuir el CAVI respecto a la situación basal, después del paseo saludable. Algunos estudios *in vitro* han demostrado la acción de los estrógenos en los vasos, en la reducción de la proliferación del músculo liso (256) y en el aumento de la liberación de óxido nítrico que conduce a la vasodilatación (257). A pesar de que las mujeres estudiadas tienen una edad elevada, y la mayoría están en periodo postmenopáusico, hay pruebas que sugieren que las diferencias debido al género en la biología vascular se relaciona no sólo con el tipo y niveles de hormonas sexuales, sino también con las diferencias en las células y en los tejidos responsables de las respuestas a diferentes estímulos (258). Varios estudios han relacionado el género con diferencias en el CAVI, como ocurre en este estudio, siendo el CAVI menor en las mujeres que en los hombres (259, 260), independientemente de la edad de éstas.

Respecto a la PA, se produjo una disminución tanto en la PAS como en las PAD en las EEII. Estos resultados son concordantes con el metaanálisis realizado por *Carpio y col.* (261), dónde se halló una reducción de 3 a 4 mmHg, confirmando la importancia del efecto inmediato del ejercicio como método no farmacológico para reducir la PA.

Teniendo en cuenta los efectos inmediatos sobre el CAVI, la glucemia postprandial y la PA, el paseo saludable realizado en esta intervención, podría constituir una nueva herramienta no farmacológica aconsejable desde las consultas de Atención Primaria, especialmente a hombres y a sujetos mayores de 65 años, ya que se trata de una actividad sencilla, económica y cotidiana.

5. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben considerarse para realizar una interpretación correcta de estos resultados. En primer lugar, se trata de una intervención multifactorial, por lo que no es posible conocer qué componente ha producido el cambio en el grupo de estudio. Además, el tiempo de exposición a la intervención fue bajo (3 meses); creemos que los futuros estudios deberían incluir un refuerzo durante el periodo de los 3 a 12 meses de seguimiento, con el objetivo de mejorar estos resultados. Por otra parte, algunos de los principales hallazgos del estudio se basan en respuestas proporcionadas por los pacientes a través de los cuestionarios de alimentación y de la actividad física. Igualmente, debido a la naturaleza del estudio los participantes no pudieron ser cegados a la intervención. Además, aunque se realizó la recomendación de no usar otras aplicaciones móviles, no tenemos garantía total de que los participantes no lo hicieran. De igual manera, no podemos asegurar que los participantes no recibieron otros consejos sobre alimentación y actividad física, durante este periodo.

En el subanálisis del efecto agudo del paseo cardiosaludable sobre los parámetros de rigidez arterial, se llevó a cabo un estudio pre-post intervención, sin contar con un grupo control con el que comparar los datos. En cuanto a la intensidad de los paseos, no podemos asegurar que todos los participantes alcanzaran el 50-70% de su frecuencia cardiaca máxima. Por último, los pacientes con DMT2 incluidos tenían múltiples patologías, pudiendo estar tratados con varios fármacos, lo que puede modificar los valores del CAVI y la PA. Tratamos de controlar esta limitación utilizando los fármacos más frecuentemente utilizados como variables de ajuste en el análisis de la regresión logística.

6. Repercusión clínica y futuras líneas de investigación

La intervención multifactorial utilizada en el presente estudio ha mejorado la adherencia a la Dieta Mediterránea, así como la actividad física en sujetos con DMT2. Ésta se puede considerar como una herramienta novedosa y fácil de reproducir, a un bajo coste, desde las consultas de Atención Primaria. Sin embargo, consideramos que se necesitan más estudios para determinar si estos resultados mejorarían haciendo refuerzos durante el periodo de seguimiento de los 3 a los 12 meses, e incluyendo actividades físicas de resistencia, a las ya realizadas en esta intervención. Por otra parte, pensamos que otra futura línea de investigación podría valorar si la intervención multifactorial realizada en este estudio sería igual de efectiva al extrapolarse a otro tipo de población como podrían ser sujetos hipertensos, con dislipemia o con eventos cardiovasculares.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos de forma inmediata sobre el CAVI, la glucemia postprandial, la PA y la PP en las EEII, los paseos saludables, llevados a cabo dentro de esta intervención multifactorial, parecen ser una actividad aconsejable desde las consultas de Atención Primaria, con el objetivo de disminuir factores de riesgo vascular. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se produjo una mejora de la PA en las extremidades superiores, pudiendo ser debido a que el paseo saludable ejercita de forma más intensa las EEII. Por tanto, consideramos que se necesitan más estudios para determinar qué ejercicios se pueden añadir a los paseos saludables para producir una mejora cardiovascular tanto en miembros superiores como en inferiores.

Conclusiones

- La intervención multifactorial diseñada para el estudio EMID fue efectiva en la mejora de la dieta y la actividad física, los cuales son pilares fundamentales de los estilos de vida saludables, en los pacientes con DMT2.
- La intervención multifactorial llevada a cabo en este estudio fue efectiva en el incremento de la adherencia a la Dieta Mediterránea, así como en el Índice de Calidad de la Dieta, en pacientes con DMT2.
- La intervención multifactorial, llevada a cabo en este estudio, fue efectiva en el incremento en la actividad física, en concreto en los METs-min/sem y en el número de pasos diarios. Por otra parte, tras esta intervención se produjo una disminución del tiempo de sedentarismo, en pacientes con DMT2.
- El paseo cardiosaludable llevado a cabo por el GI de este estudio, provocó unas mejoras inmediatas del CAVI y de la PA de las EEII, especialmente en hombres y en sujetos mayores de 65 años.

Bibliografía

1. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
3. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(9):1119-20.
4. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*. 2014;11(11):1185-200.
5. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1327-34.
6. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):150-60.
7. Clark NG, Fox KM, Grandy S. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Diabetes care*. 2007;30(11):2868-73.
8. Drivsholm T, de Fine Olivarius N, Nielsen AB, Siersma V. Symptoms, signs and complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients, and their relationship to glycaemia, blood pressure and weight. *Diabetologia*. 2005;48(2):210-4.
9. InterAct C, Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013;56(1):60-9.
10. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries,

1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;386(10010):2287-323.

11. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h3576.

12. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* (London, England). 2014;383(9933):1999-2007.

13. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels, Belgium 2017.

14. España Gd. *Encuesta Nacional de Salud. España 2017*. In: Ministerio de Sanidad CyBS, editor. 2018.

15. Davoudi S, Sobrin L. Novel Genetic Actors of Diabetes-Associated Microvascular Complications: Retinopathy, Kidney Disease and Neuropathy. *The review of diabetic studies : RDS*. 2015;12(3-4):243-59.

16. Cypress M, Tomky D. Microvascular complications of diabetes. *The Nursing clinics of North America*. 2006;41(4):719-36, ix.

17. Olafsdottir E, Andersson DK, Dedorsson I, Stefansson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta ophthalmologica*. 2014;92(2):133-7.

18. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S124-s38.

19. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes care*. 2014;37(10):2864-83.

20. Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2017;11 Suppl 2:S577-s81.

21. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77.
22. Agrawal RP, Ola V, Bishnoi P, Gothwal S, Sirohi P, Agrawal R. Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2014;62(6):504-8.
23. Lyon A, Jackson EA, Kalyani RR, Vaidya D, Kim C. Sex-specific differential in risk of diabetes-related macrovascular outcomes. *Current diabetes reports*. 2015;15(11):85.
24. Nazimek-Siewniak B, Moczulski D, Grzeszczak W. Risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes: results of longitudinal study design. *Journal of diabetes and its complications*. 2002;16(4):271-6.
25. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la <i>European Society for Vascular Surgery</i> (ESVS). *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(02):111-.
26. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):4-14.
27. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9733):2215-22.
28. Diagnóstico y estratificación de la angina estable. *Revista Española de Cardiología*. 2012;12(Supl.D):9-14.
29. Alonso-Moran E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marques Gonzalez ML, Toro Polanco N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC public health*. 2014;14:1059.
30. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *American heart journal*. 2004;147(5):890-6.

Bibliografía

31. González-Maqueda I. La enfermedad coronaria del diabético. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Revista Española de Cardiología*. 2007;7(Supl.H):29-41.
32. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging and disease*. 2014;5(2):109-13.
33. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(5):669-79.
34. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vascular medicine (London, England)*. 2007;12(4):329-41.
35. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):1-13.
36. Palatini P, Casiglia E, Gasowski J, Gluszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vascular health and risk management*. 2011;7:725-39.
37. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *Journal of hypertension*. 2015;33(9):1742-57; discussion 57.
38. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
39. Lim HS, Lip GY. Arterial stiffness in diabetes and hypertension. *Journal of human hypertension*. 2004;18(7):467-8.
40. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *Journal of hypertension*. 2001;19(4):813-8.

41. Prentner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9.
42. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
43. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, et al. Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(1):49-55.
44. Hayashi K, Sato M, Niimi H, Handa H, Moritake K, Okumura A. Analysis of Constitutive Laws of Vascular Walls by Finite Deformation Theory. *Japanese journal of medical electronics and biological engineering*. 1975;13(5):293-8.
45. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integrated blood pressure control*. 2013;6:27-38.
46. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, Webb DJ, Maxwell SR, Northridge DB, et al. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *Journal of hypertension*. 2004;22(2):363-8.
47. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
48. Sarnak MJ, Foley RN. Cardiovascular mortality in the general population versus dialysis: a glass half full or empty? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(1):4-6.
49. Kawai T, Ohishi M, Onishi M, Ito N, Takeya Y, Maekawa Y, et al. Cut-off value of brachial-ankle pulse wave velocity to predict cardiovascular disease in hypertensive patients: a cohort study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(4):391-400.
50. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(6):1005-11.

Bibliografía

51. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
52. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care*. 1993;16(2):434-44.
53. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
54. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes care*. 2005;28(7):1588-93.
55. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes care*. 2003;26(3):848-54.
56. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;324(7343):939-42.
57. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Archives of internal medicine*. 2001;161(2):242-7.
58. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Chiodini P, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. *American journal of epidemiology*. 2006;163(10):893-902.
59. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes care*. 2006;29(2):391-7.

60. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):413-20.
61. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 2004;141(6):421-31.
62. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7258):405-12.
63. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*. 2003;26(7):2133-8.
64. Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes care*. 2015;38(5):897-904.
65. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54(6):1328-36.
66. Elias MF, Crichton GE, Dearborn PJ, Robbins MA, Abhayaratna WP. Associations between Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Stiffness: A Prospective Analysis Based on the Maine-Syracuse Study. *Pulse (Basel, Switzerland)*. 2018;5(1-4):88-98.
67. Yeboah K, Antwi DA, Gyan B. Arterial Stiffness in Nonhypertensive Type 2 Diabetes Patients in Ghana. *International journal of endocrinology*. 2016;2016:6107572.
68. Cakar M, Balta S, Sarlak H, Akhan M, Demirkol S, Karaman M, et al. Arterial stiffness and endothelial inflammation in prediabetes and newly diagnosed diabetes patients. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015;59(5):407-13.

69. Choi ES, Rhee EJ, Choi JH, Bae JC, Yoo SH, Kim WJ, et al. The association of brachial-ankle pulse wave velocity with 30-minute post-challenge plasma glucose levels in Korean adults with no history of type 2 diabetes. *Korean diabetes journal*. 2010;34(5):287-93.
70. de Oliveira Alvim R, Santos PCJL, Musso MM, de Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5(1):45-.
71. Ho CT, Lin CC, Hsu HS, Liu CS, Davidson LE, Li TC, et al. Arterial stiffness is strongly associated with insulin resistance in Chinese--a population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(2):122-30.
72. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(4):E658-62.
73. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, et al. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in Older Adults: The ARIC Study. *American journal of hypertension*. 2016;29(9):1038-45.
74. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2010;26(5):365-70.
75. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, Naing NN, Rahman AR. Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;80(2):253-8.
76. Webb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, et al. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia*. 2010;53(6):1190-8.
77. Xu M, Huang Y, Xie L, Peng K, Ding L, Lin L, et al. Diabetes and Risk of Arterial Stiffness: A Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. 2016;65(6):1731-40.

78. Zhang M, Bai Y, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H, et al. Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population. *Clinical cardiology*. 2011;34(10):622-7.
79. Yue WS, Lau KK, Siu CW, Wang M, Yan GH, Yiu KH, et al. Impact of glycemic control on circulating endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:113.
80. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Feuerbach N, Marti R, et al. Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. *PloS one*. 2017;12(4):e0175982.
81. Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, et al. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes care*. 2013;36(8):2359-65.
82. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S46-s60.
83. Chryvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient education and counseling*. 2016;99(6):926-43.
84. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *The Diabetes educator*. 2008;34(5):815-23.
85. He X, Li J, Wang B, Yao Q, Li L, Song R, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712-31.
86. Duncan I, Ahmed T, Li QE, Stetson B, Ruggiero L, Burton K, et al. Assessing the value of the diabetes educator. *The Diabetes educator*. 2011;37(5):638-57.
87. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes care*. 2008;31(4):655-60.

Bibliografía

88. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(3):505-16.
89. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S120-43.
90. Agriculture UDo. *A Series of Systematic Reviews on the Relationship Between Dietary Patterns and Health Outcomes*. Evidence Analysis Library Division, 2014.
91. 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. *American journal of epidemiology*. 1986;124(6):903-15.
92. Craig WJ, Mangels AR. Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(7):1266-82.
93. Harsha DW, Lin PH, Obarzanek E, Karanja NM, Moore TJ, Caballero B. Dietary Approaches to Stop Hypertension: a summary of study results. DASH Collaborative Research Group. *Journal of the American Dietetic Association*. 1999;99(8 Suppl):S35-9.
94. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes care*. 2011;34(1):55-7.
95. Campbell AP. DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*. 2017;30(2):76-81.
96. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(11):1299-313.
97. Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC medicine*. 2014;12:112.

98. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(11):1200-8.
99. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(3):204-9.
100. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009;151(5):306-14.
101. Rinaldi S, Campbell EE, Fournier J, O'Connor C, Madill J. A Comprehensive Review of the Literature Supporting Recommendations From the Canadian Diabetes Association for the Use of a Plant-Based Diet for Management of Type 2 Diabetes. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(5):471-7.
102. Agriculture UDo. Choose MyPlate–food groups. . Available from: <http://www.choosemyplate.gov/food-groups/>.
103. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, Davis D, Gregory RP, Shintani A, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: A comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient education and counseling*. 2016;99(8):1368-76.
104. Gorski MT, Roberto CA. Public health policies to encourage healthy eating habits: recent perspectives. *Journal of healthcare leadership*. 2015;7:81-90.
105. Gil A, Martinez de Victoria E, Olza J. Indicators for the evaluation of diet quality. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31 Suppl 3:128-44.
106. Antonio JP, Sarmiento RA, de Almeida JC. Diet Quality and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2019.

107. Petersen KS, Keogh JB, Lister NB, Clifton PM. Dietary quality and carotid intima media thickness in type 1 and type 2 diabetes: Follow-up of a randomised controlled trial. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2018.
108. Cheung LTF, Chan RSM, Ko GTC, Lau ESH, Chow FCC, Kong APS. Diet quality is inversely associated with obesity in Chinese adults with type 2 diabetes. *Nutrition journal*. 2018;17(1):63.
109. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes care*. 2012;35(2):434-45.
110. Jones-McLean EM, Shatenstein B, Whiting SJ. Dietary patterns research and its applications to nutrition policy for the prevention of chronic disease among diverse North American populations. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2010;35(2):195-8.
111. Eeley EA, Stratton IM, Hadden DR, Turner RC, Holman RR. UKPDS 18: estimated dietary intake in type 2 diabetic patients randomly allocated to diet, sulphonylurea or insulin therapy. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1996;13(7):656-62.
112. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(1):1-13.
113. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000354.
114. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, Gradwell E, Brown C, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017;117(10):1637-58.
115. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):Cd006296.

116. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(8):512-8.
117. Services USDoAaUSDoHaH. Dietary guidelines for Americans 2015-2020. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines2015>.
118. Dong JY, Zhang ZL, Wang PY, Qin LQ. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2013;110(5):781-9.
119. of Medicine I, and Nutrition Board F, Report of the Panel on Macronutrients A, on Upper Reference Levels of N, Interpretation, Uses of Dietary Reference Intakes S, et al. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)2005. 1-1331 p.
120. DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary guidelines for americans. *Jama*. 2016;315(5):457-8.
121. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(2):215-20.
122. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065-79.
123. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, Woodward M, Patel A, Poulter NR, et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(11):1008-12.
124. Balducci S, Zanuso S, Cardelli P, Salvi L, Mazzitelli G, Bazuro A, et al. Changes in physical fitness predict improvements in modifiable cardiovascular risk factors independently of body weight loss in subjects with type 2 diabetes participating in the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Diabetes care*. 2012;35(6):1347-54.
125. 3. Foundations of Care and Comprehensive Medical Evaluation. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S23-35.

126. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutrition reviews*. 2009;67(2):114-20.
127. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*. 2010;33(12):e147-67.
128. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44(4):487-99.
129. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2012;172(17):1285-95.
130. Nolan RC, Raynor AJ, Berry NM, May EJ. Self-Reported Physical Activity Using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Australian Adults with Type 2 Diabetes, with and Without Peripheral Neuropathy. *Canadian journal of diabetes*. 2016;40(6):576-9.
131. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(943):287-91.
132. Schuna JM T-LC. Step by step: accumulated knowledge and future directions of step-defined ambulatory activity. *Res Exerc Epidemiol*. 2012;14(2):107-17.
133. Lee IM, Buchner DM. The importance of walking to public health. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(7 Suppl):S512-8.
134. Fayehun AF, Olowookere OO, Ogunbode AM, Adetunji AA, Esan A. Walking prescription of 10 000 steps per day in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised trial in Nigerian general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2018.
135. Musto A, Jacobs K, Nash M, DelRossi G, Perry A. The effects of an incremental approach to 10,000 steps/day on metabolic syndrome components in sedentary overweight women. *Journal of physical activity & health*. 2010;7(6):737-45.

136. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2004;34(1):1-8.
137. McGinley SK, Armstrong MJ, Boule NG, Sigal RJ. Effects of exercise training using resistance bands on glycaemic control and strength in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta diabetologica*. 2015;52(2):221-30.
138. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.
139. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010;23(4):997-1003.
140. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(4):748-50.
141. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(1):148-57.
142. Nakanishi N, Takatorige T, Suzuki K. Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers. *Industrial health*. 2005;43(2):295-301.
143. Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu WC. Age-, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93(3):e101-5.
144. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation*. 2015;132(19):1795-804.
145. Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions. *Diabetes care*. 2015;38 Suppl:S4.

146. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;85(1):4-13.
147. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(10):883-901.
148. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *Jama*. 2013;309(10):1014-21.
149. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2011;60(10):1456-64.
150. Lycett D, Nichols L, Ryan R, Farley A, Roalfe A, Mohammed MA, et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(6):423-30.
151. Iino K, Iwase M, Tsutsu N, Iida M. Smoking cessation and glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2004;6(3):181-6.
152. Rodriguez-Martos, Gual A, Llopis J-J. La Unidad de bebida estandar como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España1999. 446-50. p.
153. Blomster JI, Zoungas S, Chalmers J, Li Q, Chow CK, Woodward M, et al. The relationship between alcohol consumption and vascular complications and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014;37(5):1353-9.
154. Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Shelef I, et al. Effects of Initiating Moderate Alcohol Intake on Cardiometabolic Risk in Adults With Type 2 Diabetes: A 2-Year Randomized, Controlled Trial. *Annals of internal medicine*. 2015;163(8):569-79.

155. Schriecks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*. 2015;38(4):723-32.
156. Engler PA, Ramsey SE, Smith RJ. Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. *Acta diabetologica*. 2013;50(2):93-9.
157. Howard AA, Arnsten JH, Gourevitch MN. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2004;140(3):211-9.
158. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225.
159. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes care*. 2014;37(7):1824-30.
160. Lasa A, Miranda J, Bullo M, Casas R, Salas-Salvado J, Larretxi I, et al. Comparative effect of two Mediterranean diets versus a low-fat diet on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(7):767-72.
161. Itsiopoulos C, Brazionis L, Kaimakamis M, Cameron M, Best JD, O'Dea K, et al. Can the Mediterranean diet lower HbA1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2011;21(9):740-7.
162. Jung SJ, Park SH, Choi EK, Cha YS, Cho BH, Kim YG, et al. Beneficial effects of Korean traditional diets in hypertensive and type 2 diabetic patients. *Journal of medicinal food*. 2014;17(1):161-71.
163. Lee YM, Kim SA, Lee IK, Kim JG, Park KG, Jeong JY, et al. Effect of a Brown Rice Based Vegan Diet and Conventional Diabetic Diet on Glycemic Control of Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week Randomized Clinical Trial. *PloS one*. 2016;11(6):e0155918.
164. Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, et al. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than

conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011;28(5):549-59.

165. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(5):1588s-96s.

166. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, Stratford S, Xiao A, Sebastian A, et al. Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(8):944-8.

167. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24(2):e69-76.

168. Stoa EM, Meling S, Nyhus LK, Glenn S, Mangerud KM, Helgerud J, et al. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *European journal of applied physiology*. 2017;117(3):455-67.

169. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care*. 2013;36(2):228-36.

170. Bellia A, Iellamo F, De Carli E, Andreadi A, Padua E, Lombardo M, et al. Exercise individualized by TRIMPi method reduces arterial stiffness in early onset type 2 diabetic patients: A randomized controlled trial with aerobic interval training. *International journal of cardiology*. 2017;248:314-9.

171. Lee SF, Pei D, Chi MJ, Jeng C. An investigation and comparison of the effectiveness of different exercise programmes in improving glucose metabolism and pancreatic beta cell function of type 2 diabetes patients. *International journal of clinical practice*. 2015;69(10):1159-70.

172. Shenoy S, Guglani R, Sandhu JS. Effectiveness of an aerobic walking program using heart rate monitor and pedometer on the parameters of diabetes control in Asian Indians with type 2 diabetes. *Primary care diabetes*. 2010;4(1):41-5.

173. Choi KM, Han KA, Ahn HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):3751-8.
174. Dos Anjos D, Moreira BS, Kirkwood RN, Dias RC, Pereira DS, Pereira LSM. Effects of aerobic exercise on functional capacity, anthropometric measurements and inflammatory markers in diabetic elderly women. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2017;21(3):509-16.
175. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, Seok HG, Koo BK, Kim HC, et al. Effects of aerobic exercise on abdominal fat, thigh muscle mass and muscle strength in type 2 diabetic subject. *Korean diabetes journal*. 2010;34(1):23-31.
176. Negri C, Bacchi E, Morgante S, Soave D, Marques A, Menghini E, et al. Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2010;33(11):2333-5.
177. Tan S, Du P, Zhao W, Pang J, Wang J. Exercise Training at Maximal Fat Oxidation Intensity for Older Women with Type 2 Diabetes. *International journal of sports medicine*. 2018;39(5):374-81.
178. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, James NG, Scheel MM, Olesen J, et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57(10):2081-93.
179. Gallagher R, Armari E, White H, Hollams D. Multi-component weight-loss interventions for people with cardiovascular disease and/or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2013;12(4):320-9.
180. Otten J, Stomby A, Waling M, Isaksson A, Tellström A, Lundin-Olsson L, et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33(1):10.1002/dmrr.2828.

Bibliografía

181. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(4):780-90.
182. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Medicine*. 2015;94(47):e2181.
183. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(5):969-76.
184. Watson N, Dyer K, Buckley J, Brinkworth G, Coates A, Parfitt G, et al. Effects of Low-Fat Diets Differing in Protein and Carbohydrate Content on Cardiometabolic Risk Factors during Weight Loss and Weight Maintenance in Obese Adults with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2016;8(5).
185. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(7):637-46.
186. Lucotti P, Monti LD, Setola E, Galluccio E, Gatti R, Bosi E, et al. Aerobic and resistance training effects compared to aerobic training alone in obese type 2 diabetic patients on diet treatment. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;94(3):395-403.
187. de Sousa MV, Fukui R, Krstrup P, Pereira RM, Silva PR, Rodrigues AC, et al. Positive effects of football on fitness, lipid profile, and insulin resistance in Brazilian patients with type 2 diabetes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2014;24 Suppl 1:57-65.
188. Snel M, Gastaldelli A, Ouwens DM, Hesselink MK, Schaart G, Buzzigoli E, et al. Effects of adding exercise to a 16-week very low-calorie diet in obese, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(7):2512-20.
189. Kim SH, Lee SH, Ahn KY, Lee DH, Suh YJ, Cho SG, et al. Effect of lifestyle modification on serum chemerin concentration and its association with insulin sensitivity

in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Clinical endocrinology*. 2014;80(6):825-33.

190. Sbroma Tomaro E, Pippi R, Reginato E, Aiello C, Buratta L, Mazzeschi C, et al. Intensive lifestyle intervention is particularly advantageous in poorly controlled type 2 diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2017;27(8):688-94.

191. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes. *Nursing & health sciences*. 2012;14(4):438-45.

192. Yang P, Swardfager W, Fernandes D, Laredo S, Tomlinson G, Oh PI, et al. Finding the Optimal volume and intensity of Resistance Training Exercise for Type 2 Diabetes: The FORTE Study, a Randomized Trial. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;130:98-107.

193. Vieira de Sousa M, Fukui R, Krstrup P, Dagogo-Jack S, Rossi da Silva ME. Combination of Recreational Soccer and Caloric Restricted Diet Reduces Markers of Protein Catabolism and Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes. *The journal of nutrition, health & aging*. 2017;21(2):180-6.

194. Wycherley TP, Thompson CH, Buckley JD, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, et al. Long-term effects of weight loss with a very-low carbohydrate, low saturated fat diet on flow mediated dilatation in patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Atherosclerosis*. 2016;252:28-31.

195. Kitsiou S, Pare G, Jaana M, Gerber B. Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: An overview of systematic reviews. *PloS one*. 2017;12(3):e0173160.

196. Wu X, Guo X, Zhang Z. The Efficacy of Mobile Phone Apps for Lifestyle Modification in Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR mHealth and uHealth*. 2019;7(1):e12297.

197. Waki K, Fujita H, Uchimura Y, Omae K, Aramaki E, Kato S, et al. DialBetics: A Novel Smartphone-based Self-management Support System for Type 2 Diabetes Patients. *Journal of diabetes science and technology*. 2014;8(2):209-15.

Bibliografía

198. Waki K, Aizawa K, Kato S, Fujita H, Lee H, Kobayashi H, et al. DialBetics With a Multimedia Food Recording Tool, FoodLog: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(3):534-40.
199. Wayne N, Ritvo P. Smartphone-enabled health coach intervention for people with diabetes from a modest socioeconomic strata community: single-arm longitudinal feasibility study. *Journal of medical Internet research*. 2014;16(6):e149.
200. Wayne N, Perez DF. Health Coaching Reduces HbA1c in Type 2 Diabetic Patients From a Lower-Socioeconomic Status Community: A Randomized Controlled Trial. 2015;17(10):e224.
201. Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Park D, Shaikh F, et al. Mobile Diabetes Intervention for Glycemic Control in 45- to 64-Year-Old Persons With Type 2 Diabetes. *Journal of applied gerontology : the official journal of the Southern Gerontological Society*. 2016;35(2):227-43.
202. Kleinman NJ, Shah A. Impact of the Gather mHealth System on A1C: Primary Results of a Multisite Randomized Clinical Trial Among People With Type 2 Diabetes in India. 2016;39(10):e169-70.
203. Kleinman NJ, Shah A, Shah S, Phatak S, Viswanathan V. Improved Medication Adherence and Frequency of Blood Glucose Self-Testing Using an m-Health Platform Versus Usual Care in a Multisite Randomized Clinical Trial Among People with Type 2 Diabetes in India. *Telemedicine journal and e-health : the official journal of the American Telemedicine Association*. 2017;23(9):733-40.
204. Anzaldo-Campos MC, Contreras S, Vargas-Ojeda A, Menchaca-Diaz R, Fortmann A, Philis-Tsimikas A. Dulce Wireless Tijuana: A Randomized Control Trial Evaluating the Impact of Project Dulce and Short-Term Mobile Technology on Glycemic Control in a Family Medicine Clinic in Northern Mexico. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(4):240-51.
205. Quinn CC, Gruber-Baldini AL, Shardell M, Weed K, Clough SS, Peeples M, et al. Mobile diabetes intervention study: testing a personalized treatment/behavioral communication intervention for blood glucose control. *Contemporary clinical trials*. 2009;30(4):334-46.

206. Quinn CC, Shardell MD, Terrin ML, Barr EA, Ballew SH, Gruber-Baldini AL. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes care*. 2011;34(9):1934-42.
207. Dugas M, Crowley K, Gao GG, Xu T, Agarwal R, Kruglanski AW, et al. Individual differences in regulatory mode moderate the effectiveness of a pilot mHealth trial for diabetes management among older veterans. *PloS one*. 2018;13(3):e0192807.
208. Kooiman TJM, de Groot M, Hoogenberg K, Krijnen WP, van der Schans CP, Kooy A. Self-tracking of Physical Activity in People With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Computers, informatics, nursing : CIN*. 2018;36(7):340-9.
209. Alonso-Dominguez R, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sanchez-Aguadero N, Agudo-Conde C, Castano-Sanchez C, et al. Effectiveness of a multifactorial intervention based on an application for smartphones, heart-healthy walks and a nutritional workshop in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care (EMID): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2017;7(9):e016191.
210. Schroder H, Fito M, Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition*. 2011;141(6):1140-5.
211. Brown-Riggs C. Nutrition and Health Disparities: The Role of Dairy in Improving Minority Health Outcomes. *International journal of environmental research and public health*. 2015;13(1):ijerph13010028.
212. Grandes G, Sanchez A, Sanchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al. Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2009;169(7):694-701.
213. Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Gonzalez-Viejo N, Gomez-Arranz A, Arietaleanizbeascoa MS, Schmolling-Guinovart Y, et al. Effectiveness of a smartphone application for improving healthy lifestyles, a randomized clinical trial (EVIDENT II): study protocol. *BMC public health*. 2014;14:254.
214. Krader CG. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care. *Medical economics*. 2014;91(16):22.

215. Huang Y, Xu J, Yu B, Shull PB. Validity of FitBit, Jawbone UP, Nike+ and other wearable devices for level and stair walking. *Gait & posture*. 2016;48:36-41.
216. Rider BC, Bassett DR, Thompson DL, Steeves EA, Raynor H. Monitoring capabilities of the Omron HJ-720ITC pedometer. *The Physician and sportsmedicine*. 2014;42(1):24-9.
217. Roman Vinas B, Ribas Barba L, Ngo J, Serra Majem L. [Validity of the international physical activity questionnaire in the Catalan population (Spain)]. *Gaceta sanitaria*. 2013;27(3):254-7.
218. Schroder H, Benitez Arciniega A, Soler C, Covas MI, Baena-Diez JM, Marrugat J. Validity of two short screeners for diet quality in time-limited settings. *Public health nutrition*. 2012;15(4):618-26.
219. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *American journal of health promotion : AJHP*. 1997;12(1):38-48.
220. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Medicina clinica*. 2007;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
221. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of hypertension*. 2005;23(4):697-701.
222. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011;18(11):924-38.
223. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(11):1710-4.
224. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.

225. Pfutzner A, Demircik F, Ramljak S, Pfutzner AH, Berti F, Scuffi C, et al. Evaluation of System Accuracy of the GlucoMen LX Plus Blood Glucose Monitoring System With Reference to ISO 15197:2013. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;10(2):618-9.
226. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014;81(3):14-8.
227. Kim J, Cho Y, Park Y, Sohn C, Rha M, Lee MK, et al. Association of dietary quality indices with glycemic status in korean patients with type 2 diabetes. *Clinical nutrition research*. 2013;2(2):100-6.
228. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schroder H, Salas-Salvado J, et al. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(7):1134-44; discussion 45.
229. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;89(2):97-102.
230. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2004;23(4):447-56.
231. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *The British journal of nutrition*. 2011;106 Suppl 3:S5-78.
232. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2008;168(22):2449-58.
233. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine*. 2018;378(25):e34.

Bibliografía

234. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Bullo M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC medicine*. 2014;12:78.
235. Alhassan A, Young J, Lean MEJ, Lara J. Consumption of fish and vascular risk factors: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Atherosclerosis*. 2017;266:87-94.
236. Valderas-Martinez P, Chiva-Blanch G, Casas R, Arranz S, Martinez-Huelamo M, Urpi-Sarda M, et al. Tomato Sauce Enriched with Olive Oil Exerts Greater Effects on Cardiovascular Disease Risk Factors than Raw Tomato and Tomato Sauce: A Randomized Trial. *Nutrients*. 2016;8(3):170.
237. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Consumption of red and processed meat and refined grains for 4weeks decreases insulin sensitivity in insulin-resistant adults: A randomized crossover study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017;68:173-83.
238. Jiang X, Fan X, Wu R, Geng F, Hu C. The effect of care intervention for obese patients with type II diabetes. *Medicine*. 2017;96(42):e7524.
239. Hayashino Y, Suzuki H, Yamazaki K, Goto A, Izumi K, Noda M. A cluster randomized trial on the effect of a multifaceted intervention improved the technical quality of diabetes care by primary care physicians: The Japan Diabetes Outcome Intervention Trial-2 (J-DOIT2). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016;33(5):599-608.
240. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitao CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(11):895-901.
241. Ducheckova P, Forejt M. Aerobic steps as measured by pedometry and their relation to central obesity. *Iranian journal of public health*. 2014;43(8):1070-8.
242. Duvivier BM, Schaper NC, Bremers MA, van Crombrugge G, Menheere PP, Kars M, et al. Minimal intensity physical activity (standing and walking) of longer duration improves insulin action and plasma lipids more than shorter periods of moderate to vigorous exercise (cycling) in sedentary subjects when energy expenditure is comparable. *PloS one*. 2013;8(2):e55542.

243. Andersen E, Ekelund U, Anderssen SA. Effects of reducing sedentary time on glucose metabolism in immigrant Pakistani men. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(4):775-81.
244. Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Timon M, Basora T, et al. Effectiveness of a physical activity program on cardiovascular disease risk in adult primary health-care users: the "Pas-a-Pas" community intervention trial. *BMC public health*. 2017;17(1):576.
245. Yates T, Henson J, Khunti K, Morris DH, Edwardson C, Brady E, et al. Effect of physical activity measurement type on the association between walking activity and glucose regulation in a high-risk population recruited from primary care. *International journal of epidemiology*. 2013;42(2):533-40.
246. Kirwan M, Duncan MJ, Vandelanotte C, Mummery WK. Using smartphone technology to monitor physical activity in the 10,000 Steps program: a matched case-control trial. *Journal of medical Internet research*. 2012;14(2):e55.
247. Glynn LG, Hayes PS, Casey M, Glynn F, Alvarez-Iglesias A, Newell J, et al. Effectiveness of a smartphone application to promote physical activity in primary care: the SMART MOVE randomised controlled trial. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2014;64(624):e384-91.
248. Faridi Z, Liberti L, Shuval K, Northrup V, Ali A, Katz DL. Evaluating the impact of mobile telephone technology on type 2 diabetic patients' self-management: the NICHE pilot study. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2008;14(3):465-9.
249. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2014;9(10):e110034.
250. Tibana RA, Pereira GB, Navalta JW, Bottaro M, Prestes J. Acute effects of resistance exercise on 24-h blood pressure in middle aged overweight and obese women. *International journal of sports medicine*. 2013;34(5):460-4.
251. Wang H, Zhang T, Zhu W, Wu H, Yan S. Acute effects of continuous and interval low-intensity exercise on arterial stiffness in healthy young men. *European journal of applied physiology*. 2014;114(7):1385-92.

252. Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, et al. Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30(10):895-902.
253. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes care*. 2009;32(8):1531-5.
254. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, et al. Short-term aerobic exercise improves arterial stiffness in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2004;65(2):85-93.
255. Mc Clean CM, Mc Laughlin J, Burke G, Murphy MH, Trinick T, Duly E, et al. The effect of acute aerobic exercise on pulse wave velocity and oxidative stress following postprandial hypertriglyceridemia in healthy men. *European journal of applied physiology*. 2007;100(2):225-34.
256. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46(2):249-54.
257. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The American journal of cardiology*. 2002;89(12a):12E-7E; discussion 7E-8E.
258. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(7):756-64.
259. Choi SY, Oh BH, Bae Park J, Choi DJ, Rhee MY, Park S. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2013;20(12):911-23.
260. Nishiwaki M, Kurobe K, Kiuchi A, Nakamura T, Matsumoto N. Sex differences in flexibility-arterial stiffness relationship and its application for diagnosis of arterial stiffening: a cross-sectional observational study. *PloS one*. 2014;9(11):e113646.
261. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016;106(5):422-33.

Anexos

Anexo I:
**Información al paciente y
consentimiento informado**

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

EFFECTIVIDAD DEL USO DE UNA APLICACIÓN PARA SMARTPHONE EN LA MEJORA DEL CONTROL METABÓLICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO Y CONTROLADO. EMOD.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de confirmar su participación, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y pregunte todas las dudas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio: Evaluar el efecto de añadir una aplicación para Smartphone y una intervención grupal sobre la alimentación y paseos cardiosaludables, en la mejora de los patrones dietéticos y en el aumento de la actividad física.

Procedimientos del estudio: El investigador valorará si usted es un candidato adecuado para este estudio. Una vez usted haya otorgado su consentimiento y el investigador haya verificado que cumple los criterios para participar en el presente estudio, se le harán unas preguntas sobre su salud, actividad física y alimentación y se realizarán las exploraciones que se detallan a continuación: Determinación de peso, talla, perímetro abdominal y de la cintura, presión arterial periférica y retinografía. Evaluación de actividad física mediante una encuesta y un podómetro, que llevará durante una semana. Evaluación del patrón nutricional mediante una encuesta autocumplimentada. Se le hará una extracción de sangre para valorar el hemograma y la bioquímica. Los participantes serán distribuidos aleatoriamente en dos grupos, uno de control, que recibirá un consejo estándar sobre alimentación, ejercicio y otro, el de intervención, que además de lo anterior, dispondrá de un teléfono móvil, con una aplicación sobre alimentación y ejercicio, que deberá utilizar diariamente. Además deberá acudir al programa de "Paseos Cardiosaludables" que constará de 5 paseos (10 minutos de calentamiento, 40 de paseo y 10 minutos de estiramientos, todo ello supervisado por profesionales sanitarios) y 1 sesión grupal sobre la alimentación y el uso de la aplicación en el Smartphone.

Beneficios y riesgos esperados: El beneficio para usted será conocer su presión arterial periférica, el estado de la circulación sanguínea de su retina y la existencia o no de lesiones en ella, así como la existencia de factores de riesgo cardiovascular. También recibirá un informe detallado con los resultados de las exploraciones realizadas. Las exploraciones que se realizan no conllevan riesgo vital alguno, únicamente la incomodidad que pueda suponer la realización de las pruebas, ninguna de ellas invasiva. La duración aproximada será de una hora.

Confidencialidad: Si usted accede a colaborar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre. Ningún paciente será identificado personalmente en la comunicación y publicación de los resultados. Sus documentos médicos podrían ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales, y no podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente (Ley de Protección de datos 15/1999).

Se atenderá cualquier imprevisto, urgencia o problema sobreañadido o de nueva aparición durante el curso del estudio. Se interrumpirá este en caso de aparecer otras prioridades terapéuticas.

Preguntas / Información

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:.....

Compromiso de colaboración

Yo.....(nombre y apellidos del participante). He leído la hoja de información que me han dado. He recibido suficiente información y he podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con.....(nombre y apellidos del profesional sanitario).

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en....., el..... de..... del 20....

Nombre y apellidos del participante

Firma: Fecha:/...../.....

Apartado para la revocación del consentimiento informado.

Yo,..... revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba indicado.

Firma: Fecha:/...../.....

Anexo II:
**Material educativo entregado a
los pacientes**

Método del plato:

Dividir el plato en 4 partes:

- Dos partes para llenar de verdura o ensalada
- Una parte para Hidratos de carbono
- Una parte para alimentos proteicos

Alimentos proteicos:

Se puede intercambiar por una ración similar a:

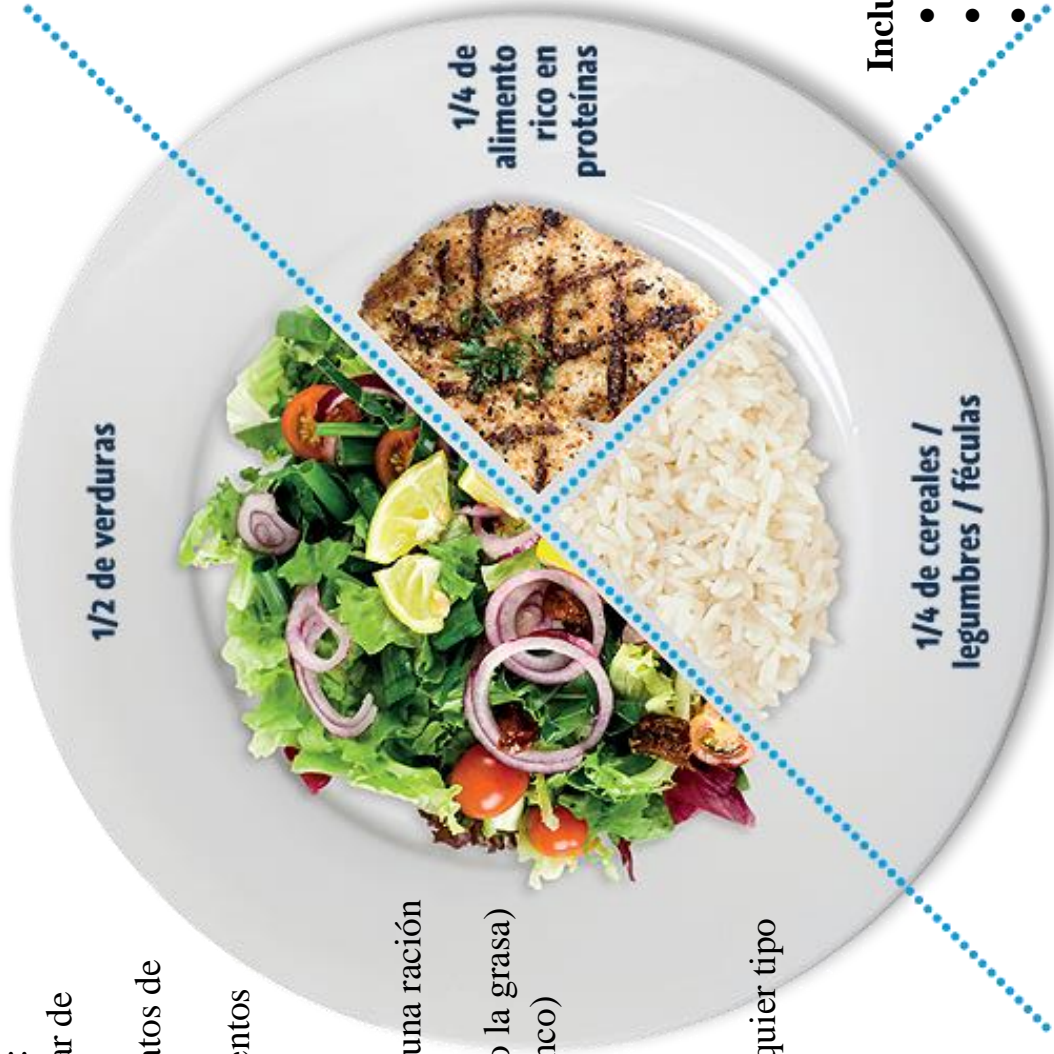
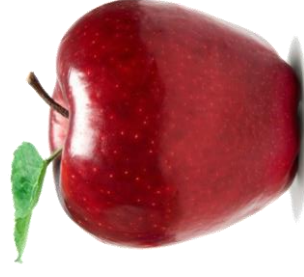
- Carne roja (Quitando la grasa)
- Pescado (Azul o blanco)
- Aves y conejo
- Huevos

Verdura:

Se puede cambiar por cualquier tipo de verdura.

Hidratos de Carbono:

- Pasta
- Arroz
- Legumbres
- Patatas
- Pan



Incluye siempre fruta:

- 1 plátano pequeño
- 1 naranja o 2 mandarinas
- 1 pera o 1 melocotón
- 1 rodaja de sandía

Las raciones de fruta por más legañas que las verduras.

ALGUNOS CONSEJOS...

Márcate objetivos a corto plazo, realistas y flexibles Empezar con pequeños episodios de actividad, que supongan cierto reto sin ser inalcanzables. Ir añadiendo minutos y/o actividades de mayor intensidad. Se obtiene el mismo beneficio con pequeños episodios de 10 minutos, que en un solo episodio de 30 minutos.

Elige actividades que te diviertan El ejercicio no tiene que ser aburrido o desagradable. Practicarlo en compañía, añadiendo música, en entornos y lugares agradables, es una buena manera de disfrutar de la actividad.

Cualquier momento es bueno para hacer ejercicio Aprovecha los “tiempos muertos” o cualquier oportunidad para hacer ejercicio. Cada minuto de actividad cuenta: subir por las escaleras, bajarse una parada antes e ir caminando hasta tu destino. Busca el camino más largo en vez del más corto, apaga el televisor y juega con los niños, piensa en las tareas cotidianas como oportunidades para hacer ejercicio. Los días de mal tiempo, puedes hacer ejercicio en casa (fuerza, flexibilidad).

Evita la perspectiva de todo o nada Cuando las circunstancias te impidan cumplir con tu plan de ejercicio, haz lo que puedas y no te preocupes. Mañana es un nuevo día con nuevas oportunidades para ejercitarte. Las interrupciones son parte de la vida: simplemente vuelve a empezar o continúa.

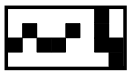
Los médicos y científicos recomiendan realizar **al menos 30 minutos de actividad moderada, todos o la mayoría de los días. Existen varias maneras para adoptar un adecuado estilo de vida activo:**

El tiempo necesario depende de la intensidad del esfuerzo

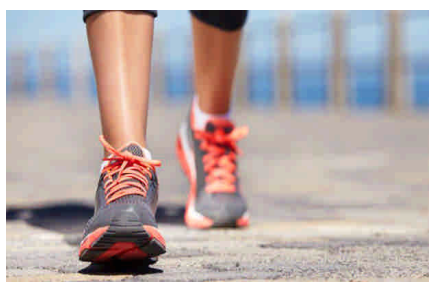
Actividad	Ejercicio Moderado (30 – 60 minutos)	Ejercicio Vigoroso (20 – 30 minutos)
Caminar a paso Rápido		Footing
Natación		Aerobic
Bicicleta		Fútbol, Baloncesto, Tenis...
Baillar		
Frecuencia	5 a 7 veces/semana	3 o más veces/semana

Además, puedes incorporar ejercicios de fuerza que buscan fortalecer los músculos y los huesos (2 – 4 días a la semana: pesas, abdominales, flexiones) y ejercicios de flexibilidad y estiramientos (4 – 7 días a la semana)

Anexo III:
**Cuestionario de recogida de
datos**



"Efectividad del uso de una aplicación para Smartphone en la mejora del Control Metabólico y los Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes diabéticos. Ensayo Clínico Aleatorio y Controlado" EMOD



Datos de contacto y personales

Sexo Varon Mujer

Fecha de nacimiento / /

NIF

Nombre

Apellido 1

Apellido 2

Tfno1

Tfno2



EFECTIVIDAD DEL USO DE UNA APLICACIÓN PARA SMARTPHONE EN LA MEJORA DEL CONTROL METABÓLICO Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO Y CONTROLADO. EMOD.



VISITA 1

Fecha de examen

 / /

Datos sociodemográficos

Estado civil

- soltero separado/divorciado otros (comunidades religiosas, colegios)
 casado/cohabita viudo

¿Cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando Trabaja pero tiene una baja laboral > 3 meses Estudiante
 Ama de casa Paro con subsidio Incapacidad permanente
 Jubilado Paro sin subsidio

¿Qué tarea concreta realiza o realizaba?

Clase Social

¿Cuál es el nivel más alto de escolarización que ha completado?

- Titulado superior, universidad o similares Técnico de escuela universitaria Escuela secundaria, bachillerato
 Escuela primaria No sabe leer ni escribir

Anamnesis

Diagnóstico factores de riesgo cardiovascular

Diabetes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Año <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Dislipemia	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Año <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Hipertensión arterial	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Año <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fibrilación auricular	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Año <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Tratamiento farmacológico

Antiagregantes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Anticoagulantes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Anticonceptivos orales	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Tratamiento hormonal	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Hipolipemiantes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Antihipertensivos	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Medicación para la diabetes	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

Historia familiar eventos cardiovasculares (< 65 años si mujer o < 55 años si varon)

Ictus	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Infarto miocardio	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Angor	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Enf. arterial periférica	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

En caso positivo:

Insulina	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Metformina	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Sulfonilureas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Glitazonas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Glucosúricos	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

Inhibidores de alfo-glucosidasas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Metiglidinas	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Inhibidores DPP4	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Glp-1	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si
Otros	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si

Test de Prochaska-Diclemente

1. ¿Realiza ejercicio habitualmente? No Si

Si la respuesta es **NO**, ¿cuando tiene pensado comenzar?

- >6 meses (PRECONTEMPLACIÓN)
- 6 meses - 1 mes (CONTEMPLACIÓN)
- <1 mes (PREPARACIÓN)

Si la respuesta es **SI**, ¿desde cuando?

- <6 meses (ACCIÓN)
- >6 meses (MANTENIMIENTO)

3. ¿Fuma o ha fumado? No Si

Si la respuesta es **SI**, ¿cuando tiene intención de dejarlo?

- >6 meses (PRECONTEMPLACIÓN)
- 6 meses - 1 mes (CONTEMPLACIÓN)
- <1 mes (PREPARACIÓN)

Si la respuesta es **NO**, ¿cuanto lleva sin fumar?:

- <6 meses (ACCIÓN)
- >6 meses (MANTENIMIENTO)

2. ¿Piensa que hace una alimentación adecuada? No Si

Si la respuesta es **NO**, ¿cuando tiene pensado modificarla?

- >6 meses (PRECONTEMPLACIÓN)
- 6 meses - 1 mes (CONTEMPLACIÓN)
- <1 mes (PREPARACIÓN)

Si la respuesta es **SI**, ¿desde cuando?

- <6 meses (ACCIÓN)
- >6 meses (MANTENIMIENTO)

4. ¿Su consumo diario de alcohol es igual o inferior a 1 consumición (si mujer) o 2 (si varón)? No Si

Si la respuesta es **NO**, ¿cuando tiene intención de reducirlo?

- >6 meses (PRECONTEMPLACIÓN)
- 6 meses - 1 mes (CONTEMPLACIÓN)
- <1 mes (PREPARACIÓN)

Si la respuesta es **SI**, ¿desde cuando?:

- <6 meses (ACCIÓN)
- >6 meses (MANTENIMIENTO)

Datos de laboratorio

Glucosa en ayunas (mg/dL)

Hemoglobina glicada (%) ,

Fructosamina (mmol/L)

Colesterol total (mg/dL)

Triglicéridos totales (mg/dL)

Colesterol HDL (mg/dL)

Colesterol LDL (mg/dL)

Creatinina (mg/dL) ,

Creatinina orina (mg/dL) ,

Microalbuminuria (mg/dL) ,

Glucemia pre Desayuno (mg/dL)

Glucemia post Desayuno (mg/dL)

Glucemia pre Comida (mg/dL)

Glucemia post Comida (mg/dL)

Glucemia pre Cena (mg/dL)

Glucemia post Cena (mg/dL)



Exploración física

Talla
 Peso , Kg
 Cintura cm
 Cadera cm

	Primera		Segunda		Tercera	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Presión arterial derecha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Presión arterial izquierda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Frecuencia Cardíaca	<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>	

Consumo de alcohol en los últimos 7 días

Vasos vino (100 cc)	Cervezas	Copas (coñac, whisky, vodka, otros licores)
Vino tinto <input type="text"/>	Quinto (125 cc) <input type="text"/>	Numero de copas (50 cc) <input type="text"/>
Otros vinos <input type="text"/>	Caña (200 cc) <input type="text"/>	Chupitos (25 cc) <input type="text"/>
Cava <input type="text"/>	Mediana (330 cc) <input type="text"/>	Carajillos (25 cc) <input type="text"/>

Consumo de tabaco

- nunca fumador ex-fumador de 0 a 1 año
 ¿Fuma usted actualmente? fumador ocasional ex-fumador de 1 a 5 años
 si, regularmente ex-fumador > de 5 años

SOLO FUMADORES Y EXFUMADORES

¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar?
 ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar?

¿Aproximadamente cuantos cigarrillos, puros o pipas fuma o fumaba al día?

Cigarrillos
 Puros
 Pipas

Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, realizar ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

Días por semana (indique el número)

Ninguna actividad física intensa (pase a la pregunta 3)

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día

Indique cuántos minutos por día

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas tales como transportar pesos livianos o andar en bicicleta a velocidad regular? (No incluya caminar)

Días por semana (indicar el número)

Ninguna actividad física moderada (pase a la pregunta 5)

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día

Indique cuántos minutos por día

5. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

Días por semana (indicar el número)

Ninguna caminata (pase a la pregunta 7)

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

Indique cuántas horas por día

Indique cuántos minutos por día

7. Durante los últimos 7 días, ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día habil?

Indique cuántas horas por día

Indique cuántos minutos por día

Podómetro

	Total pasos	Pasos aeróbicos	Distancia (km)	Kcal
DÍA 1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 3	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>
DÍA 7	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/>



3070

Adherencia a la dieta mediterranea

1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?

- No Si

2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?

- 3 o menos cucharadas 4 o más cucharadas

3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración; 1 ración = 200 g.)

- 1 o menos 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o cruda)

4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?

- 2 o menos al día 3 o más al día

5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (ración = 100-150 g.)

- 1 o más al día Menos de 1 al día

6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (porción individual = 12 g.)

- 1 o más al día Menos de 1 al día

7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?

- 1 o más al día Menos de 1 al día

8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana?

- 6 o menos vasos a la semana 7 o más vasos a la semana

9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150 g.)

- 2 o menos a la semana 3 o más a la semana

10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato, pieza o ración = 100-150 g. de pescado, 4-5 piezas o 200 g. de marisco)

- 2 o menos a la semana 3 o mas a la semana

11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?

- 2 o mas a la semana Menos de 2 a la semana

12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (ración 30 g.)

- 2 o menos a la semana 3 o mas a la semana

13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: 1 pieza o ración de 100-150 g.)

- No Si

14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales, pasta, arroz u otros platos cocinados o aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?

- 1 o menos a la semana 2 o mas a la semana

15. ¿Añade usted a las bebidas (café, té) edulcorantes artificiales (sacarina, aspartamo) en vez de azúcar?

- No Si

16. ¿Cuántas raciones de pasta o arroz no integrales consume a la semana?

- 3 o mas a la semana Menos de 3 a la semana

--	--	--

Diet Quality Index (DQI)

Se debe marcar con una X el recuadro que se corresponda con el consumo promedio anual de cada alimento.

Intentar ajustar las cantidades a las porciones que hay de cada alimento.

Frecuencia DIARIA del consumo de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos de una vez al día	1 vez al día	2 veces o más al día
Pan	1-2 rebanadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verdura/Ensalada	1 plato/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	1 pieza/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogurt o leche	1 unidad/taza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta o arroz	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aceite de oliva /girasol/colza	1 cucharada sopera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Una bebida alcohólica	1 vaso/copa/bote	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales del desayuno	1 bol/plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frecuencia SEMANAL del consumo de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos 4 veces/sem.	4-6 veces/sem.	7 veces o más/sem.
Carne	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embutidos	1-3 rebanadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Queso	1 porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bollería/Pastelería	1-2 piezas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manteca/sebo	1 cucharada de café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros aceites vegetales	1 cucharada sopera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comida rápida	1 comida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Frecuencia SEMANAL del consumo de los siguientes alimentos durante el último año:

		menos 2 veces/sem.	2-3 veces/sem.	4 veces o más/sem.
Pescado	1 plato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumbres	1 plato/porción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutos secos	1 puñado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Retinografia

Clasificación Keith Wagener

OJO DERECHO Normal Grado I Grado II Grado III Grado IV

OJO IZQUIERDO Normal Grado I Grado II Grado III Grado IV

Clasificación ETDRS:

OJO DERECHO Normal RDNP leve RDNP moderado RDNP severa RDNP muy severa RDP

OJO IZQUIERDO Normal RDNP leve RDNP moderado RDNP severa RDNP muy severa RDP

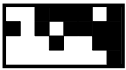
Grosos e índice arterio venoso

CUADRANTE SUPERIOR

<p>AVINDEX dcho <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor arterias <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor venas <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p>																			<p>AVINDEX izdo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor arterias <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor venas <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p>																		

CUADRANTE INFERIOR

<p>AVINDEX dcho <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor arterias <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor venas <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p>																			<p>AVINDEX izdo <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor arterias <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p> <p>Media grosor venas <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>, <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table></p>																		



44819

ID

--	--	--

VISITA

--

Cuestionario SF- 12

INSTRUCCIONES: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Marque con una X el recuadro correspondiente a la opción deseada.

1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente Muy buena Buena Regular Mala

2. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

Sí, limita mucho Sí, limita un poco No, no limita nada

3. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

Sí, limita mucho Sí, limita un poco No, no limita nada

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

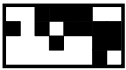
Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

7. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca



44819

ID

--	--	--

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada Un poco Regular Bastante Mucho

9. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia se sintió calmado y tranquilo?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia tuvo mucha energía?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

11. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia se sintió desanimado y triste?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

12. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

Anexo IV:
Informe del Comité de Ética

**EL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL
AREA DE SALUD DE SALAMANCA,**

INFORMA

Que el Proyecto de Investigación presentado por D. JOSÉ IGNACIO RECIO RODRÍGUEZ,

Titulado:

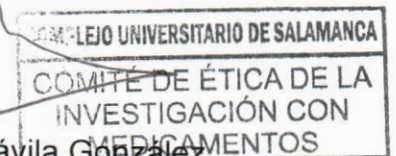
“EFECTIVIDAD DEL USO DE UNA APLICACIÓN PARA SMARTPHONE COMBINADO CON PASEOS CARDIOSALUDABLES EN LA MEJORA DEL CONTROL METABÓLICO Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ALEATORIO Y CONTROLADO”.

Que presenta como Investigador responsable a la convocatoria de la Gerencia Regional de Salud, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 28 de noviembre de 2016.

EL SECRETARIO

Fdo.: ~~D. Ignacio Dávila González~~
Secretario CEIm



Anexo V:
Comunicaciones presentadas en
congresos



Autores: Alonso-Domínguez R; Gómez Marcos MA; González Sánchez S; Conde Martin S; Ruiz Fernández E; Lugones Sánchez C.

Título: Efectividad de una intervención multifactorial basada en la mejora de la dieta y la actividad física, pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, en Atención Primaria.

Introducción: Las nuevas tecnologías de la información y comunicación podrían facilitar cambios en los estilos de vida, pero no hay suficiente evidencia acerca del efecto combinado de éstas con intervenciones multifactoriales, dirigidas a la mejora de la dieta y el aumento de la actividad física en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Objetivos: El objetivo principal es evaluar el efecto de añadir a la atención habitual una intervención multifactorial (app para Smartphone, paseos cardiosaludables y sesión grupal de educación nutricional) en el incremento de la actividad física, y en el aumento de la adherencia a la Dieta Mediterránea, en pacientes con DMT2. Como objetivos secundarios se evaluará el efecto de la intervención en la mejora de los patrones dietéticos, factores de riesgo cardiovascular y control metabólico.

Material y métodos: Ensayo clínico aleatorizado y controlado de dos grupos paralelos.

Ámbito del estudio y población: El estudio se llevará a cabo en un centro de salud. Se incluirán 200 pacientes con DMT2, con edades comprendidas entre 25-70 años, de ambos sexos, que cumplan los criterios de inclusión y firmen el consentimiento

informado. Los sujetos serán seleccionados por muestreo aleatorio simple, los cuales serán posteriormente randomizados en grupo de intervención y de control con una razón de 1:1, mediante el programa Epidat 4.0.

El tamaño de la muestra se ha estimado para las variables principales del estudio. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 con una desviación estándar (DE) de 4.500 pasos/día en lo referido a la actividad se precisarían 98 sujetos en cada grupo para detectar un incremento de 1.850 pasos/día en el grupo de intervención respecto del control, y en la adherencia a la Dieta Mediterránea con una DE de 2 puntos, se precisarían 92 sujetos en cada grupo, para detectar un incremento de 0,85 puntos en la puntuación total del cuestionario en el grupo de intervención respecto del control.

Intervención: Ambos grupos recibirán un consejo breve sobre alimentación y actividad física. En el grupo de intervención, además, se realizarán 5 paseos cardiosaludables, una sesión grupal de educación nutricional y se les entrenará para el uso de una aplicación para Smartphone durante 3 meses.

Variables e instrumentos de medida: Las principales variables de estudio fueron los cambios en la actividad física, medidos mediante un podómetro y mediante el Cuestionario Internacional de Actividad física (IPAQ) y la dieta, evaluada a través del cuestionario de adherencia a la Dieta Mediterránea (MEDAS) y el cuestionario de calidad de la dieta. Además, se realizó una evaluación de los parámetros antropométricos y valores de laboratorio, estilos de vida (consumo de tabaco y alcohol), y la calidad de vida (SF-12).

Análisis estadístico:

Los datos se presentarán con la media y la DE en el caso de variables cuantitativas y según su distribución de frecuencias para las cualitativas. El análisis de los resultados

se hará por intención de tratar. Para contrastar las hipótesis de normalidad se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizarán el test Ji cuadrado para analizar la asociación entre variables cualitativas independientes y el test de McNemar para muestras apareadas. La media entre dos grupos se comparará mediante la prueba t de Student para muestras independientes y el cambio dentro del mismo grupo se evaluará con la t de Student para datos apareados. La relación entre variables cuantitativas será analizada mediante el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman según corresponda. Para analizar el efecto de la intervención se compararán los cambios alcanzados en el grupo de intervención respecto del control y se estimará la Cohen d, ajustando por las variables que pueden influir en el resultado, especialmente los datos basales. Se utilizará el programa SPSS versión 23.0.

Relevancia: La confirmación de que una intervención multifactorial, que incluye una aplicación Smartphone, es útil en el aumento de la actividad física y la adherencia a la Dieta Mediterránea en pacientes con DMT2, podría contribuir a generalizar su implantación en las consultas de Atención Primaria, y mejorar el control clínico y metabólico de los pacientes con DMT2.



Autores: Alonso Domínguez R; Sánchez Aguadero N; Recio Rodríguez JI; González Sánchez J; Gómez Sánchez L; Vicente García T.

Título: Efecto agudo de un paseo sobre parámetros de rigidez arterial en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

Objetivo: Evaluar el efecto agudo de los paseos saludables sobre parámetros de rigidez arterial, presión arterial y glucemia capilar, en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Ensayo clínico pre-post intervención de 89 sujetos con Diabetes mellitus tipo 2, con una edad entre 40-70 años. Las variables principales del estudio fueron medidas antes y después de realizar un paseo saludable. Éste se trata de una caminata de 4 km de distancia, por zonas llanas, saliendo y volviendo al centro de salud, siendo acompañados siempre por dos enfermeras. Los pacientes fueron instruidos para que su paseo fuera aeróbico (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima), según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, dividiéndose a los participantes en dos grupos dependiendo de la intensidad de su paseo (intensidad moderada 6 km/h e intensidad baja 3-4 km/h).

Resultados: La población estudiada tenía una edad media de 65,0 años (61,2 – 68,1). Tras el paseo, se produjo una disminución en los parámetros relacionados con la rigidez arterial: CAVI de -0,2 (95% CI: -0,4 a -0,1) y presión del pulso de las extremidades inferiores de -3.9 mmHg (95% CI: -5,9 a -2,0) ($p < 0,05$ para ambos). Se observa que ser varón presenta un Odds ratio de 2.728 (IC=95% 1,044 a 7,126) para

conseguir que el CAVI disminuya tras el paseo saludable respecto a ser mujer. Además, en las extremidades inferiores se produjo una disminución de la presión arterial sistólica -5,3 mmHg (95% CI: -7,3 a -3,3) y de la presión arterial diastólica -1,5 mmHg (95% CI: -2,6 a -0,4). Del mismo modo se observó una disminución de la glucemia capilar de -37,6 mg/dl (-43,7 a -31,6).

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que un ejercicio aeróbico cotidiano a una intensidad baja-moderada, como son los paseos saludables, tiene un efecto beneficioso inmediato, en los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2, sobre parámetros de rigidez arterial como son el CAVI y la presión del pulso. Además, se produjo una mejora en la presión arterial sistólica y diastólica en las extremidades inferiores, y en la glucemia capilar.

Effectiveness of A Multifactorial Intervention in Increasing Adherence to the Mediterranean Diet among Patients with Diabetes Mellitus Type 2. EMID Study. (EVIDENT Diabetes)

Rosario Alonso-Domínguez, Natalia Sánchez Aguadero, Cristina Lugones Sánchez, Elsa Ruiz Fernández, Sandra Conde Martín, Benigna Sánchez Salgado, M^a Dolores Muñoz Jiménez, Ángela de Cabo Laso y Beatriz Herrero Hernández

Objective:

The objective of this study is to assess the effectiveness of a multifactorial intervention involving a food workshop, a smartphone application and walks, in improving adherence to the Mediterranean diet among patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).

Methods:

The EMID study is a randomized and controlled clinical trial with two parallel groups and a 12-month follow-up period. The study included 204 subjects between 25–70 years with T2DM. The participants were randomized into intervention group (IG) and control group (CG). Both groups received brief advice about healthy eating and physical activity. The IG participants additionally took part in a food workshop, five walks and received the EVIDENT II Smartphone application for three months.

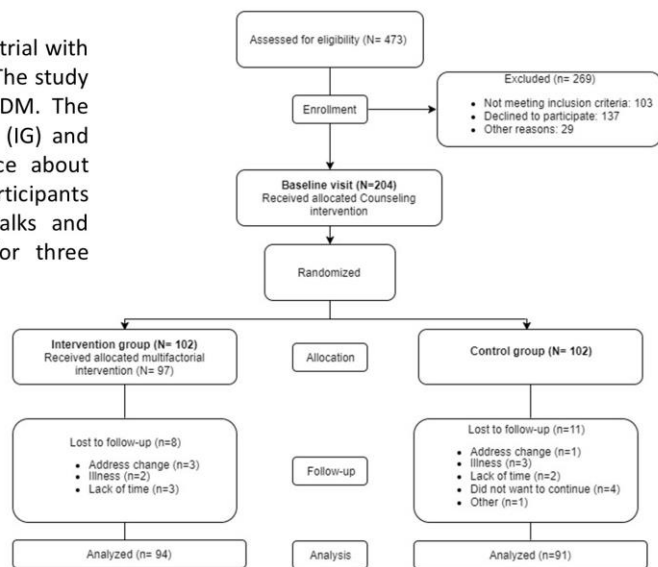


Figure 1. Flow-chart of the study

Results:

The study population had an average age of 60.6 ± 8.1 years and 45.6% (n = 93) were women. At the baseline visit, there were no significant differences between the groups in terms of demographic characteristics.

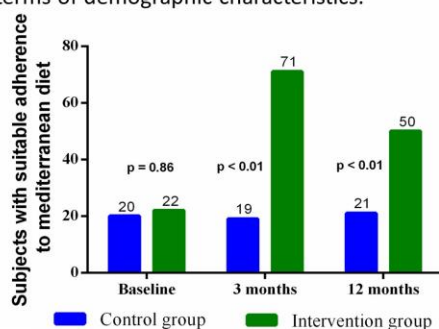


Figure 2. Changes in the number of subjects with suitable adherence to the Mediterranean diet

Table 1. Intergroup modifications of the diet parameters in the follow-up visits compared to the baseline visit

	3 Months vs. Baseline		12 Months vs. Baseline	
	Mean (95% CI)	p	Mean (95% CI)	p
Total score (points)				
Mediterranean Diet Adherence Screener	2.2 (1.8–2.5)	<0.001	1.3 (0.8–1.8)	<0.001
Diet Quality Index	2.5 (1.9–3.0)	<0.001	1.7 (1.0–2.4)	<0.001
Mediterranean diet criteria (%)				
Use olive oil as main culinary fat	4.3 (–5.0–9.1)	0.080	0.8 (1.4–14.5)	0.017
Olive oil ≥ 4 tablespoons	25.9 (14.3–37.5)	<0.001	28.4 (15.5–41.4)	<0.001
Vegetables ≥ 2 servings/day	26.8 (16.1–37.5)	<0.001	10.8 (1.6–23.2)	0.087
Fruits ≥ 3 servings/day	15.0 (4.8–25.2)	0.004	4.9 (–7.6–17.3)	0.441
Red or processed meats < 1 serving/day	3.4 (–10.0–3.2)	0.313	1.1 (–7.1–9.2)	0.793
butter, cream or margarine < 1 serving/day	3.7 (–2.1–9.6)	0.211	3.2 (–1.7–8.9)	0.325
Sugar-sweetened beverage < 1 cup/day	5.4 (–1.2–11.9)	0.109	2.2 (–6.2–10.5)	0.608
Red wine ≥ 7 servings/week	5.3 (–2.3–12.8)	0.169	–0.3 (–7.6–7.1)	0.945
Legumes ≥ 3 servings/week	6.6 (–5.7–18.8)	0.292	0.6 (–11.4–12.5)	0.926
Fish or seafood ≥ 3 servings/week	12.8 (2.3–23.4)	0.018	12.9 (0.2–25.6)	0.046
Commercial bakery ≤ 2 servings/week	18.1 (6.1–30.0)	0.003	3.9 (–8.5–16.2)	0.537
Nuts ≥ 3 servings/week	22.1 (10.1–34.1)	<0.001	21.9 (9.9–33.9)	<0.001
White meats more than red meats	27.3 (17.3–37.3)	<0.001	16.1 (5.4–26.9)	0.004
Use of sofrito sauce ≥ 2 servings/week	44.1 (31.8–56.4)	<0.001	21.0 (7.0–35.0)	0.004

p value differences between IG and CG. Significant difference: p < 0.05.

Conclusions:

The results of this study suggest that the proposed multifactorial intervention involving a food workshop, a Smartphone application and walks are moderately effective in improving adherence to the Mediterranean diet among patients with T2DM.

Funding: the Autonomous Government of Castilla and León (GRS 1276/B/16), intensification of research programme (BOCYL-D-11022016-2) and incentive program for nurses who have completed their residency (ORDER SAN / 360/2015). The study was also co-financed by the Carlos III Health Institute and the European Regional Development Fund (ERDF) (RD 16/0007/0003).



Autores: Alonso Domínguez R; Sánchez Aguadero N; Gómez Sánchez L; Lugones Sánchez C; Conde Martín S; Ruiz Fernández E.

Título: Efecto de una intervención multifactorial en el incremento de la actividad física en sujetos con Diabetes mellitus tipo 2.

Introducción: La práctica regular de actividad física es fundamental en el control metabólico de los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Varios estudios realizados en estos sujetos, han demostrado que la actividad física se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares, debido al efecto que tiene sobre el control glucémico, la mejora del perfil lipídico y la pérdida de peso.

Objetivo: Evaluar el impacto de una intervención multifactorial sobre la actividad física.

Metodología: El estudio EMID (NCT02991079) se trata de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con un periodo de seguimiento de 12 meses. Este estudio incluyó 204 sujetos con DMT2, entre 25-70 años de un centro de Atención Primaria de Salamanca. Los sujetos se asignaron al azar (1:1) a los grupos de control (GC) e intervención (GI), utilizando el programa Epidat 4.0. Ambos grupos recibieron un consejo breve sobre la importancia de la actividad física. Además, los participantes del GI, realizaron 5 paseos cardiosaludables de 4 km de distancia, asistieron a un taller de alimentación y recibieron un Smartphone con la aplicación EVIDENT II, con el objetivo de promover hábitos saludables. La actividad física se midió utilizando podómetros y la versión breve del Cuestionario Internacional de Actividad

Física (al inicio del estudio y en las visitas de seguimiento de los 3 y 12 meses).

Resultados: La población estudiada presentó una edad media de 60,6 años, siendo el 45,6% mujeres. Durante la visita de seguimiento de los 3 meses, el GI aumentó, en relación con el GC, su número diario de pasos en 1.852, los pasos aeróbicos en 1.623, la distancia recorrida en 994 m, y el total de MET-min/semana en 1.297; además, disminuyó el tiempo de sedentarismo en 34,3 minutos por día. Las diferencias con respecto a la medida basal se mantuvieron a los 12 meses, con un aumento de 1.141 pasos diarios, de 917 pasos aeróbicos y de 1.065 MET-min/semana total, en relación con el GC ($p < 0,05$, para todos).

Conclusiones: Los resultados de este estudio sugieren que nuestra intervención multifactorial, fue efectiva en el incremento de la actividad física.

Anexo VI:
**Índices de calidad de las
publicaciones aportadas**

Índices de calidad de las publicaciones (JCR 2017)					
Revista	Factor de impacto	Categoría	Nº de la revista en la categoría	Puesto en la categoría	Cuartil
BMJ Open	2,413	Medicine, general & internal	155	43	Q2
Nutrients	4,196	Nutrition & Dietetics	83	18	Q1
European Journal of Cardiovascular Nursing	2,651	Nursing	118	3	D1
		Cardiac & Cardiovascular Systems	128	29	Q2
BMC Cardiovascular Disorders	1,812	Cardiac & Cardiovascular Systems	128	81	Q3