



Universidad de Salamanca

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

Estudio de los valores de referencia de rigidez arterial y factores determinantes del envejecimiento vascular en población española.

Estudio EVA: análisis multivariante.

Marta Gómez Sánchez

2021



Universidad de Salamanca

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

Estudio de los valores de referencia de rigidez arterial y factores determinantes del envejecimiento vascular en población española.

Estudio EVA: análisis multivariante.

Marta Gómez Sánchez

2021

Directores

Dr. D. Luis García Ortiz

Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del
Diagnóstico. Universidad de Salamanca.

Médico de Familia del Centro de Salud La Alamedilla. Salamanca.

Dra. Dña. M^a Carmen Patino Alonso

Profesora del Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca.

La Tesis Doctoral titulada: *“Estudio de los valores de referencia de rigidez arterial y factores determinantes del envejecimiento vascular en población española. Estudio EVA: análisis multivariante”*, realizada por D^a. Marta Gómez Sánchez bajo la dirección del Dr. Luis García Ortiz y la Dra. M^a Carmen Patino Alonso, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, García-Ortiz L y Gómez-Marcos MA. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(1):43-52. doi: 10.1016/j.rec.2019.04.016.
2. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodríguez JI, Alonso-Dominguez R, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L, y Gómez-Marcos MA. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. *J Hypertens*. 2020;38(6):1110-22. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002373.
3. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Recio-Rodríguez JI, Gonzalez-Sánchez J, Garcia-Ortiz L, y Gómez-Marcos MA. Relationship of healthy vascular aging with lifestyle and metabolic syndrome in the general Spanish population. The EVA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020. doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.040.
4. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Lugones-Sánchez C, Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L y Gómez-Marcos MA. Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Population and Its Relationship with Early Vascular Aging according to Sex and Age: EVA Study. *Nutrients*. 2020;12(4). Doi: 10.3390/nu12041025.

D. **Luis García Ortiz**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Universidad de Salamanca, y D^a. **M^a Carmen Patino Alonso**, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales y Profesora del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca.

Certifican:

Que el trabajo titulado: *“Estudio de los valores de referencia de rigidez arterial y factores determinantes del envejecimiento vascular en población española. Estudio EVA: análisis multivariante”*, realizado bajo su dirección por D^a Marta Gómez Sánchez, 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 20 de abril del año dos mil veintiuno.

Fdo. Dr. Luis García Ortiz

Fdo. Dra. M^a Carmen Patino Alonso

Agradecimientos:

A los doctores y directores de mi tesis, Luis García Ortiz y María Carmen Patino Alonso, por su inestimable ayuda a lo largo de todo el desarrollo de la misma. Sin su apoyo y confianza en este trabajo, no hubiese sido posible desarrollarlo. Gracias por formar parte del principio de mi camino como investigadora.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca por su colaboración a la hora de la inclusión de sujetos en el estudio EVA.

A la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15), al Instituto de Salud Carlos III (RedIAPP RD12/0005, RD16/0007), por su apoyo con la concesión de fondos para realizar esta investigación.

A todos los participantes del estudio EVA, que de forma desinteresada se han ofrecido voluntarios para ceder sus datos y así hacer posible un pequeño avance en el área científica que compete esta tesis. A todos los profesionales que componen el grupo EVA, que son muchos. Cada una de sus aportaciones ha sido de vital importancia para llevar a cabo el trabajo recogido en esta tesis doctoral.

A mi madre, por animarme siempre a continuar y mejorar, tanto en lo profesional como en lo personal. Gracias por emplearte a fondo en la educación tanto de mí como de mi hermana, y ayudarnos a lograr siempre nuestros propósitos, a pesar de que eso nos robe tiempo para estar contigo. Gracias por preocuparte tanto de nuestra felicidad.

A mi padre, por transmitirme que la perseverancia y el trabajo son herramientas fundamentales para conseguir los propósitos de uno mismo, y por

saber enseñarme su dedicación a esta profesión con todo el amor y paciencia, como solo un buen padre sabe hacer. Estoy orgullosa de ti y de tus logros.

A Leticia, por guiarme en el camino y ser mi ejemplo a seguir. Gracias por escuchar mis quejas, compartir y celebrar mis logros e intentar poner solución a los problemas con un poco de humor. Eres mi hermana y mi mejor confidente.

A mis amigos y a Miguel, por formar parte de esa familia que se elige y que siempre está ahí cuando uno necesita, incluso aunque nos encontremos a muchos kilómetros de distancia. Gracias por saber sacarme una sonrisa siempre y por hacer lo imposible por seguir compartiendo momentos juntos.

A todos, muchas gracias.

Abreviaturas

CAVI: *Cardio-Ankle Vascular Index*

EVA: Envejecimiento vascular acelerado

EVN: Envejecimiento vascular normal

EVS: Envejecimiento vascular saludable

FRCV: Factor/es de riesgo cardiovascular/es

GIM: Grosor íntima media

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IAC: Índice de aumento central

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MARE: *Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium* MEDAS:

Mediterranean Diet Adherence Screener

MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

OR: *Odds Ratio*

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PREDIMED: PREvención con DIeta MEDiterránea

RCV: Riesgo Cardiovascular

REGICOR: *Registre Gironí del COR*

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

APISAL: Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca

VOPbt: Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

VOPcf: Velocidad de la onda de pulso carótida femoral

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Aterosclerosis y envejecimiento vascular	3
2. Rigidez arterial y envejecimiento vascular	5
2.1. Factores determinantes	6
2.2. Formas de medida de la rigidez arterial en la práctica clínica	9
2.3. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral	11
2.3.1. Morbimortalidad cardiovascular	12
2.3.2. Valores de referencia	14
2.4. Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo	15
2.4.1. Morbimortalidad cardiovascular	17
2.4.2. Valores de referencia	19
2.5. Cardio-Ankle Vascular Index	20
2.5.1. Morbimortalidad cardiovascular	23
2.5.2. Valores de referencia	24
2.6. Índice de aumento central	28
2.6.1 Morbimortalidad cardiovascular	29
2.6.2. Valores de referencia	30
2.7. Relación entre las diferentes medidas	30
3. Envejecimiento vascular	32
3.1. Formas de medida del envejecimiento vascular	35
3.1.1. Estimado con medidas de rigidez arterial	35
3.1.2. Estimado con edad coronaria y edad vascular	38
4. Factores que influyen en el envejecimiento vascular	41
4.1. Factores de riesgo cardiovascular	41
4.1.1. Hipertensión arterial	42
4.1.2. Glucemia plasmática	43
4.1.3. Factores lipídicos	45
4.1.4. Obesidad	46

4.1.5. Síndrome metabólico	48
4.2. Estilos de vida	49
4.2.1. Dieta mediterránea	49
4.2.2. Actividad Física.....	52
4.2.3. Consumo de tabaco	53
4.2.4. Consumo de alcohol.....	54
4.3. Factores psicológicos.....	55
4.4. Factores inflamatorios.....	56
4.5. Efecto de los fármacos en el envejecimiento vascular.....	57
5. Estimación del riesgo cardiovascular	58
OBJETIVOS	65
MATERIAL Y MÉTODOS	71
1. Diseño	73
2. Ámbito de estudio	73
3. Sujetos de estudio	74
3.1. Generalidades	74
3.2. Criterios de inclusión.....	75
3.3. Criterios de exclusión	75
4. Tamaño de la muestra	75
5. Fuentes de información	76
6. Variables recogidas y técnicas de medida	76
6.1. Medidas de rigidez arterial.....	76
6.1.1. Cardio-ankle vascular index y Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo.....	76
6.1.2. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral. Índice de aumento central.....	78
6.2. Medidas de estructura vascular	79
6.2.1. Índice tobillo brazo.....	79
6.2.2. Grosor de la íntima media de arteria carótida	80

6.3. Envejecimiento vascular y criterios de definición	81
6.3.1. Basados en la rigidez arterial medida con la VOPcf	81
6.3.2. Basados en la edad vascular.....	83
6.3.3. Basados en la edad cardiaca.....	83
6.4. Factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular	83
6.4.1. Medida de la presión arterial.....	83
6.4.2. Glucemia y perfil lipídico.....	84
6.4.3. Parámetros antropométricos	84
6.4.4. Síndrome metabólico	85
6.5. Definición de los factores de riesgo cardiovascular	85
6.6. Estilos de vida	86
6.6.1. Tabaco	86
6.6.2. Alcohol.....	86
6.6.3. Dieta mediterránea	87
6.6.4. Actividad física y sedentarismo.....	89
6.7. Factores de riesgo psicológicos	90
6.8. Otras variables analizadas	90
7. Análisis estadístico	91
8. Aspectos éticos y legales.....	92
9. Fases de estudio y cronograma	92
RESULTADOS.....	95
1. Características generales de la población incluida.....	97
2. Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA.....	101
3. Envejecimiento vascular y su relación con los estilos de vida y otros factores de riesgo en población general española. Estudio EVA.....	113
4. Relación del envejecimiento vascular saludable con estilos de vida y síndrome metabólico en población general española. Estudio EVA.	129

5. Adherencia a la dieta mediterránea en población española y su relación con el envejecimiento vascular acelerado según sexo. Estudio EVA.....	139
DISCUSIÓN	155
1. Discusión general	157
2. Valores de referencia de diferentes medidas de rigidez arterial. Estudio EVA	160
3. Envejecimiento vascular y su relación con los estilos de vida y otros factores de riesgo. Estudio EVA	165
4. Relación del envejecimiento vascular saludable con estilos de vida y síndrome metabólico. Estudio EVA.....	170
5. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el envejecimiento vascular acelerado. Estudio EVA	175
6. Limitaciones y fortalezas	178
7. Líneas futuras de investigación	179
CONCLUSIONES	183
BIBLIOGRAFÍA.....	189
ANEXOS	217
Anexo 1. Cuestionario de recogida de datos	219
Anexo 2. Consentimiento informado e información al paciente	241
Anexo 3. Informe del comité de ética	247
Anexo 4. Índice de calidad de las publicaciones aportadas	251
Anexo 5. Otras publicaciones derivadas del estudio.....	255
Anexo 6. Material suplementario de los manuscritos publicados	279

INTRODUCCIÓN

1. Aterosclerosis y envejecimiento vascular

En el desarrollo de la aterosclerosis intervienen diversos fenómenos tanto mecánicos como biológicos. A lo largo de la vida, la pared arterial está sometida a diferentes tensiones y deformaciones que influyen tanto en el comienzo de la formación de la placa de arterioesclerosis, como en la progresión y ruptura final de la misma (2-4). La aterosclerosis es la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados y es una enfermedad inflamatoria crónica cuyas manifestaciones pueden ser subclínicas o clínicas (3, 4). Se caracteriza por la presencia de placas en la pared de las arterias de medio y gran calibre ricas en lípidos, por ser un proceso lento y continuo, que progresa de manera silente durante años y por estar favorecida por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (4, 5). La aterosclerosis puede afectar a cualquier parte del lecho vascular del organismo, pero tiene cierta predilección por determinados territorios, como las arterias carótidas, las coronarias, las renales y las arterias de las extremidades inferiores (4-6). Los síntomas varían según el grado de obstrucción de la arteria y, pueden cursar de forma aguda (trombosis, embolias u oclusión de una arteria principal) o crónica. Generalmente coexisten lesiones en diferentes territorios vasculares (7), lo que justifica que se realice una valoración vascular integral del sujeto (3, 4, 8).

Normalmente el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica se realiza cuando aparecen las manifestaciones clínicas (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia de extremidades inferiores). No obstante, actualmente disponemos de herramientas para diagnosticar la enfermedad en un estadio preclínico o asintomático, momento en el cual la intervención intensiva sobre los FRCV es más eficiente, dado que, muchas veces el primer episodio puede ser mortal o dejar importantes secuelas (8). Así, podemos diagnosticar de forma no invasiva la aterosclerosis de las extremidades inferiores mediante la medición del índice tobillo brazo, procedimiento incruento, de escaso coste, reproducible y fácil de

realizar, que permite establecer con alta fiabilidad la presencia y la severidad de la enfermedad arterial periférica (9). De igual forma, podemos analizar si hay afectación en la arteria carótida, midiendo el grosor íntima media (GIM) (10) y la existencia de placas en las arterias carótidas (11), o podemos detectar el porcentaje de calcio, así como el grado de estenosis en las arterias coronarias realizando una tomografía axial computarizado (12). La determinación del GIM y del porcentaje de calcio o presencia de placas en las arterias carótidas o coronarias son marcadores validados de enfermedad aterosclerótica generalizada, que se correlacionan de forma lineal con otros FRCV (13). Estas alteraciones (14), se asocian con aterosclerosis en otros lechos vasculares y con mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares, tanto en la población general como en sujetos con enfermedad coronaria previa (15, 16).

Todos estos cambios en las propiedades funcionales y estructurales de la pared arterial originan envejecimiento vascular (17). La arteriosclerosis se desarrolla a lo largo de toda la vida comenzando en etapas muy tempranas (es decir, desde el periodo de desarrollo en el útero materno y durante la infancia) y está influenciada por factores genéticos y factores externos relacionados con los estilos de vida y con el medio ambiente. Además, el ritmo de desarrollo del

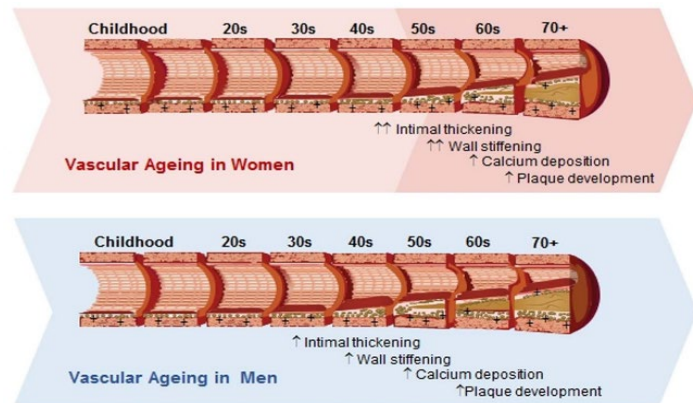


Figura 1. Diferencias por sexo en la evolución del envejecimiento vascular. Adaptada Merz y col. (20)

envejecimiento vascular dependerá de la exposición a diferentes factores que dañan la pared arterial y del tiempo de exposición a estos factores (18, 19), siendo diferente en hombres que en mujeres como podemos ver en la figura 1 (20). Con el paso de los años, las grandes arterias se dilatan y su pared se engruesa lo que origina pérdida de las propiedades elásticas, debido principalmente a cambios en la capa

medial de la pared arterial, originando arteriosclerosis. Así, con la edad, las arterias grandes pierden parte del componente de elastina y aumentan el porcentaje de colágeno. A medida que las arterias centrales se vuelven más rígidas, mantienen su función de conducto, pero pierden progresivamente su propiedad de almacenamiento de la sangre. Todo ello origina mayor velocidad de la onda de pulso, provocando un aumento de la presión arterial central, aumento de la poscarga y reducción del flujo coronario. Por otra parte, las células endoteliales desempeñan un papel clave en la regulación de las propiedades de las arterias, regulando el tono vascular, la permeabilidad vascular, la angiogénesis, y la respuesta a la inflamación, conociéndose actualmente que la disfunción endotelial tiene un papel importante en el envejecimiento vascular (18, 19, 21-24). En resumen, el envejecimiento vascular altera la morfología de la pared vascular disminuyendo las fibras elásticas y aumentando el colágeno y, funcionalmente se incrementa la rigidez arterial originando disminución de la angiogénesis y de la sensibilidad a factores vasodilatadores y aumentando la sensibilidad a los factores vasoconstrictores (18, 19, 25).

2. Rigidez arterial y envejecimiento vascular

La rigidez arterial es la resistencia que tienen las arterias a deformarse ante los cambios de presión/flujo en cada latido del corazón. La rigidez arterial es un marcador no invasivo desde el inicio hasta las últimas etapas de la aterosclerosis y se considera un sustituto de enfermedad cardiovascular (26). Las grandes arterias, como la aorta y sus principales ramas, tienen una función de conducto para transportar la sangre desde el corazón a la circulación periférica, además de, una función de amortiguación, transformando el flujo pulsátil a nivel del corazón en un flujo constante a nivel de las arterias periféricas y de los capilares. La función de amortiguación depende de las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales

y de la geometría arterial. Con el envejecimiento vascular, disminuye la elastina y aumenta el contenido y la reticulación de las fibras de colágeno en la pared arterial, lo que origina un aumento de la onda de reflexión (27). 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 y sistemas (28). El aumento de la rigidez arterial es un marcador intermedio de enfermedad cardiovascular, reflejando la disociación entre la edad cronológica y la edad biológica de las grandes arterias, convirtiéndose así en un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, tanto en sujetos con riesgo cardiovascular (RCV) alto, como en población general. La detección precoz de la rigidez arterial puede jugar un papel importante en la prevención de enfermedades, ya que su alteración es previa a que se afecte la estructura vascular (18, 19, 21, 29).

Por lo tanto, en contraste con los FRCV clásicos que pueden variar a lo largo de la vida, la rigidez arterial integra los efectos duraderos, y por ello, puede ser considerada como un biomarcador (30). La rigidez arterial, también sirve para analizar la respuesta de una intervención o acción terapéutica, por todo ello, la rigidez arterial tiene un mayor valor predictivo para eventos cardiovasculares que las ecuaciones que utilizan los FRCV clásicos para estimar el RCV (8, 18, 25).

2.1. Factores determinantes

La rigidez arterial está determinada principalmente por la edad, el sexo y la presión arterial (8, 31, 32), relacionándose también con otros FRCV (33). La rigidez arterial aumenta progresivamente con la edad en todas las poblaciones estudiadas, y también con el aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión de pulso. La PAS y la presión arterial diastólica (PAD) aumentan con la edad de forma progresiva y gradual durante la adolescencia y la vida adulta. Después de los 60-65

años, solo aumenta el componente sistólico y la PAD se mantiene estable o incluso disminuye, originando un aumento progresivo de la presión de pulso (34). El aumento de la presión de pulso y de la PAS se relacionan con mayor mortalidad, como puede observarse en la figura 2 (35). La rigidez arterial también se incrementa con el aumento de la presión arterial central y periférica, así como con la variabilidad de la presión arterial y del ritmo cardíaco (8).

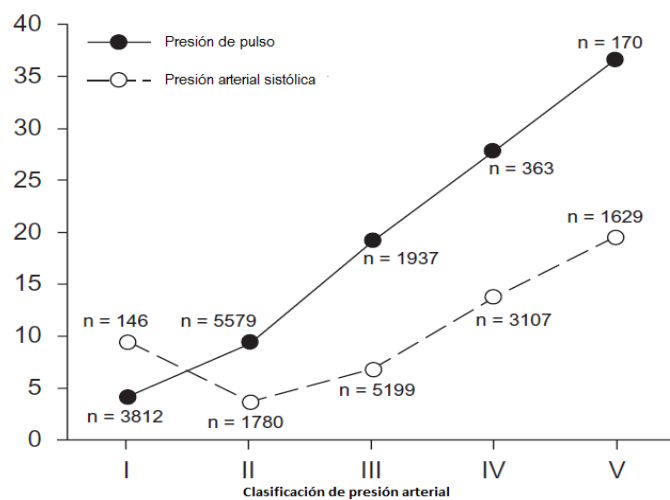


Figura 2. Tasa de mortalidad durante 12 años según presión de pulso y presión arterial sistólica. Adaptada de Palatine y col. (35).

La rigidez arterial difiere según el sexo (36). Las mujeres presentan una mayor rigidez que los varones en la edad prepuberal, aumentando después de la menopausia, mientras que los hombres experimentan un aumento lineal de la rigidez arterial a partir de la pubertad. Estas diferencias sugieren que las mujeres tienen las grandes arterias intrínsecamente más rígidas que los hombres, pero este hecho es mitigado por los estrógenos durante los años reproductivos (20). Estas diferencias según sexo también se observan en la rigidez periférica de las grandes arterias, de tal forma que la velocidad de la onda de pulso carótida femoral (VOPcf) es mayor en varones y el índice de aumento central (IAC) es mayor en mujeres (37). Otros factores que pueden influir en estas diferencias entre sexo son la talla (38), la distribución de la grasa corporal (39) y los factores inflamatorios (40).

De igual forma, la rigidez arterial se incrementa con la presencia de enfermedades cardiovasculares como son, la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal. Por otra parte, la rigidez arterial es menor en sujetos que realizan determinados estilos de vida como,

realizar ejercicio físico aeróbico, ingesta de una dieta baja en calorías, restricción de la sal en la dieta y evitar el consumo de tabaco. Por último, actualmente existen evidencias que determinados grupos de fármacos pueden frenar la evolución o incluso disminuir la rigidez arterial. Entre ellos se encuentran los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina II, las estatinas y algunos fármacos hipoglucemiantes (17-19, 28, 41, 42).

2.2. Formas de medida de la rigidez arterial en la práctica clínica

La presión de pulso es la medida clásica utilizada para valorar la rigidez arterial, pero durante los últimos años se han propuesto nuevos parámetros para evaluarla, desarrollando múltiples instrumentos con el fin de mejorar la precisión de la evaluación de la rigidez arterial. La VOPcf se considera el patrón oro de medida de la rigidez arterial. No obstante, otras medidas de la rigidez arterial como la velocidad de la onda de pulso brazo tobillo (VOPbt), y determinados parámetros como el *Cardio-Ankle Vascular Index* (CAVI), pueden aportar información relevante sobre el estado del árbol vascular. La función vascular también ha sido evaluada con el IAC, aportando información complementaria a las otras medidas de rigidez arterial (1, 43-45).

En la actualidad disponemos de diferentes dispositivos para medir de forma no invasiva la rigidez arterial. La VOPcf, evaluada por tonometría, es considerada la medida de referencia. La VOPcf depende de la presión arterial en el momento de la medida y refleja la rigidez arterial de la aorta descendente, las arterias iliacas, la primera porción de las arterias femorales, el tronco braquiocefálico y la arteria carótida común, no evaluando la aorta ascendente, y considerándose una medida de rigidez arterial central (46). La VOPbt, evaluada mediante oscilometría (44), mide la rigidez arterial periférica, a través del análisis de las ondas arteriales tibiales y braquiales, considerándose una medida de rigidez arterial periférica (44). El CAVI, evaluado mediante oscilometría, analiza la rigidez de la arteria aorta (incluyendo la aorta ascendente), las arterias iliacas, las arterias femorales y las arterias tibiales y es independiente de la presión arterial en el momento de la medición, considerándose actualmente una medida de rigidez arterial central y periférica (47). Por último, el IAC se describe como el aumento en la presión arterial central, resultante de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos y es el sustituto

más utilizado para analizar la reflexión de la onda arterial, considerándose por algunos autores, como una medida de rigidez arterial sistémica (48).

En la tabla 1 recogemos los principales métodos no invasivos, bien establecidos o novedosos utilizados actualmente en la práctica clínica para medir la rigidez arterial. Recogiendo en la última fila si tienen valor predictivo independiente para determinar eventos cardiovasculares (24, 27, 35).

Tabla 1. Principales métodos no invasivos para detectar parámetros de rigidez arterial

Ref.	Lugar medida	Dispositivo	Método medida	Eventos CV	Uso clínica
<i>Pauca y col. (49)</i>	VOPcf	SphygmoCor	Tonometría	Si	++
<i>Asmar y col. (50)</i>	VOPcf	Complior	Mecanotransductor	Si	++
<i>Wasser y col. (51)</i>	VOPcf	Mobil-O-Graph	Presión brazo	No	++
<i>Bussy y col. (52)</i>	VOPcf	WallTrack	Ecográfico	No	+
<i>Gosse y col. (53)</i>	VOPcf	QKD	EKG	Si	++
<i>Mitchell y col. (54)</i>	VOPcf	Cardiovasc. Eng. Inc	Tonometría	Si	+
<i>Bussy y col. (52)</i>	VOPcf	Artlab	Ecográfico	No	++
<i>Cruickshank y col. (55)</i>	VOPcf	Ultrasound systems	Doppler	Si	+
<i>Herment y col. (56)</i>	VOPaa	MRI, Art Fun	MRI	Si	+
<i>Couade y col. (57)</i>	VOPcc	Ultrafastp Opmetre	Ecográfico	No	-
<i>Hallab y col. (58)</i>	VOPadp		Fotopleetismografía	No	+++
<i>Shirai y col. (59)</i>	CAVI	VaSera	Oscilometría	Si	+++
<i>Sugawara y col. (60)</i>	VOPbt	Omron VP-1000	Oscilometría	Si	+++

CV: Cardiovascular. CAVI: Cardio Ankle Vascular Index. MRI: Imágenes por resonancia magnética. QKD: sistema Diasys Integra II. VOPaa: Velocidad de la onda de pulso aorta ascendente. VOPadp: Velocidad de la onda de pulso aorta dedo del pie. VOPbt: Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo. VOPcc: Velocidad de la onda de pulso carótida común. VOPcf: Velocidad de la onda de pulso carótida femoral.

El análisis de la repetitividad de las medidas del CAVI y VOPbt evaluadas con el dispositivo *VaSera VS-1500*[®] y de la VOPcf valorada con dispositivos como *SphygmoCor*[®] y *Complior*[®] en varones sanos, concluyó que las tres formas no invasivas para el estudio de la rigidez arterial la miden de forma fiable (61). Sin embargo, el gran número de parámetros utilizados para definir la rigidez arterial y las diferentes técnicas de medida, han obstaculizado el impacto clínico. Por otra parte, cada uno de los parámetros mencionados anteriormente refleja una característica diferente del proceso aterosclerótico, que implica cambios funcionales

y/o morfológicos en la pared del vaso. Por lo tanto, la realización de mediciones simultáneas con diferentes parámetros de la función y la estructura vascular podrían mejorar la estratificación del RCV.

2.3. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral

En Europa, la determinación de la VOPcf, medida por tonometría, actualmente se considera el “*gold standard*” para medir la rigidez arterial, siendo un método no invasivo y reproducible para su cálculo, aunque está influenciada por las cifras de presión arterial en el momento de la medición. Sin embargo, debido a las dificultades técnicas para su realización, su uso generalizado no se ha implementado aún en la clínica (25, 45).

Las sociedades europeas de hipertensión y cardiología, en su guía de 2.007 para el manejo de la hipertensión arterial, añaden por vez primera la VOPcf a la relación de factores que influyen en el pronóstico del RCV, como un indicador temprano de rigidez arterial. Este hecho se ha mantenido en la actualización de 2.013 y de 2.018 (3, 8). La forma de medida, así como las recomendaciones de cómo debe realizarse, están recogidas en los documentos de consenso de 2.006 y 2.012 (45, 62), (Figura 3).

La relación entre rigidez aórtica medida con la VOPcf y los eventos cardiovasculares es continua, pero en principio se sugirió un umbral de 12 m/seg como punto de corte en sujetos hipertensos (63). Sin embargo, para ajustar la medida mejor a la distancia real que recorre la

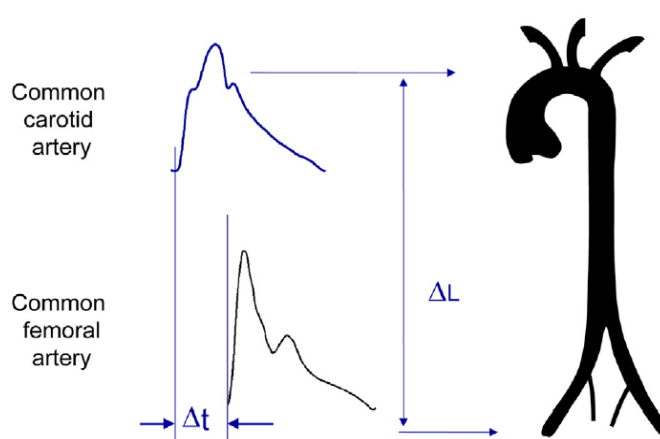


Figura 3. Medida de VOP carótida femoral. Adaptada de Laurent y col. 2.006 y 2.012 (45, 62).

sangre, en la actualidad se recomienda multiplicar la distancia medida con la cinta métrica por 0,8 (8, 45). Además, tampoco debemos olvidar, que la relación de VOPcf con la edad no es lineal, sino más bien cuadrática, mientras que la relación con la PAS es lineal (18).

2.3.1. Morbimortalidad cardiovascular

Numerosos estudios han mostrado que la VOPcf tiene capacidad para predecir de forma independiente la mortalidad por todas las causas y la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. Resultados mostrados, tanto en población general como en ancianos, así como en personas con hipertensión esencial, con diabetes mellitus tipo 2 o con insuficiencia renal (27).

Así, sabemos que el RCV se duplica cuando la VOPcf es > 12 m/seg, y por cada incremento en la VOP en 1 m/seg o 1 desviación estándar, el RCV aumenta en un 10% o un 40% respectivamente (64).

Existen numerosos estudios prospectivos, realizados en población general con o sin FRCV asociados, en los que se ha encontrado que un aumento de la rigidez arterial, evaluado con VOPcf, incrementa la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular y la mortalidad total (Tabla 2). Estos resultados se resumen en dos metaanálisis. El primero, realizado por *Vlachopoulos y col.* (64), concluyó que por cada incremento de un m/seg de la VOPcf, aumenta el riesgo un 14% para eventos cardiovasculares totales, y un 15% para mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. El segundo, realizado por *Ben-Shlomo y col.* (76), encontró que por cada incremento de una desviación estándar del log de la VOPcf, la *Odds Ratio* (OR) para la enfermedad coronaria fue de 1,23, para el accidente cerebrovascular de 1,28 y para los eventos cardiovasculares de 1,30. Por todo ello, su detección precoz puede

jugar un papel importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, ya que su alteración es previa a la afectación la estructura vascular (73).

Tabla 2. Estudios sobre las asociaciones independientes entre la VOPcf y las variables de resultado

Referencia	Característica	Edad	Evento	RR (95% IC)
<i>Blacher y col. (65)</i>	ERT (241)	51	Mortalidad CV Mortalidad total	RR 5,90 (95% CI, 2,30–15,50) RR 5,42 (95% CI, 2,41–11,90)
<i>Vlachopoulos y col. (64)</i>	Metaanálisis (15.877)		Mortalidad total Mortalidad CV Ev. CV	RR 1,90 (95% CI, 1,61–2,24) RR 2,02 (95% CI, 1,68–2,42) RR 2,26 (95% CI, 1,89–2,70)
<i>Laurent y col. (66)</i>	HTA (1.980)	50	Mortalidad CV Mortalidad total	RR 1,51 (95% CI 1,08–2,11) RR 1,34 (95% CI 1,04–1,74)
<i>Meaume y col. (67)</i>	>70 años (141)	87	Mortalidad CV	RR 1,19 (95% CI 1,03–1,37)
<i>Shoji y col. (68)</i>	ERT (265)	55	Mortalidad CV Mortalidad total	RR 1,18 (95% CI 1,00–1,39) RR 1,16 (95% CI 1,03–1,29)
<i>Boutouyrie y col. (69)</i>	HTA (1.045)	51	Ev. coronarios Mortalidad total	RR 2,66 (95% CI 1,27–5,56) RR 1,49 (95% CI 0,82–2,71)
<i>Laurent y col. (70)</i>	HTA (1.715)	51	ACV mortal	RR 1,39 (95% CI 1,08–1,72)
<i>Shokawa y col. (71)</i>	E, Hiroshima (492)	64	Mortalidad CV Mortalidad total	RR 4,24 (95% CI 1,39–12,96) RR 1,42 (95% CI 0,96–2,11)
<i>Willum y col. (72)</i>	E, MONICA (1.678)	55	Ev. CV Mortalidad CV Ev.C	RR 1,17 (95% CI 1,04–1,32) RR 1,20 (95% CI 1,01–1,41) RR 1,16 (95% CI, 1,00–1,35)
<i>Mattace y col. (73)</i>	E, Rotterdam (2.835)	72	ACV Ev.C	RR 2,28 (95% CI, 1,05–4,96) RR 2,45 (95% CI, 1,29–4,66)
<i>Inoue y col. (74)</i>	Varones jap (3.960)	61	Mortalidad total	RR 1,28 (95% CI 0,97–1,68)
<i>Mitchell y col. (75)</i>	Framingham (2.232)	63	Ev. CV	RR 1,48 (95% CI 1,16–1,91)
<i>Ben y col. (76)</i>	Metaanálisis (17.635)	--	Mortalidad total Mortalidad CV Ev. CV Ev. Coronarios ACV	RR 1,17 (95% CI 1,11–1,22) RR 1,28 (95% CI 1,15–1,43) RR 1,30 (95% CI 1,18–1,43) RR 1,23 (95% CI 1,11–1,35) RR 1,28 (95% CI 1,16–1,42)

Abreviaturas: ACV: Accidente cerebrovascular. C: coronarios. CV: cardiovascular. E: estudio. ERT: enfermedad renal terminal. Ev: eventos. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto de miocardio. IC: intervalo de confianza. Jap: japoneses. RR: riesgo relativo. VOPcf: velocidad de onda del pulso carótida femoral.

2.3.2. Valores de referencia

A pesar de ser el método estándar para evaluar la rigidez arterial central, la implementación de la medida de la VOPcf en la práctica clínica se ve dificultada por la falta de valores de referencia (45). No obstante, durante los últimos años se han publicado dos estudios que describen los valores medios, por edad y sexo de la VOPcf, uno en población general europea medida mediante tonometría (46), y el otro en población española mayor de 65 años medida mediante oscilometría (77).

El estudio que publicó los valores de referencia de la VOPcf en población europea (46), recopiló datos de 16.867 sujetos, reclutados en 13 centros diferentes en ocho países europeos, pero ninguno de ellos en España. De éstos, 11.092 individuos no tenían enfermedades cardiovasculares previas ni diabetes mellitus tipo 2, y no tomaban fármacos antihipertensivos o hipolipemiantes. Éste fue el grupo utilizado para publicar los valores de referencia en población general europea, que podemos observar en la figura 4. El subconjunto de sujetos con cifras de presión arterial óptima / normal (n = 1455) se utilizaron como valores en población normal.

En el segundo trabajo se analizaron los datos de 1.544 sujetos. De éstos, se excluyeron a 946 por estar en tratamiento para la hipertensión o la dislipemia, o bien tener diabetes mellitus tipo 2 o una enfermedad cardiovascular previa. De los 598 restantes, 263 eran normotensos; 129 de ellos no tenían otros FRCV y constituyeron la población normal. El resto se utilizaron como población de referencia. Este trabajo, aparte de estar limitado a mayores de 65 años, presenta como principal limitación que la VOPcf fue estimada mediante oscilometría.

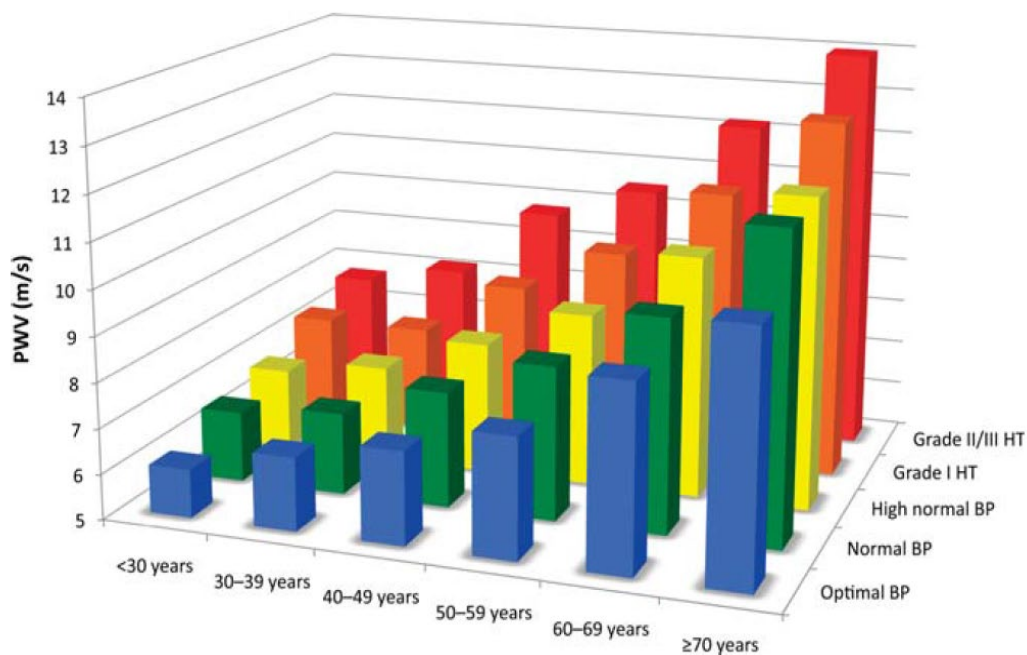


Figura 4. Valores de la Velocidad de la Onda de Pulso (VOP)

a: Valores medios de referencia de la VOP, por categorías de edad y presión arterial, en 11.092 sujetos de 13 países europeos. Fuente: *Boutouyrie y col.* 2.010 (46).

*Categorías de PA: Óptima: $\leq 120/80$, normal: $>120/80$ y $\leq 130/85$, normal alta: $> 130/85$ y $\leq 140/90$, grado I: $> 140/90$ y $\leq 160/100$ y grado II/III $> 160/100$ mmHg.

2.4. Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

La VOPbt es una medida de la rigidez arterial periférica. Es fácil de realizar y es reproducible. Durante más de una década, esta medida se ha utilizado ampliamente en los países orientales (44, 78). Su utilidad clínica como medida de envejecimiento arterial fue establecida por *Takazawa y col.* (79). Puede ser un marcador cardiovascular global, ya que aumenta con la edad, la presión arterial alta y otros FRCV (78). La expulsión de sangre del corazón produce una distensión arterial denominada “onda de pulso”, y la velocidad a la que se propaga por las arterias se denomina velocidad de onda de pulso. Se sabe que la velocidad de la onda de pulso es proporcional a la rigidez de la pared arterial a través de la cual se propaga e

inversamente proporcional al diámetro del vaso. Por lo tanto, la valoración de la rigidez arterial con la VOPbt depende de la geometría de la arteria (espesor de la pared y diámetro del vaso), de las propiedades elásticas de la pared arterial y de la densidad de la sangre (45, 78). La velocidad de la onda de pulso se calcula dividiendo la distancia recorrida por el tiempo que tarda en recorrerla. La onda de pulso se mide preferiblemente entre dos puntos de la misma arteria, pero esto solo puede ser aplicado para calcular la velocidad de onda de pulso entre dos arterias periféricas, como son desde la braquial hasta la radial o desde la femoral hasta la tibial. Para que la VOPbt sea clínicamente aplicable, debemos confirmar que la circulación de las extremidades inferiores es normal mediante el examen del índice tobillo brazo, ya que, en los casos de enfermedad arterial periférica, la fiabilidad de esta medida se atenúa (44, 78).

La fórmula para estimar la longitud del recorrido es muy importante para medir de forma adecuada la VOPbt. La figura 5 muestra cómo calcular la distancia entre los diferentes puntos y las fórmulas utilizadas en la estimación de las mismas (44).

Sin embargo, no es fácil utilizar este método en las grandes arterias, ya que la onda aórtica proximal es difícil de medir desde la superficie del cuerpo. En este caso, la onda arterial en la arteria periférica se puede utilizar para estimar la morfología de la onda en la arteria aorta.

El punto de corte que la Sociedad Japonesa ha propuesto, como umbral para considerar al sujeto de alto riesgo, ha sido $VOPbt \geq 17,5$ m/seg. Aunque, según una revisión reciente (44), este punto de corte no está respaldado por los estudios publicados y varía según la enfermedad de base y las características de los sujetos analizados (80-82).

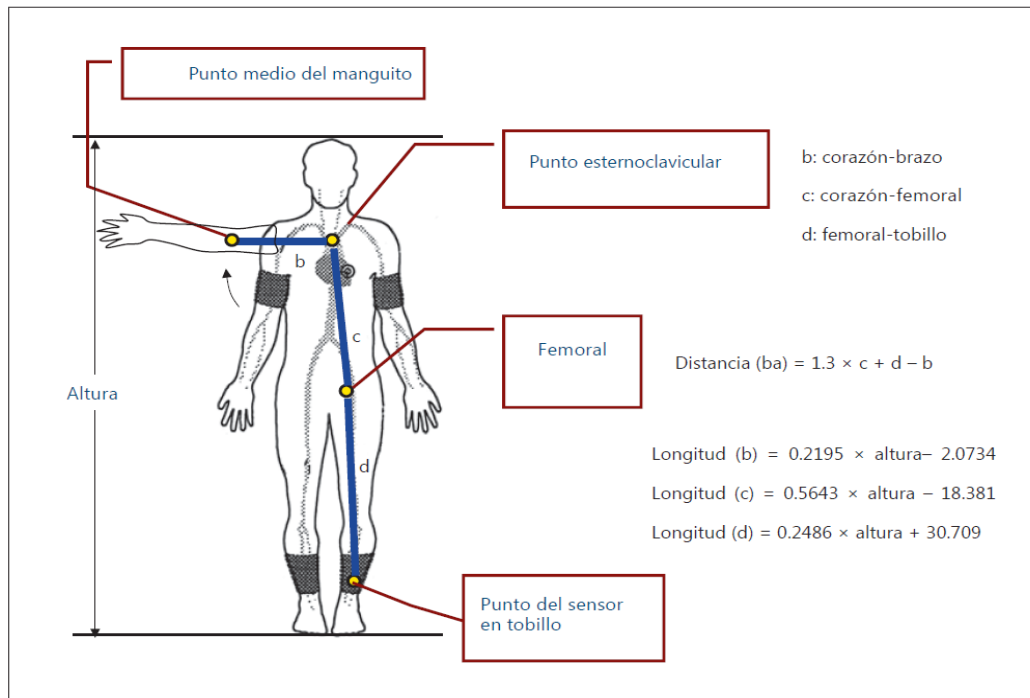


Figura 5. Distancias y fórmula para estimar la velocidad de la onda de pulso. Fuente: Munakata y col. (44).

2.4.1. Morbimortalidad cardiovascular

Numerosos estudios y revisiones han reflejado que el aumento de la VOPbt se asocia con un incremento de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad. La VOPbt se asocia con arterioesclerosis en las arterias coronarias y en las arterias carótidas (83, 84), con mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria (85) y de la enfermedad cerebrovascular aguda y crónica (86). Así, un aumento de 1 m/seg en la VOPbt se asoció con un aumento del 12% en el riesgo de padecer eventos cardiovasculares, y en un estudio de cohortes en población general, el aumento del 20% de la VOPbt se asoció con un aumento de 1,3 veces en el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares (87).

Los principales trabajos o metaanálisis que han analizado el aumento de la morbimortalidad según aumenta la VOPbt quedan recogidos en la tabla 3. Los resultados de los diferentes trabajos se han recogido en dos metaanálisis (82, 88).

Tabla 3. Estudios sobre las asociaciones independientes entre VOPbt y las variables de resultado

Referencia	Característica	Edad	Evento	RR (95% IC)
<i>Maeda y col. (89)</i>	E, Kyushu Prevention of Atherosclerosis (3.628 diabéticos)	54	Mortalidad total	RR 1,84 (95% CI 1,13- 2,88)
			Ev. Coronarios	RR 1,16 (95% CI (0,82-1,69)
			Ev. CV	RR 1,56 (95% CI 1,03-2,45)
<i>Turin y col. (90)</i>	Jp.P,general (2.642)	59	Mortalidad total	RR 1,84 (95% CI 1,13- 2,88)
<i>Sheneg y col. (91)</i>	Chinos > 60 a (3.876)	68	Mortalidad total	RR 1,56 (95% CI 1,16-2,08)
<i>Munakata y col. (92)</i>	Jap 662 hipertensos	60	Ev. CV	RR 2,97 (95% CI 1,06-9,38)
<i>Yoshida y col. (93)</i>	Jap diabéticos (782)	----	Ev. CV	RR 1,06 (95% CI 1,03-1,10)
<i>Miyano y col. (94)</i>	Jap adultos (530)	76	Mortalidad total	RR 2,98 (95% CI=1,25-7,07)
<i>Kim y col. (86)</i>	Chinos (1.282)	68	ACV	RR 2,98 (95% CI=1,25-7,07)
<i>Vlachopoulos y col. (88)</i>	Metaanálisis (8.169)		Mortalidad total	RR 2,48 (95% CI 1,82-3,37)
			Mortalidad CV	RR 7,68 (95%CI 3,91-15,07)
			Ev. CV	RR 2,89 (95% CI 1,98-4,20)
<i>Ohkuma y col. (82)</i>	Metaanálisis (14.673)	60	Mortalidad total	RR 1,19 (95% CI1,10-1,29)
			Mortalidad CV	RR 1,13 (95% CI1,03-1,25)
<i>Lu y col. (95)</i>	Chinos (4.251)	52	Mortalidad total	RR 1,38 (95% CI 1,12-1,70)
			Mortalidad CV	RR 1,60 (95%CI 1,17-2,18)
			Ev. CV	RR 1,64 (95% CI 1,40-1,93)
			Ev cerebrovasc	RR 1,69 (95% CI 1,39-2,06)

Abreviaturas: ACV: Accidente cerebrovascular. C: coronarios. CV: cardiovascular. E: estudio. ERT: enfermedad renal terminal. Ev: eventos. HTA: hipertensión arterial. IAM: infarto de miocardio. IC: intervalo de confianza. Jap: japoneses. RR: riesgo relativo. VOPbt: velocidad de la onda de pulso brazo tobillo.

El primero de estos metaanálisis fue realizado por *Vlachopoulos y col. (88)*, e incluyó los datos de 15 estudios longitudinales, con un seguimiento de 8.159 sujetos. En esta revisión se encontró que por cada incremento de un m/seg de la VOPbt, el RCV ajustado por edad, sexo y FRCV aumentó en un 12,13 y 6% el riesgo de eventos cardiovasculares totales, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. La capacidad predictiva de la VOPbt fue mayor en pacientes más jóvenes y menor en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

La segunda revisión realizada por *Ohkuma y col. (82)*, incluyó 14.673 sujetos japoneses, reclutados en 14 estudios prospectivos, sin historia de enfermedad cardiovascular previa. La conclusión de este estudio fue que cada incremento de 1 desviación estándar de la VOPbt se asoció con un OR de 1,19 (IC 95%: 1,10-1,29) de

desarrollar eventos cardiovasculares mortales y no mortales después de ajustarlo por los FRCV clásicos. La magnitud del efecto del aumento de la VOPbt sobre el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular fue mayor en los participantes sin diabetes mellitus tipo 2 o sin hipertensión. También mejoró la predicción del RCV estimada con la ecuación de *Framingham* (96) a 10 años, siendo el mejor punto de corte de la VOPbt para considerar sujetos de alto riesgo 15,91 m/seg. Según los autores, estos hallazgos sugieren que la VOPbt podría servir como un indicador del riesgo futuro de desarrollo de enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, tanto en sujetos de riesgo bajo como en los de riesgo intermedio o alto, por lo que la rigidez arterial se considera actualmente uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

2.4.2. Valores de referencia

Durante los últimos años varios estudios han descrito los valores medios de la VOPbt, en población china (97) y en adolescentes japoneses (98).

En 2017 *Yiming y col.* (97), analizaron la VOPbt en 5.757 sujetos de Asia central de edades comprendidas entre 15 y 88 años y publicaron valores de referencia en 4.679 sujetos y los valores de población normal utilizando 364 sujetos. Los valores de referencia variaron de 14,3 a 25,2 m/seg.

La estimación de los valores de referencia de la VOPbt en adolescentes japoneses por edad y sexo se realizó con un dispositivo oscilométrico en 5.936 participantes de 12 a 18 años sin antecedentes de obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 ó enfermedad renal (98).

Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos no se ha publicado ningún trabajo que analice los valores de referencia de la VOPbt ni en población

Europea ni en población española, por lo que es necesario disponer de los mismos en esta población.

2.5. Cardio-Ankle Vascular Index

El dispositivo "VaSera" es una herramienta que permite valorar la arteriosclerosis, garantizando buena repetitividad y reproducibilidad, así como facilidad de manejo, siendo incruenta para el paciente y no estando influenciado por las cifras de presión arterial en el momento de la medición. De esta forma, representa la rigidez vascular natural (1, 47).

Debido a su mayor sensibilidad, se ha utilizado para discernir cambios sutiles en el proceso de la enfermedad cardiovascular por arterioesclerosis, así como en el estudio de los individuos normales para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (99). El CAVI se obtiene a partir de la velocidad de la onda de pulso entre el corazón y el tobillo, es similar al parámetro β de rigidez como queda recogido en la figura 6, reflejando la rigidez de las arterias desde el corazón a los tobillos (100).

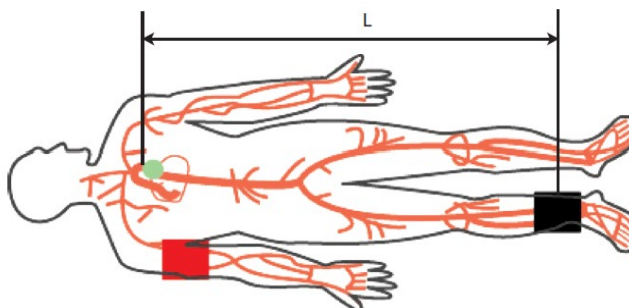


Figura 6. Distancia entre el corazón y el tobillo para estimar el CAVI. Fuente: Hayashy y col. (100).

El CAVI se utiliza como medida para la evaluación de las enfermedades cardiovasculares y los FRCV relacionados con la arteriosclerosis, es la medida más utilizada para evaluar la rigidez vascular en la población oriental (china y japonesa), existiendo numerosos trabajos durante la última década (1, 47, 101).

El CAVI aumenta linealmente con la edad, siendo mayor en hombres que en mujeres (aumenta aproximadamente 0,2 unidades, lo equivalente a 4-5 años). Hay

diferencias tanto en los valores medios, como en el coeficiente de aumento anual según la raza y el lugar de residencia (102-104).

El CAVI se relaciona con la edad (103) y con los diferentes FRCV (105). Los sujetos con hipertensión tienen valores de CAVI más altos que los controles sanos. Lo mismo ocurre cuando se asocian más de un FRCV en la misma persona (104, 106). El consumo de tabaco aumenta el CAVI, tanto de forma aguda (aumenta tras fumar un cigarrillo) como de forma crónica, está relacionado con el número de cigarrillos día y mejora si se abandona el hábito total o parcialmente (107-109). Sin embargo, su relación con la dislipemia y las diferentes fracciones de los lípidos no están tan claras. Así, *Dobsat y col.* (110) encontraron que los sujetos con dislipemia presentan valores más altos que los controles sanos. *Want y col.* (111) encontraron correlación negativa entre el CAVI y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y positiva con el colesterol total, los triglicéridos y el lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que *Homma y col.* (112) encontraron correlación negativa con colesterol LDL en una muestra de 1.878 sujetos realizada en un examen de salud. No obstante, en un estudio transversal retrospectivo, que incluyó más de 23.000 sujetos, el CAVI ajustado fue menor en normolipidémicos que en sujetos dislipidémicos (113). Además, el CAVI disminuye con el control de la diabetes mellitus, de la hipertensión y con el abandono del tabaco. Sin embargo, tanto el efecto como la relación de los principales FRCV en el CAVI se han estudiado principalmente en población de los países orientales (100, 101, 114). Por otra parte, y al contrario de lo que cabía esperar, el CAVI muestra asociación negativa con el índice de masa corporal (IMC) y con la circunferencia de la cintura. Estos resultados se han publicado en diferentes estudios. El estudio con mayor número de sujetos que ha analizado esta asociación ha sido el realizado en 23.257 japoneses sanos (12.729 hombres y 10.528 mujeres, con edades de 47.1 ± 12.5 años, IMC 22.9 ± 3.4 kg / m²). Este estudio incluyó a sujetos que, al igual que los de este trabajo, no tenían

antecedentes de enfermedades cardiovasculares, y además también excluyó a los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y aquellos que estaban en tratamiento con hipotensores. Después de ajustar por posibles factores de confusión, el CAVI se correlacionó negativamente con el IMC, sugiriendo que la acumulación sistémica de tejido adiposo per se puede conducir a una disminución lineal de la rigidez arterial medida con el CAVI (115). Los resultados fueron similares a los encontrados en un estudio longitudinal, que incluyó 8.004 sujetos de población general (116), y a los resultados del estudio *REGICOR*, realizado en 2.613 participantes, en este estudio el CAVI mostró asociación positiva con la hipertensión arterial y con la hipercolesterolemia y negativa con los valores de IMC (26).

Por otra parte, son varios los estudios que han analizado la asociación del CAVI con los componentes del síndrome metabólico. Entre ellos tenemos, el estudio *Advanced Approach to Arterial Stiffness study* ó estudio triple A, estudio prospectivo, multicéntrico (32 centros de 18 países), que incluyó a 2.224 pacientes de ≥ 40 años de edad, con y sin enfermedad cardiovascular prevalente, 1.664 con síndrome metabólico y 560 sin síndrome metabólico. En este estudio encontraron asociación positiva con los componentes de glucemia y presión arterial y negativa con la circunferencia de la cintura, pero no se encontró con el HDL colesterol y los triglicéridos (117). El estudio *Improving intermediate risk management* analizó 2.351 sujetos de 35-74 años (promedio, $61,4 \pm 7,7$ años), con RCV intermedio, 61,7% hombres. La presión arterial, glucemia y HDL mostraron asociación positiva y la circunferencia de la cintura negativa con el CAVI, sin encontrar asociación con los triglicéridos (118). De igual forma, el CAVI presenta una buena correlación con el RCV estimado con la ecuación de *Framingham* (119, 120).

En resumen, existen numerosos estudios tanto en población general sana, como con FRCV que han mostrado una asociación negativa del CAVI con el IMC o con la

circunferencia de la cintura y positiva con la presión arterial y con la glucemia. Sin embargo, la asociación con los componentes lipídicos no está tan clara.

Varios estudios han evaluado el efecto de los antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes en la reducción del CAVI, encontrando que los antihipertensivos que más disminuyen el CAVI son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de la renina angiotensina II, seguidos de los calcioantagonistas y con menor efecto o nulo de los diuréticos tipo hidroclorotiacida (121-128). Hay estudios realizados con pitavastatina y con ezetimiba en sujetos diabéticos e hiperlipémicos que han demostrado un efecto beneficioso sobre el CAVI, pero realizados en pocos sujetos (129, 130). Por último, en lo que respecta a los fármacos hipoglucemiantes, el descenso del CAVI con la pioglitazona es mayor que con la glimepirida y con la glibenclamida (131, 132).

2.5.1. Morbimortalidad cardiovascular

El CAVI se ha asociado con aterosclerosis en arterias coronarias y en carótidas (133-135). Su valor aumenta a medida que avanza la arteriosclerosis en las arterias coronarias, arterias carotídeas, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular (136, 137). Se encuentra elevado desde los estadios iniciales de la arteriosclerosis (100, 101, 114), y se asocia con la severidad de la arteriosclerosis de arterias coronarias (137-140). Así, el $CAVI \geq 9$ predice eventos futuros igual que un *score* de calcio en arterias coronarias ≥ 100 en sujetos diabéticos sin eventos coronarios previos (141). Estos resultados sugieren que el CAVI puede ser una herramienta útil, no solo para evaluar la carga de placas en la arteria coronaria de los sujetos con enfermedad coronaria conocida, sino también para evaluar su pronóstico y el riesgo de aterosclerosis coronaria subclínica en sujetos asintomáticos (101,114,142). El CAVI es mayor en los sujetos que presentan

enfermedades cerebrovasculares isquémicas (143, 144) y se asocia con el infarto cerebral silente (145). Los sujetos con insuficiencia renal tienen valores de CAVI más elevados (146).

Cada vez existen más evidencias que indican aumento de la morbilidad cardiovascular con el incremento del CAVI, con el inconveniente de que están limitadas a población oriental. Estas evidencias se recogen en un metaanálisis reciente que sugiere una asociación modesta entre el CAVI y el riesgo de enfermedad cardiovascular incidente, y destaca la necesidad de estudios que evalúen el CAVI como predictor de enfermedad cardiovascular en la población general y en los países no asiáticos (147). La tabla 4 recoge los principales estudios que han analizado la asociación del CAVI con la aparición de eventos cardiovasculares, mortales o no. No obstante, los estudios realizados tienen varias limitaciones: la mayoría de los estudios fueron pequeños, existiendo solo dos estudios que incluyeron a más de 1.000 participantes, y además, todos investigaron a participantes con perfiles de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, como son, sujetos con hipertensión arterial, con diabetes mellitus tipo 2, con enfermedad renal o con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

2.5.2. Valores de referencia

Durante los últimos años varios trabajos han reportado valores de referencia o valores medios del CAVI, tanto en población oriental como en población de raza blanca.

El primer estudio publicado recogió los valores de 32.627 sujetos japoneses de 20 a 74 años de edad, 16.661 hombres y 15.966 mujeres, excluyendo personas con historia de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal. Los valores podemos observarlos en la figura 7 (155).

Tabla 4. Estudios sobre las asociaciones independientes entre CAVI y las variables de resultado

Referencia	N ^a de eventos	Referencia	RR (95% IC) para ECV
<i>Chung y col. (148)</i>	98 (24 muertes, 52 EC, 34 ACV)	CAVI < 9	CAVI ≥ 9: RR 1.23 (1.07, 1.42) RRa 1.18 (1.00, 1.38)
<i>Kato y col. (149)</i>	39 (25 muertes, 15 eventos no mortales)	1 ^o tercil (CAVI < 8.3)	RR 2 ^o tercil 0.61 (0.19, 1.96) RR 3 ^o tercil 1.34 (0.45, 4.02)
<i>Kato y col. (150)</i>	32 (22 muertes, 37 eventos no mortales)	1 ^o tercil (CAVI < 8.0)	Mortalidad por ECV RR 2 ^o tercil 0.98 (0.28, 3.37) RR 3 ^o tercil 2.59 (0.91, 7.34) RRa 2 ^o tercil 0.69 (0.28, 1.70) RRa 3 ^o tercil 1.51 (0.47, 4.85) Eventos por ECV RR 2 ^o tercil 1.01 (0.40, 2.54) RR 3 ^o tercil 2.02 (0.90, 4.54) RRa 2 ^o tercil 0.91 (0.34, 2.44) RRa 3 ^o tercil 1.50 (0.59, 3.84)
<i>Kusunose y col. (151)</i>	35 eventos	CAVI por DE	RR 1.12 (0.77, 1.63)
<i>Laucevicius y col. (152)</i>	93 (55 EC, 38 ACV)	CAVI por DE	RR 1.26 (1.03, 1.55) RRa 1.12 (0.9, 1.4)
<i>Otsuka (153)</i>	28 CVD (23 EC, 5 ACV)	Normal CAVI	RR 3.3 (1.47, 8.59) RRa 1.8 (1.18, 2.74)
Satoh-Asahara y col. (154)	15 CHD, 7 stroke, and 6 arteriosclerosis obliterans	Por aumento CAVI	ER 1.70 (1.32, 2.20) RRa 1.49 (1.04, 2.13)
<i>Sato y col. (154)</i>	90 (61 EC, 29 ECV)	Por aumento CAVI	RRa 1.126 (1.006, 1.259)

Abreviaturas: ACV: evento cerebrovascular. EC: Evento coronario. ECV: evento cardiovascular. CAVI: cardio-ankle vascular index. RR: riesgo relativo. RRa: riesgo relativo ajustado.

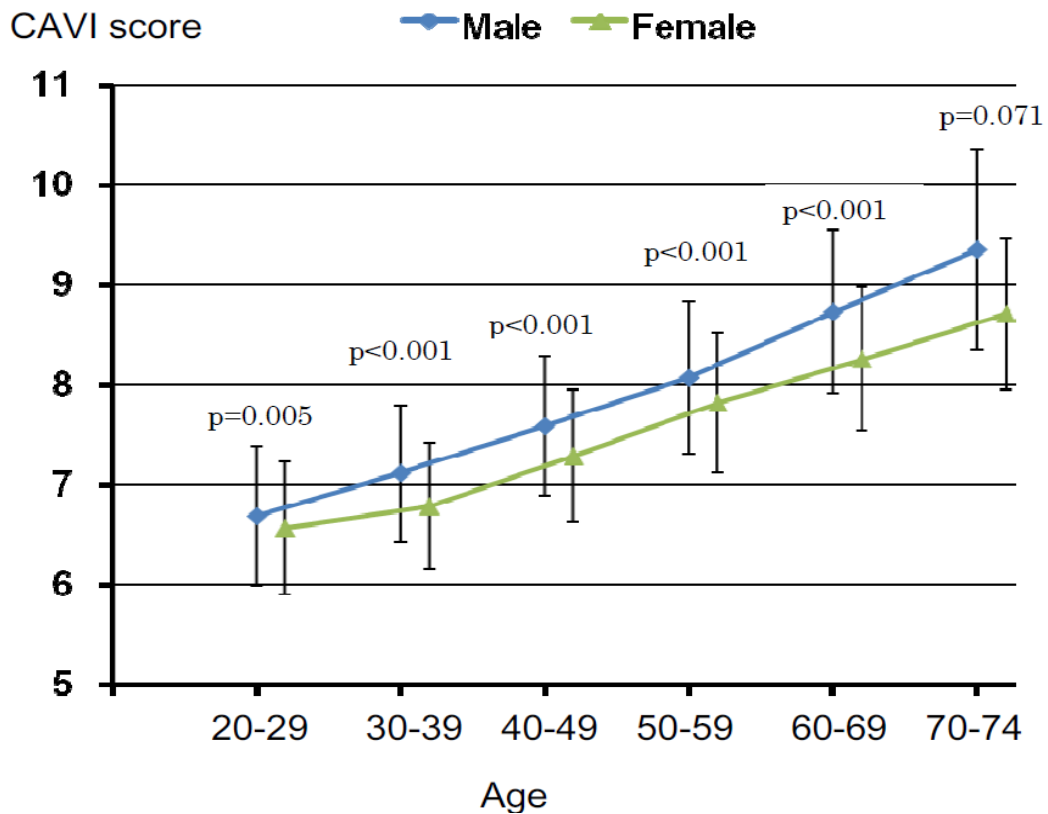


Figura 7. Valores medios de CAVI por edad y sexo en población japonesa, adaptada de Namaketa y col. (155).

En el año 2018 Wohlfahrt y col. (156) han publicado valores de referencia del CAVI en una muestra poblacional de raza blanca, recogiendo los datos de 1.337 sujetos, con edades comprendidas entre 25-65 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, ni de diabetes mellitus y sin tratamiento farmacológico con hipotensores ni hipolipemiantes. Los valores medios fueron más bajos que los publicados en población japonesa con una diferencia entre 0,29 y 0,21 para los hombres y de 0,38 a 0,03 para las mujeres (Figura 8).

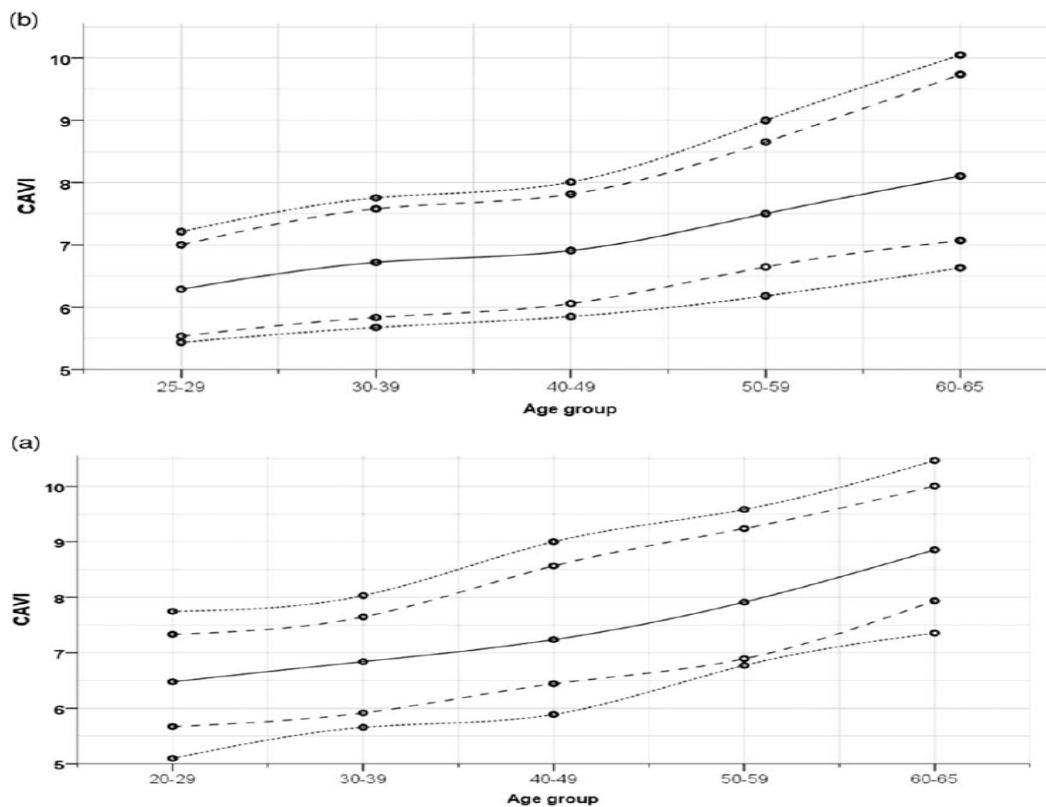


Figura 8. Valores medios de CAVI por edad y género. a) hombres y b) mujeres, línea continua. Las líneas discontinuas reflejan los percentiles 5, 10, 90 y 95. Fuente: *Wohlfahrt y col. (156)*

En población española, *Elosua y col. (26)*, publicaron en 2018 en una submuestra de 2.613 de los participantes, incluidos en el estudio *REGICOR*, que acudieron a la visita de seguimiento, valores del CAVI. Los participantes tenían edades entre 40 y 90 años. Los valores medios por grupos de edad y por sexo pueden observarse en la figura 9.

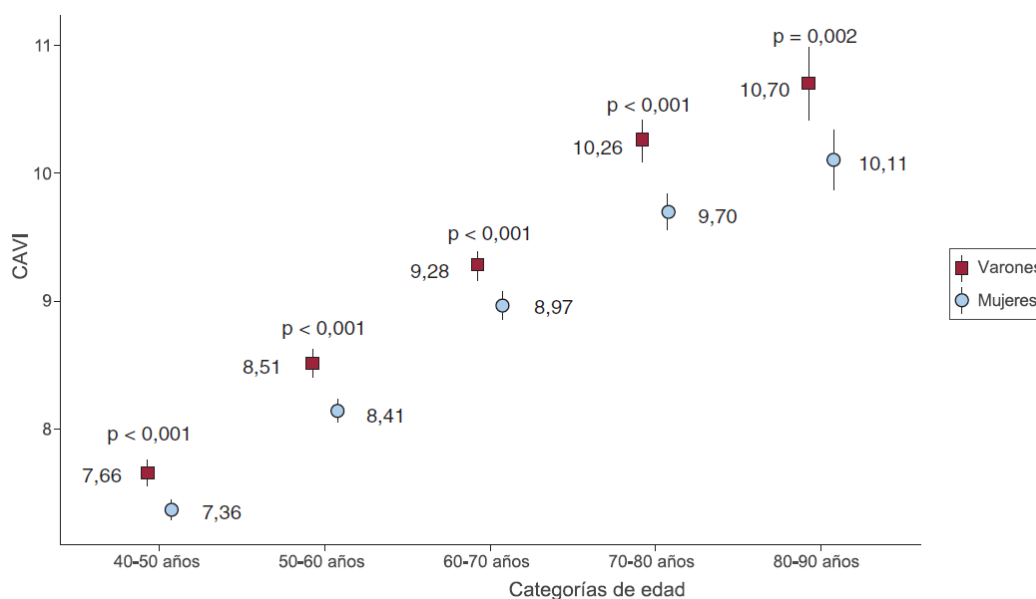


Figura 9. Valores medios de CAVI por edad y sexo. Fuente *Elosua y col.* (25)

2.6. Índice de aumento central

La onda de presión arterial central se compone de una onda generada por la eyección ventricular izquierda, seguida de una onda refleja originada desde la periferia. Cuando la rigidez en las arterias centrales y periféricas aumentan, la velocidad de transmisión de las ondas directa y refleja también lo hacen (157). Las reflexiones de la onda arterial son determinantes importantes de la presión central y de la poscarga del ventrículo izquierdo, como puede observarse en la figura 10 (158). El IAC es una medida de la reflexión de onda de pulso, y actualmente es el sustituto más utilizado para analizar la reflexión de la onda de pulso arterial, considerándose una medida de la rigidez arterial sistémica, asociándose con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (159).

El IAC se describe como un aumento en la PAS central como consecuencia de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos (60).

Los principales determinantes del IAC son la edad, el sexo, la frecuencia cardíaca, la altura y la PAS. No obstante, las asociaciones entre IAC y los FRCV difieren con la edad. En jóvenes el IAC se asocia con colesterol total, tabaquismo actual, bajo

peso, educación deficiente e inactividad física, mientras que en sujetos mayores de 60 años se asoció con el peso y tabaquismo actual en hombres y la PAS en ambos grupos de edad (160). De igual forma, es diferente según sea el sexo, las mujeres tienen un IAC más alto que los hombres, en los hombres el IAC se asocia positivamente con la edad y la PAS, y negativamente con el IMC, mientras que en las mujeres el IAC se relacionó positivamente con la edad, la PAD y las cifras de colesterol total (31).

Por otra parte, los cambios del IAC se correlacionan con cambios de la rigidez arterial inducida por el envejecimiento, la aterosclerosis o la hipertensión arterial y tiene un valor pronóstico para eventos cardiovasculares (161).

Por último, según algunos autores el IAC no se considera un marcador preciso de rigidez arterial porque está fuertemente influenciado por la frecuencia cardíaca y la altura del sujeto, y disminuye en la edad avanzada (19).

2.6.1 Morbimortalidad cardiovascular

Los valores del IAC tienen un valor pronóstico para la morbimortalidad cardiovascular (27). Así, el IAC se ha asociado a un aumento en la incidencia de

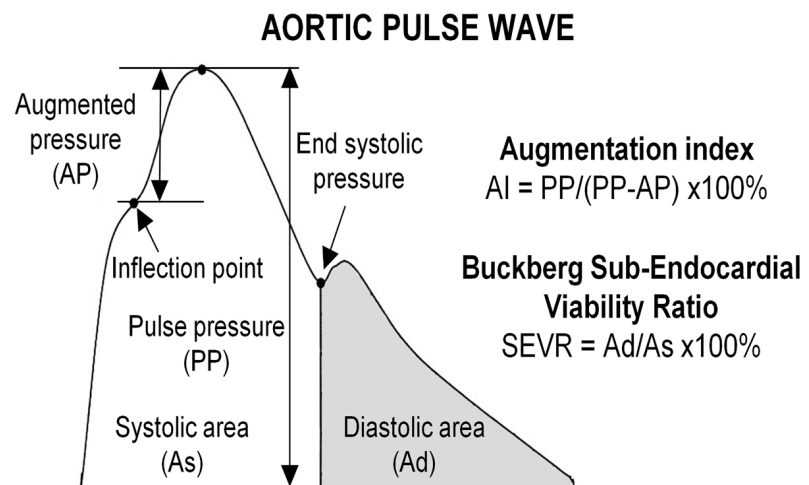


Figura 10. Representación de las diferentes medidas en el estudio de la onda de pulso. Adaptada de *Poleszczuk y col.* (158)

enfermedades cardiovasculares en sujetos con antecedentes y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares previas (3, 157, 162). También, ha demostrado capacidad para predecir eventos en sujetos con enfermedad renal terminal y en hipertensos (45). Sin embargo, esta capacidad de predicción puede ser diferente según sea el sexo. Así, un estudio realizado en población general danesa encontró que el IAC se relacionó con las enfermedades cardiovasculares solo en los hombres, cuestionando la capacidad para predecir eventos en las mujeres (163).

2.6.2. Valores de referencia

Existen dos trabajos que han publicado valores de IAC en población general. El primero reclutó a 4.561 sujetos de la ciudad de Copenhague, y analizó la onda de pulso con el dispositivo *SphygmoCor*[®], incluyendo sujetos sin enfermedad cardiovascular previa ni diabetes mellitus tipo 2 y con bajo RCV estimado. En este estudio el IAC fue mayor en mujeres que en hombres, 30% vs. 22% (164). El segundo incluyó 522 sujetos, siendo el IAC mayor en las mujeres que en los hombres y aumentando con la edad (165).

2.7. Relación entre las diferentes medidas

La VOPbt presenta buena correlación con el CAVI (166). Sin embargo, la correlación de parámetros que indican arterioesclerosis como el GIM y parámetros lipídicos o rigidez arterial como la edad es superior con el CAVI que con la VOPbt (167). *Horinaka y col.* (168) encontraron que el CAVI se correlacionó de forma independiente con el parámetro β de rigidez, pero no con la VOPcf. En este estudio se examinó la utilidad diagnóstica de la VOPbt y del CAVI en la predicción de enfermedad de las arterias coronarias en 696 sujetos que consultaban por dolor precordial, encontrando que la VOPbt se correlacionó con la edad, la PAS y la PAD,

mientras que el CAVI se correlacionó solo con la edad. El área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) mostró que la precisión diagnóstica de la enfermedad arterial coronaria fue significativamente mayor con el CAVI que en la VOPbt (168). Además, el área bajo las curvas ROC de la velocidad de la onda pulso para predecir la presencia de accidente cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias son comparables entre la VOPcf y la VOPbt (169). Sin embargo, *Lu y col.* (170), en un estudio reciente, realizado en población china mayor de 65 años, encontraron que la VOPcf mostraba una relación mayor con la lesión de órgano diana vascular y renal que la VOPbt.

La relación del CAVI con el IAC ha sido poco estudiada. *Gómez y col.* (171) encontraron que el CAVI se asocia con el IAC ($\beta = 3,42$), independiente del RCV y del tratamiento farmacológico en sujetos caucásicos con aumento de la resistencia a la insulina (sujetos con diabetes mellitus tipo 2 o con síndrome metabólico).

Por último, *Lim y col.* (172) evaluaron las interrelaciones entre diferentes medidas de rigidez arterial en sujetos aparentemente sanos, encontrando que el CAVI se asoció con la VOPcf y con la VOPbt. Las medidas de rigidez arterial, estimadas mediante ecografía, se relacionaron débilmente sin alcanzar la significación estadística con las medidas de velocidad de la onda del pulso. Los límites de acuerdo entre cada una de las medidas de rigidez arterial, basadas en los análisis de *Bland-Altman*, indicaron que hubo acuerdos cercanos (IC = 1,12-1,52) entre CAVI, VOPcf y VOPbt. Sin embargo, los acuerdos entre las medidas velocidad de onda de pulso y las medidas derivadas de la ecografía fueron de leves a moderados. Cuando se evaluaron las asociaciones entre los cambios relativos en diversas medidas de rigidez arterial en respuesta al ejercicio físico, la tendencia general de las asociaciones fue similar a las relaciones observadas en reposo. El índice de rigidez β no se relacionó con la mayoría de las medidas de rigidez arterial.

Estos resultados, sugieren que las técnicas utilizadas para evaluar la rigidez arterial pueden no ser intercambiables en entornos clínicos y de investigación, y que las comparaciones de los resultados obtenidos con diferentes medidas de rigidez arterial deben realizarse con precaución.

En el mismo sentido en el estudio de *St. Petersburg* (173), encontraron que el coeficiente de correlación y el coeficiente "*Kappa*" para VOPcf y para el CAVI fueron 0,74 y 0,04, para VOPcf y VOPbt fueron de -0,10 y 0,06 y para CAVI y VOPbt de 0,28 y 0,03 respectivamente, estos autores concluyeron que los diferentes métodos de evaluación de la rigidez arterial mostraron una débil correlación entre sí.

3. Envejecimiento vascular

El envejecimiento vascular es un proceso gradual que implica fenómenos bioquímicos, enzimáticos y celulares en la pared vascular, que combinados con alteraciones epigenéticas y moleculares, reflejan el envejecimiento biológico (18, 21, 174). En la pared arterial, el envejecimiento vascular se caracteriza por una disminución del contenido de elastina, así como un incremento en la producción y acumulación de colágeno, lo que conlleva a un aumento de la rigidez arterial, de la presión arterial central y de la presión arterial periférica, acompañado de una mayor variabilidad en la PAS y disminución de la distensibilidad arterial (175). El envejecimiento vascular refleja la disociación entre la edad cronológica y la biológica de las grandes arterias, precediendo su alteración a la aparición de eventos cardiovasculares (18, 19, 176). Aunque, podemos establecer una aproximación de la edad vascular de un individuo, teniendo en cuenta la PAS y la presión del pulso, también se pueden utilizar parámetros que reflejan la estructura o la función vascular para obtener información adicional complementaria (30). Por ejemplo, la VOPcf es un marcador, sustituto de la rigidez arterial, comúnmente utilizado, que

está fuertemente relacionado con la morbilidad por enfermedades cardiovasculares y puede considerarse un método fisiológico para cuantificar el envejecimiento vascular (177). Mantener un proceso normal de envejecimiento vascular es esencial para preservar la salud vascular y retrasar la aparición de enfermedades cardiovasculares (23). Por ello, identificar los sujetos con mayores posibilidades de presentar enfermedades cardiovasculares es una estrategia fundamental en la prevención de las mismas (18). Durante las últimas décadas se han realizado numerosos estudios epidemiológicos, para establecer qué FRCV son los causantes del incremento de la rigidez arterial y como consecuencia de las enfermedades cardiovasculares (178). Así, la estimación del envejecimiento vascular es una herramienta para la identificación temprana de sujetos que podrían beneficiarse de la utilización de medidas de prevención primaria (18, 21). El estudio del envejecimiento vascular ha suscitado gran interés durante las últimas décadas, debido a que muestra una mejor relación con la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares que el envejecimiento biológico (175).

En las sociedades industrializadas se asume que, la rigidez arterial o la presión arterial elevada son aspectos inevitables del proceso general de envejecimiento vascular (177). Sin embargo, en las civilizaciones primitivas no se ha demostrado que el aumento de la edad se asocie con un aumento de presión arterial ni de la rigidez arterial (179). Estos hallazgos sugieren que el aumento de la presión arterial y la rigidez arterial no son consecuencia directa e inevitable del envejecimiento, sino más bien del resultado de la interacción entre los estilos de vida y el proceso biológico del envejecimiento (19, 177). En este sentido, el envejecimiento vascular es un concepto en evolución que ha ido creciendo en torno a la evidencia acumulada (21). Así, se sabe que el envejecimiento vascular acelerado (EVA), el envejecimiento vascular normal (EVN) o un envejecimiento vascular saludable (EVS) están relacionados con la progresión de las características deletéreas de la estructura y de

la función arterial, condicionada por los antecedentes genéticos, la prevalencia de los FRCV clásicos, los estilos de vida y los factores inflamatorios, entre otros (23, 29, 180-184).

Recientemente, se ha establecido un nuevo fenotipo de envejecimiento vascular, denominado envejecimiento vascular supernormal (SUPERNOVA), que estaría integrado por aquellos sujetos que presentan una rigidez arterial excepcionalmente baja para su edad y sexo y que no presentan otros FRCV. Las diferencias, de como aparecen las complicaciones cardiovasculares según el fenotipo de envejecimiento vascular, queda reflejado en la figura 11. Las alteraciones en la pared arterial, o sea, la progresión de la rigidez arterial, ira originando progresivamente incremento de

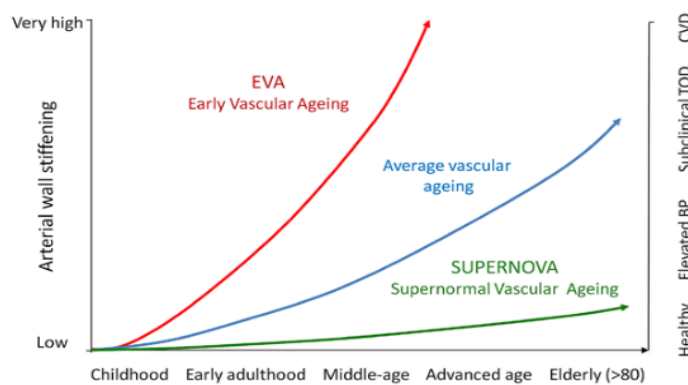


Figura 11. Evolución de envejecimiento vascular adaptada de *Laurent y col.* (18).

la presión arterial, aparición de lesiones de órgano diana y por último complicaciones y eventos cardiovasculares. Es decir, los sujetos con EVA presentarán eventos cardiovasculares antes, mientras que los sujetos con

SUPERNOVA permanecen protegidos por un período de tiempo más largo. El establecimiento de un fenotipo vascular (EVA o SUPERNOVA) es debido: al producto de la interacción entre los cambios estructurales en la pared arterial asociados a la edad y los mecanismos que intervienen para acelerar o desacelerar este proceso (18).

Así, actualmente se considera que la evaluación del estado del envejecimiento vascular se debería realizar en sujetos hipertensos, en aquellos que presenten FRCV o enfermedades inflamatorias crónicas y en aquellos que presenten un RCV moderado para el desarrollo de eventos cardiovasculares (18, 21).

3.1. Formas de medida del envejecimiento vascular

3.1.1. Estimado con medidas de rigidez arterial

El aumento de la rigidez de las arterias centrales es el elemento esencial del envejecimiento arterial (18, 28). Por otra parte, según el consenso de expertos publicado en 2012 (45), la medición de la VOPcf es aceptada como el método más simple, no invasivo, robusto y reproducible para determinar la rigidez arterial y en consecuencia el envejecimiento vascular. De esta forma se recoge, en las directrices para el tratamiento y seguimiento de la presión arterial publicadas por las Sociedades Europeas de hipertensión y de cardiología en el año 2.018 (176) y en 2.013 (33), calificando esta recomendación como “IIa” con un nivel de evidencia “B”.

Teniendo en cuenta estas premisas, varios autores, partiendo de variables que evalúan la estructura o lo función vascular, han definido diferentes categorías de envejecimiento:

EVS, en este grupo estarían los sujetos con percentiles de la VOPcf menores de 10 ó de 25 de los valores de una población de referencia (46), o de su propia población, estratificados por grupos de edad y algunos también tienen en cuenta las cifras de la presión arterial, excepto los sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial o de diabetes mellitus tipo 2 que cumplieran este criterio, que pasarían a la categoría siguiente (29, 177, 183). Como EVA se clasificarían los sujetos con percentiles de la VOPcf mayores de 90 ó de 75 (21, 30, 180, 185). El resto de sujetos estarían englobados en el grupo de sujetos con EVN. No obstante, durante los últimos años, se han publicado varios trabajos utilizando distintos criterios y se han utilizado diferentes definiciones de EVS y EVA (18, 19). Así, el estudio *Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium (MARE)* (29) definió EVS como aquellos participantes con VOPcf estandarizado por intervalos de edad por debajo del percentil 10, y EVA como aquellos por encima del percentil 90 [9]. El estudio de

Shanghai (183) utilizó los percentiles de VOPcf de personas sin hipertensión como criterio para definir el EVS. En el estudio de *Framingham* (177), los participantes se definieron como EVS si carecían de hipertensión y tenían valores de VOPcf < 7,6 m/seg, basados en una muestra de sujetos sanos menores de 30 años. En un estudio realizado en la población general del norte de Portugal (185), el EVA se definió como un valor de VOPcf de al menos el percentil 97,5 de la puntuación Z para los valores medios de VOPcf ajustados por edad, utilizando como valores de referencia los publicados para la población europea (46). Finalmente, *Laurent*. (30) considera que el uso de los percentiles 10 y 90 ó 25 y 75 de VOPcf por grupo de edad para definir un valor umbral, es más apropiado que establecer un punto de corte fijo (VOPcf > 10 m/seg) dado que los valores de referencia basados en percentiles son más precisos para identificar un aumento en el RCV, ya que, la VOPcf está influenciado por la edad y el sexo. Sin embargo, todavía no hay consenso sobre una definición de EVS y EVA, y la comprensión del envejecimiento vascular está lejos de ser suficiente (23, 183). Aunque el envejecimiento vascular saludable es alcanzable en personas que siguen un estilo de vida occidental, los resultados demuestran que mantener la función vascular normal más allá de los 70 años es muy difícil (29, 177, 183, 185).

Así, la prevalencia de EVA o de EVS es diferente de unos estudios a otros. En el estudio *OPTIMO* (180), la prevalencia de EVA fue del 5,7% y su frecuencia fue mayor en sujetos menores de 30 años (18,7% frente a 4,5%) que en sujetos mayores de 60 años. En la misma línea, en un estudio realizado en Portugal (185) la prevalencia de EVA fue del 12,5%, siendo mayor en los menores de 30 años (26,1% frente 6,0%). Estos dos estudios encontraron una alta frecuencia de EVA en adultos jóvenes, destacando así la importancia de diagnosticar EVA en jóvenes y apoyando los resultados publicados en un metanálisis (76) que concluyó que el poder de VOPcf para predecir eventos de mortalidad y enfermedad cardiovascular fue más fuerte en jóvenes que en los mayores.

Esto podría explicarse por los cambios en los hábitos alimenticios y el comportamiento social que han originado un aumento de la obesidad infantil, así como por una disminución en la actividad física en los países occidentales (185). Entre los estudios que han analizado la prevalencia de EVS tenemos: el estudio *MARE* (29), en él la prevalencia de EVS fue del 10%, el estudio de *Shanghai* (183) con una prevalencia de EVS del 30,6%, y el estudio *Framingham* (177) con una prevalencia de EVS del 17,7%. En él, las personas con EVS tenían un riesgo de sufrir un evento cardiovascular, después de ajustarlo por edad, sexo y otros factores de confusión, considerablemente menor que los individuos sin EVS. Los factores que se asociaron con EVS fueron, la edad, el sexo femenino, el IMC bajo, la ausencia de diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y la terapia con hipolipemiantes (177).

No obstante, los métodos basados solo en la rigidez arterial para evaluar el envejecimiento vascular probablemente son incompletos. Por ello, muchos estudios han utilizado también parámetros que analizan la estructura de la pared arterial, como el GIM, para definir el envejecimiento vascular (21). Partiendo de esta premisa, *Nilsson y col.* (186) han publicado el índice de envejecimiento vascular que integra el GIM de la arteria carótida y la VOPcf, dos de las medidas, que reflejan la rigidez arterial y la arterioesclerosis subclínica. Este parámetro demostró buena capacidad para predecir eventos cardiovasculares, proporcionando información complementaria para predecir enfermedades cardiovasculares.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, nosotros pensamos que la mejor definición de envejecimiento vascular debe ser aquella que tenga en cuenta: la edad, la presión arterial y el sexo (variables que tienen mayor influencia sobre la rigidez arterial), así como los percentiles de VOPcf de la población estudiada (ya que es diferente de unas poblaciones a otras).

El uso de una definición de EVS y EVA que tenga en cuenta las variables mencionadas anteriormente permitirá una mejor identificación de los sujetos con EVS, EVN y EVA. Dado que hasta este momento la prevalencia de EVS y de EVA en una muestra de población española no ha sido estudiada, creemos que es importante analizarla y valorar los factores determinantes del envejecimiento vascular en la población española sin enfermedad cardiovascular.

3.1.2. Estimado con edad coronaria y edad vascular

La estimación del RCV, para seleccionar los sujetos con más posibilidades de presentar enfermedades cardiovasculares, ha sido una prioridad de los profesionales sanitarios. Sin embargo, la estimación del RCV absoluto tienen algunas limitaciones (187). Para intentar paliarlas han surgido diferentes alternativas como son estimar el riesgo relativo, estimar la edad del corazón o la edad vascular (187). Así, varios estudios recogidos en un metaanálisis (17), sugieren que la utilización de la edad del corazón o de la edad vascular estimada reflejan mejor la morbilidad cardiovascular que la edad cronológica. Por otra parte, la comunicación a nivel individual del RCV, en forma de edad del corazón o de edad vascular en vez de riesgo absoluto a 10 años, mejora su comprensión e incrementa la promoción de estilos de vida más saludables, sobre todo, en adultos jóvenes (8, 17, 188). Así, lo demuestran los resultados de un ensayo clínico realizado en España (189). Por último estas formas de expresar la edad reflejan con mayor precisión que la edad cronológica, los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar en el árbol arterial a medida que éste envejece, y además, predicen mejor los resultados de salud (190).

El exceso de edad del corazón o de edad vascular se calcula como la diferencia entre la edad del corazón o la edad vascular estimada con la edad cronológica. Un

valor positivo significa que la edad del corazón o la edad vascular excede a la edad biológica e indica un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Por ello, desde que surgió el concepto de edad del corazón y de edad vascular, derivados originalmente del *Framingham Heart Study* (191), numerosos trabajos han propuesto distintas formas de definir y medir la edad del corazón o la edad vascular, como herramientas para mejorar la predicción del RCV o la comunicación del mismo a las personas, sin que haya evidencias ni consenso sobre cuál es el método más adecuado (17, 28, 178, 192, 193). La estimación de la edad del corazón realizada por *D'Agostino y col.* (191), ha sido la más utilizada, seguida del *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)* (194). El *Framingham Heart Study* define la edad del corazón de un paciente con FRCV, como la edad que tendría un sujeto del mismo sexo que el paciente que tuviera el mismo riesgo absoluto pero con los FRCV controlados, o lo que es lo mismo, la edad del corazón es el riesgo que tiene una persona de sufrir un evento cardiovascular transformado en unidades de edad en vez de porcentaje de riesgo. La mayoría de los estudios realizados han encontrado que la diferencia entre la edad del corazón o la edad vascular con la edad cronológica estaba aumentada entre 2 y 26 años (17). Un estudio de evaluación de la salud basado en la web que utiliza la edad del corazón para comunicar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluyó 2,7 millones de usuarios de 21 a 80 años de edad sin enfermedad coronaria previa, realizado en 12 países de Europa y de Australia, encontró un aumento de edad del corazón de 4,9 años para hombres y 3,3 años para mujeres (195). *Yang y col.* (196) con los datos de 2.011 y 2.013 del sistema de vigilancia de los FRCV en EE.UU, encontraron un aumento de edad vascular de 7,8 años en hombres y 5,4 años en mujeres de 30 a 74 años de edad y *Tabaei y col.* (197) con los datos de 2.013-2.015 encontraron que el aumento de la edad del corazón fue 5,7 años mayor que la edad cronológica, y que el 43% tenían una edad cardíaca predicha ≥ 5 años que su edad cronológica. De igual forma, los resultados

reportados por *Appiah D y col.* (188), con datos procedentes de adultos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular del Estudio de la Organización Mundial de la Salud sobre el Envejecimiento Global y la Salud de los Adultos (n = 29.094) y la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional de los Estados Unidos (n = 6.726), encontraron un exceso de edad del corazón de 3,6, 4,2, 7,6, 8,1, 9,5, 10,5 y 6,2 años para India, Ghana, Rusia, China, México, Sudáfrica y EEUU, respectivamente.

Por otra parte, varios trabajos han utilizado la edad vascular estimada midiendo parámetros de estructura de la pared arterial, como el GIM de la arteria carótida (198) o el calcio en arterias coronarias (199), o de rigidez arterial, estimados con la VOPcf, VOPbt o CAVI (187). El dispositivo *VaSera VS-1500®*, estima la rigidez arterial central y periférica y la edad vascular (47). Dentro de estos trabajos tenemos: el estudio *Framingham Heart Study* (198) demostró que entre el 30% y el 40% de los sujetos tenía FRCV más bajos, y del 10% al 15% mostraron más FRCV cuando se utilizó la edad vascular determinada con el GIM de la arteria carótida que cuando se utilizó la edad cronológica. En el estudio *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)* (199), se estimó la edad del corazón a partir del calcio de las arterias coronarias en 6.814 participantes. Demostrando que la edad cronológica u observada no proporciona ninguna información adicional a la edad vascular estimada, y que el riesgo de *Framingham* calculado utilizando la edad vascular tiene un valor predictivo mayor de nuevos eventos que el riesgo de *Framingham* basado en la edad observada. En esta línea, otro estudio que investiga el papel potencial de la edad vascular, evaluando la predicción de la isquemia miocárdica inducida por el estrés en 717 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria, demostró que la edad del corazón fue más alta que la edad cronológica y tenía mayor valor predictivo para la presencia de isquemia miocárdica que la edad cronológica (200). Por otra parte, un estudio observacional de cohorte demostró por primera vez que una mayor diferencia entre la edad vascular y la edad cronológica

puede predecir el riesgo de progresión hacia diálisis o muerte, independientemente de otras covariables, en pacientes con enfermedad renal crónica y puede proporcionar un método alternativo para identificar a los pacientes con enfermedad renal crónica que presentan alto riesgo de progresión a diálisis o muerte (201).

Apoyándonos en estos resultados, podemos intuir que la utilización de estas medidas puede obtener mayor mejoría en términos de morbilidad en el futuro. No obstante, se necesitarán más estudios prospectivos para establecer el valor pronóstico de la edad vascular y de la edad del corazón (17). Por último, comentar que la mayoría de los estudios realizados para analizar la edad vascular se basan en la rigidez arterial, y que existen numerosos estudios prospectivos, realizados tanto en población general como en sujetos con FRCV asociados, que han concluido que un aumento de la rigidez arterial incrementa la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y la mortalidad total.

Hasta este momento, la diferencia de la edad del corazón estimada con la ecuación de *Framingham* (191), y de la edad vascular estimada con el dispositivo *VaSera VS-1500*[®] (1) con la edad cronológica, no se han estudiado en población española. Es por ello que creemos que es importante analizarla y valorar la relación con los componentes del síndrome metabólico en población general española sin enfermedad cardiovascular.

4. Factores que influyen en el envejecimiento vascular

4.1. Factores de riesgo cardiovascular

El endurecimiento de las arterias elásticas (es decir, aorta y arterias carótidas) se incrementa con el avance de la edad, pero este incremento es mayor a cualquier edad en los pacientes con enfermedades crónicas, incluida la insuficiencia renal

crónica, la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial (19). El envejecimiento vascular, es en la mayoría de los casos, el denominador más importante en la progresión de las enfermedades cardiovasculares y está condicionado por los FRCV. Así, los sujetos con más FRCV presentan una progresión anual más alta de la VOPcf que la población general, o sea, un aumento del número de FRCV se asocia con un deterioro acelerado de los índices específicos de envejecimiento vascular como la VOPcf. De esta manera, en hipertensos el incremento anual de la VOPcf es tres veces mayor, en hiperlipémicos 2 veces mayor y cuando se dan los dos factores juntos en un mismo sujeto el incremento de la VOPcf es 4 veces mayor (202). De igual forma, los sujetos con EVS muestran un perfil cardiovascular más favorable que los sujetos caracterizados por EVA (29, 177, 180, 183, 185).

4.1.1. Hipertensión arterial

Los incrementos de las cifras de presión arterial se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal y fibrilación auricular (203, 204). La mortalidad por enfermedad coronaria e ictus aumenta de forma progresiva y lineal a partir de cifras de PAS de 115 mmHg y PAD de 75 mmHg (205). Por otra parte, sabemos que los principales determinantes de la VOPcf son la edad y la presión arterial, y que un mayor envejecimiento vascular se asocia con mayor rigidez arterial en las arterias elásticas (21). En los países desarrollados, la hipertensión y el aumento de la rigidez vascular se consideran parte inevitable del envejecimiento (8, 18). Aunque durante mucho tiempo se consideró que la rigidez arterial era una complicación de la hipertensión, en la actualidad hay evidencias que demuestran que la rigidez arterial puede preceder al aumento de la presión arterial y que una elevación de la PAS aumenta aún más la rigidez arterial (19, 21). Así, con el envejecimiento vascular las arterias elásticas grandes se vuelven más

rígidas y la PAS aumenta, mientras que la PAD disminuye, originando según avanza la edad un aumento de la presión de pulso, incremento de la rigidez arterial, que a su vez origina disfunción endotelial asociada a la edad, con disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico y el aumento de la producción de endotelina-1 (8). Por todo ello, es difícil separar la hipertensión arterial y la rigidez arterial debido a su interacción bidireccional, y al hecho de compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, estando ambas implicadas en el envejecimiento vascular. Así, aunque la hipertensión puede promover la rigidez aórtica, la rigidez de la arteria elástica puede preceder y promover un aumento en la presión arterial (19, 21).

La interacción entre el envejecimiento vascular y la hipertensión arterial conduce a EVA y a arteriosclerosis, que es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares. La arteriosclerosis y la hipertensión son causa y efecto mutuo. Por un lado, la hipertensión causa daños a la pared arterial, lo que conduce a la arteriosclerosis. Por otro lado, la arteriosclerosis en sí misma es la principal causa para que aumente la PAS, especialmente en personas de edad avanzada (25). En la actualidad existe unanimidad, en todos los trabajos publicados de la asociación positiva entre las cifras de presión arterial y la progresión del envejecimiento vascular (18, 19, 21, 28).

4.1.2. Glucemia plasmática

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo mayor e independiente para eventos cardiovasculares (4). Los sujetos diabéticos tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y nefropatía (206). Por tanto, la relación existente entre la presencia de diabetes y enfermedades cardiovasculares 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 (207, 208). Otros, por el contrario, no han encontrado una relación de riesgo tan elevada (209-211). Dos estudios prospectivos en poblaciones con RCV muy distinto han coincidido en considerar que la diabetes mellitus tipo 2, siendo un factor de riesgo muy potente, no lo es tanto como la enfermedad cardiovascular establecida (212, 213). Así, la relación entre la mortalidad global y por enfermedad cardiovascular con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es continua y progresiva (214). En sujetos diabéticos una reducción del 1% en la HbA1c está asociada con una reducción del 14% del riesgo de infarto de miocardio en 10 años (215). De igual forma, el incremento de la rigidez arterial es un predictor independiente de la mortalidad en diabéticos (216). Durante las últimas décadas, varios trabajos han mostrado que la rigidez arterial es mayor en sujetos diabéticos que en no diabéticos (55, 217). De igual forma, un mejor control de la glucemia, junto con reducciones en la presión arterial, atenúan o previenen la progresión de la rigidez arterial en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (218). Sin embargo, la relación independiente entre la rigidez arterial y la diabetes mellitus tipo 2, no se ha mostrado de forma consistente en todos los estudios. Así, en la revisión realizada por *Cecelja y col.* (219), la diabetes mellitus tipo 2 se asoció con la VOPcf en el 52% de los estudios reportados, representando solo el 5% de la variación en la VOPcf (219).

La asociación de la glucemia o de la HbA1c o el hecho de ser diabético con el envejecimiento vascular ha sido menos estudiada. No obstante, durante los últimos años han surgido algunos estudios que analizan la influencia de la misma en el envejecimiento vascular. Entre ellos, el estudio del corazón de *Framingham* (177) reveló que la ausencia de diabetes mellitus tipo 2 se asoció con la presencia de EVS, y que los individuos con diabetes mellitus tipo 2 tenían una probabilidad 8 veces más baja que los no diabéticos de presentar EVS; en el estudio de *Shanghai* (183), la presencia de los componentes del síndrome metabólico, entre ellos el presentar

glucemia basal mayor de 100 mg/dl se asoció con EVA; en el estudio *MARE* (29), los componentes del síndrome metabólico se asociaron con HVA, aunque esta asociación varió con la edad; el estudio de cohorte *Malmö* mostró que la hiperglucemia, era predictor de presentar mayores cifras de la VOPcf, después de ajustar por factores hemodinámicos y otros factores de confusión (186). Por último, en un estudio realizado en adultos chinos, encontraron que los niveles más altos de glucosa en ayunas y HbA1c se asociaron con el EVA (220).

4.1.3. Factores lipídicos

Las concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol LDL forman parte de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular. De igual forma cifras de triglicéridos elevadas y bajas de colesterol unido HDL son factores independientes de enfermedad cardiovascular (4). Existe relación dosis dependiente, entre las cifras de colesterol LDL y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. La reducción de 1,0 mmol/l del colesterol LDL se asocia a un descenso del 20-25% en la mortalidad por enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio (221). La hipertrigliceridemia, sobre todo la moderada, es un factor independiente de RCV, aunque su relación es menos firme que la hipercolesterolemia (222). Las concentraciones bajas de colesterol HDL se asocian de forma independiente a un mayor RCV (223), por cada incremento de 1 mg/dl en el colesterol HDL se producía una reducción de RCV del 2,3% en los varones y del 3,2% en las mujeres (224). Un nuevo subanálisis del estudio *Framingham*, llevado a cabo desde 1.975 hasta 2.003, muestra una reducción del 21% en el RCV por cada 5 mg/dl de elevación del colesterol HDL (225). La combinación de concentraciones moderadamente elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol HDL es muy común en sujetos de alto riesgo con diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal, mayor resistencia a la insulina y físicamente inactivos (226).

La asociación de los diferentes componentes lipídicos con el envejecimiento vascular ha sido menos estudiada. Sin embargo, durante los últimos años han surgido algunos estudios que analizan la influencia de la misma en el envejecimiento vascular. Entre ellos tenemos, el estudio *OPTIMO* (180) encontró una asociación de EVA con dislipidemia. El estudio del corazón de *Framingham* (177) reveló que el uso de fármacos hipolipemiantes se asoció con la presencia de EVS. En el estudio de *Shanghai* (183), los componentes del síndrome metabólico, entre ellos presentar cifras de triglicéridos aumentadas o cifras de colesterol HDL bajas, se asociaron con EVA. Lo mismo ocurrió en el estudio *MARE* (29). De igual forma, los datos de la cohorte del estudio *Malmö* mostraron que la dislipidemia era un predictor de la VOPcf, después de ajustar por otros factores de confusión (186).

4.1.4. Obesidad

La obesidad es una epidemia emergente en todo el mundo, y representa una amenaza para la salud de la población. El importante aumento global de la obesidad, es uno de los retos más difíciles en salud pública que debe afrontar la sociedad actual, situación que no solo afecta a los países con rentas más altas, sino que también está en aumento en los países con rentas medias y bajas. Así, el exceso de peso es una patología prioritaria en salud pública porque dispara la mortalidad (el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida la incrementan entre un 7-20%, un 45-94% y un 176%, respectivamente) (227). Su prevalencia crece desde que hay registros: en 2.014 un 10,8% de los varones y un 14,9% de las mujeres del mundo presentaba obesidad y se espera que en 2.025 estas cifras hayan aumentado a un 18 y un 21% respectivamente (228). El exceso de peso en los adultos en España en 2.016 supuso un sobre coste directo del 2% del presupuesto sanitario. Con esta tendencia, en 2.030 se habrá incrementado un 16% el número de casos y un 58% su sobre coste sanitario directo. Las prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida en

España aumentaron, respectivamente, un 0,28%/año, un 0,50%/año y un 0,030%/año en los varones y un 0,10%/año, un 0,25%/año y un 0,042%/año en las mujeres (229).

Los dos parámetros más utilizados para evaluar la presencia de sobrepeso u obesidad en adultos son el IMC y la circunferencia de la cintura (230).

La relación entre las medidas de adiposidad y la estructura y función vascular no está clara. Así, el IMC se asoció con la rigidez arterial en población general (231, 232) y en diabéticos (233, 234). Sin embargo, otros trabajos no han encontrado esta asociación (235), o muestran asociación negativa (115, 236, 237). Por otra parte, varios estudios sugieren que las medidas de adiposidad central o visceral muestran una mayor correlación que las medidas de adiposidad general con la rigidez arterial tanto en población general (42, 232, 238, 239) como en diabéticos (234) e hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 (240). Sin embargo, el *Whitehall II Cohort Study* (241) encontró que las diferentes medidas de adiposidad eran predictores de la rigidez arterial acelerada en adultos. También se han reportado asociaciones entre la obesidad central y la obesidad periférica con el GIM (240, 242, 243).

La asociación de la obesidad con el envejecimiento vascular indica que la obesidad, sobre todo la obesidad central, se asocia con el envejecimiento vascular (18, 19, 21, 29, 228, 244). En el estudio *OPTIMO* (180), el IMC se asoció con el EVA. De igual forma, el estudio de *Framingham* (177) reveló que un IMC más bajo, se asoció con mayor prevalencia de sujetos con EVS. En el estudio de *Shanghai* (183), un mayor IMC se asoció con EVA. En el estudio *MARE* (29), los sujetos que mostraron menor circunferencia de la cintura tenían mayor probabilidad de presentar EVS. En el mismo sentido, los sujetos incluidos en la cohorte el estudio Malmö mostraron que la adiposidad abdominal tenía capacidad para predecir la VOPcf después de ajustar por otros factores de confusión (186). Por todo ello, las intervenciones de pérdida de peso basadas en la restricción calórica podrían tener un efecto constante en la reducción de VOPcf y PAS, y deberían considerarse como

una estrategia para mantener el EVS en adultos con sobrepeso y obesidad (19, 245, 246).

4.1.5. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico está formado por la confluencia de FRCV que implican aumento de la aterosclerosis. Aunque existen diferentes criterios para realizar el diagnóstico, los más utilizados son los establecidos por el *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* (247). Estos factores incluyen obesidad abdominal, presión arterial elevada, aumento de la glucosa en plasma en ayunas y dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos y descenso del colesterol HDL). La prevalencia del síndrome metabólico en población adulta en países desarrollados es del 30% (248). En España, según los resultados del estudio de *Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population* es del 31% (249). El síndrome metabólico duplica el riesgo de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y multiplica el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 1,5 (250-252), siendo mayor en hipertensos con síndrome metabólico (253, 254).

Los estudios que analizan la relación del síndrome metabólico con el envejecimiento vascular, indican que todos los componentes del síndrome metabólico se asocian con el envejecimiento vascular estimado con la edad del corazón o con la edad vascular estimada (17, 28, 29, 192). Los pacientes con síndrome metabólico tienen las arterias más rígidas y la función del endotelio vascular deteriorada, similar a lo que ocurre en sujetos que presentan EVA, lo que sugiere que el síndrome metabólico puede conducir a EVA (18, 244). Este hecho se ha constatado en diferentes estudios que muestran que la tasa de síndrome metabólico fue menor en sujetos con EVS (29). De igual forma, los elementos de síndrome metabólico que reflejan resistencia a la insulina se relacionan con el

envejecimiento vascular (19, 42). En el mismo sentido, en el estudio de Shanghai (183), el síndrome metabólico también se asoció con EVA. En el estudio *MARE* (29), los componentes del síndrome metabólico se asociaron con EVS, aunque esta asociación estaba influenciada por la edad. El estudio *Malmö* mostró que la hiperglucemia y la adiposidad fueron predictores de la VOPcf, después de ajustar por otros factores de confusión (186)

En todos estos estudios, se observó que, además de los FRCV no modificables, la obesidad, la resistencia a la insulina y la presión arterial son los principales determinantes del envejecimiento vascular, considerando que más del 80% de las personas con diabetes tipo 2 también son obesas, sugiriendo la importancia de mantener el peso corporal para prevenir el envejecimiento vascular (19, 245, 246).

4.2. Estilos de vida

4.2.1. Dieta mediterránea

Los componentes de la dieta influyen en los FRCV y en la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares (19). Se sabe que la mayor ingesta de sodio aumenta la presión arterial (32), el tipo de ácido grasos interviene en las concentraciones de lipoproteínas, la energía total consumida influye en el peso y el índice glucémico de los alimentos en la diabetes mellitus tipo 2. La enfermedad coronaria se reduce un 2-3% cuando se sustituye el 1% de la ingesta calórica de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (255). Los ácidos grasos monoinsaturados reducen la mortalidad por enfermedad coronaria y por ictus (256, 257). La reducción de la ingesta de sodio de 1 g/día reduce en 3,1 mmHg la PAS en sujetos hipertensos y en 1,6 mmHg en sujetos normotensos (258). Los resultados generales indican que un aumento del consumo total de fibra, fruta y verdura contribuyen a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (259-261).

La dieta mediterránea se caracteriza por una alta ingesta de frutas, verduras, cereales, legumbres, nueces, aceite de oliva y pescado, una baja ingesta de carnes rojas y lácteos y un consumo moderado de alcohol en forma de vino tinto. La dieta mediterránea ha demostrado ser un patrón dietético saludable, que puede reducir el riesgo relacionado con la incidencia y la prevalencia de enfermedades crónicas como de enfermedades cardiovasculares, cáncer, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas, así como, una reducción en la mortalidad general (262-265). Actualmente se considera uno de los mejores patrones dietéticos en el marco de un estilo de vida saludable, probablemente debido a la combinación de muchos elementos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (266, 267). Por lo tanto, constituyen una herramienta útil para la prevención de enfermedades cardiovasculares, convirtiéndola en uno de los patrones dietéticos analizados con mejor relación con las enfermedades cardiovasculares y con otros resultados de salud (267-269). No obstante, una revisión reciente de la *Cochrane Library* (270) mostró los beneficios que la dieta mediterránea tenía en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, disminuyendo la mortalidad por cardiopatía isquémica, mejorando el perfil lipídico, la presión arterial, la glucemia y la adiposidad, pero el nivel de evidencia fue débil-moderado y no encontraron beneficios en prevención secundaria (270).

Sin embargo, son pocos los estudios que han analizado la relación de la dieta mediterránea con el envejecimiento vascular. Por lo tanto, las evidencias disponibles avalan que los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre el envejecimiento vascular son el resultado del consumo de frutas, cereales, legumbres, verduras y de aceite de oliva como principal fuente de ácidos grasos monoinsaturados (271). Así, un estudio realizado en población española (272) encontró que cifras menores de PCR se asocian con el consumo de verduras, frutas, productos lácteos y pescado, pero no con el consumo de aceite de oliva o frutos secos, dos componentes importantes de la dieta mediterránea. Por ello, durante los

últimos años se han realizado numerosos estudios que analizan la relación y los mecanismos implicados entre los componentes de la dieta mediterránea y el envejecimiento vascular tanto en animales como en humanos (272). El estudio realizado en la cohorte de nonagenarios incluidos en el estudio *Mugello* sugirió que el consumo diario de aceite de oliva, frutas y verduras, pueden proteger contra el desarrollo de la disfunción endotelial a través del aumento de células progenitoras endoteliales y de células progenitoras circulantes (273). La revisión realizada por *Serino y col.* (271), analiza el rol que tienen los polifenoles en el envejecimiento, concluyendo que éstos pueden reducir la inflamación y aumentar la capacidad antioxidante, proporcionando protección contra la aterosclerosis y el envejecimiento vascular. Los polifenoles se encuentran en las frutas, en las verduras, en el aceite de oliva y en el vino. Sin embargo, no podemos olvidar que las frutas también son ricas en otros componentes como vitaminas y fibra, por lo que, es difícil concluir que los polifenoles sean los únicos responsables de mejorar el envejecimiento vascular, siendo plausible, en el contexto de la ingesta de fruta entera, que la fibra podría ser importante para la función adecuada de las bacterias en el intestino, metabolizando los polifenoles en principios activos. De igual forma, los polifenoles del aceite de oliva virgen extra pueden jugar un papel importante para mejorar el envejecimiento vascular.

Sin embargo, un estudio realizado en ratones concluye que el consumo de aceite de oliva puede no tener un papel protector en el envejecimiento ni en la memoria, y los efectos beneficiosos pueden estar relacionados con la mejora en el metabolismo de los lípidos (274). Otros trabajos respaldan la hipótesis de que los efectos beneficiosos del consumo de aceite de oliva virgen extra en la salud pueden estar mediados por sus efectos en las células madre mesenquimales. Esto puede explicar parte de los efectos saludables del consumo de aceite de oliva, como la prevención de procesos de envejecimiento no deseados (272, 273). Estos hallazgos, sugieren que

el beneficio total de la dieta mediterránea se debe al impacto acumulado o sinérgico de varios alimentos en lugar de uno solo.

Por último, las intervenciones de pérdida de peso basadas en la restricción calórica disminuyen la rigidez arterial, evaluada con la VOPcf, y deben considerarse una estrategia importante basada en el estilo de vida para restaurar o mantener un envejecimiento vascular saludable en adultos con sobrepeso y obesidad (19).

Sin embargo, no disponemos de estudios en población general española libre de enfermedad cardiovascular que analicen la relación del envejecimiento vascular con la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes, por lo que pensamos que son necesarios más estudios para aclarar, tanto los mecanismos implicados como el efecto de los diferentes componentes de la dieta mediterránea en el envejecimiento vascular.

4.2.2. Actividad Física

Los sujetos que realizan actividad física regular tienen menor riesgo de eventos coronarios mortales y no mortales. Esto se ha demostrado tanto en individuos sanos (275, 276), como en individuos con factores de riesgo coronario (277) y sujetos con enfermedad cardíaca (278) de distintos grupos de edad (279). Por otra parte, el estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (280). Realizar actividad física de intensidad moderada durante un mínimo de 30 min, al menos 5 días a la semana, o de intensidad alta durante un mínimo de 20 min, durante 3 días a la semana, mejora la capacidad funcional y se asocia a reducciones en la incidencia de enfermedades cardiovasculares y de mortalidad (4, 281).

Existen numerosos estudios que reflejan que la práctica de ejercicio físico realizado de forma regular en población general (especialmente el ejercicio

aeróbico) reduce la rigidez arterial, mejorando el envejecimiento vascular (282). Esto se produce a través del aumento de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial y la disminución de la inflamación vascular crónica de bajo grado (18). Sin embargo, el entrenamiento físico tiene diferentes efectos sobre la rigidez arterial según las modalidades. Así, encontramos que el ejercicio aeróbico tiene un efecto beneficioso sobre la rigidez arterial, mientras que el ejercicio de resistencia tiene diferentes efectos sobre la rigidez arterial según el tipo y la intensidad del mismo. El entrenamiento de resistencia vigoroso se asocia con un aumento de la rigidez arterial, mientras que el de baja intensidad no tiene efectos desfavorables y el combinado tiene un efecto neutral o incluso beneficioso sobre la rigidez arterial (283). De igual forma, un metaanálisis que revisó 38 ensayos clínicos con un total de 2.089 pacientes concluyó que el ejercicio aeróbico y de resistencia disminuyó significativamente la rigidez arterial, y el ejercicio aeróbico a largo plazo redujo la rigidez central (282). A favor de estos resultados, estudios previos han informado que una mayor actividad física (medida con acelerómetro) se asocia con una menor rigidez vascular (284).

Por otra parte, existen numerosas publicaciones que han descrito que el envejecimiento vascular tiene asociación negativa con la actividad física, en la misma línea se ha mostrado una asociación positiva del sedentarismo con la rigidez arterial en adultos (28, 188, 193). Sin embargo, la asociación de envejecimiento vascular con el ejercicio no fue encontrada en el estudio Framingham (177).

4.2.3. Consumo de tabaco

El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de enfermedades cardiovasculares: enfermedad coronaria, ictus, edema agudo de pulmón y aneurisma de aorta abdominal (4). El riesgo de eventos por enfermedades

cardiovasculares mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores, y el riesgo relativo de infarto de miocardio se duplica en los mayores de 60 años y se multiplica por 5 en menores de 50 años (285), y es proporcionalmente mayor en las mujeres (285, 286). El efecto del tabaco se relaciona con la cantidad diaria, los años de fumador y muestra una clara relación dosis respuesta (287), y es independiente de cómo se fume (288), afectando también a los fumadores pasivos (289).

El consumo de tabaco favorece la disfunción endotelial, disminuyendo el óxido nítrico y aumentando el estrés oxidativo, y la producción de citoquinas proinflamatorias que aumentan la inflamación, la rigidez vascular y por lo tanto el envejecimiento arterial. Así, el estudio *MESA* (34) demostró que el consumo de tabaco de forma continua, durante un periodo de 10 años, se asoció a un incremento mayor en la progresión de la VOPcf, en comparación con los no fumadores. Por otra parte, existen numerosas publicaciones que han descrito que el envejecimiento vascular tiene asociación negativa con el consumo de tabaco (28, 188, 193). En resumen, el tabaco acelera el envejecimiento vascular, está estrechamente relacionada con la aterosclerosis, mientras que dejar de fumar puede reducir el riesgo de enfermedades vasculares.

4.2.4. Consumo de alcohol

Varios estudios, han mostrado un efecto beneficioso sobre el envejecimiento vascular del consumo de alcohol bajo o moderado, particularmente cuando se toma en forma de vino tinto (290, 291).

A modo de resumen, del apartado de estilos de vida, mostramos en la figura 12 el conocimiento actual sobre el efecto que tienen los diferentes estilos de vida en el envejecimiento vascular.

















Estilo de vida	Tipo	Efecto	Evidencia
	Ejercicio físico aeróbico	↓ Presión arterial ↓ Rigidez arterial	
	Sedentarismo	↑ Presión arterial ↑ Rigidez arterial	
	Restricción calórica	↓ Presión arterial ↓ Rigidez arterial	
	Restricción de Na en la dieta	↓ Presión arterial ↓ Rigidez arterial	
	Dieta rica en flavonoides	¿Presión arterial? ↓ Rigidez arterial	
	Dieta Mediterránea	↓ Presión arterial ¿Rigidez arterial?	
	Consumo de tabaco	¿Presión arterial? ↓ Rigidez arterial	
	Consumo excesivo de alcohol	↑ Presión arterial ↑ Rigidez arterial	

Figura 12. Influencia de los estilos de vida en el envejecimiento vascular. Elaboración propia

4.3. Factores psicológicos

Son numerosos los factores psicológicos que se relacionan con el incremento de la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares (4). La depresión aumenta

el riesgo de enfermedad coronaria, predice el aumento de la mortalidad después de realizar angioplastia o cirugía coronaria, aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular y aumenta la mortalidad y el número de admisiones en participantes con insuficiencia cardíaca. Los trastornos de ansiedad también se han asociado con aumento de la mortalidad cardíaca y en el estudio *INTERHEART*, los participantes que tuvieron un primer infarto de miocardio mostraron niveles de estrés en el trabajo y estrés doméstico mayor que el grupo control (292-294). Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia, al tratamiento y a la mejora del estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar tanto individual como poblacional (4). Sin embargo, la asociación de factores psicológicos (depresión, trastorno de ansiedad y estrés) con la rigidez vascular y por lo tanto con el EVA no está bien establecido. En el estudio prospectivo realizado en París (295), concluye que una mayor rigidez en arteria carotídea se asocia con una mayor incidencia de síntomas depresivos, respaldando la hipótesis de que la rigidez carotídea puede contribuir al desarrollo de la depresión tardía.

4.4. Factores inflamatorios

Los diferentes biomarcadores tienen un valor adicional limitado en la estimación del RCV. Los más utilizados son los biomarcadores inflamatorios como son la proteína C reactiva ultrasensible (296) y el fibrinógeno (297), así como, biomarcadores trombóticos como son la homocisteína (298) y la fosfolipasa asociada a lipoproteínas (299). Con la inflamación disminuye la función del endotelio arterial. Esto origina disfunción microvascular y aumento de la permeabilidad vascular alterando la integridad del endotelio y la función de barrera, lo cual es a su vez promovido por el estrés oxidativo, la reducción del óxido nítrico e el incremento de alteraciones proinflamatorias (300, 301). La relación de los parámetros de inflamación con el envejecimiento vascular ya se ha publicado en algunos trabajos.

Así, en el estudio de *Framingham* (177), las personas que tenían EVS tuvieron cifras menores de interleucina-6, PCR de alta sensibilidad y HOMA-IR que los participantes sin EVS, y se sabe que el control efectivo de la inflamación puede reducir la rigidez arterial (302), conociéndose de esta forma que la inflamación es un determinante del proceso de rigidez arterial (174).

En resumen, actualmente contamos con numerosos estudios que muestran el papel de la presión arterial, la hiperglucemia, del síndrome metabólico, del incremento de la resistencia a la insulina, de la obesidad, de la grasa abdominal, de la enfermedad renal crónica, de la alta ingesta de sal, de la inflamación crónica de bajo grado, del estrés oxidativo, de la dieta inadecuada, de la actividad física, del consumo de alcohol y del estrés percibido en el envejecimiento vascular (8, 18, 19, 21, 25, 28, 201, 282).

4.5.Efecto de los fármacos en el envejecimiento vascular

Numerosos agentes farmacológicos pueden mantener o restaurar un EVS, entre ellos tenemos los fármacos hipotensores, las estatinas y los hipoglucemiantes como se recoge en la revisión realizada por *Nowak y col.* (19).

Agentes antihipertensivos: La mayoría de los agentes antihipertensivos, incluidos los vasodilatadores, β -bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los ARAII, parecen tener algún efecto beneficioso sobre VOPcf, siendo mayor con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con los ARA II. Aunque algunos autores sostienen que este efecto principalmente se debe al descenso sobre la presión arterial, más que a el efecto clase de cada uno de ellos (303).

Estatinas: La mayoría han mostrado reducciones significativas en la VOPcf, generalmente sin cambios en la presión arterial (304).

Hipoglucemiantes: Tanto la metformina como los nuevos fármacos antidiabéticos han demostrado disminuir la VOPcf (19, 305).

Los efectos de los diferentes fármacos sobre el envejecimiento vascular pueden deberse a los beneficios de controlar los factores de riesgo, o a mejorar directamente la función vascular y retrasar el envejecimiento vascular (25).

En resumen, las evidencias existentes muestran que un EVS se puede conseguir, controlando las cifras de presión arterial, manteniendo un peso ideal, reduciendo el consumo de alcohol, no fumando, controlando los FRCV tradicionales y no tradicionales (hiperglucemia / diabetes, dislipidemia, obesidad abdominal), así con el síndrome metabólico (21).

5. Estimación del riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular (RCV) absoluto es la probabilidad de que una persona padezca o muera por una enfermedad cardiovascular, referido a un periodo de tiempo que suele ser de 10 años (4). El RCV relativo es la relación existente entre dos riesgos absolutos: el de una persona con un determinado perfil de riesgo, (edad, sexo, colesterol, PAS, hábito tabáquico), con el de otra persona de la misma edad y sexo, pero con valores normales en los otros FRCV (4). La evaluación del RCV, estimada con la ecuación de *Framingham*, es la piedra angular en la evaluación y manejo de los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria (306). La estimación del RCV es un elemento clave recomendado por las diferentes guías de práctica clínica (3, 4, 191, 307, 308). Actualmente las ecuaciones más utilizadas son las procedentes del estudio *Framingham* (309) y del proyecto *SCORE* (307).

Estudio Framingham

La cohorte estudiada en la ciudad estadounidense de *Framingham* comenzó en 1.948 (310). Desde entonces, el estudio ha proporcionado información importante de los FRCV, que han dado lugar a diferentes ecuaciones para estimar el RCV (309). La cohorte original se reclutó entre 1.948 y 1.952 e incluyó a 5.209 sujetos de edades comprendidas entre 28 y 62 años, un 55% de los participantes eran mujeres (311), en 1.971 se incluyeron 5.124, hijos de la primera cohorte, 52% mujeres (312) y en 2.002 se incluyeron 4.095, los nietos de la primera cohorte, 53% mujeres (313). El seguimiento de la primera cohorte ha dado lugar a diferentes ecuaciones para estimar el riesgo. La primera fue publicada en 1.976 por *Kannel y col.* (314) y analizaba el RCV de enfermedad coronaria, ictus, claudicación intermitente y de insuficiencia cardíaca.

La versión más conocida y utilizada es la publicada por *Wilson y col.* (315) en 1.998, calibrada en España con la escala *Registre Gironí del COR* (REGICOR) (316) y validada en la población española en el estudio *Verifica* (317). También, el tercer informe del *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* sobre la detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo en adultos, incorporó la escala *de Framingham* a 10 años como una herramienta fundamental en la estratificación del RCV a partir del cual se determinan los objetivos o metas terapéuticas (318). En 1.999 se publicó la versión de *Grundy y col.* (319). En 2.008 *D'Agostino y col.* (191) publicaron una ecuación que permite estimar el riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebro vascular en 10 años y además incorporó un concepto nuevo que fue la edad del corazón. Por último, *Framingham* ha publicado un nuevo *score*, (basado en los descendientes de la cohorte de *Framingham* original), que extiende el horizonte temporal de 10 a 30 años (320).

Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)

El proyecto *SCORE* surgió para desarrollar un modelo de cálculo del RCV que fuese utilizado en la práctica clínica en Europa. Se recogieron los eventos procedentes de 12 estudios europeos de cohortes de base poblacional (205.178 personas). Se calculó el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal global en 10 años y por separado, la mortalidad por enfermedad coronaria y por enfermedad cardiovascular no coronaria, realizando estimaciones separadas para países de bajo riesgo y países de alto riesgo (307). Las últimas revisiones de la Guías Europeas sobre prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica (4), muestran que el colesterol HDL puede contribuir sustancialmente a la estimación del riesgo si se contabiliza como una variable independiente (321). Además, la ecuación ha sido validada recientemente en una cohorte de población general española (30.919 participantes de 40-64 años), sin enfermedades cardiovasculares en el momento del reclutamiento, que se siguieron durante 10 años. El estudio concluyó que todas las versiones de las funciones *SCORE* disponibles en España sobreestiman significativamente la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observadas en la población española (322).

Esta ecuación ha sido respaldada por un amplio grado de consenso, tanto en Europa como en España, y es el nuevo método recomendado por el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (323) y el Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de las enfermedades cardio vasculares en la Práctica Clínica (4).

De todas formas, no podemos olvidar que las diferentes ecuaciones para estimar el RCV tienen limitaciones. En primer lugar, el establecer umbrales a partir de los cuales se indique una determinada intervención es problemático debido a que el riesgo es un proceso continuo y no hay un umbral que indique el uso de un fármaco. Muchas ecuaciones han añadido tablas que estiman el riesgo relativo a las tablas de

riesgo absoluto para ilustrar que, especialmente en jóvenes, los cambios en el estilo de vida pueden reducir sustancialmente el riesgo y reducir asimismo el aumento del riesgo que ocurre con el envejecimiento. Las personas mayores presentan otro problema. En algunas categorías de edad, la mayoría de las personas, especialmente los varones, tendrán una estimación de RCV superior al 5-10% con base únicamente en la edad y el sexo, incluso cuando los niveles de otros FRCV sean relativamente bajos. Esto puede llevar al uso excesivo de fármacos en las personas mayores. En segundo lugar, el cálculo del RCV se basa en un modelo matemático de tipo probabilístico y no determinista y, como tal, está sujeto a incertidumbres. También conviene recordar que los modelos matemáticos efectúan cálculos sobre valores promedio, mientras que la práctica clínica se ejerce sobre sujetos individuales. En tercer lugar, no incluye todos los FRCV, así no tiene en cuenta los estilos de vida, ni nivel socioeconómico, ni el tiempo de evolución desde el diagnóstico de un FRCV, ni si está tratado con fármacos o no, para intentar paliar esta limitación las últimas guías de práctica clínica han incluido una lista de FRCV que modificarían el RCV (8, 324). Por último, no podemos olvidar que, aunque los *scores* de RCV son herramientas muy útiles en la práctica clínica, tienen limitaciones relacionadas con la calibración y capacidad de discriminación del modelo (325, 326).

OBJETIVOS

1. General

Analizar los factores determinantes del envejecimiento vascular en población general española sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y presentar valores de referencia de diferentes medidas de rigidez arterial para esta población.

2. Específicos

Del manuscrito 1.

- 1.1. Describir valores de referencia del CAVI, de la velocidad de la onda de pulso carótida femoral, de la velocidad de la onda de pulso brazo tobillo y del índice de aumento central.
- 1.2. Estudiar la relación de las medidas de rigidez arterial con los factores de riesgo cardiovasculares
- 1.3. Analizar las diferencias por sexo en población española adulta libre de enfermedad cardiovascular.

Del manuscrito 2.

- 2.1. Describir la prevalencia de envejecimiento vascular saludable, envejecimiento vascular normal y envejecimiento vascular acelerado en población adulta española sin enfermedad cardiovascular.

2.2. Analizar la relación del envejecimiento vascular con los estilos de vida y con los factores de riesgo cardiovasculares, psicológicos e inflamatorios, así como los determinantes del envejecimiento vascular.

Del manuscrito 3.

3.1. Estudiar la relación del envejecimiento vascular saludable con los estilos de vida y los componentes del síndrome metabólico.

3.2. Analizar las diferencias entre la edad cronológica y la edad del corazón y la edad vascular en población adulta española sin enfermedad cardiovascular.

Del manuscrito 4.

4.1. Analizar la influencia de la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes en el envejecimiento vascular acelerado en una muestra de población general española libre de enfermedades cardiovasculares previas y analizar las diferencias por sexo.

*MATERIAL Y
MÉTODOS*

1. Diseño

El estudio *Factores determinantes del envejecimiento vascular acelerado*, (Estudio EVA con número de registro: NCT02623894) (327), es un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo con seguimiento a los 5 años desde la inclusión de los participantes en el estudio. El objetivo principal del estudio fue analizar los factores que influyen en el envejecimiento vascular, evaluado con la velocidad de la onda pulso carótida femoral (VOPcf) y Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) y determinar las diferencias por sexo en población general española sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.

Los resultados expuestos en esta tesis doctoral son análisis de objetivos secundarios de los datos recogidos en la primera evaluación de los sujetos incluidos en este estudio.

2. Ámbito de estudio

Esta investigación se ha realizado en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. Las exploraciones realizadas a los participantes incluidos en este trabajo se realizaron en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca (APISAL), que tenía la infraestructura necesaria para realizar este proyecto. El proyecto ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), el Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red RedIAPP RD16/0007. Grupo: RD16/0007/0003) y la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15).

3. Sujetos de estudio

3.1. Generalidades

Mediante muestreo aleatorio simple estratificado por grupos de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años) y por sexo, se seleccionaron 501 sujetos, 100 en cada uno de los grupos (50 hombres, 50 mujeres), con edades comprendidas entre 35 y 75 años (sobre una población de referencia de 43.946 sujetos). El muestreo se llevó a cabo, partiendo de la base de tarjeta sanitaria de la Gerencia de Atención Primaria, de cinco Centros de Salud urbanos de Salamanca. Se listaron todos los sujetos nacidos en 1.941 (♂: 506, ♀: 718), 1.951 (♂: 880, ♀: 1.125), 1.961 (♂: 1.057, ♀: 1.310), 1.971 (♂: 1.028, ♀: 1.274) y 1.981 (♂: 1.091, ♀: 1.197), separados por sexo. El reclutamiento de los participantes se realizó desde junio de 2.016 a noviembre de 2.017. De ellos no cumplían criterios de inclusión 259 sujetos y no aceptaron participar en el estudio 177. Además, no pudimos localizar por haber cambiado de domicilio o haber cambiado de número de teléfono a 74 sujetos. La tasa de reposición fue del 35,4% y la tasa de respuesta fue del 64,6%. En el diagrama de flujo representado en la figura 13 podemos ver de forma detallada como se realizó el muestreo.

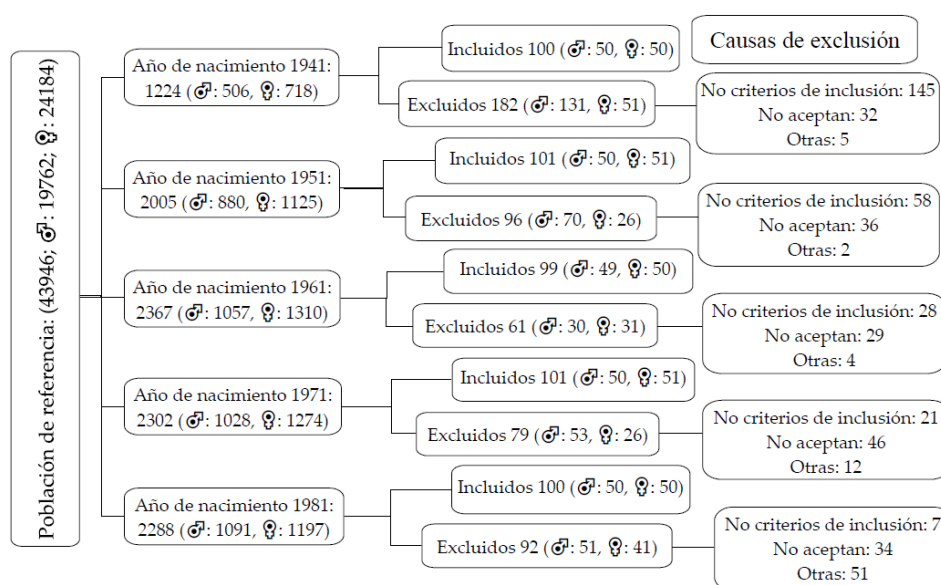


Figura 13: Diagrama de flujo del muestreo realizado.

3.2. Criterios de inclusión

- Sujetos de edad comprendida entre 35 y 75 años.
- Sujetos que firmaron el consentimiento informado.

3.3. Criterios de exclusión

- Sujetos que presentaban enfermedad en fase terminal.
- Sujetos ingresados en instituciones con imposibilidad de acudir a la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca en el momento de la cita.
- Sujetos que presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca o arteriopatía periférica).
- Sujetos que presentaban una tasa de filtrado glomerular inferior al 30 ml/min/1,73m².
- Sujetos que presentaban enfermedad inflamatoria crónica o un proceso inflamatorio agudo.
- Sujetos en tratamiento con estrógenos, testosterona u hormona del crecimiento.

4. Tamaño de la muestra

Los 501 sujetos incluidos en el estudio proporcionan una precisión para estimar el CAVI de $\pm 0,125$ unidades (DE $\pm 1,44$), para la VOPbt de $\pm 0,235$ m/seg (DE $\pm 2,68$ m/seg) y para la VOPcf de $\pm 0,175$ m/seg (DE $\pm 2,03$ m/seg). En todos los casos se ha aceptado un riesgo alfa de 0,05.

5. Fuentes de información

Una vez seleccionados los sujetos, se le explicaron de forma individual los objetivos del estudio, invitándoles a la participación en el mismo. Los sujetos que aceptaron firmaron el consentimiento informado. La información se recogió por dos profesionales sanitarios, utilizando para ello la historia clínica del sujeto, la información aportada por el propio paciente sobre su estado de salud y los resultados de los cuestionarios recogidos, y de las pruebas complementarias, así como, de la exploración física y de la analítica llevada a cabo. Se elaboró un cuaderno de recogida de datos, en el que se registraron todas las variables incluidas en el estudio. El cuestionario de recogida de datos, así como los documentos de consentimiento informado firmado por los participantes antes de comenzar el estudio y la aprobación por el comité de ética de investigación con medicamentos de Salamanca, están recogidos en los **Anexo I y II** de esta tesis doctoral.

6. Variables recogidas y técnicas de medida

6.1. Medidas de rigidez arterial

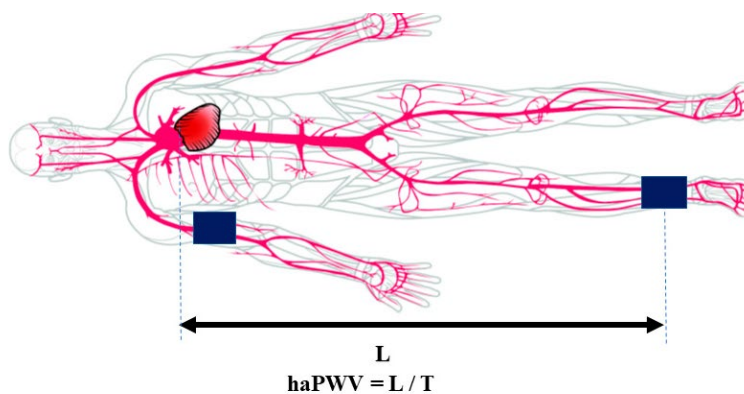
6.1.1. Cardio-ankle vascular index y Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

El CAVI y la VOPbt se midieron utilizando un dispositivo *VaSera VS-1500®* (*FukudaDenshi*).

Los valores de CAVI se calculan automáticamente mediante la sustitución del parámetro β de rigidez en la siguiente ecuación para detectar la elasticidad vascular y la velocidad de la onda de pulso, 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, P_s y P_d son la PAS y la PAD medida en mmHg, y la velocidad de la onda de pulso se mide entre la válvula

aórtica y el tobillo (Figura 14) (1, 47, 142). El coeficiente medio de variación de la medida del CAVI es menos del 5%, que es lo suficientemente pequeño como para poder utilizarlo en la clínica, confirmando así que el CAVI tiene una reproducibilidad adecuada (47, 142). La VOPbt se estimó usando la ecuación, $VOPbt = (0,5934 \times \text{altura (cm)} + 14.4724) / TBA$ (TBA es el intervalo de tiempo entre las ondas de brazo y tobillo) (328).

El CAVI se clasificó como normal ($CAVI < 8$), borderline ($8 \leq CAVI < 9$) y anormal ($CAVI \geq 9$). El CAVI anormal representa la aterosclerosis subclínica. Sin embargo, como comentamos en la introducción, el punto de corte para considerar la VOPbt anormal no está claro y varía de unos estudios a otros (44, 80-82). Para el estudio, se consideraron los valores medios, izquierdos y derechos, del CAVI y de la VOPbt. La información que aporta el dispositivo *VaSera VS-1500®* queda reflejado en la figura 14.



$$CAVI = a \text{ (stiffness parameter } \beta) + b = a [2(\rho/\Delta P) \times \ln (Ps/Pd) \times haPWV^2] + b$$

Figura 14. Principios del índice vascular cardio-tobillo (CAVI). CAVI es un índice derivado del cambio volumétrico intraluminal arterial, cuando combinamos el parámetro de resistencia y la fórmula de Bramwell-Hill. La velocidad de la onda del pulso corazón-tobillo (haPWV) se obtiene dividiendo L (la longitud desde la aorta hasta el tobillo) por T (el tiempo para que la onda del pulso se propague desde la válvula aórtica hasta el tobillo). CAVI: índice vascular cardio-tobillo, Ps: presión arterial sistólica, Pd: presión arterial diastólica, ΔP es la presión del pulso (Ps-Pd), ρ : densidad sanguínea de 1.05 g / mL. a y b son constantes. Fuente: adaptada de *Namba y col. (1)*.

6.1.2. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral. Índice de aumento central

Estos parámetros se midieron utilizando el dispositivo SphygmoCor® (AtCor Medical Pty Ltd, Head Oficina, West Ryde, Australia). El análisis de la onda de pulso se realizó con el paciente sentado, apoyando el brazo dominante sobre una superficie rígida. Las presiones arteriales central y periférica se obtuvieron mediante un sensor colocado en la arteria radial, estimando la morfología de la onda de pulso en la aorta. El IAC es una medida que estima la onda

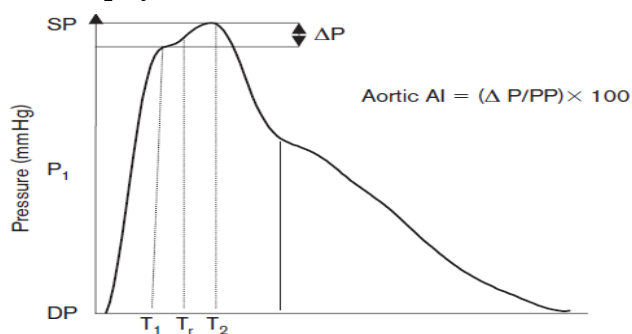


Figura 15. Cálculo del índice de aumento. Fuente: adaptada de Weber y col. (157).

refleja y el endurecimiento arterial. Teniendo en cuenta la morfología de la onda aórtica, el IAC, se definió como el porcentaje de aumento de la presión de pulso central [IAC = Incremento de presión/presión del pulso * 100], figura 15 (157).

Las ondas de pulso carótida y femoral fueron analizadas, con el paciente en posición supina, estimando el tiempo de demora en comparación con la onda de ECG y calculando la velocidad de la onda de pulso. Las mediciones de las distancias se realizaron con una cinta métrica desde la muesca esternal hasta el punto donde se colocó el sensor en las arterias carótida y femoral (45). Consideramos que la VOPcf patológica si era ≥ 10 m/seg.

En la figura 16 podemos observar la región arterial que evalúan las tres medidas de rigidez arterial más utilizadas en la práctica clínica (329).

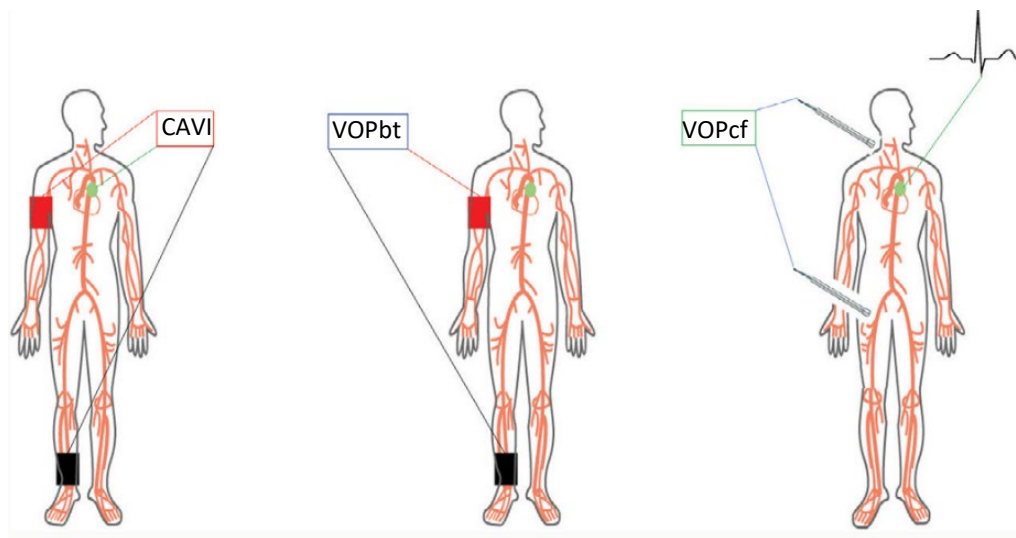


Figura 16: métodos más frecuentes de medición de la rigidez arterial; izquierda: índice vascular cardio-tobillo (ICT); centro: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOPbt); derecha: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOPcf). Adaptada de Banegas y col. (329).

6.2. Medidas de estructura vascular

6.2.1. Índice tobillo brazo

El índice tobillo brazo se midió por la mañana sin haber consumido café o tabaco en las 8 horas previas, con temperatura ambiental de 22-24°C y después de 20 minutos de descanso. La medición se realizó con el dispositivo *VaSera VS-1500®* (*Fukuda Denshi*). Se midió la presión arterial en ambos brazos y en ambos tobillos. Se calculó un índice tobillo brazo en cada extremidad mediante la fórmula: índice tobillo brazo = PAS máxima en tobillo/ PAS máxima en brazo.

Se consideró que existía lesión de órgano diana si el índice tobillo-brazo presentaba un valor inferior a 0,9 ó superior a 1,30 (3).

6.2.2. Grosor de la íntima media de arteria carótida

Mediante un ecógrafo digital *Sonosite Micromax*® (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*), con un transductor lineal de alta resolución, multifrecuencia de 5-10 hercios, dos investigadores, sin conocer ningún otro dato clínico del sujeto de estudio y entrenados para la realización de esta técnica antes de iniciar el estudio, valoraron el GIM según las indicaciones del consenso de *Mannheim* (330). Se utilizó el *software Sonocal*, que realiza mediciones automáticas del GIM para optimizar la reproducibilidad. La fiabilidad de las medidas fue evaluada antes de comenzar el estudio, utilizando el coeficiente de correlación intraclass, que mostró valores de 0,97 (IC 95%: 0,94 a 0,99) para el acuerdo intraobservador en mediciones repetidas en 20 sujetos, y 0,90 (IC 95%: 0,74 a 0,96) para el acuerdo interobservador.

Se realizó con el sujeto en decúbito supino con la cabeza en extensión y ligera rotación contralateral a la carótida a medir, realizando una ecografía longitudinal en modo B.

Se realizaron mediciones en una sección longitudinal de 10 mm en la carótida primitiva a una distancia de un centímetro proximal a la bifurcación, realizando medidas en la pared proximal y distal, en proyecciones lateral (90°), anterior (45°) y posterior (135°), siguiendo un eje perpendicular a la arteria (Figura 17).

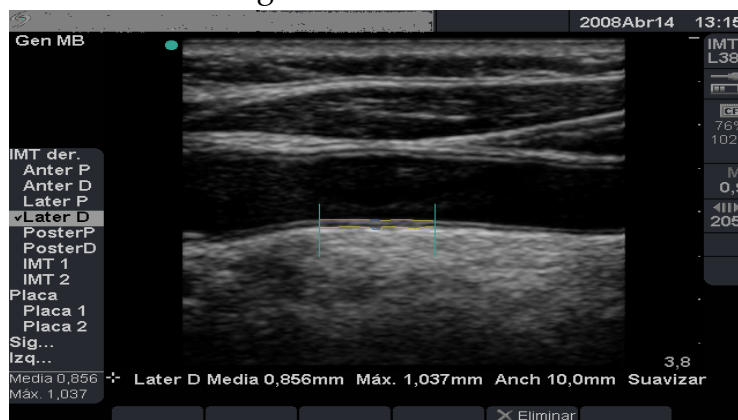
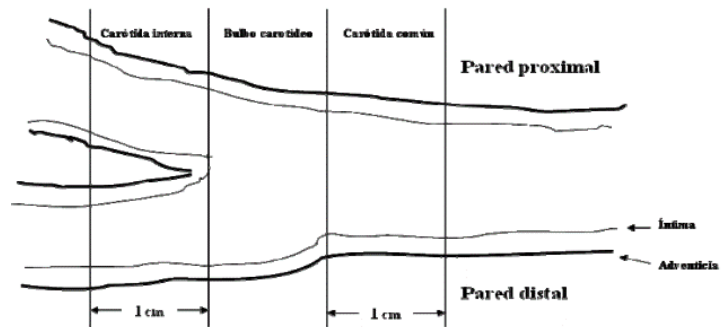


Figura 17. Medida del grosor íntima-media carotideo.
Fuente: Imagen extraída de una medición realizada en la Unidad de Investigación de atención primaria (APISAL).

En cada sujeto se realizaron un total de 60 mediciones en carótida derecha y otras 60 en carótida izquierda, diez por cada segmento analizado. Se utilizaron los valores promedios medios y máximos calculados por el *software* automáticamente. Este

protocolo presenta una mejor asociación con la presencia de otras lesiones de órgano diana y con el RCV estimado con la escala de *Framingham* (331). El grosor íntima-media se definió como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal de la carótida expresada en milímetros (Figura 18).

Se considera que existe lesión de órgano diana cuando hay presencia de placa, definida como un engrosamiento difuso



superior al 1,5 mm, un aumento del GIM focal de al

Menos 0,5 mm o un 50% superior del grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o bien cuando el GIM es mayor de 0,90 mm (3).

Figura 18. Lugar donde se realiza la medida. Fuente: elaboración propia.

6.3. Envejecimiento vascular y criterios de definición

Los criterios que hemos utilizado para evaluar si una persona presenta envejecimiento vascular normal (EVN), envejecimiento vascular saludable (EVS) o envejecimiento vascular acelerado (EVA) han sido los siguientes:

6.3.1. Basados en la rigidez arterial medida con la VOPcf

En primer lugar, hemos clasificado como EVA a 59 sujetos que presentaban lesión vascular en arteria carótida o arteriopatía periférica utilizando los criterios establecidos en la Guía de Práctica clínica de 2018 de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología para el tratamiento de la hipertensión arterial (8).

En segundo lugar, hemos clasificado a los sujetos utilizando los tres criterios siguientes:

a) el percentil 10 y el percentil 90 por grupos de edad y sexo de los sujetos incluidos en este estudio; b) los percentiles 10 y 90 utilizando los valores de referencia publicados por Boutouyrie y col. en población europea (46) y c) el percentil 25 y percentil 75 por grupos de edad y sexo de los sujetos incluidos en este estudio.

En tercer lugar, los sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, o de hipertensión (incluidos en el grupo de EVS con los criterios de percentiles de VOPcf fueron reclasificados al grupo de EVN. La distribución de los sujetos con estos criterios pueden observarse en la figura 19.

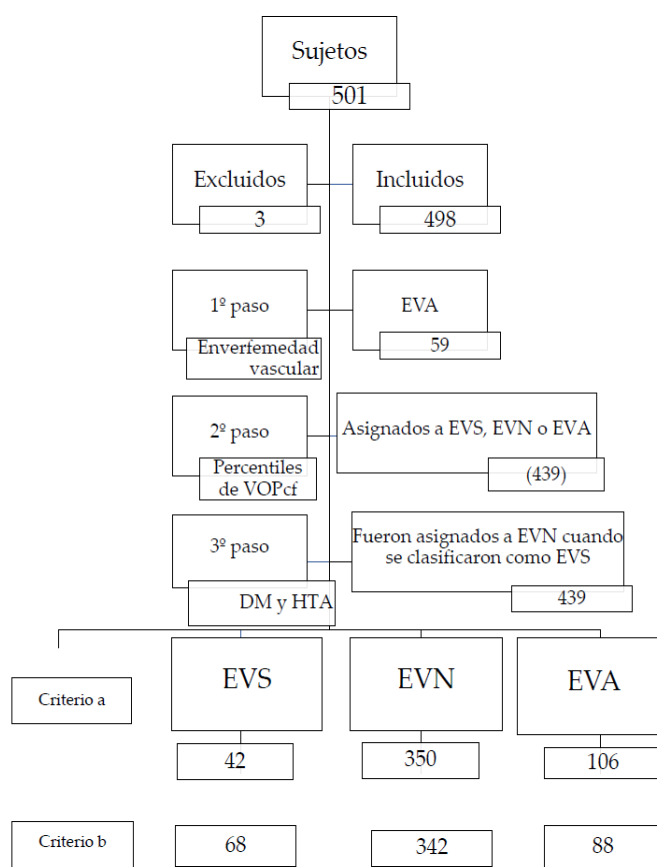


Figura 19. Distribución con los dos criterios

Siguiendo los mismos criterios hemos utilizado en otro de los manuscritos el índice de envejecimiento vascular publicado por Nilsson y col.

(186), este índice integra el GIM de arteria carótida y la VOPcf, que son dos de los métodos más utilizados de forma individual para estimar el EVA, que reflejan rigidez arterial y arterioesclerosis subclínica. El índice de envejecimiento vascular se ha estimado con la siguiente fórmula ($VAI = (\log(1,09) \times 10 \text{ GIM} + \log(1,14) \text{ VOPcf}) \times 39,1 + 4,76$) (186).

6.3.2. Basados en la edad vascular

La edad vascular se estimó mediante el software del dispositivo *VaSera VS-1500*. La edad vascular estimada menos la edad cronológica se utilizó para valorar el envejecimiento vascular. Se consideró que presentaban EVS, los sujetos que tenía unas diferencias edad vascular respecto a la cronológica inferior a 5 años, siguiendo el criterio establecido por Appiah y col. (188), y que además no presentaban hipertensión arterial, diabetes mellitus ni lesión vascular.

6.3.3. Basados en la edad cardíaca

La edad del corazón se estimó utilizando, la versión publicada en 2.008 por D'Agostino y col (191), de la ecuación de Framingham. Los factores de riesgo utilizados por esta escala incluyen edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL y PAS como variables cuantitativas, y tratamiento farmacológico para la hipertensión, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes mellitus como variables dicotómicas. Se consideró que presentaban EVS aquellos sujetos que tenía una diferencia entre la edad del corazón y la cronológica inferior a 5 años, siguiendo el criterio establecido por Appiah y col. (188), y no presentaban hipertensión arterial, diabetes mellitus ni lesión vascular.

6.4. Factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular

6.4.1. Medida de la presión arterial

La medición de la presión arterial clínica se realizó en todos los sujetos incluidos en el estudio por el/la enfermera encargada de la recogida de los datos. Se realizaron 3 tomas de la PAS y de la PAD. Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M 10®* (*Omron Health Care, Kyoto, Japón*), validado por la sociedad Europea de Hipertensión

(332). Las mediciones se realizaron en el brazo dominante de los participantes, en posición sentado, después de al menos 5 minutos de descanso, con un manguito de tamaño apropiado a la circunferencia del brazo y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (3). En este estudio utilizamos la media de las dos últimas medidas como cifras de referencia de la presión arterial clínica. La presión de pulso se estimó con los valores medios de las medidas de la segunda y tercera tomas, usando la siguiente fórmula $PP = PAS - PAD$. La presión arterial media se calculó con la siguiente fórmula $PAM = [(2 \times PAD) + PAS] / 3$ (3).

6.4.2. Glucemia y perfil lipídico

Se realizó una extracción de sangre venosa en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca entre las 08:00 y las 09:00 horas, con los participantes en ayunas y sin haber fumado ni ingerido alcohol ni bebidas con cafeína durante las 12 horas anteriores. Las muestras se analizaron en el laboratorio del hospital de referencia, común para todos los sujetos incluidos en este estudio. Se tomaron muestras para determinar: hemograma, función renal, glucemia plasmática, HbA1c (%), ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, usando métodos enzimáticos estándar automatizados. El colesterol LDL se determinó mediante la fórmula de *Friedewald* (333). El índice aterogénico se calculó mediante la ecuación: índice aterogénico = Colesterol total/colesterol HDL.

6.4.3. Parámetros antropométricos

Mediante la exploración física se recogieron las siguientes variables antropométricas:

- Peso: media de 2 medidas realizadas con balanza *Seca-770* homologada y calibrada (precisión $\pm 0,1$ kg), con el sujeto descalzo y en ropa ligera.

- Talla: media de 2 medidas con tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en bipedestación y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.
- Índice de masa corporal: calculado como peso en kg/talla en m².
- Circunferencia de la cintura: se utilizaron la media de 2 medidas con cinta métrica flexible, con el sujeto en bipedestación, sin ropa sobre la cintura y relajado, rodeando la cintura con la cinta métrica por encima del borde superior de las crestas ilíacas, paralela al suelo, ajustada, pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal (334).

6.4.4. Síndrome metabólico

De acuerdo con el consenso internacional del *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* (247), el síndrome metabólico se definió como la presencia de tres o más de los cinco componentes reflejados en la tabla 5.

Tabla 5. Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico

Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en varones
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL o tratamiento farmacológico
HDL Colesterol	< 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres
Glucemia	En ayunas ≥ 100 mg/dL o tratamiento farmacológico
Presión arterial	PAS ≥ 130 mm Hg o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento con fármacos

HDL, lipoproteína de alta densidad; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; .

6.5. Definición de los factores de riesgo cardiovascular

El diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia se realizó siguiendo los criterios establecidos en la tabla 6.

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de los FRCV

	HTA	DM	DLP
Diagnóstico previo	SI	SI	SI
Valores	PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg	Criterios de la ADA	\geq 240 mg/dl
Tratamiento fármacos	con SI	SI	SI

HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; DLP, dislipemia; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; ADA, association diabetes american.

Consideramos obesidad general si el IMC era \geq 30 y obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era \geq a 88 cm en mujeres ó \geq 102 cm en hombres (332).

6.6. Estilos de vida

6.6.1. Tabaco

El consumo de tabaco se evaluó preguntando a los sujetos sobre su condición de fumador / no fumador / ex fumador. Los fumadores incluyen a aquellos que actualmente fuman o que han dejado de fumar durante el último año. También se recogió los años de fumador.

6.6.2. Alcohol

El consumo de alcohol se evaluó con un cuestionario estructurado, donde se recogía la cantidad de alcohol y tipo de bebida consumido en los últimos 7 días. Se expresó en gramos por semana.

6.6.3. Dieta mediterránea

La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó con el cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS) de 14 ítems, validado en España y utilizado en el estudio PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) (335, 336). El cuestionario MEDAS es un instrumento válido para la estimación rápida de la adherencia a la dieta mediterránea y puede ser útil en la práctica clínica. El cuestionario incluye 12 preguntas sobre la frecuencia del consumo de alimentos y dos preguntas sobre los alimentos típicos utilizados por la población española. Cada pregunta se puntúa con cero o un punto. Se dio un punto a aquellos que utilizan el aceite de oliva como la grasa principal para cocinar, el consumo diario de cuatro o más cucharadas de aceite de oliva (una cucharada = 13.5 g) (incluyendo el aceite utilizado para freír, aderezar ensaladas, etc.), consumo de dos o más porciones de vegetales, consumo de tres o más piezas de fruta, menos de una porción de carne roja o salchicha al día, menos de una porción de grasa animal y menos de 100 ml de bebidas con gas o azúcar al día y al hecho de utilizar la carne blanca más que la carne roja. También se dio un punto por la ingesta semanal de siete o más copas de vino, tres o más porciones de legumbres, tres o más porciones de pescado, tres o más porciones de nueces o frutos secos y dos o más porciones de sofrito (una salsa tradicional hecha con tomate, ajo, cebolla o puerros y salteada con aceite de oliva) y consumo de menos de dos pasteles u otros productos de repostería.

El rango de puntuación final es de 0 a 14 puntos, considerando que existe adherencia a la dieta mediterránea cuando la puntuación es de 9 o más puntos (336). En la tabla 7 se recogen las preguntas que se utilizan en el cuestionario MEDAS.

Tabla 7. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea

Nº	Pregunta	Valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si= 1 punto No= 0 puntos	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	2 o más cucharadas = 1 punto < de 2 cucharadas = 0 puntos	
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos se contabilizan como ½ ración)?	2 o más a día (al menos 1 en ensaladas o crudas) = 1 punto < de 2 raciones= 0 puntos	
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	3 o más al día =1 punto Menos de 3= 0 puntos	
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)?	Menos de 1 al día = 1 punto Más de 1 ración = 0 puntos	
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de 1 al día = 1 punto Más de 1 ración = 0 puntos	
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de 1 al día = 1 punto Más de 1 = 0 puntos	
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	3 o + vasos semana =1 punto < de 3 a la semana = 0 puntos	
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	3 o más por semana =1 punto < de 3 a la semana = 0 puntos	
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	3 o más por semana = 1 punto < de 3 a la semana = 0 puntos	
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	< de 3 por semana = 1 punto + de 3 a la semana = 0 puntos	
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	1 o más por semana = 1 punto < de 1 a la semana = 0 puntos	
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?	Si = 1 punto No = 0 puntos	
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 o más por semana = 1 punto < de 2 a la semana = 0 puntos	
		Puntuación total	

6.6.4. Actividad física y sedentarismo

La actividad física se midió de forma objetiva utilizando el Acelerómetro Actigraph GT3X® (Actigraph, Shalimar, Florida, EE. UU.). Este dispositivo ha sido validado previamente (337). Los participantes usaron el acelerómetro abrochado con una correa elástica en el lado derecho de la cintura durante siete días consecutivos, excepto para aquellas actividades realizadas en el agua (baño, natación...). Los datos fueron registrados a intervalos de 1 min. La actividad física total se midió en counts por minuto. La intensidad de la actividad física se determinó siguiendo las recomendaciones propuestas por Freedson (338), considerando a un sujeto como sedentario si realizaba <100 counts /min, actividad ligera entre 100–1952 counts / min, actividad moderada entre 1952–5724 counts / min, actividad vigorosa entre 5724–9497 counts / min y actividad muy vigorosa > 9498 counts / min. La actividad física de forma subjetiva se recogió utilizando el Cuestionario Internacional de Actividad Física. Para ello, se usó el cuestionario breve (IPAQ-SF): (9 ítems), que registra la actividad con cuatro niveles de intensidad: 1- actividad física intensa, como son ejercicios aeróbicos, 2- actividad física de intensidad moderada, como ciclismo de ocio, 3- actividad física de intensidad leve, como caminar y 4- tiempo de sedentarismo durante los 7 días previos. La actividad física realizada por un sujeto se midió en METS / min /semana (339).

Para analizar el tiempo que una persona permanece sentada utilizamos el cuestionario de Marshall (340). Este cuestionario evalúa las horas que el individuo está sentado, en su trabajo, en los desplazamientos y en casa, durante la semana y el fin de semana.

6.7. Factores de riesgo psicológicos

La depresión se evaluó con la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) (341), utilizando la versión de 17 ítems. En esta versión, cada elemento se puntúa de 0 a 2 ó de 0 a 4; las puntuaciones totales pueden variar de 0 a 52. La ansiedad se evaluó con la escala de ansiedad de Hamilton (342), utilizando la versión de 17 ítems. La puntuación total de este cuestionario se obtiene con la suma de puntuaciones parciales de los 17 ítems, pudiendo variar dentro de un rango de 0 puntos (sin ansiedad) a 68 puntos (más alto grado de ansiedad). El estrés se evaluó con la escala de estrés percibido de Cohen que consta de 14 ítems. La escala obtuvo una puntuación de 0 a 56, donde la parte superior de los puntajes indican un mayor estrés percibido. Utiliza un formato Likert con cinco alternativas que van desde 0 ("nunca") hasta 4 ("siempre") (343).

6.8. Otras variables analizadas

Mediante anamnesis se recogieron variables demográficas como son la edad, género, estado civil, situación laboral, nivel educativo y clase social, así como los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y los antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y de enfermedad cardiovascular.

También se recogieron los fármacos que pueden tener relación con las enfermedades cardiovasculares (antiagregantes, hipolipemiantes, antihipertensivos y antidiabéticos).

7. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar si éstas seguían una distribución normal. En el caso de que las variables no sigan una distribución normal, como mediana y rango intercuartílico, y las variables cualitativas mediante número y porcentajes.

La normalidad de las variables se comprobó con el test de *Kolmogórov-Smirnov*. Cuando fue necesario, en algunas variables con distribución asimétrica se utilizó su *Ln*.

Pruebas bivariantes: para la relación entre dos variables cualitativas independientes, el análisis de los datos se ha realizado mediante el test de chi cuadrado. Se utilizó la *t de Student* o la *U de Mann Whitney* para comparar las variables continuas entre dos grupos. En el caso de más de dos grupos se utilizó para calcular las diferencias entre ellos el análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba post hoc de *Bonferroni o LSD*. Para analizar la relación de las variables cuantitativas entre sí se utilizó la correlación de *Pearson o Spearman*, según correspondiera y se utilizó la correlación parcial para realizar los ajustes por variables de confusión.

Pruebas multivariantes: En el análisis multivariante se ha utilizado el análisis de regresión lineal múltiple y de regresión logística, con los ajustes necesarios según el tipo de variables analizadas. Asimismo, también se ha utilizado el análisis multivariante de la varianza, modelo lineal general (GLM), cuando las variables dependientes podían estar relacionadas.

Para el contraste de hipótesis se ha fijado un riesgo α de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado es el SPSS/PC, versión 25.0; (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

8. Aspectos éticos y legales

El proyecto ha sido evaluado y autorizado por Comité Ético de Investigación con Medicamentos de Salamanca. A los participantes se les informó sobre los objetivos del proyecto, los riesgos y beneficios de las exploraciones que se le iban a realizar y se les entregó documentación por escrito del estudio. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para los sujetos que se incluyeron en el estudio. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio. En todo momento se respetaron los principios de experimentación en humanos, siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración de *Helsinki* (344). Además, se garantizó el acceso a la información obtenida de cualquier análisis realizado por parte del sujeto. Se respetaron las normas de confidencialidad, informando a los participantes y, siguiendo lo establecido en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, de que estos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que tienen de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales.

9. Fases de estudio y cronograma

Recogida de información: años 2.016-2.017.

Elaboración del proyecto de tesis doctoral: año 2.018.

Análisis de resultados: año 2.019-2020.

Publicación de los diferentes manuscritos: años 2.019-2.020.

Redacción de la memoria de tesis doctoral: años 2.020 y 2.021.

Presentación y defensa de la tesis doctoral: año 2.021.

RESULTADOS

1. Características generales de la población incluida

Los 501 sujetos reclutados en el estudio EVA se han incluido en los manuscritos presentados en esta tesis doctoral.

Las características clínicas y FRCV de los 501 sujetos analizados en el estudio EVA se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Características generales de los sujetos incluidos en el estudio EVA en el global y por sexo

Variables	Global (n=501)	Hombres (n=249)	Mujeres (n=252)	p
Edad, (años)	55,90 ± 14,24	55,95 ± 14,30	55,85 ± 14,19	0,935
Fumadores, n (%)	90 (18,00)	49 (19,70)	41,00 (16,30)	0,190
Altura, (cm)	165,11 ± 9,68	171,60 ± 7,46	158,70 ± 6,98	<0,001
Peso, (kg)	72,41 ± 13,61	79,22 ± 11,75	65,67 ± 11,87	<0,001
Circunferencia cintura, (cm)	93,33 ± 12,01	98,76 ± 9,65	87,93 ± 11,70	<0,001
IMC, (kg/m ²)	26,52 ± 4,23	26,90 ± 4,08	26,14 ± 4,79	0,044
IMC ≥ 30, n (%)	94 (18,80)	42 (16,90)	52 (20,60)	0,304
PAS, (mmHg)	120,69 ± 23,13	126,47 ± 19,52	114,99 ± 24,96	<0,001
PAD, (mmHg)	75,53 ± 10,10	77,40 ± 9,37	73,67 ± 10,46	<0,001
PAM, (mmHg)	87,44 ± 13,21	93,76 ± 11,13	80,58 ± 12,61	<0,001
Hipertensión, n (%)	147 (29,34)	82 (32,93)	65 (25,79)	<0,001
Colesterol total, (mg/dl)	194,76 ± 32,50	192,61 ± 32,26	196,88 ± 32,64	0,142
LDL Colesterol, (mg/dl)	115,51 ± 29,37	117,43 ± 14,12	113,61 ± 28,54	0,148
HDL Colesterol, (mg/dl)	58,75 ± 16,16	53,19 ± 14,12	64,22 ± 28,54	<0,001
Triglicéridos, (mg/dl)	103,06 ± 53,19	112,28 ± 54,39	93,95 ± 50,50	<0,001
Índice aterogénico	3,54 ± 1,07	3,84 ± 1,15	3,24 ± 0,93	<0,001
Dislipemia, n (%)	191 (38,10)	95 (38,10)	96 (38,20)	0,989
Glucemia, (mg/dl)	88,21 ± 17,37	90,14 ± 18,71	86,30 ± 15,73	0,013
HbA1c, (%)	5,49 ± 0,56	5,54 ± 0,63	5,44 ± 0,47	0,044
Diabetes, n (%)	38 (7,60)	26 (10,50)	12 (4,8)	0,012
TFG CKD-EPI, ml/min/1,73m ²	93,17 ± 16,38	91,54 ± 16,42	94,77 ± 16,21	0,027

Las variables continuas se presentan como medias ± desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

p valor: diferencias entre hombres y mujeres.

La edad media fue de $55,90 \pm 14,24$ años, siendo el 50,3% mujeres. Los hombres tienen valores más altos de presión arterial, glucemia, IMC y circunferencia de cintura, y más bajos de colesterol HDL que las mujeres. La prevalencia de hipertensos (32,9% vs 29,3%) y diabéticos (10,5% vs 4,8%) es mayor en hombres.

Los hombres consumen más cantidad de alcohol y realizan más actividad física que las mujeres. Sin embargo, las mujeres tienen mayor adherencia a la dieta mediterránea y mayor puntuación media en la escala de depresión de Hamilton y los hombres en la escala de estrés de Cohen. Las cifras de fibrinógeno son mayores en las mujeres y las de ácido úrico en los hombres, (tabla 9).

Tabla 9. Estilos de vida, factores psicológicos e inflamatorios de los sujetos incluidos en el estudio EVA en el global y por sexo

Variables	Global (n=501)	Hombres (n=249)	Mujeres (n=252)	p
Estilos de vida				
Fumadores, n (%)	90 (18,00)	49 (19,70)	41,00 (16,30)	0,190
Años de fumador	$29,16 \pm 14,44$	$31,51 \pm 15,54$	$26,69 \pm 12,80$	0,012
Índice tabáquico, (paq/año)	$8,88 \pm 17,52$	$9,10 \pm 19,32$	$8,68 \pm 15,41$	0,790
Consumo de alcohol, (gr/s)	$46,12 \pm 78,25$	$71,83 \pm 95,54$	$20,71 \pm 43,30$	<0,001
Consumo adecuado, n (%)	451 (90)	215 (86,30)	236 (93,70)	0,006
Dieta Mediterránea	$7,15 \pm 2,07$	$6,68 \pm 1,96$	$7,70 \pm 6,08$	<0,001
Adherencia a DM, n (%)	127 (25,30)	42 (16,9)	83 (33,70)	<0,001
Actividad física total, (h/s)	$13,84 \pm 35,39$	$19,17 \pm 44,36$	$8,48 \pm 22,02$	<0,001
Tiempo sentado, (h/s)	$140,75 \pm 9,46$	$141,78 \pm 9,44$	$139,42 \pm 9,35$	0,017
Sujetos activos, n (%)	249 (50,30)	159 (64,10)	90 (36,40)	<0,001
Factores psicológicos				
Escala depresión Hamilton	$1,58 \pm 2,60$	$1,18 \pm 2,25$	$1,97 \pm 2,85$	<0,001
Escala ansiedad Hamilton	$2,11 \pm 3,33$	$2,09 \pm 3,13$	$2,11 \pm 3,52$	0,876
Escala estrés Cohen	$17,59 \pm 8,17$	$20,56 \pm 8,31$	$14,65 \pm 6,86$	<0,001
Factores inflamatorios				
Fibrinógeno, (mg/dl)	314 ± 60	298 ± 65	330 ± 71	<0,001
PCR ultrasensible, (mg/dl)	$0,25 \pm 0,46$	$0,23 \pm 0,37$	$0,27 \pm 0,53$	0,403
Índice de HOMA	$1,87 \pm 1,17$	$1,77 \pm 1,16$	$1,97 \pm 1,18$	0,050
Ácido úrico, (mg/dl)	$5,11 \pm 1,37$	$5,80 \pm 1,25$	$4,42 \pm 1,12$	<0,001
Cociente neutrófilo/linfocito	$1,72 \pm 0,74$	$1,74 \pm 0,80$	$1,70 \pm 0,77$	0,532

Las variables continuas se presentan como medias \pm desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje. Consumo adecuado de alcohol, consumo en mujeres <140 g/semana y en hombres <210 g/semana. DM, dieta mediterránea; PCR, proteína C reactiva; Paq, paquete; S, semana. p valor: diferencias entre hombres y mujeres.

Los valores medios de los parámetros de estructura y función vascular analizados mostraron un valor de GIM de arteria carótida, de la VOPcf, del CAVI mayores en hombres y del IAC mayor en las mujeres, sin que haya diferencia en el valor medio de la VOPbt, tal y como puede observarse en la tabla 10.

Tabla 10. Valores medios de los parámetros de estructura y función vascular en los sujetos del estudio EVA

Variables	Global (n=501)	Hombres (n=249)	Mujeres (n=252)	Valor p
GIM (mm)*	0,682 ± 0,109	0,699 ± 0,115	0,665 ± 0,100	0,001
VOPcf, (m/s)	6,53 ± 2,03	6,86 ± 2,20	6,21 ± 1,79	<0,001
VOPbt, (m/s)	12,93 ± 2,68	13,16 ± 2,46	12,71 ± 2,86	0,064
CAVI	8,01 ± 1,44	8,13 ± 1,49	7,87 ± 1,39	0,043
IAC	26,84 ± 12,79	22,09 ± 13,57	31,54 ± 9,97	<0,001

Las medidas de las variables cuantitativas se muestran como media ± desviación estándar.

CAVI, Cardio Ankle Vascular Index; GIM, grosor íntimo media; IAC, índice de aumento central; VOPcf, velocidad de la onda de pulso carótida femoral; VOPbt, velocidad de la onda de pulso brazo tobillo.

La tabla 11 muestra el consumo de fármacos global y por sexo de los 501 sujetos analizados en esta tesis doctoral. Aproximadamente el 20% de los sujetos estaba con tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial y la dislipemia y un 7% para la diabetes mellitus tipo 2. No hay diferencia entre sexos.

Tabla 11. Grupos de fármacos utilizados en los sujetos del estudio EVA

Variable	Global	Hombres	Mujeres	p
Antihipertensivos, n (%)	96 (19,20)	50 (20,10)	46 (18,30)	0,650
Hipolipemiantes, n (%)	102 (20,40)	49 (19,70)	53 (21,00)	0,396
Antidiabéticos, n (%)	35 (7,00)	23 (9,20)	12 (4,80)	0,055

Las medidas se muestran como número y porcentaje, n, número.

2. Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA

Autores: Marta Gómez-Sánchez, María C Patino-Alonso, Leticia Gómez-Sánchez, José I Recio-Rodríguez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A Maderuelo-Fernández, Luis García-Ortiz y Manuel A, Gómez-Marcos,

RESUMEN

Introducción y objetivos: describir por primera vez valores de referencias del *Cardio-Ankle Vascular Index* (CAVI), velocidad de la onda de pulso brazo tobillo (VOPbt), velocidad de la onda de pulso carótida femoral (VOPcf) e índice de aumento central (IAC) y segundo establecer la relación con los factores de riesgo cardiovascular, en población adulta española entre 35-75 años de edad sin enfermedad cardiovascular.

Métodos: estudio descriptivo transversal. Mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo se incluyeron 501 sujetos, sin enfermedad cardiovascular, edad media: 55,9 años, mujeres: 50,3%. Se utilizaron los dispositivos *SphygmoCor System*[®] y *Vasera VS-1500*[®], para realizar las mediciones.

Resultados: todas las medidas, excepto el índice de aumento central, mostraron valores mayores en varones, y aumentaron con la edad y la presión arterial. Los valores medios fueron: CAVI = $8,01 \pm 1,44$; VOPbt = $12,93 \pm 2,68$ m/seg;

VOPcf = $6,53 \pm 2,03$ m/seg e índice de aumento central = $26,84 \pm 12,79$. En el análisis de regresión múltiple, la presión arterial media se asoció con las 4 medidas, la hemoglobina glicosilada, con todas excepto con el índice de aumento central, y el índice de masa corporal mostró asociación inversa con el CAVI. Por otro lado, la capacidad explicativa de la edad, el sexo y la presión arterial media es para la VOPbt de un 62%; la VOPcf de un 49%; para el CAVI de un 54% y para el índice de aumento central de un 38%. En la regresión logística, la hipertensión se asoció con el CAVI (OR = 3,45), la VOPbt (OR = 3,44), la VOPcf (OR = 3,38) y el índice de aumento central (OR = 3,73).

Conclusiones: todas las medidas de rigidez aumentan con la edad; el CAVI y la VOPcf presentan valores mayores en los varones y el índice de aumento central, en las mujeres, sin diferencias en la VOPbt.

Artículo original

Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA



Marta Gómez-Sánchez^a, M. Carmen Patino-Alonso^{a,b,c}, Leticia Gómez-Sánchez^{a,b}, José I. Recio-Rodríguez^{a,b,d}, Emiliano Rodríguez-Sánchez^{a,b,e,f}, José A. Maderuelo-Fernández^{a,b,e}, Luis García-Ortiz^{a,b,e,g,1} y Manuel A. Gómez-Marcos^{a,b,e,f,1,*}, en representación del grupo EVA²

^a Unidad de Investigación en Atención Primaria, Centro de Salud La Alamedilla, Salamanca, España

^b Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^c Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Burgos, Salamanca, España

^e Servicio de Salud de Castilla y León (SACyL), Salamanca, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^g Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2018

Aceptado el 10 de abril de 2019

On-line el 28 de junio de 2019

Palabras clave:

Rigidez arterial

Factores de riesgo cardiovascular

Valores de referencia

Población española

RESUMEN

Introducción y objetivos: Describir por primera vez valores de referencia del índice vascular corazón-tobillo (ICT), la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOP-BT), la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF) y el índice de aumento central y establecer relación con factores de riesgo cardiovascular en población adulta española de 35 a 75 años de edad sin enfermedad cardiovascular.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo, se incluyó a 501 sujetos sin enfermedad cardiovascular, con una media de edad de 55,9 años; el 50,3% eran mujeres. Mediante los dispositivos SphigmoCor y Vasera VS-1500 se realizaron las mediciones.

Resultados: Todas las medidas, excepto el índice de aumento central, mostraron valores mayores en varones, y aumentaron con la edad y la presión arterial. Los valores medios fueron: ICT, $8,01 \pm 1,44$; VOP-BT, $12,93 \pm 2,68$ m/s; VOP-CF, $6,53 \pm 2,03$ m/s e índice de aumento central, $26,84 \pm 12,79$. En el análisis de regresión múltiple, la presión arterial media se asoció con las 4 medidas, la glucohemoglobina, con todas excepto el índice de aumento central, y el índice de masa corporal mostró asociación inversa con el ICT. Por otro lado, la capacidad explicativa de la edad, el sexo y la presión arterial media es para la VOP-BT un 62%; la VOP-CF, un 49%; el ICT, un 54% y el índice de aumento central, un 38%. En la regresión logística, la hipertensión se asoció con el ICT (OR = 3,45), la VOP-BT (OR = 3,44), la VOP-CF (OR = 3,38) y el índice de aumento central (OR = 3,73).

Conclusiones: Todas las medidas de rigidez aumentan con la edad; el ICT y la VOP-CF presentan valores mayores en los varones y el índice de aumento central, en las mujeres, sin diferencias en la VOP-BT.

Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT02623894.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To describe, for the first time, reference values for the cardio-ankle vascular index (CAVI), brachial-ankle pulse wave velocity (BA-PWV), carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV), and the central augmentation index and to establish their association with cardiovascular risk factors in the Spanish adult population aged 35 to 75 years without cardiovascular disease.

Methods: We conducted a cross-sectional study. Through random sampling stratified by age and sex, we included 501 participants without cardiovascular disease. The mean age was 55.9 years and 50.3% were women. The measurements were taken using the SphigmoCor and Vasera VS-1500 devices.

Results: Values for all measures, except those for the central augmentation index, were higher in men and increased with age and blood pressure. The mean values were as follows: CAVI, 8.01 ± 1.44 ; BA-PWV, 12.93 ± 2.68 m/s; CF-PWV, 6.53 ± 2.03 m/s, and central augmentation index, 26.84 ± 12.79 . On multiple

Keywords:

Arterial stiffness

Cardiovascular risk factors

Reference values

Spanish population

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.025>

* Autor para correspondencia: Unidad de Investigación en Atención Primaria, Centro de Salud La Alamedilla, Avda. Comuneros 27-31, 37003 Salamanca, España. Correo electrónico: magomez@usal.es (M.A. Gómez-Marcos).

¹ La contribución de ambos autores ha sido similar.

² El anexo de investigadores se muestra al final del artículo.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.04.006>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

regression analysis, mean blood pressure was associated with the 4 measures, glycated hemoglobin was associated with all measures except the central augmentation index, and body mass index showed an inverse association with CAVI. The explanatory capacity of age, sex, and mean blood pressure was 62% for BA-PWV, 49% for CF-PWV 49%, 54% for the CAVI, and 38% for the central augmentation index. On logistic regression, hypertension was associated with the CAVI (OR = 3.45), VOP-BT (OR = 3.44), VOP-CF (OR = 3.38) and with the central augmentation index (OR = 3.73).

Conclusions: All arterial stiffness measures increased with age. The CAVI and CF-PWV were higher in men and the central augmentation index was higher in women, with no differences in BA-PWV.

This study is registered at ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02623894.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

FRCV: factores de riesgo cardiovascular
IAC: índice de aumento central
ICT: índice vascular corazón-tobillo
VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo
VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral

INTRODUCCIÓN

La rigidez arterial está determinada principalmente por la edad, el sexo y la presión arterial¹ y se relaciona con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV)². Numerosos estudios, recogidos en 2 meta-análisis, muestran que el incremento en la rigidez arterial se asocia con aumento de eventos cardiovasculares^{3,4}. Su detección precoz puede tener un papel importante en la prevención de enfermedades, pues su alteración es previa a la afección de la estructura vascular⁵.

Actualmente están disponibles diferentes dispositivos no invasivos para medir la rigidez arterial. La velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), determinada con tonometría, se considera la medida de referencia². La VOP-CF depende de la presión arterial en el momento de la medición y refleja la rigidez arterial de la aorta descendente, las iliacas, la primera porción de las femorales, el tronco braquiocéfálico y la arteria carótida común, pero no evalúa la aorta ascendente⁶. La velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOP-BT), medida con oscilometría⁷, determina la rigidez arterial periférica analizando las arterias tibiales y braquiales⁷.

El índice vascular corazón-tobillo (ICT), medido con oscilometría, analiza la rigidez de la arteria aorta (incluida la ascendente), las iliacas, las femorales y las tibiales y es independiente de la presión arterial en el momento de la medición⁸. Por último, el índice de aumento central (IAC) refleja el aumento en la presión arterial central, debido a la onda de presión refleja desde los vasos periféricos y es el sustituto más utilizado para analizar la reflexión de la onda arterial, y algunos autores la consideran una medida de la rigidez arterial sistémica⁹.

En los últimos años, varios estudios han descrito los valores medios por edad y sexo de la VOP-CF en población europea⁶ y española mayor de 65 años¹⁰, de la VOP-BT en población asiática¹¹, del ICT en población japonesa¹² y mediterránea¹³ y del IAC en sujetos coreanos¹⁴, así como la asociación de los FRCV con la rigidez arterial^{13,15,16}. Sin embargo, ningún trabajo ha estudiado estas 2 cuestiones en una misma muestra poblacional sin enfermedad cardiovascular.

Por ello, se plantean 3 objetivos: a) describir por primera vez valores de referencia de ICT, VOP-BT, VOP-CF e IAC; b) estudiar la relación de las medidas de rigidez arterial con los FRCV, y c)

analizar las diferencias por sexo en población española adulta de 35-75 años de edad y libre de enfermedad cardiovascular.

MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo transversal de sujetos reclutados en el estudio EVA (*Association between different risk factors and vascular accelerated ageing study*) (NCT02623894)¹⁷.

Población de estudio

Población urbana adscrita a 5 centros de salud. Mediante un muestreo aleatorio con reposición estratificado por grupos de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años) y sexo, se seleccionó a 501 sujetos, aproximadamente 100 en cada uno de los grupos, la mitad de cada sexo, comprendidos entre 35 y 75 años (población de referencia, 43.946). La selección se realizó desde junio de 2016 a noviembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron edad entre 35 y 75 años y haber firmado el consentimiento informado. Criterios de exclusión: sujetos en situación terminal, imposibilidad para desplazarse a los centros sanitarios, antecedentes de enfermedad cardiovascular, tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m², enfermedad inflamatoria crónica o un proceso inflamatorio agudo en los últimos 3 meses o estar en tratamiento con estrógenos, testosterona u hormona del crecimiento.

Los 501 sujetos incluidos en el estudio, aceptado un riesgo alfa de 0,05, proporcionan una precisión para estimar el ICT de $\pm 0,125$ unidades (desviación estándar $\pm 1,44$), para la VOP-BT $\pm 0,235$ m/s (desviación estándar $\pm 2,68$ m/s), para la VOP-CF $\pm 0,175$ m/s (desviación estándar $\pm 2,03$ m/s) y para el IAC $\pm 1,125\%$ (desviación estándar $\pm 12,70\%$).

VARIABLES e instrumentos de medida

Una descripción detallada de las variables recogidas y pruebas realizadas se ha publicado en el protocolo del estudio EVA¹⁷. Las enfermeras que realizaron las pruebas y administraron los cuestionarios fueron formadas previamente. La medición de los FRCV se describe detalladamente en el [anexo del material adicional](#).

Medición de la rigidez arterial

Índice de aumento central y velocidad de la onda de pulso carótida-femoral

Se midieron utilizando el dispositivo SphygmoCor (AtCorMedical Pty Ltd.; West Ryde, Australia). El análisis de la onda de pulso se

realizó con el paciente sentado y con el brazo dominante apoyado en una superficie rígida. Las presiones arteriales central y periférica se obtuvieron mediante un sensor colocado en la arteria radial, y la morfología de la onda de pulso en aorta y el IAC se estimaron mediante la fórmula: aumento de presión central \times 100 / presión de pulso, ajustándolo a 75 lpm. Las ondas de pulso carótida y femoral se analizaron con el paciente en posición supina, se estimó la demora en comparación con la onda de electrocardiograma y se calculó la VOP. Las mediciones de las distancias se realizaron con una cinta métrica desde la muesca esternal al punto donde se colocó el sensor en las arterias carótida y femoral y se multiplicó por 0,8¹⁸.

Índice vascular corazón-tobillo y velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo

El ICT y la VOP-BT se midieron utilizando el dispositivo VaSera VS-1500 (FukudaDenshi), siguiendo las instrucciones del fabricante¹⁹; el paciente debía haber permanecido sin fumar ni consumir cafeína 1 h antes del examen y en reposo al menos 10 min antes de la medición. Los manguitos se adaptaron a la circunferencia de los brazos y tobillos. Los electrodos se unieron a los 2 brazos y tobillos y un micrófono se fijó con cinta de doble cara al esternón en el segundo espacio intercostal. Se consideraron válidas solo las mediciones de ICT obtenidas durante al menos 3 latidos cardiacos consecutivos⁸. Los valores de ICT se midieron con la ecuación:

$$ICT = a \left[\frac{2\rho}{\Delta P} \ln \left(\frac{P_s}{P_d} \right) PWV^2 \right] + b$$

donde PWV es la VOP del orificio valvular al tobillo; Ps y Pd son la presión arterial sistólica y diastólica; ΔP , el cambio de presión arterial y ρ , la densidad de la sangre⁸.

La VOP-BT se estimó usando la ecuación:

$$VOP\text{-bt} = (0,5934 \times \text{altura}(\text{cm}) + 14,4724) / \text{TBA}$$

El TBA es el intervalo de tiempo entre las ondas de brazo y tobillo⁸.

Un valor más alto en las medidas analizadas indica mayor rigidez arterial.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y para representar los valores de los parámetros de rigidez arterial se calcularon los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95. Las variables categóricas se presentaron como número y porcentaje. La comparación de medias entre 2 grupos independientes se realizó con la prueba de la t de Student y la comparación de proporciones, con la prueba de la χ^2 . Las diferencias de medias de más de 2 grupos se analizaron con las técnicas ANOVA y ANCOVA, utilizando la corrección de Bonferroni en las comparaciones *post hoc*.

Se ha utilizado el análisis de regresión múltiple con 3 fines: a) calcular el incremento por década de las medidas de rigidez mediante 4 modelos utilizando como variables dependientes el ICT, la VOP-BT, la VOP-CF y el IAC; como variables independientes, la década de edad y como variables de ajuste, la presión arterial

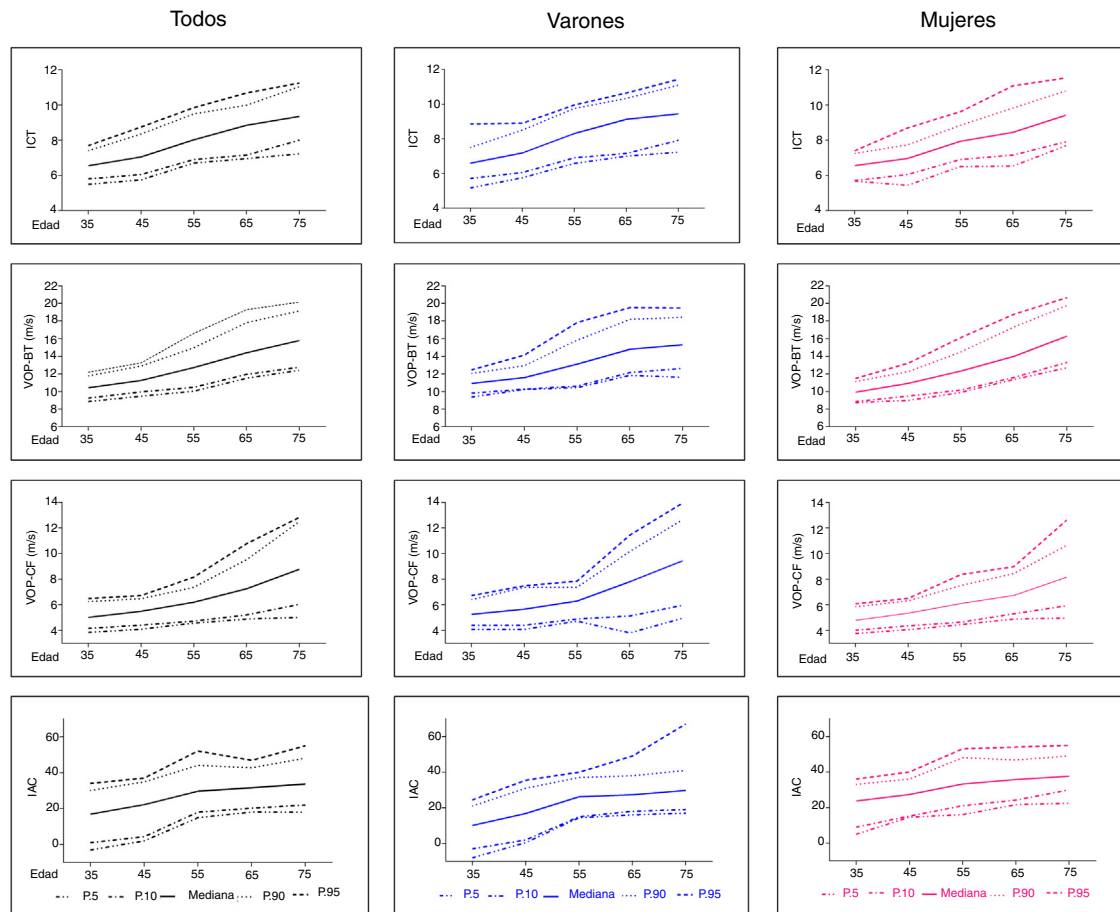


Figura 1. Valores de la mediana y los percentiles 5, 10, 90 y 95 de la población total y por sexo según edad. IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

media, la glucohemoglobina, el índice de masa corporal, el índice aterogénico y los años de fumador; b) analizar la asociación entre ICT, VOP-BT, VOP-CF e IAC utilizando como variables explicativas la presión arterial media, la glucohemoglobina, el índice de masa corporal, el índice aterogénico y los años de fumador y como variables de ajuste, la edad, el tratamiento con fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes, y c) se estimaron 7 ecuaciones de regresión para cada medida de la rigidez arterial en las que se incorporaron sucesivamente las siguientes variables: edad, sexo, presión arterial media, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia y obesidad.

Se realizaron 4 modelos de regresión logística, utilizando como variables respuesta ICT, VOP-BT, VOP-CF e IAC y como variables independientes, tener hipertensión, diabetes mellitus, obesidad o dislipemia. Como variables de ajuste, se utilizaron la edad, el tratamiento con fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes y los FRCV analizados. Como puntos de corte para considerar patológicas las medidas de la rigidez arterial, se utilizó el punto más próximo al percentil 75 en cada una de las medidas (ICT \geq 9; VOP-BT \geq 14,50 m/s, VOP-CF \geq 7,5 m/s e IAC \geq 35). Se consideró 1 = presencia del FRCV y 0 = ausencia del FRCV.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS para Windows, versión 23.0 (IBM Corp.; Armonk, Nueva York, Estados Unidos). En el contraste de hipótesis, se estableció un riesgo $\alpha = 0,05$ como límite de la significación estadística.

Principios éticos

Todos los participantes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de la inclusión. El estudio fue aprobado el 4-5-2015 por el comité de ética del área de salud de Salamanca. Durante el desarrollo del estudio se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki²⁰.

RESULTADOS

Población de estudio

El diagrama de flujo de la población de referencia (43.946), los sujetos incluidos y excluidos y las causas de exclusión por grupos

Tabla 1
Características generales de los sujetos incluidos, de 35 a 75 años de edad, en el total de la muestra y por sexo

Variables	Total (n = 501)	Varones (n = 249)	Mujeres (n = 252)	p
Edad (años)	55,90 \pm 14,24	55,95 \pm 14,30	55,85 \pm 14,19	0,935
Fumadores	90 (18,00)	49 (19,70)	41,00 (16,30)	0,190
Estatura (cm)	165,11 \pm 9,68	171,60 \pm 7,46	158,70 \pm 6,98	< 0,001
Peso (kg)	72,41 \pm 13,61	79,22 \pm 11,75	65,67 \pm 11,87	< 0,001
Circunferencia de cintura (cm)	93,33 \pm 12,01	98,76 \pm 9,65	87,93 \pm 11,70	< 0,001
IMC	26,52 \pm 4,23	26,90 \pm 4,08	26,14 \pm 4,79	0,044
IMC \geq 30	94 (18,80)	42 (16,90)	52 (20,60)	0,304
PAS (mmHg)	120,69 \pm 23,13	126,47 \pm 19,52	114,99 \pm 24,96	< 0,001
PAD (mmHg)	75,53 \pm 10,10	77,40 \pm 9,37	73,67 \pm 10,46	< 0,001
PAM (mmHg)	87,44 \pm 13,21	93,76 \pm 11,13	80,58 \pm 12,61	< 0,001
Hipertensión	147 (29,34)	82 (32,93)	65 (25,79)	< 0,001
Antihipertensivos	96 (19,20)	50 (20,10)	46 (18,30)	0,650
Colesterol total (mg/dl)	194,76 \pm 32,50	192,61 \pm 32,26	196,88 \pm 32,64	0,142
cLDL (mg/dl)	115,51 \pm 29,37	117,43 \pm 14,12	113,61 \pm 28,54	0,148
cHDL (mg/dl)	58,75 \pm 16,16	53,19 \pm 14,12	64,22 \pm 28,54	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	103,06 \pm 53,19	112,28 \pm 54,39	93,95 \pm 50,50	< 0,001
Índice aterogénico	3,54 \pm 1,07	3,84 \pm 1,15	3,24 \pm 0,93	< 0,001
Dislipemia	191 (38,10)	95 (38,10)	96 (38,20)	0,989
Hipolipemiantes	102 (20,40)	49 (19,70)	53 (21,00)	0,396
Glucemia (mg/dl)	88,21 \pm 17,37	90,14 \pm 18,71	86,30 \pm 15,73	0,013
HbA _{1c} (%)	5,49 \pm 0,56	5,54 \pm 0,63	5,44 \pm 0,47	0,044
Diabetes mellitus	38 (7,60)	26 (10,50)	12 (4,80)	0,012
Antidiabéticos	35 (7,00)	23 (9,20)	12 (4,80)	0,055
TFG CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	93,17 \pm 16,38	91,54 \pm 16,42	94,77 \pm 16,21	0,027
ICT	8,01 \pm 1,44	8,13 \pm 1,49	7,87 \pm 1,39	0,043
ICT \geq 9	123 (24,60)	79 (31,70)	44 (17,50)	< 0,001
VOP-BT (m/s)	12,93 \pm 2,68	13,16 \pm 2,46	12,71 \pm 2,86	0,064
VOP-BT \geq 14,5 m/s	122 (24,60)	67 (31,70)	55 (17,50)	0,116
VOP-CF (m/s)	6,53 \pm 2,03	6,86 \pm 2,20	6,21 \pm 1,79	< 0,001
VOP-CF \geq 7,5 m/s	115 (23,30)	72 (29,60)	43 (17,20)	0,001
IAC	26,84 \pm 12,79	22,09 \pm 13,57	31,54 \pm 9,97	< 0,001
IAC \geq 35	119 (24,00)	27 (30,10)	92 (36,90)	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar y las categóricas, como n (%). Valor de p: diferencias entre varones y mujeres.

Tabla 2

Diferencias de las medidas de función vascular entre individuos con y sin factores de riesgo cardiovascular en el total de la muestra y por sexo

	Total, media (IC95%)	p	Varones, media (IC95%)	p	Mujeres, media (IC95%)	p
ICT						
Hipertensión	1,26 (1,01-1,52)	< 0,001	1,31 (0,95-1,67)	< 0,001	1,17 (1,79-1,56)	< 0,001
Diabetes mellitus	1,29 (0,89-1,69)	< 0,001	1,38 (0,94-1,81)	< 0,001	0,99 (0,05-1,93)	< 0,031
Obesidad	-0,03 (-0,57 a 0,32)	0,957	0,01 (-0,53 a 0,54)	0,984	-0,03 (-0,47 a 0,42)	0,908
Dislipemia	0,67 (0,41-0,93)	< 0,001	0,46 (0,08-0,84)	0,018	0,87 (0,52-1,23)	< 0,001
Tabaco	-0,27 (-0,57 a -0,03)	0,047	-0,11 (-0,58 a 0,36)	0,603	-0,49 (-0,92 a -0,06)	0,026
VOP-BT						
Hipertensión	3,05 (2,57-3,53)	< 0,001	2,73 (2,10-3,36)	< 0,001	3,37 (2,63-4,12)	< 0,001
Diabetes mellitus	2,48 (1,58-3,38)	< 0,001	2,36 (1,41-3,30)	< 0,001	2,54 (0,28-4,80)	< 0,001
Obesidad	0,93 (0,31-1,56)	0,004	0,99 (0,11-1,86)	0,028	0,94 (0,03-1,85)	0,043
Dislipemia	1,57 (1,09-2,05)	< 0,001	0,89 (0,24-1,53)	0,008	2,26 (1,55-2,96)	< 0,001
Tabaco	-0,75 (-1,27 a -0,23)	0,002	-0,26 (-0,92 a 0,40)	0,433	-1,36 (-2,14 a -0,56)	< 0,001
VOP-CF						
Hipertensión	3,31 (1,97-2,65)	< 0,001	3,30 (1,68-3,91)	< 0,001	2,24 (1,66-2,81)	< 0,001
Diabetes mellitus	2,32 (1,48-3,15)	< 0,001	1,94 (1,07-2,81)	< 0,001	2,75 (0,63-4,86)	0,015
Obesidad	0,68 (0,24-1,11)	0,003	0,56 (-0,12 a 1,25)	0,105	0,84 (0,27-1,42)	0,004
Dislipemia	0,77 (0,39-1,14)	< 0,001	0,41 (-0,17 a 0,98)	0,162	1,12 (0,66-1,59)	< 0,001
Tabaco	-0,40 (-0,85 a 0,05)	0,082	-0,09 (-0,83 a 0,64)	0,804	-0,82 (-1,23 a -0,40)	< 0,001
IAC						
Hipertensión	6,38 (4,08-8,69)	< 0,001	7,93 (4,60-11,26)	< 0,001	6,38 (3,77-8,99)	< 0,001
Diabetes mellitus	0,46 (-2,81 a 3,80)	0,781	2,22 (-0,69 a 8,33)	0,094	0,66 (-5,04 a 3,72)	0,752
Obesidad	0,607 (-1,79 a 3,01)	0,618	1,65 (-1,56 a 4,86)	0,311	-1,18 (-4,28 a 1,83)	0,452
Dislipemia	4,67 (2,44-6,90)	< 0,001	3,91 (0,57-7,25)	0,022	5,35 (2,95-7,75)	< 0,001
Tabaco	1,63 (-1,42 a 4,68)	0,293	1,89 (-2,38 a 6,16)	0,380	2,39 (-1,37 a 6,16)	0,208

IAC: índice de aumento central; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Diferencias de los valores medios \pm IC95% de los parámetros de función vascular en sujetos con y sin el factor de riesgo. Valor de p: diferencias entre sujetos con o sin factor de riesgo.

de edad y sexo se muestran en la [figura 1 del material adicional](#). Se incluyó a 501 sujetos, con una media de edad de 55,90 \pm 14,24 años; el 50,3% eran mujeres.

Las variables clínicas generales y por sexo se muestran en la [tabla 1](#). Los varones mostraron valores más altos de presión arterial, glucemia, triglicéridos, índice de masa corporal y circunferencia de cintura y más bajos de lipoproteínas de alta densidad. También tenían mayor prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus que las mujeres. Los valores medios de las medidas de rigidez fueron: ICT, 8,01 \pm 1,44; VOP-BT, 12,93 \pm 2,68 m/s; VOP-CF, 6,53 \pm 2,03 m/s e IAC, 26,84 \pm 12,79. ICT y VOP-CF fueron mayores en varones y el IAC, en mujeres.

Las características de los sujetos con medidas no válidas o no realizadas de los parámetros de rigidez arterial se muestran en la [tabla 1 del material adicional](#).

Valores de referencia de los parámetros de rigidez arterial analizados

Los valores de los parámetros de rigidez arterial por grupos de edad y sexo se muestran en la [figura 1](#) y en la [tabla 2 del material adicional](#) (valores medios) y los percentiles 5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95, en la [tabla 3 del material adicional](#). La [figura 2](#) muestra los valores medios por grupo de edad y grado de presión arterial. Los valores de las medidas de rigidez arterial (excepto el IAC) aumentaron con el incremento de la presión arterial y la edad.

Relación de las medidas de rigidez arterial con los factores de riesgo cardiovascular y diferencias por sexo

Las correlaciones entre las medidas de rigidez utilizadas se muestran en la [tabla 4 del material adicional](#).

El ICT en el grupo de 65 años fue mayor en los varones que en las mujeres ($p = 0,001$). La VOP-BT fue mayor en las mujeres que en varones del grupo de 75 años ($p = 0,041$). La VOP-CF fue mayor en los varones y el IAC fue mayor en las mujeres ($p < 0,001$) en todos los grupos de edad ([figura 2 del material adicional](#)).

El incremento por década de edad después de ajustarla por los FRCV en general y por sexo se muestra en la [figura 3](#) y en la [tabla 5 del material adicional](#).

La [tabla 2](#) resume las diferencias en las medidas de rigidez arterial entre los sujetos según tengan FRCV o no. Las personas con hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia mostraron valores medios de ICT, VOP-BT, VOP-CF e IAC (excepto los diabéticos) superiores a los que no tenían el FRCV. Los obesos tenían VOP-BT y VOP-CF mayores que los no obesos. Los fumadores mostraron cifras de ICT y VOP-BT inferiores que los no fumadores.

El análisis de regresión múltiple en general y por sexo se muestra en la [tabla 3](#). En el análisis general y por sexo, la presión arterial media se asoció con todas las medidas de rigidez, la glucohemoglobina se asoció con todas excepto con el IAC y el índice de masa corporal mostró asociación inversa con el ICT. El índice aterogénico se asoció con la VOP-BT en general. En las mujeres, el índice aterogénico mostró asociación directa con la VOP-BT y la VOP-CF, y el índice de masa corporal mostró asociación

Tabla 3
Factores de riesgo cardiovascular asociados con los parámetros de función vascular. Análisis de regresión múltiple

	Total			Varones			Mujeres		
	β (IC95%)	p	R ²	β (IC95%)	p	R ²	β (IC95%)	p	R ²
ICT									
PAM	0,02 (0,01-0,02)	< 0,001	54%	0,02 (0,01-0,03)	0,007	55%	0,01 (-0,01 a 0,02)	0,014	55%
HbA _{1c}	0,28 (0,11-0,45)	0,001	54%	0,27 (0,06-0,48)	0,014	55%	0,29 (0,01-0,59)	0,050	55%
IMC	-0,06 (-0,08 a -0,04)	< 0,001	57%	-0,07 (-0,10 a -0,05)	< 0,001	55%	-0,05 (-0,08 a -0,01)	0,014	59%
IAT	0,02 (-0,06 a 0,10)	0,635	54%	0,07 (-0,05 a 0,19)	0,243	54%	-0,08 (-0,21 a 0,05)	0,211	54%
AF	0,01 (-0,02 a 0,03)	0,938	51%	-0,01 (-0,03 a 0,01)	0,155	48%	0,01 (-0,01 a 0,03)	0,247	47%
VOP-BT									
PAM	0,07 (0,05-0,08)	< 0,001	63%	0,07 (0,06-0,09)	< 0,001	60%	0,06 (0,04-0,07)	< 0,001	67%
HbA _{1c}	0,55 (0,27-0,83)	< 0,001	64%	0,56 (0,14-0,86)	0,002	60%	0,56 (0,05-1,08)	0,031	68%
IMC	-0,03 (-0,06 a 0,01)	0,116	64%	0,01 (-0,05 a 0,07)	0,691	60%	-0,06 (-0,11 a -0,02)	0,008	68%
IAT	0,14 (0,01-0,26)	0,040	64%	0,06 (-0,12 a 0,24)	0,518	68%	0,24 (0,01-0,46)	0,012	61%
AF	-0,01 (-0,02 a 0,02)	0,750	62%	-0,02 (-0,04 a 0,01)	0,266	58%	0,01 (-0,01 a 0,04)	0,284	67%
VOP-CF									
PAM	0,04 (0,03-0,05)	< 0,001	51%	0,04 (0,03-0,05)	< 0,001	54%	0,03 (0,02-0,04)	< 0,001	53%
HbA _{1c}	0,71 (0,46-0,95)	< 0,001	54%	0,53 (0,21-0,85)	0,001	55%	1,01 (0,63-1,40)	< 0,001	54%
IMC	0,01 (-0,02 a 0,05)	0,079	53%	0,04 (-0,02 a 0,09)	0,220	54%	0,01 (-0,03 a 0,04)	0,913	52%
IAT	0,06 (-0,06 a 0,18)	0,325	53%	-0,11(-0,28 a 0,06)	0,210	56%	0,19 (0,027 a 0,36)	0,023	54%
AF	0,01 (-0,01 a 0,02)	0,674	58%	0,01 (-0,02 a 0,03)	0,574	59%	-0,01 (-0,02 a 0,02)	0,657	55%
IAC									
PAM	0,15 (0,03-0,23)	0,018	23%	0,23 (0,10-0,36)	< 0,001	29%	0,14 (0,05-0,22)	< 0,002	29%
HbA _{1c}	0,99 (-1,02 a 2,99)	0,334	22%	1,82 (-1,32 a 4,96)	0,256	29%	0,85 (-4,06 a 2,39)	0,540	29%
IMC	-0,19 (-0,44 a 0,06)	0,154	23%	-0,05 (-0,48 a 0,38)	0,830	29%	-0,21 (-0,45 a 0,03)	0,085	30%
IAT	-0,48 (-1,41 a 0,48)	0,077	23%	0,70 (-0,62 a 2,02)	0,298	30%	1,02 (-0,14 a 2,17)	0,084	30%
AF	0,08 (-0,06 a 0,21)	0,277	17%	0,25 (0,07-0,43)	0,006	27%	0,08 (-0,10 a 0,26)	0,377	30%

AF: años de fumador; β : coeficiente de regresión; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IAC: índice de aumento central; IAT: índice aterogénico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICT: índice vascular corazón-tobillo; IMC: índice de masa corporal; PAM: presión arterial media; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Análisis de regresión múltiple utilizando como variables dependientes ICT, VOP-BT, VOP-CF e IAC, como variables independientes los factores de riesgo cardiovascular (PAM, HbA_{1c}, IMC, IAT y AF) y como variables de ajuste la edad y los fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes.

inversa con la VOP-BT. Sin embargo, en los varones los años de fumador mostraron asociación directa con el IAC.

El análisis de regresión logística general y por sexo se muestra en la [tabla 4](#). En el análisis general, la hipertensión se asoció con valores elevados de ICT (OR = 3,45), VOP-BT (OR = 3,44), VOP-CF (OR = 3,38) e IAC (OR = 3,73). En las mujeres, el tabaco se asoció con valores elevados de ICT (OR = 3,34). En los varones, la diabetes mellitus mostró asociación directa con la VOP-CF (OR = 4,91).

La capacidad explicativa de la edad, el sexo y la presión arterial media fue para la VOP-BT de un 62%; para la VOP-CF, un 49%; para el ICT, un 54%, y para el IAC, un 38%, sin incrementarse prácticamente al añadir otros FRCV al modelo ([tabla 5](#)).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que establece valores de referencia de 4 medidas de la rigidez arterial en una muestra de población española, aparentemente libre de enfermedad cardiovascular y seleccionada aleatoriamente. Los valores de todos los parámetros aumentan con la edad y la presión arterial, excepto el IAC. La asociación de las medidas de rigidez arterial analizadas con los FRCV difiere según la medida utilizada y el sexo, lo que indica que la influencia de los FRCV en ellas es diferente.

Los valores medios del ICT son menores que los publicados en el estudio REGICOR¹³, probablemente debido a que la prevalencia de los FRCV fue mayor y utilizaron el valor más alto del ICT, en vez del valor medio utilizado en nuestro estudio. También son menores

que los publicados en población checa mayor de 50 años²¹, pero ellos excluyeron a las personas con diabetes y los tratados con hipotensores e hipolipemiantes. Sin embargo, estos valores son similares a los de estudios realizados en población japonesa¹² y china²², aunque en el primer caso se excluyó a personas con hipertensión, diabetes, nefritis y gota, y además la población no se obtuvo de manera aleatoria. Son menores que los publicados en población checa mayor de 50 años²¹, pero ellos excluyeron a las personas con diabetes y los tratados con hipotensores e hipolipemiantes.

Los valores de la VOP-BT son menores que los reportados en población china¹¹ (1,2 y 1,5 m/s en las décadas de los 50 y los 40 años respectivamente). Estas diferencias podrían explicarse por la mayor prevalencia de los FRCV en ese estudio. Sin embargo, los valores de la VOP-BT en población china sin FRCV también fueron mayores (0,8 y 1,5 m/s en las décadas de 50 y 40 años respectivamente)¹¹.

Los valores medios de la VOP-CF son menores (entre 0,8 y 1,5 m/s) que los recogidos en 13 centros de 8 países europeos⁶ y los publicados recientemente en población española mayor de 65 años (media de edad, 72,9 años; VOP-CF mediana en menores de 75 años, 10,0 m/s), cuya principal limitación es que no se midió por tonometría¹⁰. No obstante, hay diferencias metodológicas que considerar. En nuestro estudio se analiza una muestra poblacional aleatoria aparentemente libre de enfermedad cardiovascular y todas las medidas se recogieron utilizando el mismo dispositivo y la misma técnica. En el estudio europeo⁶, se analizaron de manera retrospectiva varias bases de datos, y se excluyó a los sujetos con

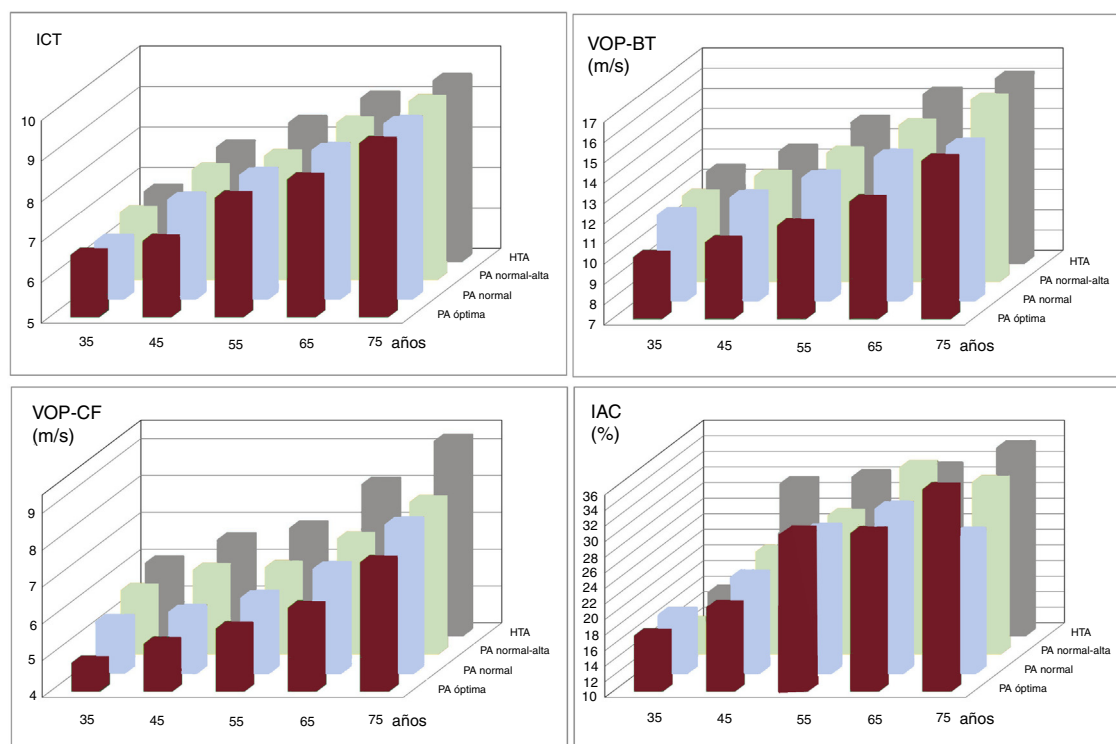


Figura 2. Valores medios por década de edad y grado de presión arterial de las medidas de la rigidez arterial utilizadas. Categorías de PA: óptima, $\leq 120/80$ mmHg; normal, $> 120/80$ mmHg y $\leq 130/85$ mmHg; normal alta, $> 130/85$ mmHg y $\leq 140/90$ mmHg; hipertensión, $\geq 140/90$ mmHg. HTA: hipertensión arterial; IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; PA: presión arterial; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

diabetes y los tratados con fármacos hipoglucemiantes e hipolipemiantes. Sin embargo, estos hechos no parecen ser suficiente para explicar estas diferencias, por lo que otros factores, como los relacionados con estilos de vida, ambientales y genéticos, podrían contribuir a explicar las diferencias con nuestros resultados.

Los valores del IAC son inferiores a los publicados en población de Corea, e igual que en otros trabajos fueron mayores en las mujeres^{1,14}. Por otra parte, no se puede obviar que el IAC, según algunos autores, no se considera un marcador preciso de la rigidez arterial porque está influido por la frecuencia cardíaca y la altura y disminuye en la edad avanzada²³.

Coincidiendo con estudios previos^{6,13,15,16}, las medidas de rigidez son mayores en sujetos con diabetes e hipertensión en la muestra total y por sexo. Consideramos que la magnitud de las diferencias entre los sujetos con y sin FRCV muestra relevancia clínica en los casos de sujetos con hipertensión (en VOP-BT, VOP-CF e IAC), diabetes (en VOP-BT y VOP-CF) y dislipemia (en IAC).

Sin embargo, en el caso de la diabetes, algunos contrastes no alcanzaron la significación estadística, probablemente debido a una potencia estadística insuficiente, ya que en la muestra solo había 38 diabéticos (26 varones y 12 mujeres).

El comportamiento de la obesidad fue diferente según la medida utilizada y, coincidiendo con estudios previos²⁴, mostró asociación inversa con el ICT. Las diferencias por sexo encontradas en la regresión logística pueden deberse a los estrógenos, la altura, la distribución de la grasa corporal²⁵ y factores inflamatorios²⁶. La obesidad mostró una asociación positiva con la VOP-CF, y aunque no alcanzó la significación, están en la línea del estudio Whitehall II²⁷.

Zhao et al.²⁸ encontraron asociación independiente del colesterol con la VOP-CF, mientras que en este trabajo la asociación del índice aterogénico con la VOP-CF solo se mostró en las mujeres, en coincidencia con los resultados de Elosua et al.¹³. No obstante,

hay trabajos que no han encontrado asociación^{6,11} entre estos parámetros. También hay datos publicados recientemente^{15,22} que respaldan la independencia de la dislipemia si la rigidez se mide con el ICT. Kim et al.¹ concluyeron que la dislipemia contribuye a aumentar la rigidez arterial solo en las mujeres, y postulan que las arterias de las mujeres pueden ser más vulnerables a los FRCV que las de los varones. Estas discrepancias podrían deberse a la definición de dislipemia utilizada, así como la posible inclusión de sujetos tratados con hipolipemiantes.

El tabaco es un importante FRCV y una de las principales causas de muerte prevenibles en los países desarrollados. Así, las mujeres fumadoras muestran valores superiores de IAC. La falta de asociación entre fumar y el ICT se ha observado en población mediterránea¹³. Estos resultados podrían explicarse por el diseño transversal o la posibilidad de abandono reciente del tabaco.

En resumen, la principal novedad de este estudio es el análisis en una misma muestra poblacional obtenida mediante muestreo aleatorio de 4 medidas de la rigidez arterial. Las diferencias entre estas medidas pueden explicarse porque cada una de ellas analiza la rigidez arterial en tramos del árbol vascular distintos, y las propiedades estructurales y de elasticidad difieren entre las arterias centrales y las periféricas.

Por otra parte, las diferencias por sexo pueden explicarse porque en la edad prepuberal la rigidez es mayor en las mujeres. En los varones la rigidez arterial aumenta de modo lineal a partir de la pubertad, lo que indica que las mujeres tienen intrínsecamente las arterias principales más rígidas que los varones, pero estos efectos se mitigan por los esteroides sexuales durante la vida reproductiva. En las diferencias entre poblaciones además de la prevalencia de los FRCV y estilos de vida clásicos, pueden influir factores ambientales y genéticos. Los resultados de este trabajo facilitarán la definición de puntos de corte que ayudarán a los profesionales a identificar a los pacientes con incremento de la rigidez arterial.

Tabla 4

Factores de riesgo cardiovascular asociados con valores elevados de los parámetros de función vascular. Análisis de regresión logística

Variable	Total		Varones		Mujeres	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<i>ICT</i>						
Hipertensión	3,45 (1,63-7,26)	< 0,001	2,71 (1,04-7,05)	0,042	4,62 (2,19-10,11)	0,020
Diabetes mellitus	2,17 (0,11-43,46)	0,616	1,66 (0,08-35,36)	0,744	1,36 (0,10-45,59)	0,823
Obesidad	0,85 (0,45-1,57)	0,597	1,69 (0,45-3,01)	0,226	0,43 (0,15-1,26)	0,138
Dislipemia	1,67 (0,84-3,31)	0,141	1,17 (0,45-3,01)	0,747	2,25 (0,77-6,55)	0,138
Tabaquismo	1,10 (0,54-2,26)	0,787	0,93 (0,38-2,26)	0,866	1,33 (0,36-4,92)	0,668
<i>VOP-BT</i>						
Hipertensión	3,44 (1,63-7,26)	< 0,001	2,85 (1,04-7,83)	0,042	5,31 (1,37-20,46)	0,015
Diabetes mellitus	2,17 (0,11-43,47)	0,612	1,86 (0,06-60,34)	0,725	1,78 (0,05-46,34)	0,920
Obesidad	0,85 (0,45-1,56)	0,597	3,14 (1,26-7,83)	0,014	1,30 (0,50-3,46)	0,599
Dislipemia	1,67 (0,84-3,31)	0,141	1,13 (0,40-3,19)	0,812	2,13 (0,75-6,05)	0,157
Tabaquismo	1,10 (0,54-2,26)	0,787	1,23 (0,47-3,20)	0,673	1,13 (0,31-4,05)	0,856
<i>VOP-CF</i>						
Hipertensión	3,38 (1,55-7,36)	0,002	2,57 (0,81-8,23)	0,111	6,25 (1,83-21,33)	0,003
Diabetes mellitus	2,31 (0,08-68,69)	0,629	4,91 (1,17-95,78)	0,026	1,73 (0,07-63,05)	0,085
Obesidad	1,86 (0,99-3,50)	0,055	1,55 (0,54-4,38)	0,414	1,38 (0,54-3,57)	0,501
Dislipemia	1,64 (0,80-3,36)	0,117	1,15 (0,33-4,03)	0,829	1,35 (0,46-3,91)	0,586
Tabaquismo	1,11 (0,53-2,35)	0,780	0,98 (0,31-3,20)	0,981	0,47 (0,11-2,02)	0,311
<i>IAC</i>						
Hipertensión	3,73 (1,66-8,40)	0,001	1,24 (0,50-3,09)	0,633	7,01 (2,25-22,11)	< 0,001
Diabetes mellitus	1,83 (0,93-89,55)	0,076	1,11 (0,01-91,04)	0,999	2,23 (0,05-71,25)	0,834
Obesidad	1,45 (0,74-2,86)	0,283	0,84 (0,37-2,92)	0,686	0,67 (0,28-1,60)	0,370
Dislipemia	1,15 (0,52-2,53)	0,736	1,06 (0,44-2,55)	0,889	1,40 (0,59-3,32)	0,443
Tabaquismo	0,73 (0,31-1,75)	0,491	2,19 (1,01-4,79)	0,050	3,34 (1,32-8,43)	0,011

IAC: índice de aumento central; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICT: índice vascular corazón-tobillo; OR: odds ratio; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Análisis de regresión logística utilizando como variables dependientes el ICT ≥ 9 , la VOP-BT $\geq 14,50$ m/s, la VOP-CF $\geq 7,5$ m/s y el IAC $\geq 35\%$, como variables independientes los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipemia y tabaco), y como variables de ajuste edad, fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes y los factores de riesgo cardiovascular. Se consideró 1 = presencia de factores de riesgo y 0 = ausencia de factores de riesgo.

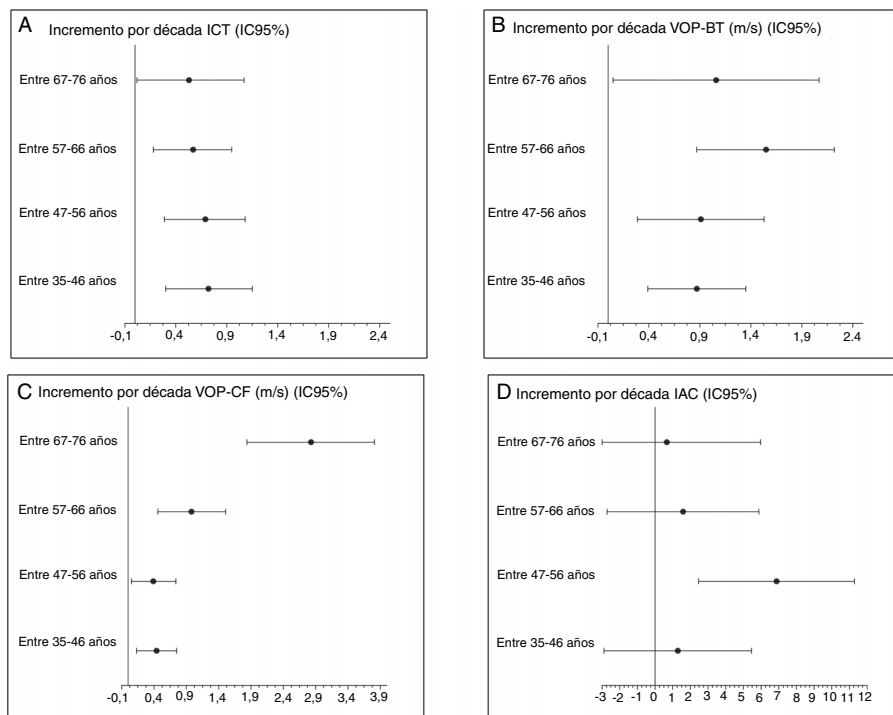


Figura 3. Incremento anual e IC95% por décadas de edad de las 4 medidas de la rigidez arterial analizadas, ajustadas por la presión arterial media, la glucohemoglobina, el índice de masa corporal, el índice aterogénico y los años de fumador. IAC: índice de aumento central; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Tabla 5

Ecuación de regresión para los diferentes parámetros de función vascular en la muestra total

Categoría	ICT	R ²	ΔR ²
Modelo 1	ICT = 3,92 + 0,073 × edad	0,52	0,52
Modelo 2	ICT = 3,79 + 0,073 × edad + 0,26 × sexo	0,53	0,01
Modelo 3	ICT = 2,81 + 0,07 × edad + 0,17 × sexo + 0,01 × PAM	0,54	0,01
Modelo 4	ICT = 2,75 + 0,07 × edad + 0,17 × sexo + 0,01 × PAM + 0,14 × tabaco	0,54	<0,01
Modelo 5	ICT = 2,83 + 0,07 × edad + 0,14 × sexo + 0,01 × PAM + 0,13 × tabaco + 0,51 × diabético	0,54	<0,01
Modelo 6	ICT = 2,86 + 0,07 × edad + 0,14 × sexo + 0,01 × PAM + 0,12 × tabaco + 0,49 × diabético + 0,11 × dislipémico	0,54	<0,01
Modelo 7	ICT = 2,75 + 0,07 × edad + 0,12 × sexo + 0,02 × PAM + 0,11 × tabaco + 0,19 × diabético + 0,14 × dislipémico - 0,36 × obesidad	0,55	0,01
VOP-BT			
Modelo 1	VOP-BT = 5,27 + 0,14 × edad	0,53	0,53
Modelo 2	VOP-BT = 5,06 + 0,14 × edad + 0,44 × sexo	0,54	0,01
Modelo 3	VOP-BT = 0,15 + 0,12 × edad + 0,01 × sexo + 0,07 × PAM	0,62	0,08
Modelo 4	VOP-BT = 0,14 + 0,12 × edad + 0,01 × sexo + 0,07 × PAM + 0,04 × tabaco	0,62	<0,01
Modelo 5	VOP-BT = 0,29 + 0,12 × edad - 0,01 × sexo + 0,07 × PAM + 0,03 × tabaco + 1,04 × diabético	0,63	0,01
Modelo 6	VOP-BT = 0,43 + 0,11 × edad - 0,04 × sexo + 0,05 × PAM + 0,03 × tabaco + 0,94 × diabético + 0,51 × dislipémico	0,64	0,01
Modelo 7	VOP-BT = 0,45 + 0,11 × edad - 0,03 × sexo + 0,07 × PAM + 0,03 × tabaco + 0,94 × diabético + 0,50 × dislipémico + 0,10 × obesidad	0,64	0,01
VOP-CF			
Modelo 1	VOP-CF = 1,42 + 0,09 × edad	0,41	0,41
Modelo 2	VOP-CF = 1,09 + 0,09 × edad + 0,66 × sexo	0,44	0,03
Modelo 3	VOP-CF = -1,75 + 0,08 × edad + 0,41 × sexo + 0,04 × PAM	0,49	0,06
Modelo 4	VOP-CF = -1,80 + 0,08 × edad + 0,41 × sexo + 0,04 × PAM + 0,12 × tabaco	0,49	<0,01
Modelo 5	VOP-CF = -1,63 + 0,08 × edad + 0,34 × sexo + 0,04 × PAM + 0,13 × tabaco + 1,31 × diabético	0,51	0,02
Modelo 6	VOP-CF = -1,63 + 0,08 × edad + 0,34 × sexo + 0,04 × PAM + 0,13 × tabaco + 1,32 × diabético + 0,02 × dislipémico	0,51	<0,01
Modelo 7	VOP-CF = -1,57 + 0,08 × edad + 0,35 × sexo + 0,04 × PAM + 0,14 × tabaco + 1,32 × diabético - 0,04 × dislipémico + 0,24 × obesidad	0,51	<0,01
IAC			
Modelo 1	IAC = 3,19 + 0,42 × edad	0,22	0,22
Modelo 2	IAC = 7,80 + 0,42 × edad - 9,52 × sexo	0,36	0,14
Modelo 3	IAC = -4,18 + 0,38 × edad - 10,54 × sexo + 0,17 × PAM	0,38	0,02
Modelo 4	IAC = -6,27 + 0,40 × edad - 10,71 × sexo + 0,17 × PAM + 4,73 × tabaco	0,40	0,02
Modelo 5	IAC = -6,54 + 0,41 × edad - 10,60 × sexo + 0,17 × PAM + 4,72 × tabaco - 2,06 × diabético	0,40	<0,01
Modelo 6	IAC = -6,23 + 0,40 × edad - 10,56 × sexo + 0,17 × PAM + 4,57 × tabaco - 2,28 × diabético + 1,21 × dislipémico	0,40	<0,01
Modelo 7	IAC = -6,84 + 0,40 × edad - 10,69 × sexo + 0,18 × PAM + 4,50 × tabaco - 2,28 × diabético + 1,38 × dislipémico - 2,15 × obesidad	0,40	<0,01

ΔR²: incremento del coeficiente de determinación; IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; PAM: presión arterial media; R²: coeficiente de determinación; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Sexo: 1 = varón, 0 = mujer. Variables que se sumaron a las previas en cada uno de los modelos: 1 edad, 2 sexo, 3 presión arterial media, 4 tabaco, 5 diabetes mellitus, 6 dislipemia y 7 obesidad.

Limitaciones y fortalezas

Las principales limitaciones del estudio son su diseño transversal, que impide establecer causalidad, y el análisis solamente de los FRCV clásicos, por lo que no se ha estudiado el efecto de otros factores en la rigidez arterial. La muestra procede de población urbana, que puede no ser representativa del conjunto de la población española; además, no incluye a jóvenes (menores de 35 años) ni a mayores (mayores de 75 años) y solo analiza población caucásica. El estudio tiene varias fortalezas, entre las que destacan la utilización de una muestra aleatoria poblacional o el análisis de 4 medidas de la rigidez, que proporcionan solidez a los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

Todas las medidas de la rigidez aumentan con la edad; el ICT y la VOP-CF presentan valores mayores en los varones y el IAC, en las

mujeres, sin diferencias en la VOP-BT. Estos resultados indican que, utilizandolosvalorespublicadospreviamente,sobretodoenotros países ycontextospoblacionales,se podría sobreestimar los valores reales poblaciórespañola.

FINANCIACIÓN

El proyecto ha sido financiado por el MICINN (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades), el ISCIII/FEDER (Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional) (Red RedIAPP, RD12/0005, RD16/0007), la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15) y la intensificación del programa de investigación (INT/M/02/17 e INT/M/04/15).

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La rigidez arterial es un indicador precoz de la progresión aterosclerótica.
- Existen numerosas formas no invasivas de medirla.
- El patrón de referencia actual en Occidente es la VOP-CF, pero depende de la presión arterial en el momento de la medición.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Es el primer estudio que analiza 4 medidas de la rigidez arterial en una muestra de población española.
- Los valores medios de las medidas analizadas por grupos de edad y sexo son menores que los publicados en otros trabajos.
- La asociación de los FRCV con la rigidez arterial es diferente según la medida utilizada y el sexo.

ANEXO A. MIEMBROS DEL GRUPO EVA

Manuel A. Gómez-Marcos, Luis García-Ortiz, José I. Recio-Rodríguez, Carlos Martínez-Salgado, Jesús M. Hernández-Rivas, Rogelio González-Sarmiento, Pedro L. Sánchez-Fernández, Emiliano Rodríguez-Sánchez, M. Carmen Patino-Alonso, José A. Maderuelo-Fernández, Leticia Gómez-Sánchez, Jesús González-Sánchez, Rosario Alonso-Domínguez, Carmela Rodríguez-Martín, Marta Gómez-Sánchez, Ángela de Cabo-Laso, Benigna Sánchez-Salgado, Natalia Sánchez Aguadero, Sara Mora-Simón, José Ramón González-Porras, José María Bastida-Bermejo e Isabel Fuentes-Calvo.

ANEXO B. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2019.04.006>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim JY, Park JB, Kim DS, et al. Gender difference in arterial stiffness in a multicenter cross-sectional study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS). *Pulse (Basel)*. 2014;2:11–17.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.
3. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension*. 2017;69:1045–1052.
4. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2012;60:556–562.
5. Mattace-Raso FU, Van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657–663.
6. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010;31:2338–2350.
7. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev*. 2014;10:49–57.
8. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:924–938.
9. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, et al. Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *Am J Hypertens*. 2015;28:121–126.
10. Sánchez-Martínez M, Cruz JJ, Graciani A, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Pulse wave velocity and central blood pressure: normal and reference values in older people in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:1084–1086.
11. Yiming G, Zhou X, Lv W, et al. Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity according to age and blood pressure in a central Asia population. *PLoS One*. 2017;12:e0171737.
12. Namekata TI, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:51.
13. Elosua-Bayés M, Martí-Lluch R, García-Gil MDM, et al. Association of classic cardiovascular risk factors and lifestyles with the cardio-ankle vascular index in a general Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:458–465.
14. Chung JW, Lee YS, Kim JH, et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J*. 2010;40:165–171.
15. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *J Hypertens*. 2018;36:1147–1153.
16. Lu YC, Lyu P, Zhu HY, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity compared with mean arterial pressure and pulse pressure in risk stratification in a Chinese population. *J Hypertens*. 2018;36:528–536.
17. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, et al. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open*. 2016;6:e011031.
18. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445–448.
19. 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;13:101–107.
20. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–2194.
21. Wohlfahrt P, Cifková R, Movsisyan N, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. *J Hypertens*. 2017;35:2238–2244.
22. Wang H, Shirai K, Liu J, et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36:596–601.
23. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension*. 2018;71:389–402.
24. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al. Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7:e016422.
25. Anoop S, Misra A, Bhardwaj S, Gulati S. High body fat and low muscle mass are associated with increased arterial stiffness in Asian Indians in North India. *J Diabetes Complications*. 2015;29:38–43.
26. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:37.
27. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension*. 2015;66:294–300.
28. Zhao X, Wang H, Bo L, Zhao H, Li L, Zhou Y. Serum lipid level and lifestyles are associated with carotid femoral pulse wave velocity among adults: 4.4-year prospectively longitudinal follow-up of a clinical trial. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40:487–494.

3. Envejecimiento vascular y su relación con los estilos de vida y otros factores de riesgo en población general española. Estudio EVA.

Autores: Marta Gómez-Sánchez, Leticia Gómez-Sánchez, María C Patino-Alonso, Pedro G Cunha, José I Recio-Rodríguez, Rosario Alonso-Domínguez, Natalia Sánchez-Aguadero Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A Maderuelo-Fernández, Luis García-Ortiz y Manuel A Gómez-Marcos en representación de investigadores del grupo EVA.

RESUMEN

Introducción y objetivo: describir la prevalencia de envejecimiento vascular saludable (EVS), envejecimiento vascular normal (EVN) y envejecimiento vascular acelerado (EVA) en una muestra de población española libre de enfermedad cardiovascular. Analizar la relación del envejecimiento vascular con los estilos de vida, los factores de riesgo cardiovascular, los factores psicológicos e inflamatorios.

Métodos: fueron reclutados 501 sujetos (49,70% hombres, edad media $55,90 \pm 14,24$ años) seleccionados mediante muestreo aleatorio simple con reposición. El envejecimiento vascular fue definido en tres pasos: Primer paso: los sujetos que presentaban lesión de órgano vascular por presentar alteración en las arterias carótidas o tener arteriopatía periférica fueron clasificados como EVA. Segundo paso: utilizamos los percentiles de la velocidad de la onda de pulso carótida femoral (VOPcf) usando tres criterios, primero, el percentil 10 y el 90

de la población estudiado por edad y por sexo; segundo, utilizando los percentiles 10 y 90 de la población de referencia europea y tercero utilizando los percentiles 25 y 75 de la población estudiado por edad y por sexo. Tercer paso: los sujetos con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 incluidos como EVS se clasificaron como EVN. La rigidez arterial se midió con la VOPcf usando el dispositivo *SphygmoCor System*[®]. La actividad se midió con acelerómetro. Los factores psicológicos, estilos de vida y resto de información clínica se recogió mediante cuestionarios.

Resultados: la prevalencia global de EVS fue del 8 y del 14%, (en hombres 8 y 10 %, en mujeres 9 y 18%), y de EVA fue del 22 y 18%, (en hombres 26 y 23%, en mujeres 17 y 12%) usando el criterio a y b respectivamente. En el análisis de regresión logística, el envejecimiento vascular mantiene asociación positiva con mayor tiempo de sedentarismo odds ratio (OR = (2,37 and 4,51), cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dl (OR = 6,55 y 4,06), obesidad abdominal (OR = 2,73 y 2,90), aumento de ácido úrico (OR = 4,63 y 2,98) e índice de resistencia a la insulina (OR = 4,05 y 6,78), y asociación negativa con la realización de actividad física (OR= 0,29 y 0,28) usando el criterio a y b respectivamente.

Conclusiones: uno de cada 10 sujetos presentó EVS y uno de cada 5 presentó EVA. La prevalencia de EVA fue mayor en hombres. Los resultados de este estudio sugieren que es necesario establecer estrategias preventivas que incrementen la actividad física, disminuyan el tiempo de sedentarismo y disminuyan la obesidad y la resistencia a la insulina para mejorar el envejecimiento vascular.

Original Article

Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study

Marta Gomez-Sanchez^{a,*}, Leticia Gomez-Sanchez^{a,*}, Maria C. Patino-Alonso^{a,b}, Pedro G. Cunha^{c,d,e}, Jose I. Recio-Rodriguez^{a,f}, Rosario Alonso-Dominguez^a, Natalia Sanchez-Aguadero^{a,f}, Emiliano Rodriguez-Sanchez^{a,e,g}, Jose A. Maderuelo-Fernandez^a, Luis Garcia-Ortiz^{a,e,h,†}, Manuel A. Gomez-Marcos^{a,e,g,‡}, on behalf of the EVA Investigators[‡]

Objectives: To describe the prevalence of healthy vascular aging (HVA), normal vascular aging and early vascular aging (EVA) in a sample of Spanish population without cardiovascular disease. The relationship of vascular aging with lifestyle, cardiovascular risk factors, psychological and inflammatory risk factors is also analyzed.

Methods: A total of 501 participants were recruited (49.70% men, aged 55.90 ± 14.24 years) by random sampling. Vascular aging was defined in three steps: Step 1: participants with vascular damage in carotid arteries or peripheral artery disease were classified as EVA. Step 2: with the percentiles of carotid-to-femoral pulse wave velocity (cfPWV) we used three criteria, first, the 10th and 90th cfPWV percentiles of the population studied by age and sex; second, the 10th and 90th percentiles of the European population reference values and third, the 25th and 75th cfPWV percentiles of the population studied by age and sex. Step 3: participants with hypertension or type 2 diabetes mellitus included in HVA were reclassified as normal vascular aging. Arterial stiffness was assessed with cfPWV using a Sphygmocor device. Physical activity was measured with an accelerometer. Psychological factors, lifestyle and other clinical information were obtained by standard questionnaire.

Results: The global prevalence of HVA was 8 and 14% (men 8 and 10%, women 9 and 18%), and 22 and 18% (men 26 and 23%, women 17 and 12%) for EVA, using criteria a and b, respectively. In the logistic regression analysis, vascular aging maintains positive associations with more sedentary time [odds ratio (OR) = 2.37 and 4.51], having triglycerides above 150 mg/dl (OR = 6.55 and 4.06), abdominal obesity (OR = 2.73 and 2.90), increased uric acid (OR = 4.63 and 2.98) and insulin resistance index homeostatic model assessment (OR = 4.05 and 6.78), and a negative association with less physical activity (OR = 0.29 and 0.28) using criteria a and b, respectively.

Conclusion: One in 10 has HVA and one in five EVA. The prevalence of EVA is higher in men. Study results suggest that preventive strategies aimed at increasing physical activity, reducing sedentary time and decreasing obesity and insulin resistance improve vascular aging.

Keywords: cardiovascular risk factors, early vascular aging, healthy vascular aging, inflammatory factors, lifestyles, normal vascular aging, psychological factors

Abbreviations: BP, blood pressure; cfPWV, carotid-to-femoral aortic pulse wave velocity; c-IMT, intima–median thickness carotid; CVR, cardiovascular risk; CVRF, cardiovascular risk factors; EVA, early vascular aging; HbA1c, glycosilated hemoglobin; HDL-c, HDL cholesterol; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment; HVA, healthy vascular aging; LDL-c, LDL cholesterol; MARE, Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium; MBP, mean blood pressure; NVA, normal vascular aging; OR, odds ratio

INTRODUCTION

Maintaining a normal vascular aging (NVA) process is essential for preserving vascular health and delaying the onset of cardiovascular disorders [1]. In industrialized societies, it is assumed that the phenomena of vascular aging, arterial stiffness or high blood pressure (BP) are inevitable aspects of the general aging process [2]. However, an association between increased age

Journal of Hypertension 2020, 38:000–000

^aBiomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL), Health Service of Castilla and Leon (SACYL), Salamanca, ^bDepartment of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain, ^cCenter for the Research and Treatment of Arterial Hypertension and Cardiovascular Risk, Serviço de Medicina Interna do Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, ^dLife and Health Science Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Guimarães, Portugal, ^eIberian Network on Arterial Structure, Central Hemodynamics and Neurocognition, Portugal and Spain, ^fDepartment of Nursing and Physiotherapy, ^gDepartment of Medicine and ^hDepartment of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Correspondence to Manuel A. Gomez-Marcos, Primary Care Research Unit, Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL), Av. Portugal 83, Salamanca 37005, Spain. Tel: +00 34 923 123644; fax: +00 34 923 124465; e-mail: magomez@usal.es

*M.G.-S. and L.G.-S. contributed equally as first authors in the article.

†L.G.-O. and M.A.O.-M. contributed equally as senior authors in the article.

‡A list of other author contributors is listed in the ACKNOWLEDGEMENTS section.

Received 9 August 2019 **Revised** 19 December 2019 **Accepted** 4 January 2020

J Hypertens 38:000–000 Copyright © 2020 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI:10.1097/HJH.0000000000002373

Gomez-Sanchez *et al.*

and increased BP has not been shown in early civilizations [3]. Such findings suggest that increased BP and arterial stiffness are not a direct and inevitable consequence of aging, but rather the result of the interaction between lifestyles and the biological aging process. [4]. In this sense, it is known that early vascular aging (EVA) is related to the impairment of arterial function, classical cardiovascular risk factors (CVRF), lifestyles and inflammatory factors [1,5–10]. On the other hand, the benefits of the Mediterranean diet and the influence of psychological factors on cardiovascular morbidity and mortality are known [11,12], but the relationship of these factors with vascular aging has not been studied.

Arterial stiffness reflects the dissociation between the chronological and biological age of the great arteries, with impairment preceding the occurrence of cardiovascular events [13]. Different definitions of healthy vascular aging (HVA) and EVA have been used in recent years [14]. The Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium (MARE) study [6] defined HVA as describing participants with carotid-to-femoral pulse wave velocity (cfPWV) standardized by age intervals below the 10th percentile, and EVA as those above the 90th percentile [9]. The Shanghai study [9] used cfPWV values based on BP in people without hypertension as a criterion for defining HVA. In the Framingham study [4], participants were defined as having HVA if they lacked hypertension and had cfPWV values less than 7.6 m/s based on a sample of healthy individuals aged under 30 years. In a study conducted in the general population of northern Portugal [15], EVA was defined as a cfPWV value of at least percentile 97.5 of the *z*-score for mean cfPWV values adjusted for age, using as reference values those published for the European population [16]. Finally, Laurent [17] considers that the use of the 10th and 90th or 25th and 75th percentiles of cfPWV, by age group, to define the threshold values is more appropriate than establishing a fixed cutoff point (cfPWV > 10 m/s) since reference values based on percentiles are more precise in identifying an increase in cardiovascular risk (CVR) because the cfPWV is influenced by age and sex. However, there is still no consensus on a definition of HVA and EVA, and the understanding of vascular aging is far from sufficient [1].

The use of definitions for HVA and EVA which take into account the above-mentioned variables will allow better identification of individuals with HVA, NVA and EVA. To date, the prevalence and determinants of vascular aging in the Spanish population without cardiovascular disease have not been studied.

Thus, the main objective of this study was to describe the prevalence of HVA, NVA and EVA in the Spanish population free of cardiovascular disease. We also analyze the relationship of vascular aging with lifestyles, cardiovascular, psychological and inflammatory risk factors, as well as the determinants of vascular aging.

METHODS

Design

Cross-sectional study of individuals recruited in the Influence of Different Risk Factors in Vascular Accelerated Aging (EVA Study) (NCT02623894) [18].

Participants

The sample is from an urban population of 43 946 people. By random sampling with replacement stratified by age groups (35, 45, 55, 65 and 75 years) and sex, 501 individuals were selected, approximately 100 in each of the groups, half of each sex. Recruitment was carried out from June 2016 to November 2017. A detailed description of the study procedures, as well as the inclusion and exclusion criteria and response rate have been previously published [18,19].

Ethical principles

All participants provided written informed consent. The study was approved on 4/5/2015 by the Salamanca Ethics Committee for Research with Medicines. The Declaration of Helsinki guidelines were followed throughout the study [20].

Definition of healthy vascular aging, normal vascular aging and early vascular aging

Vascular aging was defined in three steps: Step 1: participants with vascular damage in carotid arteries or peripheral artery disease were classified as EVA. Step 2: with the percentiles of cfPWV, we used three criteria, first, the 10th and 90th cfPWV percentiles of the population studied by age and sex, second, the 10th and 90th percentiles of the European population reference values [16], classified thus: more than P90 was considered EVA, between P10 and P90 was considered NVA and less than P10 was considered HVA and third, the 25th and 75th cfPWV percentiles of the population studied by age and sex, classified thus: more than P75 EVA, P25–P75 NVA and less than P25 HVA. Step 3: participants with hypertension or type 2 diabetes mellitus included in HVA were reclassified as NVA. The distribution of participants with the three criteria in each of the groups is shown in Fig. 1. Figure 2 shows the cfPWV percentiles of the participants included in the study.

Arterial stiffness

This was measured using the *Sphygmo Cor* device (AtCor-Medical Pty Ltd, Head Office, West Ryde, Australia). The carotid and femoral pulse waves were analyzed with the patient supine, estimating the delay time compared with the electrocardiogram wave and calculating the cfPWV. The distance measurements were made with a tape measure from the sternal notch to the point where the sensor was placed on the carotid and femoral arteries and multiplied by 0.8 [21].

Measurement of cardiovascular risk factors

Office BP measurement involved three measurements of SBP and DBP, using the average of the last two measurements, with a validated *OMRON* model M10-IT sphygmomanometer (Omron Healthcare, Kyoto, Japan), following the recommendations of the European Society of Hypertension [13]. Mean arterial pressure (MBP) was estimated with the formula $MBP = (2 \times DBP + SBP)/3$.

Two weight measurements were taken with a calibrated electronic scale (accuracy ± 0.1 kg) (*Seca 770*, Medical Scale and Measurement Systems, Birmingham, UK). Height was measured twice with a stadiometer (*Seca 222*), rounded

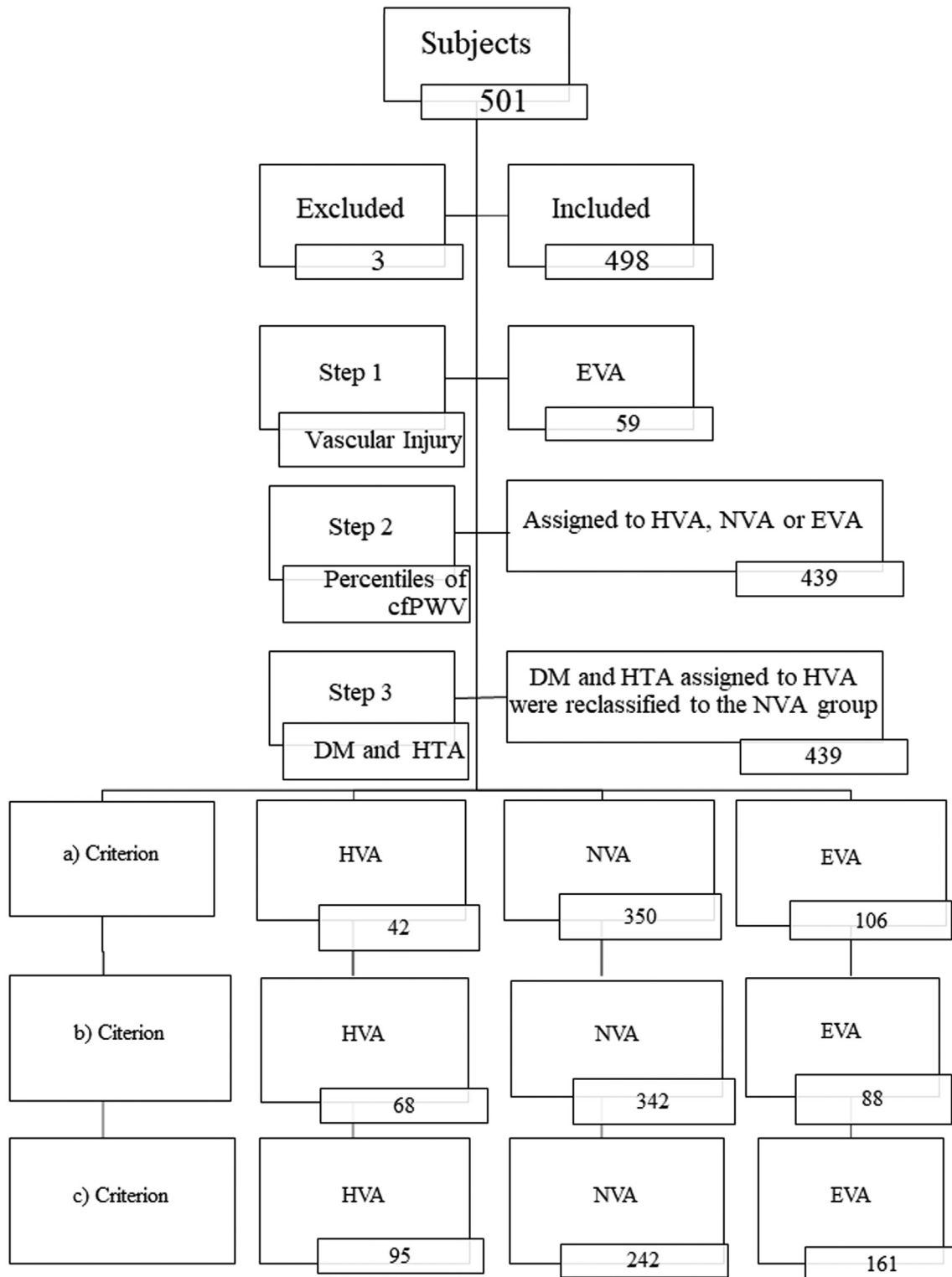


FIGURE 1 Distribution of participants with the three criteria in each of the groups healthy vascular aging, NHV and early vascular aging. (a) The 10th and 90th carotid-to-femoral pulse wave velocity percentiles of the population studied by age and sex, (b) the 10th and 90th percentiles of the European population reference values, classified thus: more than P90 was considered early vascular aging, between P10 and P90 was considered normal vascular aging and less than P10 was considered healthy vascular aging and (c) the 25th and 75th carotid-to-femoral pulse wave velocity percentiles of the population studied by age and sex, classified thus: more than P75 early vascular aging, P25–P75 normal vascular aging and less than P25 healthy vascular aging. EVA, early vascular aging; HVA, healthy vascular aging; NVA, normal vascular aging.

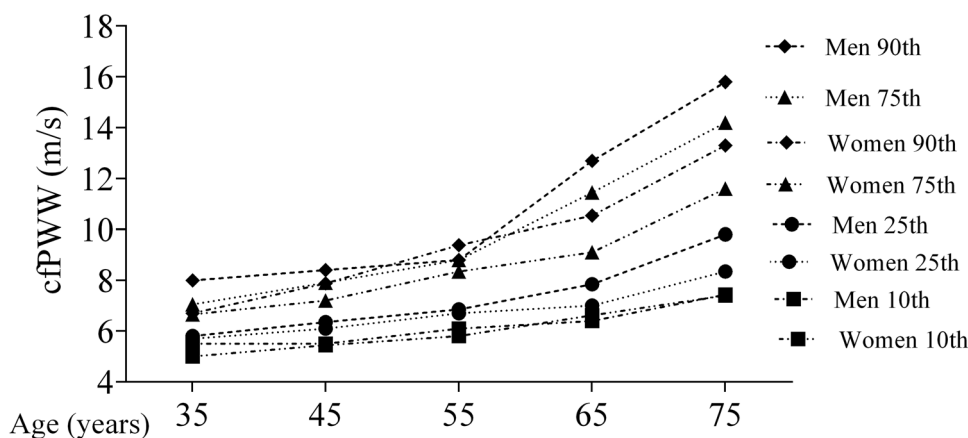
Gomez-Sanchez *et al.*

FIGURE 2 Age-specific 10th, 25th, 75th and 90th percentile for carotid-to-femoral pulse wave velocity in participants without prevalent cardiovascular disease. cfPWV, carotid-to-femoral aortic pulse wave velocity; P, percentile.

to the nearest centimeter, with the individual standing. The means of the two respective weight and height measurements were taken as reference measurements. The BMI was calculated by dividing weight in kg by height in m^2 . A value of BMI at least $30\text{ kg}/m^2$ was used to define obesity. Waist circumference was measured following the 2007 recommendations of the Spanish Society for the Study of Obesity [22]. A value of waist circumference at least 88 cm in females and at least 102 cm in males was used to define abdominal obesity [13].

Participants were considered to have hypertension if they were taking antihypertensive drugs, or had BP values at least 140/90 mmHg; to have diabetes if taking hypoglycemic or fasting plasma glucose at least 126 mg/dl or glycosylated hemoglobin (HbA1c) at least 6.5%; to have dyslipidemia if taking lipid-lowering drugs or had fasting total cholesterol (TC) at least 240 mg/dl or LDL cholesterol (LDL-c) at least 160 mg/dl or HDL cholesterol (HDL-c) of 40 mg/dl or less in men and 50 mg/dl or less in women or triglycerides at least 150 mg/dl; and to be smokers if smoking at the time of evaluation or having stopped within the last year [13]. CVR was assessed with the Systematic Coronary Risk Evaluation equation [13].

Measurement of vascular injury

Measurement of the carotid intima-media thickness (c-IMT) was carried out using the *Sonosite Micromaxx* ultrasound (Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA), with a 5–10 MHz multifrequency high-resolution linear transducer with Sonocal software. The common carotid artery was measured after examining a 10 mm longitudinal section at a distance of 1 cm from the fork, and measurements were taken on the proximal and distal walls in the lateral (90°), anterior (45°) and posterior projections (135°). The measurements were obtained with the participant lying down, with the head extended and slightly turned in the direction away from the carotid artery being examined. Carotid injury was considered present when c-IMT more than 0.9 mm or in occurrence of plaque, this being the case if c-IMT at least 1.5 mm or if there is focal increase in c-IMT of 0.5 mm or 50% of the c-IMT value of the adjacent carotid, following the criteria of the 2018 ESC/ESH Guidelines for diagnosing and treating hypertension [13]. The presence of peripheral

artery disease was assessed by calculating the ankle-brachial index using *VaSera VS-1500* (Fukuda Denshi, Denshi Co. Ltd, Tokyo, Japan) following the manufacturer's instructions.

Lifestyle assessment

Smoking status was recorded using a standardized questionnaire (asking whether the respondent smoked and if so, how much). For smokers and ex-smokers, the number of years of smoking was recorded. Alcohol consumption was reported with a standardized questionnaire (recording the type and amount of alcohol ingested during a week, measuring it in g/week). Drinking was considered free of risk if the quantity was less than 140 g/week for women and below 210 g/week for men. These were the cutoff points used in the logistic regression analysis. Adherence to the Mediterranean diet was assessed with a 14-item questionnaire, validated in Spain and used in the PREDIMED study. Scores at least 9 were considered 'good adherence' [23]. Physical activity was assessed objectively, using an accelerometer (*Actigraph*; Shalimar, Florida, USA), which had been previously validated [24]. Participants wore the accelerometer attached to the right side of the waist for 7 consecutive days, except for bathing and water activities. The data were recorded at 1-min intervals. Total physical activity was expressed in hours/week. The accelerometer gives us data on the intensity of the activity carried out by the participant and sedentary time in hours/day. The variables analyzed in this study were total physical activity (hours/week) and sedentary time (hours/week).

Evaluation of psychological factors

Depression was assessed with the Hamilton Depression Scale [25]. Anxiety was measured with the Hamilton Anxiety Scale [26] and stress with the Cohen Perceived Stress Scale [27].

Evaluation of inflammatory factors and laboratory determinations

Venous blood sampling was performed between 0800 and 0900 h after the individuals had fasted and abstained from smoking and drinking alcohol and caffeinated beverages

for the previous 12 h. Hemogram, plasma glucose, serum TC, HDL-c concentrations and triglyceride concentrations were measured using standard enzymatic automated methods. LDL-c was estimated by the Friedewald equation when the direct parameter was not available.

The atherogenic index was calculated with the following formula (Atherogenic index = cholesterol total/HDL-c). High ultrasensitive C-reactive protein, fibrinogen, insulin resistance, uric acid and neutrophil-to-lymphocyte ratio were measured in venous blood. Blood samples were collected in the primary healthcare centre and analyzed at the hospital of reference, which was approved by the external quality assurance programs of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

The researchers who collected the biological samples, performed the examinations and collected the questionnaires analyzed in the EVA study were previously trained according to a standardized protocol.

Statistical methods

Data for the continuous variables are shown as means \pm SD and those for the categorical variables as number and percentage. The comparison of means between two independent groups was carried out with Student's *t* test and between more than two groups by a one-way analysis of variance. Post-hoc analysis to analyze the differences between more than two groups was performed with the Least Significant Difference test. When comparing categorical variables with each other, the χ^2 test and Fisher's exact test were used.

To analyze the determinants of vascular aging, three logistic regression models were applied, one for each of the criteria used with the cPWV percentiles by age and sex of the participants studied, using 10th and 90th percentiles by age of the European population reference values [16] and with the 25th and 75th cPWV percentiles by age and sex of the participants included in the study. We used the vascular aging as dependent variable (HVA = 0 and EVA = 1). The different lifestyles, CVRF and inflammatory factors were taken as independent variables (1 = Yes, 0 = No) using the stepwise method with backward selection, retaining the covariates with *P* less than 0.05. Adjustment variables included age, sex (0 = female, 1 = male), MBP and the use of lipid-lowering drugs (1 = Yes, 0 = No). For the variables in which a cutoff point indicating greater risk is not established (years of smoking, total physical activity and sedentary hours per week, and inflammatory factors), we used P75 as the cutoff point in men and women. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were calculated. Only the variables which showed significant associations in any of the models are presented. Data were analyzed using SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 software (IBM Corp, Armonk, New York, USA). A *P* value of 0.05 was considered as the level of statistical significance.

RESULTS

Participants and prevalence of vascular aging

Global characteristics of participants by sex (*n* = 501; mean age 55.90 \pm 14.24 years; 49.70% men) are presented in Table 1, including lifestyle, conventional CVRF, CVR psychological, inflammatory factors and structure and vascular function parameters. The flow diagram describing the reference

population (43946), those included and excluded, as well as exclusion criteria by age group and sex, is shown in Fig. 1S, <http://links.lww.com/HJH/B263> in the supplementary material.

The prevalence of participants with HVA, NVA and EVA overall, by sex and by age group using criteria a and b are shown in Fig. 3. With criteria a and b, the global prevalence of HVA was 8 and 14% respectively (men 8 and 10%, women 9 and 18%), and 22 and 18%, respectively (men 26 and 23%, women 17 and 12%) for EVA. The prevalence of EVA increases with age. The prevalence of participants with EVA increases with rising CVR and is greater than the prevalence of participants with HVA when CVRF is present (Fig. 4). Results when criterion c is applied (percentiles 25 and 75) are shown in Fig 2S, <http://links.lww.com/HJH/B264> in the supplementary material.

The diagnostic reclassification of participants as HVA, NVA and EVA taking European population values for reference with respect to vascular aging values using 10th and 90th percentiles and vascular aging using 25th and 75th percentiles is shown in Table 1S, <http://links.lww.com/HJH/B262>.

Relationship of vascular aging with lifestyle, cardiovascular risk factors, psychological factors and inflammatory factors

Tables 2 and 3 show the mean values for the different lifestyle factors, for CVRF, for psychological and inflammatory factors in participants with HVA, NVA and EVA using criteria a and b. Vascular aging deteriorates as sedentary time increases and physical activity decreases (*P* < 0.05). Likewise, the increase in vascular aging is associated with the increase in age and values for BP, triglycerides, uric acid, glucose, HbA1c, insulin resistance, BMI and waist circumference levels, (*P* < 0.05). We did not find differences between any of the three groups in the psychological factors analyzed. Similar results with the third criterion are shown in Table 2S, <http://links.lww.com/HJH/B262>.

Participants classified as having EVA show higher values for age, BP, triglycerides, glycemia, HbA1c, BMI, waist circumference, and CVR, uric acid, drink more alcohol, perform less physical activity, and have greater insulin resistance than participants classified as HVA, using the criteria as reflected in Tables 4 and 5 and 3S, <http://links.lww.com/HJH/B262>.

Association of cardiovascular risk factors with healthy vascular aging

There were three logistic regression models which differ in the definition of vascular aging categories as a dependent variable, HVA = 0 and EVA = 1 (Fig. 5 and 3S, <http://links.lww.com/HJH/B265>). In the three models, the independent variables included are lifestyles, CVRF and inflammatory factors. After adjusting for age, sex, mean BP and lipid lowering drugs, the associations are maintained between vascular aging and greater sedentary lifestyle. With the three criteria considered, a, b and c, vascular aging maintains positive associations with more sedentary time (OR = 2.37, 4.51 and 1.96, respectively), having triglycerides above 150 mg/dl (OR = 6.55, 4.06 and 8.14), abdominal obesity (OR = 2.73, 2.90 and 2.14), increased

Gomez-Sanchez et al.

TABLE 1. General characteristics of the participants included in global and by sex

	Global (501)	Men (249)	Women (252)	P value
Lifestyles				
Alcohol (g/week)	46.12 ± 78.25	71.83 ± 95.54	20.71 ± 43.30	<0.001
Adequate alcohol consumption, n (%)	451 (90.00)	215 (86.30)	236 (93.70)	0.006
Smoking, n (%)	90 (18.00)	49 (19.70)	41 (16.30)	0.190
Smoking (years)	29.16 ± 14.44	31.51 ± 15.54	26.69 ± 12.80	0.012
Mediterranean diet	7.15 ± 2.07	6.68 ± 1.96	7.70 ± 6.08	<0.001
Adherence to the MD, n (%)	127 (25.30)	42 (16.9)	85 (33.70)	<0.001
Total physical activity (h/week)	13.84 ± 35.39	19.17 ± 44.36	8.48 ± 22.02	<0.001
Sedentary time (h/week)	140.75 ± 9.46	141.78 ± 9.44	139.42 ± 9.35	0.017
Conventional risk factors				
Age (years)	55.90 ± 14.24	55.95 ± 14.30	55.85 ± 14.19	0.935
SBP (mmHg)	120.69 ± 23.13	126.47 ± 19.52	114.99 ± 24.96	<0.001
DBP (mmHg)	75.53 ± 10.10	77.40 ± 9.37	73.67 ± 10.46	<0.001
Central SBP (mmHg)	110.15 ± 16.12	114.14 ± 15.13	106.20 ± 16.13	<0.001
Central DBP (mmHg)	74.71 ± 11.82	76.77 ± 11.29	72.68 ± 11.99	<0.001
Hypertension, n (%)	147 (29.34)	82 (32.93)	65 (25.79)	<0.001
Hypertension (years)	4.60 ± 4.19	4.98 ± 4.31	4.30 ± 4.08	0.434
Hypertension ≤140/90 mmHg, n (%)	62 (42.20)	27 (23.90)	35 (53.80)	0.009
Antihypertensive drugs, n (%)	96 (19.20)	50 (20.10)	46 (18.30)	0.650
Total cholesterol (mg/dl)	194.76 ± 32.50	192.61 ± 32.26	196.88 ± 32.64	0.142
LDL cholesterol (mg/dl)	115.51 ± 29.37	117.43 ± 14.12	113.61 ± 28.54	0.148
HDL cholesterol (mg/dl)	58.75 ± 16.16	53.19 ± 14.12	64.22 ± 28.54	<0.001
Atherogenic index (mg/dl)	3.53 ± 1.07	3.84 ± 1.11	3.23 ± 0.93	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	103.06 ± 53.19	112.28 ± 54.39	93.95 ± 50.50	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	191 (38.10)	95 (38.10)	96 (38.20)	0.989
Lipid-lowering drugs, n (%)	102 (20.40)	49 (19.70)	53 (21.00)	0.396
Fasting plasma glucose (mg/dl)	88.21 ± 17.37	90.14 ± 18.71	86.30 ± 15.73	0.013
HbA1c (%)	5.49 ± 0.56	5.54 ± 0.63	5.44 ± 0.47	0.044
Diabetes mellitus, n (%)	38 (7.60)	26 (10.50)	12 (4.80)	0.012
Diabetes mellitus (years)	6.11 ± 5.35	7.35 ± 5.97	3.75 ± 2.80	0.057
HbA1c ≤7%, n (%)	28 (73.70)	19 (73.10)	9 (75.00)	0.615
Hypoglycaemic drugs, n (%)	35 (7.00)	23 (9.20)	12 (4.80)	0.055
BMI (kg/m ²)	26.52 ± 4.23	26.90 ± 4.08	26.14 ± 4.79	0.044
Waist circumference (cm)	93.33 ± 12.01	98.76 ± 9.65	87.93 ± 11.70	<0.001
Obesity, n (%)	94 (18.80)	42 (16.90)	52 (20.60)	0.304
Abdominal obesity, n (%)	193 (38.60)	78 (45.80)	115 (31.30)	0.001
CVR score (%)	1.85 ± 0.80	2.05 ± 0.80	1.65 ± 0.76	<0.001
Psychological factors				
Hamilton depression scale	1.58 ± 2.60	1.18 ± 2.25	1.97 ± 2.85	<0.001
Hamilton anxiety scale	2.11 ± 3.33	2.09 ± 3.13	2.11 ± 3.52	0.876
Cohen stress scale	17.59 ± 8.17	20.56 ± 8.31	14.65 ± 6.86	<0.001
Inflammatory factors				
Fibrinogen (mg/dl)	314 ± 60	298 ± 65	330 ± 71	<0.001
Ultrasensitive CRP (mg/dl)	0.25 ± 0.46	0.23 ± 0.37	0.27 ± 0.53	0.403
HOMA-IR index (μU/ml)	1.87 ± 1.17	1.77 ± 1.16	1.97 ± 1.18	0.050
Uric acid (mg/dl)	5.11 ± 1.37	5.80 ± 1.25	4.42 ± 1.12	<0.001
N/L ratio (ml/μl)	1.72 ± 0.74	1.74 ± 0.80	1.70 ± 0.77	0.532
Vascular structure and function				
cfPWV (m/s)	6.53 ± 2.03	6.86 ± 2.20	6.21 ± 1.79	<0.001
baPWV (m/s)	12.93 ± 2.68	13.16 ± 2.46	12.71 ± 2.86	0.064
CAVI	8.01 ± 1.44	8.13 ± 1.49	7.87 ± 1.39	0.043
CAIx (%)	26.84 ± 12.79	22.09 ± 13.57	31.87 ± 9.97	<0.001
PAIx (%)	89.77 ± 20.50	82.74 ± 18.75	96.57 ± 19.85	<0.001
CACs (%) ^a	119.57 ± 381.67	191.92 ± 493.0	26.11 ± 73.26	<0.001

Values are means ± SDs for continuous data and number and proportions for categorical data. Adequate alcohol consumption in women were less than 140 g/week and in men less than 210 g/week. P value: differences between men and women. baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CACs, coronary artery calcium score; CAIx, central augmentation index; CAVI, cardio-ankle vascular index; cfPWV, carotid-to-femoral aortic pulse wave velocity; CRP, C-reactive protein; CVR, cardiovascular risk; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment; MD, Mediterranean diet; N/L ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PAIx, peripheral augmentation index.

^aCoronary artery calcium score was only evaluated in 220 participants.

uric acid (OR = 4.63, 2.98 and 3.15) and insulin resistance index homeostatic model assessment (HOMA-IR) (OR = 4.63, 6.78 and 2.95), and a negative association with less physical activity (OR = 0.29, 0.28 and 0.41).

The distribution of participants classified as HVA, NVA and EVA, applying the three criteria used by risk group as established in the 2019 ESC guidelines on the management

of dyslipidemias [28], are shown in Table 4S, <http://links.lww.com/HJH/B262>.

DISCUSSION

The current study is the first to analyze vascular aging in a Spanish population free of cardiovascular disease, studying

Vascular aging in Spanish population

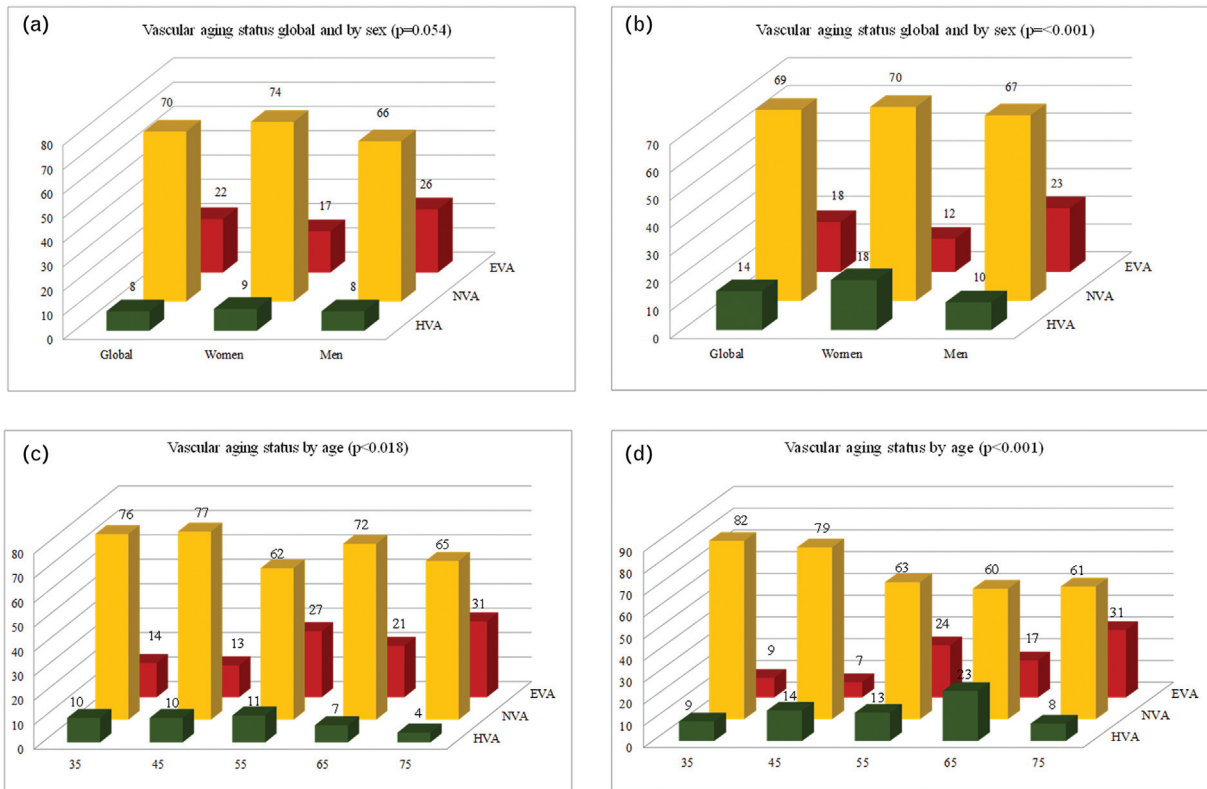


FIGURE 3 Global prevalence in percentage of vascular aging status with first and second criteria, by sex (a and b) and by decades of age (c and d). EVA, early vascular aging; HVA, healthy vascular aging; NVA, normal vascular aging.

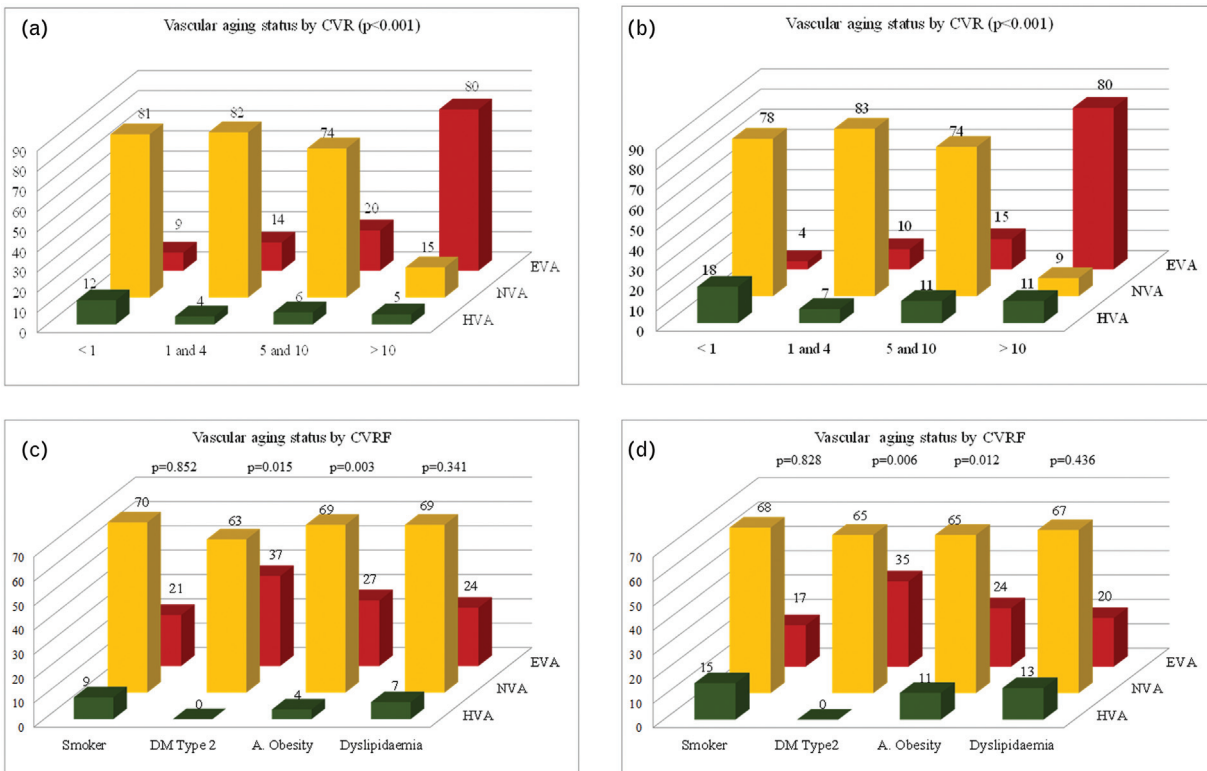


FIGURE 4 Prevalence in percentage of vascular aging status with first and second criteria, by cardiovascular risk (a and b) and by cardiovascular risk factors (c and d). A value of BMI at least 30 kg/m² was used to define obesity. A value of waist circumference at least 88 cm in females and at least 102 cm in males was used to define abdominal obesity. A, abdominal; CVR, cardiovascular risk; CVRF, cardiovascular risk factors; DM, diabetes mellitus; EVA, early vascular aging; HVA, healthy vascular aging; NVA, normal vascular aging.

Gomez-Sanchez *et al.***TABLE 2. Characteristics of participants with healthy vascular aging, normal and early vascular aging using 10th and 90th percentile**

	HVA, 42 (8%)	NVA, 350 (70%)	EVA, 106 (22%)	P value
Lifestyles				
Alcohol (g/week)	20.48 ± 43.12	46.77 ± 80.42	54.95 ± 80.95	0.053
Smoking (years)	12.86 ± 16.89	12.04 ± 16.20	15.35 ± 20.49	0.226
Mediterranean diet	6.55 ± 2.10	7.27 ± 2.01	6.97 ± 2.25	0.062
Total physical activity (h/week)*,**	26.98 ± 57.78	13.91 ± 34.32	8.54 ± 25.56	0.019
Sedentary time (h/week)**	140.07 ± 10.25	141.27 ± 9.50	142.63 ± 9.35	0.046
Conventional risk factors				
Age (years)*,**	52.27 ± 13.00	55.16 ± 14.31	59.77 ± 13.72	0.003
SBP (mmHg)*,**,***	108.18 ± 13.55	118.51 ± 21.96	133.03 ± 25.15	<0.001
DBP (mmHg)*,**,***	69.49 ± 8.48	74.61 ± 9.24	80.93 ± 11.21	<0.001
Atherogenic index (mg/dl)	3.34 ± 1.12	3.53 ± 1.09	3.63 ± 0.96	0.319
HDL cholesterol (mg/dl)	59.62 ± 16.39	59.25 ± 16.40	56.52 ± 15.25	0.302
LDL cholesterol (mg/dl)	110.07 ± 26.82	116.39 ± 30.36	114.27 ± 26.94	0.383
Triglycerides (mg/dl)*,**,***	78.61 ± 30.78	101.40 ± 50.98	118.18 ± 62.68	<0.001
FPG (mg/dl)*,**	83.07 ± 10.53	87.00 ± 913.85	94.56 ± 26.36	<0.001
HbA1c (%)*,**	5.29 ± 0.32	5.45 ± 0.48	5.69 ± 0.78	<0.001
BMI (kg/m ²)*,**	23.64 ± 3.37	26.68 ± 4.14	27.12 ± 4.45	<0.001
WC (cm)*,**,***	87.05 ± 9.49	93.11 ± 11.84	96.52 ± 12.46	<0.001
CVR score (%)*,**	1.50 ± 0.97	1.53 ± 0.77	2.96 ± 1.26	<0.001
Psychological factors				
Hamilton depression scale	1.64 ± 2.46	1.60 ± 2.57	1.52 ± 2.80	0.949
Hamilton anxiety scale	2.19 ± 3.19	2.24 ± 3.56	1.66 ± 2.52	0.287
Cohen stress scale	17.00 ± 7.75	17.63 ± 7.96	17.58 ± 9.08	0.894
Inflammatory factors				
Fibrinogen (mg/dl)	317.86 ± 64.21	312.15 ± 67.14	318.36 ± 79.43	0.698
U-CRP (mg/dl)*,**	0.26 ± 0.35	0.22 ± 0.24	0.37 ± 0.89	0.022
HOMA-IR (μU/ml)*,**,***	1.36 ± 0.64	1.85 ± 1.14	2.18 ± 1.38	0.001
Uric acid (mg/dl)*,**,***	4.64 ± 1.16	5.05 ± 1.36	5.49 ± 1.42	0.001
N/L ratio (ml/μl)	1.70 ± 0.67	1.72 ± 0.66	1.76 ± 0.97	0.818

Values are means (SDs) for continuous data. Differences among groups: continuous variables analysis of variance and *post hoc* using the least significant difference tests. CVR, cardiovascular risk; EVA, early vascular aging; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment; HVA, healthy vascular aging; N/L ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio; NVA, normal vascular aging; U-CRP, ultrasensitive C-reactive protein; WC, waist circumference.

*P value less than 0.05 between HVA and NVA.

**P value less than 0.05 between NVA and EVA.

***P value less than 0.05 between HVA and EVA.

TABLE 3. Characteristics of participants with healthy vascular aging, normal and early vascular aging using 10th and 90th percentile of European population

	HVA, 68 (14%)	NVA, 342 (68%)	EVA, 88 (18%)	P value
Lifestyles				
Alcohol (g/week)*	34.56 ± 79.24	44.82 ± 76.47	61.08 ± 83.95	0.022
Smoking (years)**	13.22 ± 17.33	11.53 ± 15.83	17.48 ± 21.49	0.015
Mediterranean diet	7.22 ± 2.15	7.15 ± 2.03	7.07 ± 2.20	0.898
Total physical activity (h/week)*	19.63 ± 47.80	14.32 ± 34.60	7.66 ± 26.10	0.047
Sedentary time (h/week)*,**	138.86 ± 9.37	140.52 ± 9.55	143.30 ± 9.31	0.008
Conventional risk factors				
Age (years)*,**	57.05 ± 12.61	54.05 ± 14.37	61.95 ± 13.18	<0.001
SBP (mmHg)*,**,***	109.76 ± 13.75	118.95 ± 22.04	136.49 ± 25.61	<0.001
DBP (mmHg)*,**,***	70.92 ± 8.32	74.86 ± 9.38	81.70 ± 11.38	<0.001
Atherogenic index (mg/dl)*,**	3.25 ± 0.93	3.54 ± 1.11	3.73 ± 0.98	0.021
HDL cholesterol (mg/dl)*,**	63.79 ± 18.28	58.61 ± 15.80	55.05 ± 15.00	0.004
LDL cholesterol (mg/dl)	115.44 ± 29.92	115.43 ± 29.76	116.01 ± 27.80	0.962
Triglycerides (mg/dl)*,**,***	83.19 ± 33.55	103.26 ± 55.15	117.69 ± 53.61	<0.001
FPG (mg/dl)*,**	85.25 ± 11.35	86.67 ± 13.90	96.88 ± 27.92	<0.001
HbA1c (%)*,**	5.33 ± 0.32	5.45 ± 0.48	5.76 ± 0.83	<0.001
BMI (kg/m ²)*,**,***	24.53 ± 3.26	26.65 ± 4.22	27.53 ± 4.48	<0.001
WC (cm)*,**	87.93 ± 8.40	93.23 ± 11.98	97.83 ± 12.27	<0.001
CVR score (%)*,**	1.59 ± 1.04	1.51 ± 0.73	3.26 ± 1.14	<0.001
Psychological factors				
Hamilton depression scale	1.78 ± 2.70	1.56 ± 2.50	1.55 ± 2.94	0.809
Hamilton anxiety scale	2.10 ± 4.22	2.22 ± 3.30	1.73 ± 2.61	0.472
Cohen stress scale	16.51 ± 7.24	17.73 ± 8.04	17.77 ± 9.30	0.520
Inflammatory factors				
Fibrinogen (mg/dl)	323.65 ± 62.50	309.51 ± 67.57	324.49 ± 80.62	0.119
U-CRP (mg/dl)	0.24 ± 0.29	0.23 ± 0.44	0.25 ± 0.61	0.216
HOMA-IR (μU/ml)*,**,***	1.46 ± 0.84	1.85 ± 1.15	2.28 ± 1.35	<0.001
Uric acid (mg/dl)*,**,***	4.56 ± 1.05	5.07 ± 1.41	5.66 ± 1.25	<0.001
N/L ratio (ml/μl)	1.62 ± 0.62	1.72 ± 0.66	1.81 ± 1.04	0.283

Values are means (SDs) for continuous data. Differences among groups: continuous variables analysis of variance and *post hoc* using the least significant difference tests. CVR, cardiovascular risk; EVA, early vascular aging; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment; HVA, healthy vascular aging; N/L ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio; NVA, normal vascular aging; U-CRP, ultrasensitive C-reactive protein; WC, waist circumference.

*P value less than 0.05 between NVA and EVA.

**P value less than 0.05 between HVA and EVA.

***P value less than 0.05 between HVA and NVA.

TABLE 4. Differences between participants with healthy vascular aging and participants with early vascular aging in lifestyles and other cardiovascular risk factors, using 10th and 90th percentile

	Difference	95% CI
Lifestyles		
Alcohol (g/week)	-34.48	(-60.45; -8.40)
Smoking (years)	-2.49	(-9.53; 4.56)
Mediterranean diet	-0.40	(-1.22; 0.37)
Total physical activity (h/week)	18.43	(4.77; 32.09)
Sedentary time (h/week)	-2.44	(-6.11; 1.24)
Cardiovascular risk factors		
Age (years)	-7.50	(-12.38; -2.71)
SBP (mmHg)	-24.85	(-32.96; -16.74)
DBP (mmHg)	-11.45	(-15.24; -7.66)
Atherogenic index (mg/dl)	-0.30	(-0.66; 0.72)
LDL cholesterol (mg/dl)	-4.20	(-13.99; 5.59)
HDL cholesterol (mg/dl)	3.09	(-2.77; 8.95)
Triglycerides (mg/dl)	-39.57	(-58.84; -19.30)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	-11.48	(-19.79; -3.18)
HbA1c (%)	-0.40	(-0.58; -0.22)
BMI (kg/m ²)	-3.48	(-4.82; -2.14)
Waist circumference (cm)	-9.47	(-13.24; -7.70)
CVR score (%)	-1.46	(-1.89; -1.03)
Inflammatory factors		
Fibrinogen (mg/dl)	-0.49	(-29.68; 28.64)
Ultrasensitive CRP (mg/dl)	-0.11	(-0.32; 0.10)
HOMA-IR (μU/ml)	-0.82	(-1.27; -0.37)
Uric acid (mg/dl)	-0.85	(-1.30; -0.40)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (ml/μl)	-0.06	(-0.39; 0.25)

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; CVR, cardiovascular risk; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment.

TABLE 5. Differences between participants with healthy vascular aging and participants with early vascular aging in lifestyles and other cardiovascular risk factors, using 10th and 90th percentile of European population

	Difference	95% CI
Lifestyles		
Alcohol (g/week)	-26.52	(-52.65; -0.39)
Smoking (years)	-4.26	(-10.56; 2.06)
Mediterranean diet	0.15	(-0.54; 0.85)
Total physical activity (h/week)	11.97	(0.89; 24.82)
Sedentary time (h/week)	-4.64	(-7.64; -1.64)
Cardiovascular risk factors		
Age (years)	-4.90	(-9.02; -0.77)
SBP (mmHg)	-26.73	(-33.51; -19.94)
DBP (mmHg)	-10.78	(-14.02; -7.54)
Atherogenic index (mg/dl)	-0.48	(-0.78; -0.17)
LDL cholesterol (mg/dl)	0.08	(-9.16; 9.33)
HDL cholesterol (mg/dl)	8.75	(3.43; 14.06)
Triglycerides (mg/dl)	-34.49	(-48.45; -20.54)
Fasting plasma glucose (mg/dl)	-11.62	(-18.73; -4.52)
HbA1c (%)	-0.43	(-0.64; -0.21)
BMI (kg/m ²)	-2.99	(-4.27; -1.72)
Waist circumference (cm)	-9.90	(-13.33; -6.47)
CVR score (%)	-1.67	(-2.01; -1.33)
Inflammatory factors		
Fibrinogen (mg/dl)	-0.84	(-26.04; 24.35)
Ultrasensitive CRP (mg/dl)	-0.09	(-0.25; 0.08)
HOMA-IR (μU/ml)	-0.81	(-0.19; -0.83)
Uric acid (mg/dl)	-1.10	(-1.47; -0.73)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (ml/μl)	-0.19	(-0.47; 0.09)

CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; CVR, cardiovascular risk; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HOMA-IR, insulin resistance index homeostatic model assessment.

the relationships between vascular aging and the main lifestyle aspects and inflammatory and psychological CVRF.

The main findings of this study are: the prevalence of HVA was 8 and 14% (higher in women), and that of EVA was 22 and 18% (higher in men). The prevalence of participants with EVA increased with CVR and the presence of CVRF. Vascular aging is associated with sedentary time, total physical activity performed, triglyceride levels greater than 150 mg/dl, abdominal obesity, uric acid plasma levels and HOMA-IR. We found no association of vascular aging with adherence to the Mediterranean diet, alcohol consumption, years of smoking, psychological factors and fibrinogen levels.

Vascular aging is a gradual process involving biochemical, enzymatic and cellular phenomena in the vascular wall, combined with epigenetic and molecular alterations, which generally reflects biological aging. Vascular aging causes a decrease in elastin content and collagen accumulation on the wall, leading to an increase in arterial stiffness and a reduction in distensibility [14,29].

Several studies have been published over the last decade which analyzed the prevalence of HVA and EVA. In the MARE study [6], 10.0% of the 18 490 participants had HVA. The figures for HVA in the Shanghai study [9] was 30.6% of the 2098 participants, and 17.7% of the 3196 participants in the Framingham study cohort [4]. In the OPTIMO study [5], 5.7% of the 1416 participants had EVA. Finally, in the study by Cunha *et al.* [15], 12.5% presented EVA. It should be noted, however, that the prevalences found in the previous

studies are not directly comparable because of the variation across the studies in the criteria used to define HVA and EVA, the distribution of the population according to age and sex, and their characteristics regarding the presence of risk factors and morbidity, reflecting the need to establish a consensus and a common definition of HVA, NVA and EVA.

Link to lifestyle

The results of this study show that individuals who perform more physical activity and do not have a sedentary lifestyle show less vascular aging. This association had not been found previously [2]. These discrepancies are probably due to the way in which physical activity was measured, objectively with accelerometry in this study and subjectively in others. The results of our research are supported by previous studies, which have reported that greater physical activity (measured by accelerometry) is associated with lower vascular stiffness [30]. However, some studies suggest that moderately intense aerobic exercise lacks efficacy in reducing cPWV [4]. Nevertheless, not all behaviors related to lifestyles are linked, since although the years of smoking and the amount of alcohol increased with increasing vascular aging, the logistic regression analyses performed did not show this association to be significant. These results coincide with those published by Niiranen *et al.* [2], who found no link between smoking and HVA; results of the OPTIMO study [5] observed a beneficial relationship between drinking alcohol and EVA in young adults, an effect which disappeared when adults were included in the

Gomez-Sanchez *et al.*

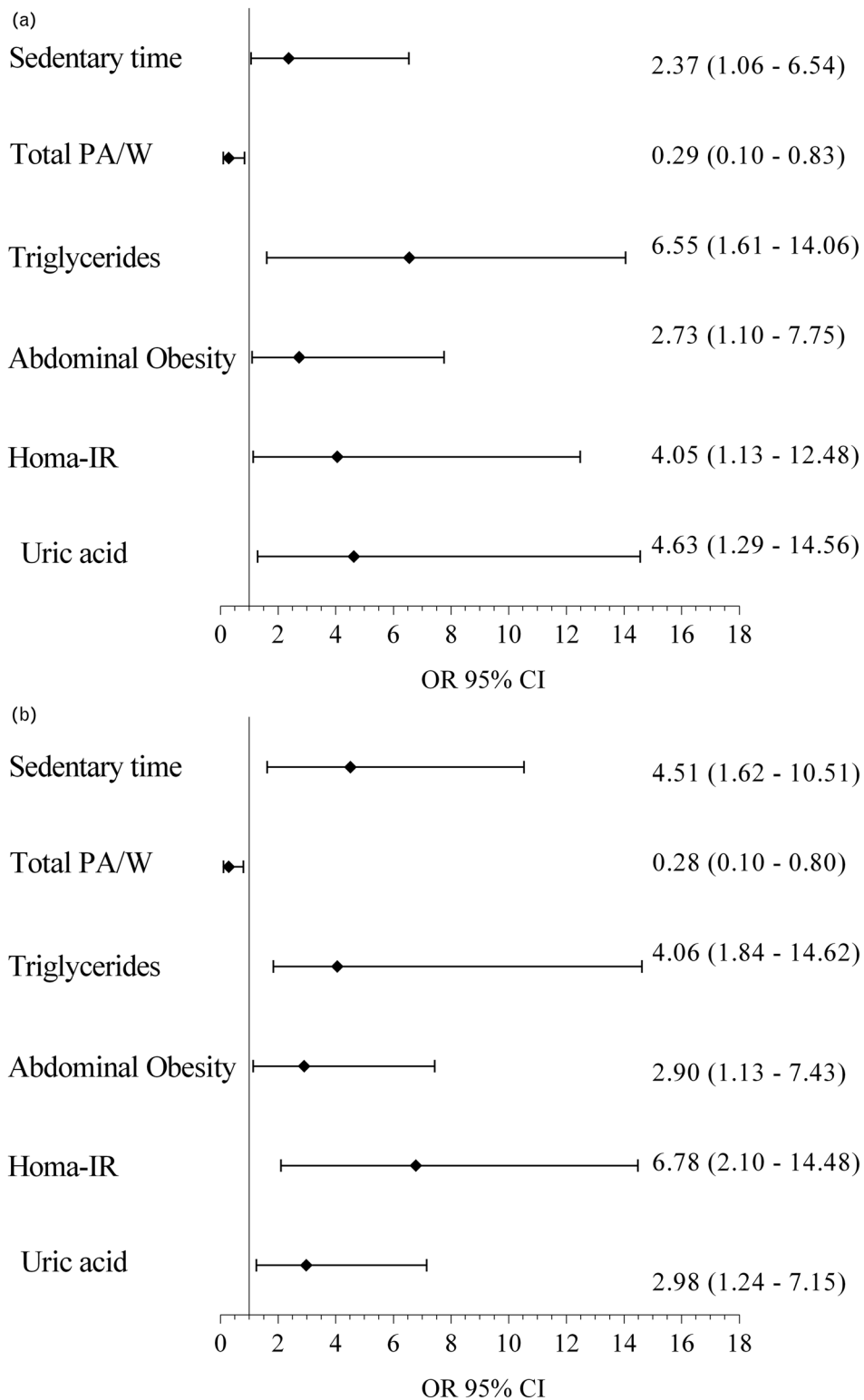


FIGURE 5 Odds ratio of determinants of healthy vascular aging=0 vs. early vascular aging=1 with the first criterion (a) and the second criterion (b) for lifestyles, cardiovascular risk factors and inflammatory factors. Adjusted confounders include age, sex, median blood pressure and lipid-lowering drugs. CI, confidence interval; EVA, early vascular aging; H/sitting/W, hours sitting/week; HVA, healthy vascular aging; IR, insulin resistance; OR, odds ratio; PA/W, physical activity/week.

analysis. Similarly, the participants included in the EVA group showed greater adherence to the Mediterranean diet than those classified as NVA and HVA; this association disappears, however, in the logistic regression analysis,

in line with the results of the Framingham heart study [2]. These findings can be explained by the mediating effects of BMI on the relationships between diet and vascular aging [31].

Relationship with cardiovascular risk factors

In this study, the prevalence of Early Vascular Ageing (EVA) is higher in men and increases with age; conversely, the prevalence of HVA is higher in women. However, in the OPTIMO study [5], the frequency of EVA was higher in participants under 30 (18.7 vs. 4.5%) than in participants over 60. Along the same lines, in a study carried out in Portugal [15], the prevalence of EVA was higher in young people under 30 (26.1 vs. 6%) than in the overall sample. These two studies found a high frequency of EVA in young adults, thereby highlighting the importance of diagnosing EVA in young people and supporting the results published in a meta-analysis [32], which concluded that the power of cfpWV to predict cardiovascular disease and mortality events was stronger in younger and middle-aged participants than in older ones. This could be explained by changes in eating habits and social behavior that have led to an increase in childhood obesity, as well as a decrease in physical activity in Western countries [15].

In the Framingham cohort [2], the prevalence of HVA decreased from 30.3% in people aged 50–59 to 1.0% in people at least 70 years, and the regression analysis showed that age had an inverse relationship with EVA (OR = 0.93), which implies a stronger association in younger rather than older individuals. On the other hand, in the MARE study [6] the increase in age was associated with a lower probability of having HVA, so for every 5-year increase in age, there was an approximately 7% smaller chance of having HVA.

We also observed that vascular aging was associated with triglyceride levels and the presence of obesity. In general, we found that participants characterized by HVA had a more favorable CVR profile than participants characterized by EVA, which is consistent with the data of other studies [2,5,6,9,15]. In the OPTIMO study [5], an association of EVA with dyslipidaemia and BP was found, while the Framingham heart study [2] revealed that lower BMI, the use of lipid-lowering drugs and the absence of diabetes are associated with the presence of HVA, and in the prospective HVA analysis it was independently associated with a lower risk of new cardiovascular events, even after taking into account traditional CVRF. In the Shanghai study [9], greater BMI and metabolic syndrome were also associated with EVA. In the MARE study [6], the components of metabolic syndrome were associated with HVA, although this association varied with age. In all these studies, it was observed that in addition to non-modifiable CVRF, obesity, insulin resistance and BP are the main determinants of vascular aging, and considering that more than 80% of people with type 2 diabetes are also obese, the available evidence suggests the importance of maintaining normal body weight in preventing vascular aging. In fact, weight loss interventions based on caloric restriction could have a consistent effect on reducing cfpWV and SBP, and should be considered as a strategy for maintaining HVA in overweight and obese adults [4,33,34].

Relationship with inflammatory factors

In this study, the increase in uric acid and HOMA-IR was associated with vascular aging; in the same way,

participants with HVA showed lower levels of ultrasensitive C-reactive protein than participants with EVA, results which are in line with those published in the Framingham heart study [2], where it was found that people with HVA had lower IL-6, high-sensitivity PCR and HOMA-IR than participants without HVA, and it is known that effective control of inflammation can reduce arterial stiffness [35].

Although this study found no relationship between vascular aging and psychological factors, the recently published Paris Prospective Study [36] concludes that greater carotid stiffness is associated with a higher incidence of depressive symptoms, supporting the hypothesis that carotid stiffness may contribute to the development of late depression.

In sum, there are currently two possible theories regarding vascular aging. On the one hand, some authors suggest that vascular aging should not be considered part of normal aging, based on studies conducted on early civilizations [3] which show that BP figures and arterial stiffness in these populations increased with the degree of civilization [4], suggesting that vascular aging is more linked to civilization-related lifestyles than to genetic determinants [2]. On the other hand, there are authors who consider vascular aging to be an inevitable process which we can slow down, but not reverse, by controlling CVRFs and having healthy lifestyle habits [6]. With respect to both theories, the results of this study suggest that healthy habits should indeed be encouraged, mainly in terms of increased physical activity, decreased sedentary lifestyle and obesity prevention as the main factors related to vascular aging [37] and HVA.

Limitations of the study

The current study has some limitations. In the first place, the analysis was of a transversal nature, which does not allow causal inference. Second, results refer only to the Spanish urban population and may not be generalizable to other races/ethnicities. Finally, the validated questionnaires used in this study may not be the most accurate methods for assessing food intake and psychological risk factors since these are subjective measures, self-reported by the participants.

In conclusion, one in ten has HVA and one in five EVA. The prevalence of EVA is higher in men. Study results suggest that preventive strategies aimed at increasing physical activity, reducing sedentary time and decreasing obesity and insulin resistance improve vascular aging.

ACKNOWLEDGEMENTS

The support of the Iberian Network on Arterial Structure, Central Hemodynamics and Neurocognition, Spain and Portugal is gratefully acknowledged.

Researchers of the EVA group: Manuel A. Gomez-Marcos, Luis García-Ortiz, Jose I. Recio-Rodriguez, Carlos Martinez-Salgado, Jesus M. Hernandez-Rivas, Rogelio Gonzalez-Sarmiento, Pedro L. Sanchez-Fernandez, Manuel Barreiro Perez, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Maria C. Patino-Alonso, Jose A. Maderuelo-Fernandez, Leticia Gomez-Sanchez, Jesus Gonzalez-Sanchez, Rosario Alonso-Dominguez, Carmela Rodriguez-Martin, Marta Gomez-Sanchez, Angela de Cabo-Laso, Benigna Sanchez-Salgado, Natalia Sanchez

Gomez-Sanchez *et al.*

Aguadero, Sara Mora-Simon, Olaya Tamayo-Morales, Cristina Agudo-Conde, Cristina Lugones-Sanchez, Jose Ramon Gonzalez-Porras, Jose Maria Bastida-Bermejo and Isabel Fuentes-Calvo.

The project has been funded by the Institute of Health Carlos III of the Ministry of Science, Innovation and Universities (Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (RD16/0007/0003) and the Research project PI15/00762, cofinanced with European Union Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF), the Autonomous Government of Castilla and León (GRS 1193/B/15, GRS 1821/B/18) and intensification of research programme (INT/M/08/19, INT/M/9/19/INT/M/14/19).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Trial registration number: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623894>.

REFERENCES

- Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, *et al.* Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109:253–258.
- Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, *et al.* Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2017; 70:267–274.
- Lemogoum D, Ngatchou W, Janssen C, Leeman M, Van Bortel L, Boutouyrie P, *et al.* Effects of hunter-gatherer subsistence mode on arterial distensibility in Cameroonian pygmies. *Hypertension* 2012; 60:123–128.
- Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension* 2018; 71:389–402.
- Botto F, Obregon S, Rubinstein F, Scuteri A, Nilsson PM, Kotliar C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J Hum Hypertens* 2018; 32:219–227.
- Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, *et al.* Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens* 2018; 36:2340–2349.
- Tchkonina T, Kirkland JL. Aging, cell senescence, and chronic disease: emerging therapeutic strategies. *JAMA* 2018; 320:1319–1320.
- Foscolou A, Magriplis E, Tyrovolas S, Chrysohoou C, Sidossis L, Matalas AL, *et al.* The association of protein and carbohydrate intake with successful aging: a combined analysis of two epidemiological studies. *Eur J Nutr* 2019; 58:807–817.
- Ji H, Teliewubai J, Lu Y, Xiong J, Yu S, Chi C, *et al.* Vascular aging and preclinical target organ damage in community-dwelling elderly: the Northern Shanghai Study. *J Hypertens* 2018; 36:1391–1398.
- Gabutti L, Del Giorno R. Vascular aging processes accelerate following a cubic kinetic: pulse wave velocity as an objective counterpart that time, as we age, goes by faster. *Clin Interv Aging* 2018; 13:305–307.
- Estruch R, Ros E, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2013; 369:676–677.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; 27:2763–2774.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
- Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension* 2019; 74:218–228.
- Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, *et al.* Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens* 2015; 33:1438–1445.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31:2338–2350.
- Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012; 30 (Suppl):S3–S8.
- Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, Hernandez-Rivas JM, Sanchez-Fernandez PL, Recio-Rodriguez JI, *et al.* Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open* 2016; 6:e011031.
- Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, *et al.* Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol* 2020; 72:43–52.
- General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310:2191–2194.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30:445–448.
- 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 (Barc)* 2007; 128:184–196; quiz 1 p following 200.
- 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. *J Nutr* 2011; 141:1140–1145.
- Melanson EL Jr, Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27:934–940.
- Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. Validation of the Castilian version of the hamilton rating scale for depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986; 14:324–334.
- Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:493–499.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24:385–396.
- Blom DJ, Santos RD, Daclin V, Mercier F, Ruiz AJ, Danchin N. The challenge of multiple cardiovascular risk factor control outside Western Europe: findings from the International Cholesterol management Practice Study. *Eur J Prev Cardiol* 2019;2047487319871735; doi: 10.1177/2047487319871735.
- Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev* 2017; 13:8–15.
- Andersson C, Lyass A, Larson MG, Spartano NL, Vita JA, Benjamin EJ, *et al.* Physical activity measured by accelerometry and its associations with cardiac structure and vascular function in young and middle-aged adults. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001528.
- van de Laar RJ, Stehouwer CD, van Bussel BC, Prins MH, Twisk JW, Ferreira I. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Intern Med* 2013; 273:79–93.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:636–646.
- Cooper JN, Buchanich JM, Youk A, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Conroy MB, *et al.* Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis* 2012; 223:485–490.

Vascular aging in Spanish population

34. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, *et al.* Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension* 2010; 55:855–861.
35. Correia LCL. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 379:1387.
36. Martinez-Gonzalez MA, Ros E, Estruch R. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018; 379:1388–1389.
37. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, *et al.* Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52:65–73.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA

4. Relación del envejecimiento vascular saludable con estilos de vida y síndrome metabólico en población general española. Estudio EVA.

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

RESUMEN

Introducción y objetivos: estudiar la relación del envejecimiento vascular saludable (EVS) con los estilos de vida y componentes del síndrome metabólico y analizar las diferencias entre la edad del corazón y la edad vascular con la edad cronológica en población adulta española sin enfermedad cardiovascular.

Métodos: estudio descriptivo transversal. Seleccionamos 501 sujetos sin enfermedad cardiovascular (edad media: 55,9 años, 50,3% mujeres), mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo. La edad del corazón se estimó con la ecuación de *Framingham* y edad vascular con el dispositivo *Vasera VS-1500*[®]. Consideramos que presentaban EVS si la diferencia entre edad del corazón o edad vascular con la edad cronológica fue menor de 5 años y no presentaban lesión vascular ni hipertensión arterial ni diabetes mellitus.

Resultados: la edad del corazón y edad vascular fueron $2,98 \pm 10,13$ y $3,08 \pm 10,15$ años menores que la edad cronológica. El ser fumador (OR = 0,23), y

tener presión arterial $\geq 130/85$ mmHg (OR = 0,11), glucemia basal alterada (OR = 0,45), obesidad abdominal (OR = 0,58), triglicéridos ≥ 150 mg/dl (OR = 0,17) y síndrome metabólico (OR = 0,13), disminuyen la probabilidad de EVS y ser activo (OR = 1,84) y tener HDL-colesterol elevado (OR = 3,26) aumenta la probabilidad de EVS estimada con la edad del corazón. El ser fumador (OR = 0,45), y tener presión arterial $\geq 130/85$ mmHg (OR = 0,26), glucemia basal alterada (OR = 0,42) y síndrome metabólico (OR = 0,40) disminuye la probabilidad de EVS y tener obesidad abdominal (OR=1,81) aumenta la probabilidad de EVS estimada con la edad vascular.

Conclusiones: la edad del corazón y la edad vascular fueron 3 años menor que la cronológica. La edad del corazón se asocia con el consumo de tabaco, la actividad física y los componentes del síndrome metabólico, y la edad vascular con el consumo tabaco, la presión arterial, la circunferencia de la cintura y la glucemia basal alterada.

Artículo original

Relación del envejecimiento vascular saludable con los estilos de vida y el síndrome metabólico en población general española. Estudio EVA

Marta Gómez-Sánchez^{a,1}, Leticia Gómez-Sánchez^{a,1}, M. Carmen Patino-Alonso^{a,b},
Rosario Alonso-Domínguez^a, Natalia Sánchez-Aguadero^{a,c}, José I. Recio-Rodríguez^{a,c},
Jesús González-Sánchez^{a,c}, Luis García-Ortiz^{a,d,e,2} y Manuel A. Gómez-Marcos^{a,e,f,2,*},
en representación del grupo EVA³

^a Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^b Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

^c Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, España

^d Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^e Servicio de Salud de Castilla y León (SACYL), Salamanca, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Historia del artículo:

Recibido el 30 de enero de 2020

Aceptado el 29 de junio de 2020

Palabras clave:

Edad vascular
Edad cardíaca
Estilos de vida
Síndrome metabólico
Población española

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudiar la relación del envejecimiento vascular saludable (EVS) con estilos de vida y componentes del síndrome metabólico y analizar las diferencias entre la edad del corazón (EC) y la edad vascular (EV) con la edad cronológica en población adulta española sin enfermedad cardiovascular. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal. Se seleccionó a 501 sujetos sin enfermedad cardiovascular (media de edad, 55,9 años; el 50,3% mujeres), mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo. La EC se estimó con la ecuación de Framingham y la EV, con el dispositivo VaSera VS-1500. Se consideró EVS si la diferencia entre la EC y la EV y la edad cronológica era < 5 años y no había lesión vascular, hipertensión arterial ni diabetes mellitus.

Resultados: La EC y la EV fueron $2,98 \pm 10,13$ y $3,08 \pm 10,15$ años menos que la edad cronológica. Ser fumador (OR = 0,23) o tener presión arterial $\geq 130/85$ mmHg (OR = 0,11), glucemia basal alterada (OR = 0,45), obesidad abdominal (OR = 0,58), triglicéridos ≥ 150 mg/dl (OR = 0,17) o síndrome metabólico (OR = 0,13) disminuyen la probabilidad de un EVS y estar activo (OR = 1,84), y tener elevado el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (OR = 3,26) aumenta la probabilidad de un EVS estimada con la EC. Ser fumador (OR = 0,45) o tener la presión arterial $\geq 130/85$ mmHg (OR = 0,26), una glucemia basal alterada (OR = 0,42) y síndrome metabólico (OR = 0,40) disminuyen la probabilidad de un EVS, y tener obesidad abdominal (OR = 1,81) aumenta la probabilidad de un EVS estimada con la EV.

Conclusiones: La EC y la EV fueron 3 años menos que la edad cronológica. La EC se asocia con tabaquismo, actividad física y componentes del síndrome metabólico, y la EV se relaciona con el tabaquismo, la presión arterial, la circunferencia de la cintura y la glucemia basal alterada.

Registro en: <http://www.clinicaltrials.gov>. Identificador: NCT02623894.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship of healthy vascular aging with lifestyle and metabolic syndrome in the general Spanish population. The EVA study

ABSTRACT

Introduction and objectives: Our objective was to study the relationship of healthy vascular aging (HVA) with lifestyle and the components of metabolic syndrome. We also analyzed the differences between chronological age and heart age (HA) and vascular age (VA) in the Spanish adult population without cardiovascular disease.

Methods: This descriptive cross-sectional study selected 501 individuals without cardiovascular disease (mean age, 55.9 years; 50.3% women) via random sampling stratified by age and sex. HA was estimated with the Framingham equation, whereas VA was estimated with the VaSera VS-1500 device. HVA was defined as a < 5 -year difference between the chronological age and the HA or VA and the absence of a vascular lesion, hypertension, and diabetes mellitus.

Keywords:

Vascular age
Heart age
Lifestyle
Metabolic syndrome
Spanish population

* Autor para correspondencia: Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Avda. de Portugal 83, 37005 Salamanca, España.
Correo electrónico: magomez@usal.es (M.A. Gómez-Marcos).

¹ La contribución como primeros autores en el artículo ha sido similar.

² La contribución como últimos autores en el artículo ha sido similar.

³ En el anexo A se lista a los investigadores del grupo EVA.

Results: Compared with the chronological age, the mean HA and VA were 2.98 ± 10.13 and 3.08 ± 10.15 years lower, respectively. Smoking (OR, 0.23), blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (OR, 0.11), altered baseline blood glucose (OR, 0.45), abdominal obesity (OR, 0.58), triglycerides ≥ 150 mg/dL (OR, 0.17), and metabolic syndrome (OR, 0.13) decreased the probability of HVA estimated by HA; an active lifestyle (OR, 1.84) and elevated high-density lipoprotein-cholesterol (OR, 3.26) increased the probability of HVA estimated by HA. Smoking (OR, 0.45), blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (OR, 0.26), altered baseline blood glucose (OR, 0.42), and metabolic syndrome (OR, 0.40) decreased the probability of HVA estimated by VA; abdominal obesity (OR, 1.81) had the opposite effect.

Conclusions: HA and VA were 3 years lower than the chronological age. HA was associated with tobacco consumption, physical activity, and the components of metabolic syndrome. Meanwhile, VA was associated with tobacco consumption, blood pressure, waist circumference, and altered baseline glycemia.

Clinical trial registration: <http://www.clinicaltrials.gov>. Identificador: NCT02623894.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CAVI: Cardio-ankle vascular index
EC: edad cardiaca
EV: edad vascular
EVS: envejecimiento vascular saludable
RCV: riesgo cardiovascular
SM: síndrome metabólico

INTRODUCCIÓN

La estimación del riesgo cardiovascular (RCV) para seleccionar a los sujetos con mayor probabilidad de contraer enfermedades cardiovasculares es prioritaria para los profesionales sanitarios. Sin embargo, el RCV absoluto tiene algunas limitaciones¹. Para intentar paliarlas, han surgido diferentes alternativas como estimar el RCV relativo, la edad del corazón (EC) o la edad vascular (EV)¹. La EC y la EV son medidas que reflejan con mayor precisión que la edad cronológica los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar en las arterias a medida que envejecen, y predicen mejor los resultados de salud². Por otra parte, la comunicación personal del RCV en forma de EC o EV en vez del riesgo absoluto a 10 años mejora su comprensión y se ha demostrado que mejora la promoción de estilos de vida más saludables^{3,4}. Desde que surgió el concepto de EC y EV, derivado del *Framingham Heart Study*⁵, numerosos trabajos han propuesto distintas formas para definir y medir la EC o la EV como herramientas para mejorar la predicción del RCV o la comunicación a las personas, sin que haya evidencia ni consenso sobre cuál es el método más adecuado^{1,3-6}. D'Agostino et al.⁵ introdujeron el concepto epidemiológico de la EC y presentaron algoritmos para estimarla a partir del *Framingham Heart Study*. También, varios trabajos han utilizado la EV estimada teniendo en cuenta los parámetros de rigidez arterial, ya que esta refleja la disociación entre la EV y la edad cronológica de las grandes arterias⁷. El dispositivo VaSera VS-1500 estima la rigidez arterial central y periférica y la EV, mediante el *Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)*⁸.

Durante los últimos años, diferentes estudios han analizado la relación entre los estilos de vida y el envejecimiento vascular, pero la mayoría de ellos han utilizado como medida de rigidez la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral; así, una revisión reciente ha concluido que la actividad física realizada y el consumo de alcohol y de tabaco se asocian con el envejecimiento vascular⁵. Asimismo se ha descrito la asociación del envejecimiento vascular con los componentes del síndrome metabólico (SM)⁹. Sin embargo, no se ha estudiado la relación del envejecimiento vascular

saludable (EVS), estimado mediante la EC y la EV, con los estilos de vida y el SM y sus componentes en población general española. Por ello, se planteó este estudio que tiene como objetivos estudiar la relación del EVS con los estilos de vida y los componentes del SM y analizar las diferencias entre la edad cronológica y la EC y la EV en población adulta española sin enfermedad cardiovascular.

MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo transversal de sujetos incluidos en el estudio EVA¹⁰.

Población de estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca. Constituyen la población de referencia 43.946 personas (edad, 35-75 años) residentes en Salamanca, con tarjeta sanitaria del sistema público de salud y adscritos a 5 centros de salud. De la base de datos de tarjeta sanitaria se seleccionó, mediante un muestreo aleatorio con reposición estratificado por grupos de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años) y sexo, a 501 sujetos, 100 en cada uno de los grupos, la mitad de cada sexo. La selección se realizó desde junio de 2016 a noviembre de 2017. Los criterios de inclusión fueron edad de 35 a 75 años y firmar el consentimiento informado; los criterios de exclusión fueron paciente en situación terminal, imposibilidad de acudir al centro de salud, antecedentes de enfermedad cardiovascular, tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m², antecedente de enfermedad inflamatoria crónica o proceso inflamatorio agudo en los últimos 3 meses o tomar estrógenos, testosterona u hormonas del crecimiento.

La **figura 1 del material adicional** muestra el diagrama de flujo con los sujetos incluidos y excluidos y las causas por grupos de edad y sexo y de la población de referencia.

Los 501 sujetos incluidos en este estudio son suficientes para detectar una diferencia de medias entre la edad cronológica y la EC y la EV ≥ 2 años, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 con contraste bilateral, y asumiendo una desviación estándar común de 16 años.

Variables e instrumentos de medición

Una descripción detallada de los procedimientos del estudio, los criterios de inclusión y exclusión y la tasa de respuesta se ha publicado previamente^{10,11}. Dos profesionales sanitarios (médico y enfermera) se encargaron de la extracción de sangre, las

exploraciones y los cuestionarios recogidos en este estudio. Ambos fueron entrenados siguiendo un protocolo estandarizado.

Medición del envejecimiento vascular

La EC se estimó con el RCV con base en el estudio de Framingham (escala D'Agostino)⁵. Los factores de riesgo utilizados por esta escala incluyen edad, sexo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y presión arterial sistólica como variables cuantitativas, y tratamiento con hipotensores, tabaquismo y antecedentes de diabetes mellitus como variables dicotómicas. La EV se estimó mediante el *software* del dispositivo VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi Co. Ltd., Japón)⁸. La diferencia de la EC y de la EV estimadas menos la edad cronológica se utilizó para valorar el envejecimiento del corazón y vascular respectivamente. Se consideró que presentaban EVS los sujetos con diferencias de EC o de EV respecto a la cronológica < 5 años, siguiendo el criterio establecido por Appiah et al.³, y sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus o lesión vascular.

Medición del Cardio-Ankle Vascular Index

El CAVI se midió utilizando el dispositivo VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi Co. Ltd., Japón), validado y siguiendo las instrucciones del fabricante. El CAVI es una medida de rigidez arterial que refleja la rigidez desde la aorta ascendente hasta las arterias del tobillo (rigidez arterial central y periférica)⁸. Utiliza un método oscilométrico y tiene poca dependencia de la presión arterial durante la evaluación. Los participantes no podían fumar o consumir cafeína desde 1 h antes del examen, debían usar ropa cómoda y permanecer en reposo al menos 10 min antes de la medición. Los manguitos se adaptaron a la circunferencia de los brazos y tobillos. Los electrodos se unieron a los brazos y tobillos y se fijó con cinta de doble cara un micrófono de sonido cardiaco al esternón, en el segundo espacio intercostal, y el paciente debía permanecer quieto y en silencio durante 5 min. Se consideraron válidas las mediciones de CAVI obtenidas durante al menos 3 latidos cardiacos consecutivos⁸. Los valores de CAVI se calculan automáticamente mediante la siguiente ecuación:

$$CAVI = a[(2P/\Delta P) \ln(Ps/Pd)PWV^2] + b$$

donde ρ es la densidad de la sangre, PWV es la velocidad de la onda de pulso desde la válvula aórtica al tobillo, Ps y Pd son la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica (en mmHg) y ΔP es el cambio en la presión arterial⁸.

Medición de los componentes del síndrome metabólico

La presión arterial clínica se midió con un esfigmomanómetro validado OMRON modelo M10-IT (Omron Health Care, Japón) 3 veces siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión⁷, y se utilizó la media de las 2 últimas. La circunferencia de la cintura se midió siguiendo las recomendaciones de 2007 de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. La glucemia plasmática, el colesterol total, el cHDL y los triglicéridos se determinaron en una muestra de sangre venosa, que se extrajo en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca entre las 8.00 y las 9.00 al paciente en ayunas y sin haber fumado ni ingerido alcohol o bebidas con cafeína durante las 12 h anteriores. Las muestras se analizaron en el laboratorio del hospital de referencia, común para todos los sujetos de este estudio.

Se consideró SM si se cumplían 3 o más de los siguientes criterios: perímetro abdominal (≥ 102 cm los varones; ≥ 88 cm las mujeres), triglicéridos ≥ 150 mg/dl, cHDL bajo (varones, < 50 mg/dl; mujeres, < 40 mg/dl), presión arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg), glucemia ≥ 100 mg/dl o diabetes mellitus⁷.

Estilos de vida

La medición de los estilos de vida se describen detalladamente en el epígrafe «Estilos de vida» del material adicional.

Análisis estadístico

Los datos de las variables continuas se muestran como media \pm desviación estándar y los de las variables categóricas, como número y porcentaje. La comparación de medias entre 2 grupos independientes se llevó a cabo con la prueba de la t de Student y entre más de 2 grupos, mediante el análisis de la varianza de una vía (ANOVA). Para comparar variables categóricas entre sí, se utilizó el test de la χ^2 . Para analizar los determinantes de EVS, se realizaron varios modelos de regresión múltiple y de regresión logística. En los modelos de regresión múltiple, se utilizaron como variables dependientes la diferencia de EC y de EV respecto a la edad cronológica y como variables independientes, los estilos de vida y los componentes del SM. En los modelos de regresión logística, se utilizaron como variables dependientes el EVS estimado con la EC y la EV (codificados como con EVS = 1 o sin EVS = 0) y como variables independientes los estilos de vida en 2 categorías: consumo adecuado de alcohol, fumadores, adherencia a la dieta mediterránea y activos (0 = no, 1 = sí) y presentar los componentes del SM (0 = no, 1 = sí). En todos los modelos realizados se utilizaron como variables de ajuste la edad, la frecuencia cardiaca, el sexo (0 = mujer, 1 = varón) y el consumo de fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes (0 = no, 1 = sí). Todos los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS de Windows versión 25.0 (IBM Corp., Estados Unidos). En el contraste de hipótesis se estableció como límite de significación estadística un riesgo $\alpha = 0,05$.

Principios éticos

Todos los participantes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de la inclusión. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Salamanca. Durante el desarrollo del estudio se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Las características demográficas, los estilos de vida y los componentes del SM en general y por sexo se describen en la tabla 1. La media de edad fue $55,90 \pm 14,24$ años. La EC fue $2,98 \pm 10,13$ años menor que la edad cronológica (varones, $0,92 \pm 10,21$ años; mujeres, $5,01 \pm 9,63$ años; $p < 0,001$). La EV fue $3,08 \pm 10,15$ años menor que la edad cronológica (varones, $2,76 \pm 10,64$ años; mujeres, $3,41 \pm 9,63$ años; $p = 0,473$). La prevalencia de fumadores fue del 18%; la de hipertensos, del 29%; la de obesos, del 19%; la de diabéticos, del 8%, y la de SM, del 14%.

Las diferencias de edad por décadas de edad y por sexo se muestran en la figura 1A,B.

El 38% de los participantes (varones, 23%; mujeres, 52%; $p < 0,001$) tienen EVS utilizando la EC. El 22% (varones, 21%; mujeres, 23%; $p = 0,044$) tienen EVS utilizando la EV. Los

Tabla 1
Características clínicas y demográficas de los participantes incluidos

	Todos (n = 501)	Varones (n = 249)	Mujeres (n = 252)	p*
Edad cronológica (años)	55,90 ± 14,24	55,95 ± 14,30	55,85 ± 14,19	0,935
Edad vascular estimada por VaSera (años)	52,90 ± 18,19	56,20 ± 18,46	52,59 ± 17,95	0,712
Edad vascular – edad cronológica (años)	-3,08 ± 10,15	-2,76 ± 10,64	-3,41 ± 9,63	0,473
Edad del corazón por Framingham (años)	52,98 ± 17,31	55,09 ± 16,53	50,92 ± 17,85	0,007
Edad del corazón – edad cronológica (años)	-2,98 ± 10,13	-0,92 ± 10,21	-5,01 ± 9,65	< 0,001
Estilos de vida				
Consumo de alcohol (g)/semana	46,12 ± 78,25	71,83 ± 95,54	20,71 ± 43,30	< 0,001
Consumo adecuado de alcohol	353 (70,5)	135 (86,5)	218 (54,2)	< 0,001
Índice tabáquico	8,89 ± 17,52	9,10 ± 15,42	8,68 ± 19,32	0,791
Fumadores	90 (18,0)	49 (19,7)	41,00 (16,3)	0,190
Cumplimiento de DM	7,15 ± 2,07	6,68 ± 1,97	7,60 ± 2,08	< 0,001
Adherencia a la DM	127 (25,3)	42 (16,9)	85 (32,7)	< 0,001
Actividad física total (MET/h/semana)	8,08 ± 0,66	8,29 ± 0,73	7,86 ± 0,50	< 0,001
Activos	249 (50,3)	159 (64,1)	90 (36,4)	< 0,001
Componentes del SM				
Presión arterial sistólica (mmHg)	120,69 ± 23,13	126,47 ± 19,52	114,99 ± 24,96	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	75,53 ± 10,10	77,40 ± 9,37	73,67 ± 10,46	< 0,001
Presión arterial ≥ 130/85 mmg	202 (40,3)	115 (46,2)	87 (36,3)	0,002
Hipertensos	147 (29,3)	82 (32,9)	65 (25,8)	< 0,001
cHDL (mg/dl)	58,75 ± 16,16	53,19 ± 14,12	64,22 ± 28,54	< 0,001
cHDL bajo	63 (12,7)	32 (12,6)	32 (12,8)	0,527
Triglicéridos (mg/dl)	103,06 ± 53,19	112,28 ± 54,39	93,95 ± 50,50	< 0,001
Triglicéridos elevados	74 (14,9)	46 (18,6)	28 (11,2)	0,020
Circunferencia de la cintura (cm)	93,33 ± 12,01	98,76 ± 9,65	87,93 ± 11,70	< 0,001
Obesidad abdominal	193 (38,6)	78 (31,3)	115 (45,8)	0,001
Glucemia basal (mg/dl)	88,21 ± 17,37	90,14 ± 18,71	86,30 ± 15,73	0,013
Glucemia basal alterada	71 (14,3)	41 (16,6)	30 (12,0)	0,137
Diabéticos	38 (7,6)	26 (10,5)	12 (4,8)	0,012
Síndrome metabólico	70 (14,0)	35 (14,1)	35 (13,9)	1
Consumo de fármacos				
Antihipertensivos	96 (19,2)	50 (20,1)	46 (18,3)	0,650
Hipoglucemiantes	35 (7,0)	23 (9,2)	12 (4,8)	0,055
Hipolipemiantes	102 (20,4)	49 (19,7)	53 (21,0)	0,396

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: dieta mediterránea; MET: equivalentes metabólicos; SM: síndrome metabólico.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las categóricas, como n (%).

*Diferencias entre varones y mujeres.

porcentajes de sujetos con EVS disminuyen según aumenta la edad, en general y por sexo (figura 2).

Los valores medios de estilos de vida y componentes del SM de los sujetos con EVS y sin EVS según la EC y la EV se muestran en la tabla 2 y tabla 3 respectivamente. Los sujetos con EVS estimado mediante EC presentan cifras de consumo de alcohol y de los componentes del SM menores que los que no tienen EVS, excepto el cHDL, que muestra valores superiores. Cuando se utiliza el criterio de EV, las personas con EVS tienen menores cifras de consumo de alcohol, índice tabáquico, adherencia a la dieta mediterránea, presión arterial, glucemia basal y triglicéridos y valores superiores de circunferencia de cintura que las que no presentan un EVS.

En la tabla 1 del material adicional se muestra la asociación de la diferencia entre la edad cronológica y la EC y la EV con los estilos de vida y los componentes del SM.

Los resultados de los modelos de regresión logística ajustados se muestran en la figura 3 (estilos de vida) y la figura 4 (SM y sus componentes). Ser fumador (odds ratio [OR] = 0,232), tener la presión arterial ≥ 130/85 mmHg (OR = 0,107), una glucemia basal ≥ 100 mg/dl (OR = 0,451), obesidad abdominal (OR = 0,577), los

triglicéridos ≥ 150 mg/dl (OR = 0,169) y cumplir criterios de SM (OR = 0,125) disminuyen la probabilidad de EVS. Por otra parte, estar activo (OR = 1,838) y tener elevado el cHDL (OR = 3,259) aumentan la probabilidad de un EVS estimada con la EC. Sin embargo, ser fumador (OR = 0,455), tener la presión arterial ≥ 130/85 mmHg (OR = 0,259), una glucemia basal ≥ 100 mg/dl (OR = 0,422) y cumplir criterios de SM (OR = 0,403) disminuyen la probabilidad de un EVS, y tener obesidad abdominal (OR = 1,809) aumenta la probabilidad de un EVS estimada con la EV.

DISCUSIÓN

Hasta donde nosotros conocemos, este es el primer estudio que analiza el valor de la EC estimada con la ecuación de Framingham y de la EV estimada con el dispositivo VaSera VS-1500 utilizando la diferencia entre la EC o la EV y la edad cronológica como variable de EVS. Asimismo, estudia su relación con los estilos de vida y los componentes del SM en población adulta española de 35-75 años de edad y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

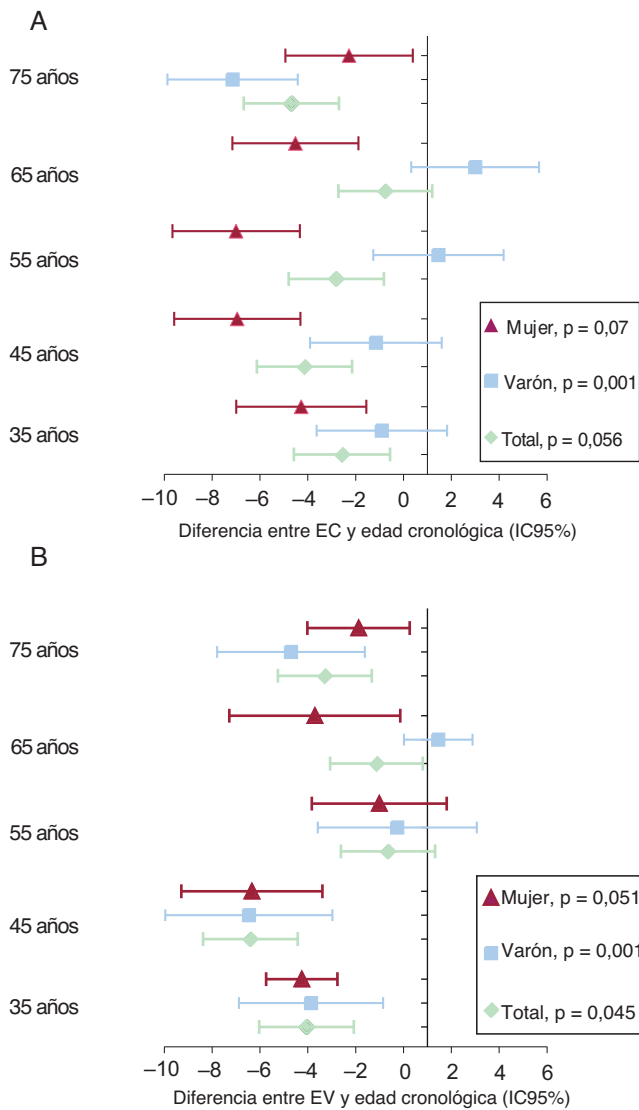


Figura 1. Diferencias de la EC (A) y la EV (B) con la edad cronológica por edad y sexo. EC: edad del corazón; EV: edad vascular; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Los principales hallazgos de este estudio son: la población analizada tiene una EC y una EV 3 años menor que su edad cronológica. Tienen un EVS un 38% estimado con la EC y un 22% estimado con la EV, porcentajes que son menores en varones. En los análisis de regresión logística realizados, el EVS estimado con la EC se asoció con: índice tabáquico, actividad física y todos los componentes del SM; estimado con la EV se asoció con: índice tabáquico, presión arterial y obesidad abdominal.

Edad vascular y edad del corazón

La mayoría de los estudios previos que han estimado la EC o la EV se han realizado utilizando la ecuación de Framingham⁵. En todos, al contrario de los resultados de este trabajo, la diferencia entre la EC o la EV y la edad cronológica estaba aumentada 2-26 años⁴. Así, el estudio que evalúa la salud, realizado en 12 países europeos y en Australia, encontraron un aumento de EC de 4,9 y 3,3 años en varones y mujeres¹². Yang et al.¹³, con datos de 2011-2013 del sistema de vigilancia de factores de riesgo en Estados

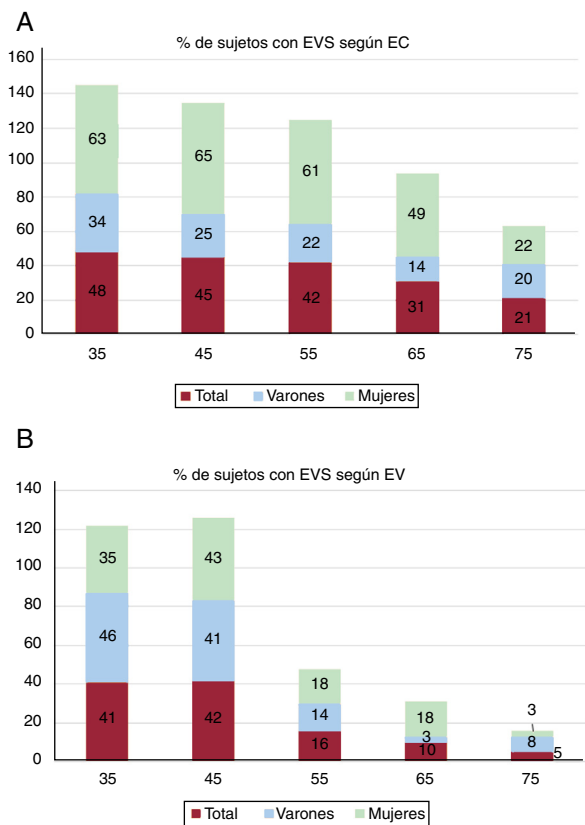


Figura 2. Porcentaje de pacientes que presentan EVS utilizando la EC (A) y la EV (B) por grupos de edad, en general y por sexo. EC: edad del corazón; EV: edad vascular; EVS: envejecimiento vascular saludable. Varones frente a mujeres, p < 0,05.

Unidos, encontraron un aumento de la EV de 7,8 años en varones y 5,4 años en mujeres de 30-74 años de edad, y Tabaei et al.¹⁴, con datos de 2013-2015, encontraron un aumento de la EC de 5,7 años y el 43% tenía una EC estimada al menos 5 años mayor que su edad cronológica. Asimismo los resultados de Appiah et al.³, en adultos sin enfermedad cardiovascular incluidos en el estudio de la Organización Mundial de la Salud sobre el envejecimiento global y en la encuesta nacional de salud y examen nutricional de los Estados Unidos, encontraron un exceso de EC de 3,6, 4,2, 7,6, 8,1, 9,5, 10,5 y 6,2 años en participantes de India, Ghana, Rusia, China, México, Sudáfrica y Estados Unidos respectivamente, con proporciones de sujetos con exceso de EC > 5 años: Rusia, 52%; China, 56%; México, 59%; Sudáfrica, 65%; Estados Unidos, 45%; Ghana, 36%, e India, 36%³; la mayoría superiores al 38% encontrado en este estudio. Las razones que pueden explicar las diferencias con nuestros resultados son: sobrestimación del RCV con la ecuación de Framingham¹⁵, una menor prevalencia de los principales factores de RCV utilizados por las escalas y el porcentaje de sujetos con estudios superiores (37,3%), mayor que lo comunicado en otros trabajos³. En las diferencias entre sexos influyen factores hormonales y no hormonales. La protección del estrógeno endógeno hasta la menopausia en las mujeres es bien conocida. Además, en los varones la rigidez arterial aumenta de manera lineal a partir de la pubertad, o que indica que las mujeres tienen intrínsecamente las arterias principales más rígidas que los varones, efectos que están mitigados por los esteroides sexuales durante la vida reproductiva. También pueden influir la estatura, la distribución de la grasa corporal y factores inflamatorios^{16,17}.

Tabla 2

Diferencias entre estilos de vida y componentes del síndrome metabólico entre los sujetos con EVS y sin EVS según la EC

	EVS (n=188)	Sin EVS (n=313)	p*
<i>Estilos de vida</i>			
Consumo de alcohol (g/semana)	34,71 ± 68,42	52,97 ± 82,95	0,011
Consumo adecuado de alcohol	145 (77,1)	208 (66,5)	0,012
Índice tabáquico	7,82 ± 20,73	9,54 ± 15,21	0,298
Fumadores	18 (9,6)	72 (23,0)	0,776
Cumplimiento de DM	7,30 ± 2,02	7,05 ± 2,11	0,203
Adherencia a la DM	51 (17,1)	76 (24,3)	0,478
Actividad física total (MET/h/semana)	8,09 ± 0,71	8,05 ± 0,57	0,713
Activos	93 (50,0)	156 (50,5)	0,917
<i>Componentes del SM</i>			
Edad (años)	52,33 ± 11,32	58,04 ± 14,36	<0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	107,56 ± 11,86	128,58 ± 24,62	<0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	70,42 ± 8,25	78,60 ± 9,89	<0,001
Presión arterial ≥ 130/85 mmHg	17 (17,1)	185 (59,1)	<0,001
cHDL (mg/dl)	65,54 ± 9,0	54,61 ± 14,72	<0,001
HDL bajo	9 (4,8)	54 (17,5)	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	81,66 ± 38,93	116,08 ± 56,45	<0,001
Triglicéridos elevados	7 (3,7)	67 (21,7)	<0,001
Circunferencia de la cintura (cm)	83,40 ± 10,25	91,10 ± 19,95	<0,001
Obesidad abdominal	57 (30,3)	136 (43,6)	0,003
Glucemia basal (mg/dl)	87,56 ± 10,93	96,80 ± 11,29	<0,001
Glucemia basal alterada	11 (5,9)	60 (19,2)	<0,001
Síndrome metabólico	4 (2,1)	66 (21,1)	<0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: dieta mediterránea; EC: edad del corazón; EVS: envejecimiento vascular saludable; HDL: lipoproteínas de alta densidad; MET: equivalentes metabólicos; SM: síndrome metabólico.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las categóricas, como n (%).

* Diferencias entre sujetos con y sin envejecimiento vascular saludable.

Asociación con los estilos de vida

En concordancia con los resultados de este estudio, varios autores han descrito que el EVS se asocia con un menor consumo de tabaco y mayor actividad física^{3,6,14}. Sin embargo, la asociación del EVS con el ejercicio no se encontró en el estudio de Framingham¹⁸. Estas discrepancias probablemente se deban a cómo se midió la actividad física, de manera objetiva con acelerómetro en este trabajo y subjetiva en el estudio de Framingham. A favor de estos resultados, estudios previos han informado que una mayor actividad física (medida con acelerómetro) se asocia con una menor rigidez vascular¹⁹. Sin embargo, no todos los estilos de vida se comportaron como era de esperar. Así, aunque la cantidad de alcohol era menor en sujetos que presentaban EVS, al ajustarlos por posibles variables de confusión, los análisis de regresión realizados no mostraron asociación, y estos resultados no concuerdan con los de estudios previos^{3,6}. Tampoco la adherencia a la dieta mediterránea se asoció con el EVS en este trabajo, en concordancia con los del estudio de Framingham¹⁸. Sin embargo, otros autores han descrito esta asociación con algunos componentes de la dieta mediterránea, como la mayor ingesta de fruta y verduras^{3,4,6}.

Asociación con los componentes del síndrome metabólico

Los resultados indican que todos los componentes del SM se asocian con el EVS estimado con la EC, en línea con lo descrito en publicaciones previas que han utilizado como parámetros de envejecimiento la EC o la EV estimada con SCORE^{4,6,9,20}. Sin embargo, esto no ocurre cuando el EVS se estima con la EV utilizando el dispositivo VASERA, en cuyo caso solo se asocia con la

presión arterial, la glucemia basal alterada y la circunferencia de la cintura, pero en este caso la asociación es en sentido contrario de lo que cabía esperar. Varios estudios, tanto en población general sana como con factores de RCV, han mostrado asociación negativa del CAVI con la circunferencia de la cintura y positiva con la presión arterial y la glucemia²¹⁻²⁴. Sin embargo, la asociación con los componentes lipídicos no está tan clara, y hay trabajos que confirman la independencia de la dislipemia si la rigidez se mide con el CAVI^{21,22}. La asociación inversa del CAVI con la circunferencia de la cintura se puede explicar por: las reservas metabólicas, una respuesta atenuada al sistema renina-angiotensina-aldosterona, un aumento de la fuerza muscular y citocinas protectoras²¹⁻²³. También, se ha descrito una correlación positiva entre el índice de masa corporal y el diámetro aórtico medido por resonancia nuclear²⁵. Por último, el CAVI refleja la rigidez arterial central y periférica y está menos influido por los valores de la presión arterial en el momento de la medición⁸. No obstante, se requiere una aclaración adicional de la relación causa-efecto entre la acumulación de tejido adiposo y la regulación de la fisiopatología arterial.

En resumen, los datos de este trabajo aportan nueva información sobre la EC y la EV en población adulta española. Estos conceptos se han demostrado más comprensibles por el paciente que el RCV absoluto. Esto ha llevado a la *Canadian Cardiovascular Society*²⁶ a recomendar el uso de la EC y la EV para comunicar el RCV y en algunos casos, modificar las decisiones del tratamiento farmacológico, lo que indica que la EC y la EV reflejan la exposición de un individuo a los factores de RCV mejor que la edad cronológica.

Teniendo en cuenta evidencias previas² y los resultados de este estudio, pensamos que la EC estimada con la ecuación de

Tabla 3

Diferencias entre estilos de vida y componentes del síndrome metabólico entre los sujetos con EVS y sin EVS según la EV

	EVS (n = 112)	Sin EVS (n = 386)	p*
<i>Estilos de vida</i>			
Consumo de alcohol (g/semana)	33,09 ± 67,23	49,76 ± 81,04	0,040
Consumo adecuado de alcohol	88 (77,7)	265 (68,1)	0,047
Índice tabáquico	5,37 ± 21,27	9,96 ± 19,19	0,001
Fumadores	19 (17,0)	71 (18,2)	0,776
Cumplimiento de la DM	6,51 ± 1,93	7,31 ± 2,07	0,001
Adherencia a la DM	18 (15,3)	109 (28,2)	0,005
Actividad física total (MET/h/semana)	8,15 ± 0,60	8,05 ± 0,68	0,213
Activos, n (%)	59 (52,7)	190 (50,0)	0,696
<i>Componentes del SM</i>			
Edad (años)	46,84 ± 11,34	58,52 ± 13,92	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	110,89 ± 17,93	123,2 ± 24,81	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	72,37 ± 7,34	76,42 ± 10,59	< 0,001
Presión arterial ≥ 130/85 mmHg	10 (8,9)	192 (49,7)	< 0,001
cHDL (mg/dl)	59,69 ± 16,36	58,49 ± 16,17	0,497
HDL bajo	12 (10,7)	51 (13,4)	0,449
Triglicéridos (mg/dl)	93,69 ± 51,00	105,50 ± 53,44	0,037
Triglicéridos elevados	12 (10,7)	51 (13,4)	0,046
Circunferencia de la cintura (cm)	27,39 ± 4,22	26,28 ± 4,20	0,016
Obesidad abdominal	42 (37,5)	151 (39,1)	0,757
Glucemia basal (mg/dl)	83,98 ± 9,46	89,42 ± 18,89	< 0,001
Glucemia basal alterada	6 (5,4)	65 (17,0)	0,002
Síndrome metabólico	5 (4,5)	65 (16,8)	0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: dieta mediterránea; EV: edad vascular; EVS: envejecimiento vascular saludable; HDL: lipoproteínas de alta densidad; MET: equivalentes metabólicos; SM: síndrome metabólico.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las categóricas, como n (%).

* Diferencias entre sujetos con y sin envejecimiento vascular saludable.

Framingham tiene actualmente mayor respaldo que la EV estimada con VaSera como medida de envejecimiento vascular.

Limitaciones y fortalezas

Las principales limitaciones de este trabajo son: a) el análisis de naturaleza transversal no permite inferir causalidad; b) los resultados de este estudio se refieren a población urbana de una ciudad española y no incluye a menores de 35 ni mayores de 75 años; c) la sobrestimación del RCV por la ecuación

de Framingham, y d) la evaluación de la ingesta se ha realizado mediante cuestionarios validados, por lo que se trata de una medida subjetiva. Por último, la prevalencia de factores de RCV en este estudio fue menor que en otros estudios realizados en población caucásica. Las principales fortalezas son una selección mediante muestreo aleatorio de base poblacional y que es el primer estudio que analiza el valor de la EC estimada con la ecuación de Framingham y de la EV estimada con el dispositivo VaSera VS-1500, y utiliza como variables de EVS la diferencia entre la EC o la EV y la edad cronológica de los participantes.

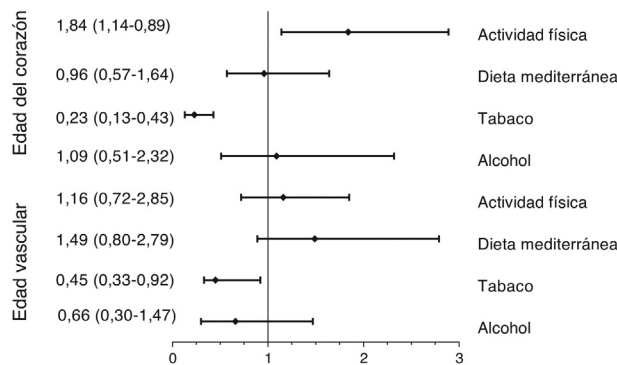


Figura 3. Asociación del EVS con los estilos de vida. Análisis de regresión logística. Variables dependientes: sujetos con EVS estimados con EC y con EV (EVS = 0; sin EVS = 1). Variables independientes: estilos de vida adecuados en 2 categorías (0 = no; 1 = sí). Variables de ajuste: edad, frecuencia cardiaca, sexo (0 = mujer; 1 = varón) y consumo de fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes (0 = no; 1 = sí). EC: edad del corazón; EV: edad vascular; EVS: envejecimiento vascular saludable.

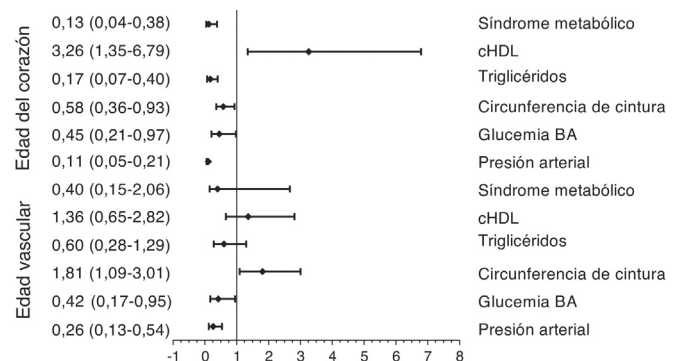


Figura 4. Asociación del EVS con el SM y sus componentes. Análisis de regresión logística. Variables dependientes: sujetos con EVS estimados con EC y con EV (EVS = 0; sin EVS = 1). Variables independientes: presentar los componentes del SM (0 = no; 1 = sí). Variables de ajuste: edad, frecuencia cardiaca, sexo (0 = mujer, 1 = varón) y consumo de fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes (0 = no; 1 = sí). BA: basal alterada; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EC: edad del corazón; EVS: envejecimiento vascular saludable SM: síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La EC y la EV en población española fue 3 años menor que la cronológica. La EC se asocia con tabaquismo, actividad física y todos los componentes del SM; la EV, con tabaquismo, presión arterial, circunferencia de cintura y glucemia basal alterada. Por ello, estas medidas pueden ser útiles para evaluar el envejecimiento vascular y establecer estrategias de promoción de la salud para mejorar la adherencia a estilos de vida saludables.

FINANCIACIÓN

El proyecto ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), el Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red RedIAPP, RD12/0005, RD16/0007), la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15) e intensificación del programa de investigación (INT/M/02/17 y INT/M/04/15).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La edad del corazón y la edad vascular se relacionan mejor que la edad cronológica con la morbilidad por enfermedades cardiovasculares.
- Existen numerosas formas no invasivas para su medición.
- En la mayoría de los trabajos publicados tanto la edad del corazón como la edad vascular estimada son mayores que la edad cronológica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Es el primer estudio que analiza la edad del corazón y la edad vascular en una muestra de población española.
- Los resultados indican que la población general española sin enfermedad cardiovascular previa tiene edades del corazón y vascular 3 años menor que su edad cronológica.
- La asociación del envejecimiento vascular saludable con los estilos de vida y con los componentes del síndrome metabólico difiere según la medida utilizada para estimarla sea la edad del corazón o la edad vascular.

ANEXO A. MIEMBROS DEL GRUPO EVA

Manuel A. Gómez-Marcos, Luis García-Ortiz, José I. Recio-Rodríguez, Carlos Martínez-Salgado, Jesús M. Hernández-Rivas, Rogelio González-Sarmiento, Pedro L. Sánchez-Fernández, Emiliano Rodríguez-Sánchez, María C. Patino-Alonso, José A. Made-ruelo-Fernández, Leticia Gómez-Sánchez, Jesús González-Sánchez, Rosa Alonso-Domínguez, Carmela Rodríguez-Martín, Marta Gómez-Sánchez, Ángela de Cabo-Laso, Benigna Sánchez-Salgado, Natalia Sánchez Aguadero, Sara Mora-Simón, Olaya Tamayo-Morales, José Ramón González-Porras, José María Bastida-Bermejo e Isabel Fuentes-Calvo.

ANEXO B. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.033>

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuende JJ, Vascular age. RR, ALLY, RALLY and vascular speed, based on SCORE: relations between new concepts of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:399-400.
2. Belsky DW, Caspi A, Houts R, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:E4104-E4110.
3. Appiah D, Capistrant BD. Cardiovascular disease risk assessment in the United States and low- and middle-income countries using predicted heart/vascular age. *Sci Rep.* 2017;7:16673.
4. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:264-274.
5. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-753.
6. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of vascular age: an epidemiological perspective. *Clin Chem.* 2019;65:108-118.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:2284-2309.
8. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3664.
9. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36:2340-2349.
10. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, et al. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (eva study): Study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open.* 2016;6:e011031.
11. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the spanish population. The EVA study. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:43-52.
12. Neufingerl N, Cobain MR, Newson RS. Web-based self-assessment health tools: who are the users and what is the impact of missing input information? *J Med Internet Res.* 2014;16:e215.
13. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, et al. Predicted 10-year risk of developing cardiovascular disease at the state level in the U.S. *Am J Prev Med.* 2015;48:58-69.
14. Tabaei BP, Chamany S, Perlman S, Thorpe L, Bartley K, Wu WY. Heart age, cardiovascular disease risk, and disparities by sex and race/ethnicity among New York City adults. *Public Health Rep.* 2019;134:404-416.
15. Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40-47.
16. Kane AE, Howlett SE. Differences in cardiovascular aging in men and women. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:389-411.
17. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens.* 2011;29:1023-1033.
18. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2017;70:267-274.
19. Andersson C, Lyass A, Larson MG, et al. Physical activity measured by accelerometry and its associations with cardiac structure and vascular function in young and middle-aged adults. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001528.
20. Botto F, Obregon S, Rubinstein F, Scuteri A, Nilsson PM, Kotliar C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J Hum Hypertens.* 2018;32:219-227.
21. Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens.* 2018;36:824-833.
22. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *J Hypertens.* 2018;36:1147-1153.
23. Elosua-Bayes M, Marti-Lluch R, Garcia-Gil M, et al. Association of classic cardiovascular risk factors and lifestyles with the cardio-ankle vascular index in a general Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:458-465.
24. Gómez-Sánchez L, García-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:148.
25. Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol.* 2003;91:195-199.
26. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2016;32:1263-1282.



Nutrients **2020**, *12*, 1025; doi:10.3390/nu12041025

5. Adherencia a la dieta mediterránea en población española y su relación con el envejecimiento vascular acelerado según sexo. Estudio EVA

Autores: Marta Gómez-Sánchez, Leticia Gómez-Sánchez, María C Patino-Alonso, Rosario Alonso-Domínguez, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Lugones-Sánchez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Luis García-Ortiz y Manuel A, Gómez-Marcos

RESUMEN

Introducción y objetivos: el objetivo de este estudio es analizar la influencia de la adherencia a la dieta mediterránea y sus componentes en el envejecimiento vascular acelerado (EVA) en una muestra de población española libre de enfermedades cardiovasculares y analizar las diferencias por sexo.

Métodos: reclutamos 501 individuos de 35 a 75 años sin enfermedad cardiovascular mediante muestreo aleatorio (edad $55,90 \pm 14,24$ años, 49,70% hombres). El EVA se definió en dos pasos: Paso 1: los sujetos con daño vascular en arterias carótidas o enfermedad arterial periférica se clasificaron como EVA. Paso 2: se clasificaron los sujetos según el percentil del índice combinado de envejecimiento vascular (VAI); si era $\geq p90$ se consideró EVA y $< p90$ se consideró envejecimiento vascular normal (EVN), estimado mediante la siguiente fórmula (VAI = $(\log(1,09) \times 10 \text{ GIMc} + \log(1,14) \text{ VOPcf}) \times 39,1 + 4,76$ por edad y sexo. La

velocidad de la onda de pulso carótida femoral (VOPcf) se midió mediante *SphygmoCor System*® y el grosor de la íntima media carotídea con el ecógrafo *Sonosite Micromax*® y se clasificó de la siguiente forma: los valores \geq Percentil 90 se consideraron EVA y aquellos $<$ Percentil 90 como EVN, utilizando los percentiles de la población estudiada. La variable de resultado principal se evaluó utilizando el cuestionario MEDAS de 14 ítems, desarrollado y validado por el grupo PREDIMED, que comprende 12 preguntas sobre la frecuencia del consumo de alimentos y dos preguntas sobre los hábitos alimenticios típicos de la población española.

Resultados: la adherencia a la dieta mediterránea se observó en un 25% (17% hombres y 34% mujeres). EVA estuvo presente en el 17% (29% hombres y 4% mujeres). Los modelos de regresión logística ajustados mostraron que un aumento en adherencia a la dieta mediterránea disminuye la probabilidad de EVA en el análisis global (OR = 0,36; IC 95%: 0,16–0,82). En el análisis por sexo, esta asociación solo se observó en hombres (OR = 0,33; IC del 95%: 0,12 a 0,86), pero no en mujeres (OR = 0,31; IC del 95%: 0,04 a 2,50).

Conclusión: los resultados de este estudio sugieren que una mayor adherencia a la dieta mediterránea disminuye la probabilidad de presentar EVA. En el análisis por sexo, esta asociación solo se mantuvo en los hombres.

Article

Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Population and Its Relationship with Early Vascular Aging according to Sex and Age: EVA Study

Marta Gómez Sánchez ^{1,†}, Leticia Gómez Sánchez ^{1,†}, Maria C Patino-Alonso ^{1,2},
Rosario Alonso-Domínguez ^{1,3}, Natalia Sánchez-Aguadero ^{1,3,4}, Cristina Lugones-Sánchez ¹,
Emiliano Rodríguez Sánchez ^{1,4,5,6,7}, Luis García Ortiz ^{1,4,5,6,8,†} and Manuel A Gómez-Marcos ^{1,5,6,7,*}

¹ Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), 37005 Salamanca, Spain; martagmzsncz@gmail.com (M.G.S.); leticiagmzsncz@gmail.com (L.G.S.); carpatino@usal.es (M.C.P.-A.); rosa90alonso@hotmail.com (R.A.-D.); natalia.san.ag@gmail.com (N.S.-A.); crislugsa@gmail.com (C.L.-S.); emiliano@usal.es (E.R.S.); lgarciao@usal.es (L.G.O.)

² Department of Statistics, University of Salamanca (USAL), IGA Research Group, 37007 Salamanca, Spain

³ Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain

⁴ Health Service of Castilla and Leon (SACyL), 37005 Salamanca, Spain

⁵ Spanish Network for Preventive Activities and Health Promotion (redIAPP), Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona, Spain

⁶ Iberian Network on Arterial Structure, Central Hemodynamics and Neurocognition, 37007 Salamanca, Spain

⁷ Department of Medicine, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain

⁸ Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, 37005 Salamanca, Spain

* Correspondence: magomez@usal.es; Tel.: +34-923-291-100

† These authors contributed equally to this work.

‡ These authors contributed equally to this work.

Received: 17 February 2020; Accepted: 7 April 2020; Published: 8 April 2020

Abstract: The objective of this study is to analyze the influence of adherence to the Mediterranean diet (MDA) and its components on early vascular aging (EVA) in a Spanish population sample free of cardiovascular disease and to analyze the differences by sex. Methods: We recruited 501 individuals aged 35–75 without cardiovascular disease by random sampling (55.90 ± 14.24 years, 49.70% men). EVA was defined in two steps: Step 1: subjects with vascular damage in carotid arteries or peripheral artery disease were classified as EVA. Step 2: subjects at the percentile of the combined Vascular Aging Index (VAI) were classified; ≥ p90 was considered EVA and < p90 was considered normal vascular aging (NVA), estimated using the following formula ($VAI = (\log(1.09) \times 10 \text{ cIMT} + \log(1.14) \text{ cfPWV}) \times 39.1 + 4.76$ by age and sex. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was measured by SphigmoCor System® and carotid intima-media thickness by Sonosite Micromax® ultrasound and classified thus: values ≥ Percentile 90 were considered EVA and those < Percentile 90 as NVA, with population percentiles analyzed. The principal result variable was assessed using the 14-item MEDAS questionnaire, developed and validated by the PREDIMED group, comprising 12 questions about the frequency of food consumption and two questions regarding the Spanish population's typical eating habits. Results: MDA was observed by 25% (17% men and 34% women). EVA was present in 17% (29% men and 4% women). The adjusted logistic regression models showed that an increase in MDA decreases the probability of EVA in the global analysis (OR = 0.36; 95% CI: 0.16–0.82). In the analysis by sex, this association was only seen in men (OR = 0.33; 95% CI: 0.12–0.86), but not in women (OR = 0.31; 95% CI: 0.04–2.50). Conclusion: The results of this study suggest that a greater adherence to the Mediterranean diet decreases the probability of presenting EVA. In the analysis by sex, this association applies only to men.

Keywords: Mediterranean diet; early vascular aging; normal vascular aging; general population

1. Introduction

The Mediterranean diet (MD) consists of a high intake of vegetables and legumes, fruit, fish, white meats, pasta with tomatoes, nuts, and olive oil; and a low intake of red meat, dairy products, and commercial pastries. It is currently considered one of the healthiest dietary patterns, with important antioxidant and anti-inflammatory effects [1]. A review by the Cochrane Library [2] showed the benefits of the Mediterranean diet in primary prevention, reducing mortality from ischemic heart disease [3], improving lipid profile, blood pressure, blood glucose, and adiposity; however, the level of evidence was weak to moderate and no benefits in secondary prevention were found [2]. However, the relationship of the Mediterranean diet with early vascular aging (EVA) has not been studied. Only one review analyzed the beneficial effect of polyphenols (found in fruits, vegetables, greens, nuts, and olive oil) on vascular aging [4].

In addition, the interest in understanding the factors that influence EVA, including the MD, as well as the criteria to define it, has grown in recent years. Therefore, the search for a definition of EVA is currently being addressed by numerous authors. Different definitions of EVA have also been published [5–8] in various papers using the highest cfPWV percentiles in their definitions. Recently Nilsson W et al. [9] published the vascular aging index, integrating carotid artery intima-media thickness (cIMT) and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), which reflect arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. Finally, the association of adherence to the Mediterranean diet and its components with EVA, as measured with the vascular aging index [9], has not been studied in the general Spanish population.

The objective of this study is therefore to analyze the influence of adherence to the Mediterranean diet and its components on EVA in a sample of the Spanish population free of previous cardiovascular disease and to analyze the differences by sex.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This is a descriptive transversal study of subjects recruited to investigate the association between different risk factors and early vascular aging (EVA study) [10]. It is registered in ClinicalTrials.gov (NCT02623894).

2.2. Study Population

The EVA project was carried out in the Primary Care Research Unit (APISAL). The subjects of this study were selected using random sampling with replacement by age groups (35, 45, 55, 65, and 75 years) from an urban population. The sample comprised of 501 subjects, 100 from each age group, half of each sex. Recruitment was carried out between June 2016 and November 2017. The selection of participants by age groups and sex, as well as reasons for exclusion and reference population (43,946) can be seen in the flowchart shown in Figure 1S of the supplementary material.

A detailed description of the study methodology with inclusion and exclusion criteria and response rate has been published [10,11].

2.3. Ethics Approval and Consent to Participate

The study obtained approval on 4/5/2015 by the Salamanca ethics committee on research with medicines. The recommendations specified in the Declaration of Helsinki were followed throughout [12]. All patients signed written informed consent forms prior to participation in the study.

2.4. Variables and Measuring Instruments

Before the study began, two health professionals were trained to perform the measurements and collect the completed questionnaires following a standardized protocol.

2.4.1. Assessment of Carotid Intima-Media Thickness

The measurement of the cIMT was performed by two researchers of proven reliability, with intraclass and intraobserver correlation coefficient values of 0.974 and 0.897 for interobserver agreement in measurements made on 20 subjects before beginning the study. The device used was Sonosite Micromax® ultrasound device (Sonosite, Inc., Bothell, Washington, USA), with a 5–10 MHz multi-frequency high-resolution linear transducer and with Sonocal software, (Washington, USA) which automatically measures the cIMT. The cIMT measurements were performed following the protocol published by our research group [13].

2.4.2. The Ankle Arm Index

The VaSera VS-1500® device (Fukuda Denshi) was used for this measurement. The presence of vascular lesion was established following the criteria included in clinical practice guidelines [14].

2.4.3. Assessment of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV)

The cIMT was assessed by two researchers of proven reliability in measurements made on 20 subjects before the beginning of the study, with intraclass and intraobserver correlation coefficients of 0.974 and 0.897 for interobserver agreement. The device used was a Sonosite Micromax® ultrasound (Sonosite, Inc., Bothell, WA, USA), with a 5-10 MHz multi-frequency high-resolution linear transducer, which automatically measures the cIMT through the Sonocal software. The cIMT measurements were performed following the protocol published by our research group [15].

2.4.4. Definition of Healthy Vascular Aging, Normal Vascular Aging and Early Vascular Aging

EVA and *healthy vascular aging* (NVA) were defined in two steps: Step 1: subjects with vascular damage in carotid arteries or peripheral artery disease were classified as EVA. Step 2: The population studied was classified by age and sex in percentiles of Vascular Aging Index (VAI) [9], which was estimated with carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and intima-media thickness of the carotid artery, using the following formula $VAI = (\log(1.09) \times 10 \text{ cIMT} + \log(1.14) \text{ cfPWV}) \times 39.1 + 4.76$. Thus, values \geq Percentile 90 were considered EVA and those $<$ Percentile 90 as NVA.

2.4.5. Adherence to the Mediterranean Diet

This was assessed with a 14-item questionnaire used in the PREDIMED study, previously validated in the Spanish population [16]. The questionnaire includes 12 questions about food consumption frequency and two about eating habits, with scores of zero or one. In short, subjects scored one point for each of the following: using olive oil as the main fat for cooking, eating more white meat than red meat or, daily, eating more than 4 tablespoons of olive oil, 2 or more servings of vegetables, 3 or more pieces of fruit, less than 1 serving of red meat, and less than 1 sugary drink. An additional point was given for the weekly consumption of 7 or more glasses of wine, 3 or more servings of legumes, 3 or more servings of fish, 3 or more servings of nuts or dried fruits, 2 or more servings of stir-fry, and less than 2 portions of cake or similar. The total score ranged from 0 to 14 points and MDA was considered for totals of ≥ 9 points [16].

2.4.6. Evaluation of Lifestyles

Smoking status was measured with a standardized questionnaire (registering whether or not the subject smoked, and if so, the number of cigarettes smoked and smoking index). Subjects who smoked at the time of the assessment or who had quit smoking during the previous year were defined as smokers. The smoking index = number of cigarettes per day divided by years of smoking. Alcohol use was measured with a standardized questionnaire (recording the type and amount of alcohol

drunk during a week, measured in gr/week). Drinking was considered free of risk for quantities below 140 g/week for women and 210 g/week for men. Physical activity was assessed with the International Physical Activity Questionnaire—Short Form (IPAQ-SF): The short form (9 items) records activity at four levels of intensity: (1) intense physical activity, such as aerobics, (2) moderate-intense activity, such as leisure cycling, (3) walking, and (4) being sedentary for 7 days. The data were computed in METS/min/week. Subjects performing at least 30 minutes of moderate activity 5 days a week, or at least 20 minutes of vigorous or very vigorous activity 3 days per week were considered active [17]. Sedentary hours per week were evaluated by the Marshall questionnaire [18].

2.4.7. Measurement of Cardiovascular Risk Factors

The measurement of blood pressure, weight, and height was carried out in the Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL) following the recommendations as previously published in the study protocol [10].

Subjects were considered to have hypertension if they were taking antihypertensive drugs or had blood pressure values $\geq 140/90$ mmHg; to have diabetes if taking hypoglycaemic agents or with fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl or HbA1c $\geq 6.5\%$; to have dyslipidaemia if taking lipid-lowering drugs or with fasting total cholesterol ≥ 240 mg/dl, low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) ≥ 160 mg/dl, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) ≤ 40 mg/dl in men and ≤ 50 mg/dl in women, or triglycerides ≥ 150 mg/dl. A value of BMI ≥ 30 kg/m² was used to define obesity [14].

2.5. Statistical Analysis

Data are presented using means \pm standard deviations and numbers or percentages according to whether they are continuous or categorical variables. The comparison between NVA and EVA was performed using chi-square tests for percentages and Student's *t* for continuous variables. Fifteen logistic regression models were run (one for global adherence to the MDA and one for each of the 14 components), taking the presence of EVA against NVA as a dependent variable (0 = NVA, 1 = EVA) and MD and each of its components as independent variables (1 = Yes, 0 = No). To select the adjustment variables, we carried out a simple binary logistic regression analysis between MDA and lifestyle, cardiovascular risk factors, and drugs, selecting those with values of $p < 0.05$. The categorical variables we used: age (0 = <60 years, 1 = ≥ 60 years); sex (0 = woman; 1 = man); presence of hypertension, diabetes or obesity (0 = No; 1 = Yes); to be active (0 = No; 1 = Yes); and hypotensive and hypoglycaemic drugs (0 = No; 1 = Yes). The continuous variables employed were: tobacco index, alcohol use, number of sedentary hours per week, and atherogenic index. The logistic regression analysis was carried out globally and by sex. The SPSS Statistics program for Windows, version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used. We consider a value of $p < 0.05$ as a statistical significance limit.

3. Results

3.1. Clinical Characteristics and Vascular Aging

Demographic characteristics, lifestyles, cardiovascular risk factors, and use of drugs, globally and by categories of vascular aging, are shown in Table 1. Mean age was 55.90 ± 14.24 years. Compared to EVA subjects, those categorized as NVA had higher percentages of MDA (28% vs. 15%) and adequate alcohol use (92% vs. 82%), and lower percentages of smoking (14% vs. 27%), hypertension (26% vs. 47%), diabetes (5% vs. 18%), and obesity (18% vs. 23%).

EVA was found in 16.6% of the participants (men: 28.9% and women 4.4%; $p < 0.001$) Figure 1a. The percentage of participants with EVA by age group is reflected in Figure 1b ($p = 0.350$).

Table 1. General characteristics of the subjects included globally and by vascular aging.

	Global (501)	NVA (418)	EVA (83)	<i>p</i> value
Lifestyles				
Alcohol, (gr/W)	46.12 ± 78.25	38.89±70.38	82.53±102.65	<0.001
Adequate alcohol use, <i>n</i> (%)	451 (90)	383 (92)	68 (82)	0.010
Smoking index, year packages	8.88 ± 17.52	8.42 ± 17.69	11.22 ± 16.53	0.009
Smoking, <i>n</i> (%)	90 (18)	68 (14)	22 (27)	0.030
Total physical activity, (METs/ min/week)	2528 ± 1006	2439 ± 3260	2973 ± 3353	0.175
Physically Active, <i>n</i> (%)	414 (83)	340 (81)	74 (89)	0.041
Sedentary time, (h/ /week)	42.15 ± 17.57	41.22±17.85	46.85 ± 16.69	0.006
Mediterranean diet	7.15 ± 2.07	7.28 ± 2.05	6.49 ± 2.09	0.002
Adherence to the MD, <i>n</i> (%)	127 (25)	115 (28)	12 (15)	0.013
Conventional risk factors				
Age, (years)	55.90 ± 14.24	55.59±14.19	57.48 ± 14.44	0.270
SBP, (mmHg)	120.69± 3.13	118.85±3.50	129.97±18.65	<0.001
DBP, (mmHg)	75.53 ± 10.10	74.50 ± 9.88	80.68 ± 9.64	<0.001
Hypertension, <i>n</i> (%)	147 (29.34)	108 (26)	39 (47)	<0.001
Antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)	96 (19)	72 (17)	24 (29)	<0.001
Total cholesterol, (mg/dl)	194.76±32.50	193.69±3.10	200.18±28.81	0.096
LDL-cholesterol, (mg/dl)	115.51± 9.37	114.45±9.89	120.85±26.11	0.052
HDL-cholesterol, (mg/dl)	58.75 ± 16.16	59.58±16.00	54.57 ± 16.41	0.010
Triglycerides, (mg/dl)	103.06±53.19	98.18±49.64	127.42±63.13	<0.001
Atherogenic index	3.54 ± 1.07	3.41 ± 1.04	3.93 ± 1.12	<0.001
Dyslipidaemia, <i>n</i> (%)	191 (38)	75 (18)	19 (23)	0.355
Lipid-lowering drugs, <i>n</i> (%)	102 (20)	88 (21)	14 (17)	0.457
Fasting plasma glucose, (mg/dl)	88.21 ± 17.37	86.92±14.73	94.70 ± 26.16	<0.001
HbA1c, (%)	5.49 ± 0.56	5.44 ± 0.47	5.74 ± 0.83	<0.001
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	38 (8)	23 (5)	15 (18)	<0.001
Hypoglycaemic drugs, <i>n</i> (%)	35 (7)	21 (5)	14 (17)	0.001
Body mass index, (kg/m ²)	26.52 ± 4.23	26.26 ± 4.23	27.81 ± 3.99	<0.001
Obesity, <i>n</i> (%)	94 (19)	75 (18)	19 (23)	<0.001
Antiplatelet drugs, <i>n</i> (%)	15 (19)	10 (2)	5 (5)	<0.041
Vascular structure and function				
cfPWV, (m/s)	6.53 ± 2.03	7.69 ± 2.00	10.76 ± 3.44	<0.001
cIMT	0.68 ± 0.11	0.67 ± 0.11	0.73 ± 0.11	<0.001

Values are means ± standard deviations for continuous data and number and proportions for categorical data. Adequate alcohol use following the recommendations in women was <140 g/week and in men <210 g/week. Adherence to the MD was considered for total scores on the 14-item Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire of ≥ 9 points. Physically Active: Subjects performing at least 30 minutes of moderate activity 5 days a week or at least 20 minutes of vigorous or very vigorous activity 3 days per week were considered active. cfPWV, carotid to femoral aortic pulse wave velocity; cIMT, carotid intima media thickness; DBP, diastolic blood pressure; EVA, early vascular aging. gr/W, grams/week; h/W, hours/week; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein-cholesterol; MD, Mediterranean diet; NVA, normal vascular aging; SBP, systolic blood pressure. *p* value: differences between EVA and NVA.

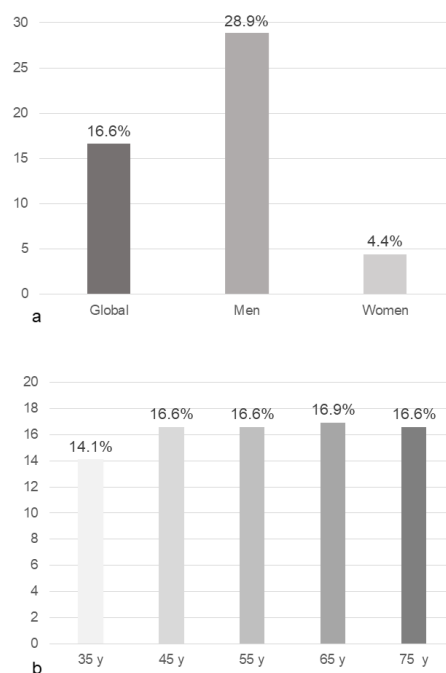


Figure 1. Percentage (%) of subjects with early vascular aging globally, by sex (a), and by age group in years (b). Y, years.

3.2. Adherence to the Mediterranean Diet and its Components

Table 2 shows the Mediterranean diet adherence percentages in global terms and for each of the 14 components of the MEDAS questionnaire in subjects with NVA and EVA. In comparison with EVA subjects, those with NVA had a higher percentage of adherence to the Mediterranean diet (23% vs. 2%), ate more vegetables and greens (23% vs. 12%), fruit (43% vs. 28%), fewer items of commercially produced pastry per week (41% vs. 34%), more nuts (30% vs. 17%), white meat (66% vs. 49%) and pasta with sofrito (49% vs. 32%). On the other hand, they adhered less to the wine drinking criterion (14% vs. 31%).

Table 2. Components of Mediterranean diet adherence by vascular aging.

	NVA (418)	EVA (83)	<i>p</i>
Adherence to the MD, <i>n</i> (%)	115 (23)	12 (2)	0.013
1. Do you use olive oil as the principal source of fat for cooking? <i>n</i> (%)	401 (96)	77 (93)	0.209
2. Does the total oil consumption per day \geq 4 tablespoon? <i>n</i> (%)	156 (37)	37 (45)	0.215
3. Do you eat \geq 2 servings of vegetables a day? <i>n</i> (%)	96 (23)	10 (12)	0.026
4. Do you eat \geq 3 pieces of fruit a day (including natural juice)? <i>n</i> (%)	185 (43)	23 (28)	0.005
5. Do you eat <100–150 g of red meat, hamburgers, sausages and a day? <i>n</i> (%)	354 (85)	63 (76)	0.050
6. Do you eat <12 g of butter, margarine or cream a day? <i>n</i> (%)	387 (93)	77 (93)	0.952
7. Do you drink less than one carbonated and/or sugary drink (soft drinks, colas, tonics, bitter) per day? <i>n</i> (%)	382 (91)	74 (89)	0.512
8. Do you drink \geq 7 glasses of wine (100 ml) a week? <i>n</i> (%)	58 (14)	26 (31)	0.001
9. Do you consume \geq 3 dishes of vegetables a week? (1 plate or serving of 150 g), <i>n</i> (%)	74 (18)	19 (23)	0.267
10. Do you eat \geq 3 fish-shellfish dishes a week? (1 piece, dish or portion: 100–150 g of fish or 4–5 pieces or 200 g of seafood), <i>n</i> (%)	149 (36)	23 (28)	0.081
11. Do you consume <2 servings of commercial (non-homemade) pastries such as cookies, custards, sweets or cakes per week? <i>n</i> (%)	197 (41)	28 (34)	0.025
12. Do you eat \geq 3 servings of nuts per week? (serving = 30 g.), <i>n</i> (%)	124 (30)	14 (17)	0.017

13. Do you preferably eat chicken, turkey or rabbit meat instead of beef, pork, hamburgers or sausages? (chicken meat: 1 piece or serving of 100-150 g), n (%)	275 (66)	41 (49)	0.005
14. Do you eat cooked vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with tomato, garlic, onion, or leek sauce cooked over low heat with olive oil (sofrito) ≥2 times a week? n (%)	203 (49)	27 (32)	0.007

Values are means ± standard deviations for continuous data and number and proportions for categorical data. EVA, early vascular aging. NVA, normal vascular aging. MD, Mediterranean diet. *p* value: differences between NVA and EVA.

3.3. Association between EVA and Adherence to the Mediterranean Diet and its Components

The adjusted logistic regression models showed that an increase in the MDA decreases the probability of presenting EVA in the global analysis (OR = 0.36; 95% CI 0.16–0.82) (Figure 2). In the analysis by sex, the association is only seen in men (OR = 0.33; 95% CI 0.12–0.86), but not in women (OR = 0.31; 95% CI 0.04–2.50) (Figure 3). When each of the MD components was individually analyzed in the global model, the probability of presenting EVA decreases with the consumption of: ≥ 3 pieces of fruit per day (OR = 0.51; 95% CI 0.28–0.94); ≥ 3 fish/shellfish dishes per week (OR = 0.49; 95% CI 0.27–0.91); < 2 servings of commercial (non-homemade) pastries such as cookies, custards, sweets or cakes per week (OR = 0.51; 95% CI 0.29–0.90); ≥ 3 servings of nuts per week (OR = 0.49; 95% CI 0.25–0.98); preferably eating chicken, turkey or rabbit meat instead of beef, pork, hamburgers or sausages (OR = 0.47; 95% CI 0.27–0.82); and eating cooked vegetables, pasta with tomato (OR = 0.49; 95% CI 0.25–0.98) ≥ 2 times a week (Figure 2). In the analysis by sex, the only component showing a difference was: ≥3 pieces of fruit per day decreases the probability of presenting EVA in men (OR = 0.43; 95% CI 0.21–0.88) (Figure 3).

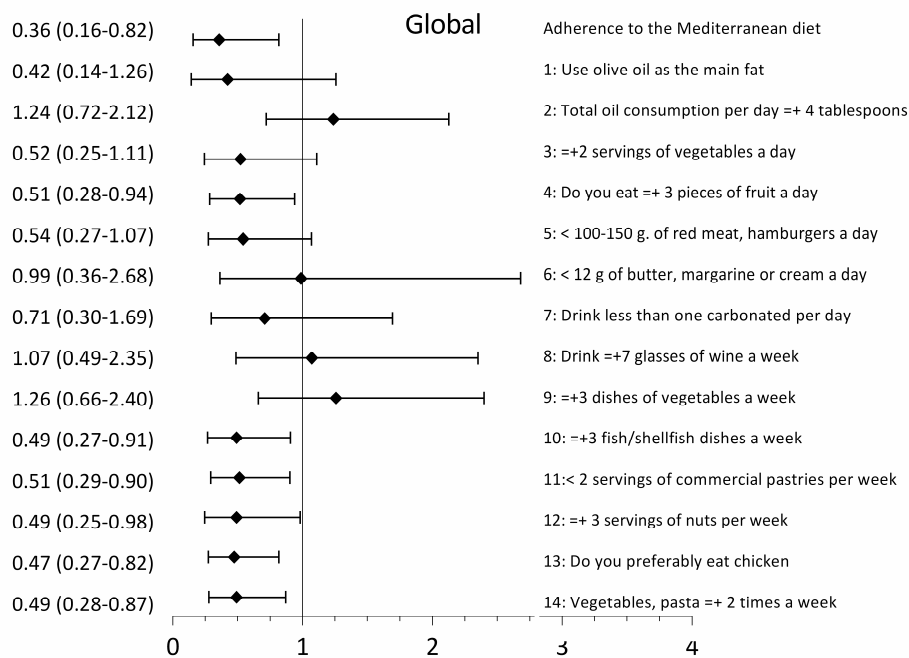


Figure 2. Bars show OR (odds ratio) and 95% CI. Association between arterial aging and adherence to the Mediterranean diet and its components. Dependent variable: the presence of early vascular aging (EVA) versus normal vascular aging (NVA) (1 = EVA, 0 = NVA). Independent variables: adherence to the Mediterranean diet and each of its components (1 = Yes, 0 = No). 1, For cooking, do you use olive oil as the main fat? 2, Does the total oil consumption per day ≥ 4 tablespoons? 3, Do you eat ≥ 2 servings of vegetables a day? 4, Do you eat ≥ 3 pieces of fruit a day (including natural juice)? 5, Do you eat < 100-150 g of red meat, hamburgers, sausages a day? 6, Do you eat < 12 g of butter, margarine or cream a day? 7, Do you drink less than one carbonated and/or sugary drink (soft drinks,

colas, tonics, bitter) per day? 8, Do you drink ≥ 7 glasses of wine (100 ml) a week? 9, Do you eat ≥ 3 dishes of vegetables a week? (1 dish or serving of 150 g) 10, Do you eat ≥ 3 fish/shellfish dishes a week? (1 piece, dish or portion: 100–150 g of fish or 4–5 pieces or 200 g of seafood). 11, Do you eat < 2 servings of commercial (non-homemade) pastries such as cookies, custards, sweets, or cakes per week? 12, Do you eat ≥ 3 servings of nuts per week? (serving = 30 g.) 13, Do you preferably eat chicken, turkey or rabbit meat instead of beef, pork, hamburgers, or sausages? (chicken: 1 piece or serving of 100–150 g) 14, Do you eat cooked vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with tomato, garlic, onion, or leek sauce cooked over low heat with olive oil (sofrito) ≥ 2 times a week? Adjustment variables: age (0 = < 60 years, 1 = ≥ 60 years); sex (0 = woman; 1 = man); presence of hypertension, diabetes or obesity (0 = No; 1 = Yes); being active (0 = No; 1 = Yes), and hypotensive and hypoglycaemic drugs (0 = No; 1 = Yes). The continuous variables employed were: tobacco index, alcohol use, number of sedentary hours per week, and atherogenic index.

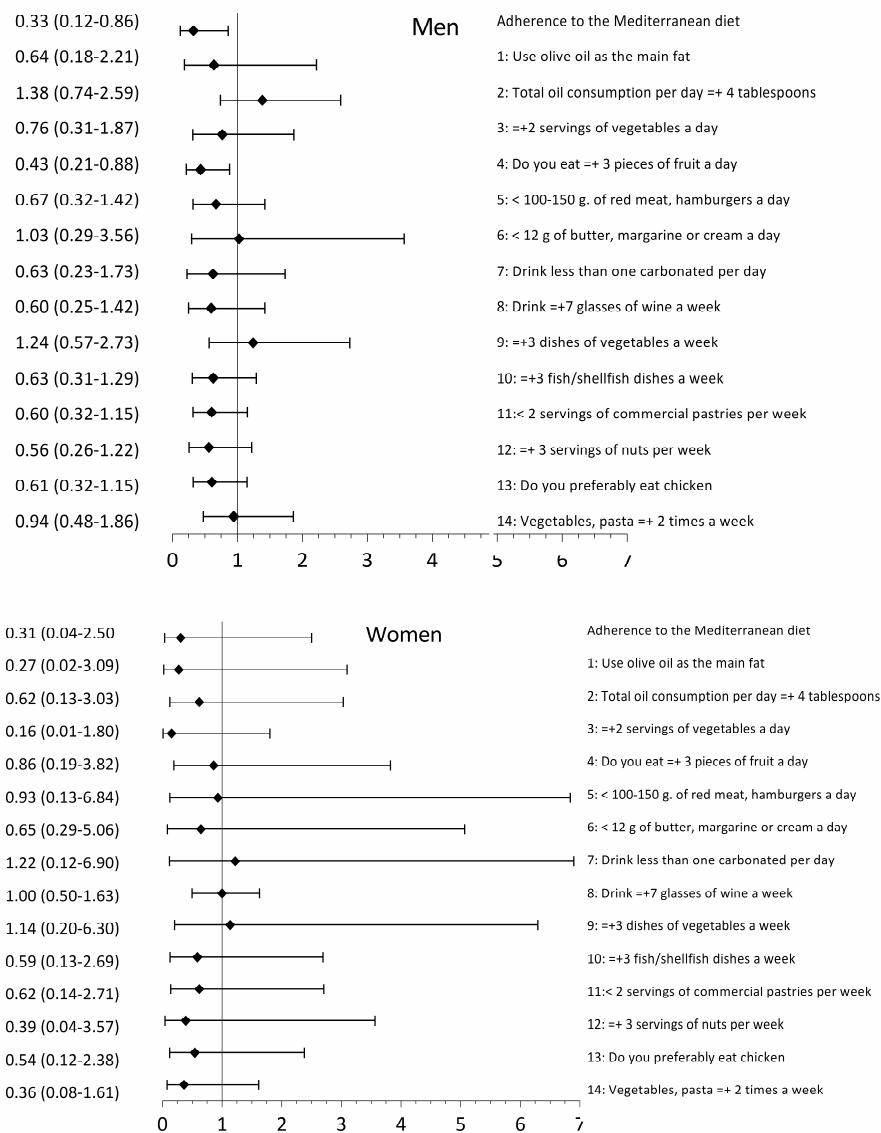


Figure 3. Bars show OR, (odds ratio), and 95% CI. Association between arterial aging and adherence to the Mediterranean diet and its components by sex. Dependent variable: the presence of early vascular aging (EVA) versus normal vascular aging (NVA) (1 = EVA, 0 = NVA). Independent

variables: adherence to the Mediterranean diet) and each of its components (1 = Yes, 0 = No). 1, For cooking, do you use olive oil as the main fat? 2, Does the total oil consumption per day ≥ 4 tablespoon? 3, Do you eat ≥ 2 servings of vegetables a day? 4, Do you eat ≥ 3 pieces of fruit a day (including natural juice)? 5, Do you eat < 100 – 150 g of red meat, hamburgers, sausages a day? 6, Do you eat < 12 g of butter, margarine or cream a day? 7, Do you drink less than one carbonated and/or sugary drink (soft drinks, colas, tonics, bitter) per day? 8, Do you drink ≥ 7 glasses of wine (100 ml) a week? 9, Do you eat ≥ 3 dishes of vegetables a week? (1 dish or serving of 150 g). 10, Do you eat ≥ 3 fish/shellfish dishes a week? (1 piece, dish or portion: 100–150 g of fish or 4–5 pieces or 200 g of seafood) 11, Do you eat < 2 servings of commercial (non-homemade) pastries such as cookies, custards, sweets or cakes per week? 12, Do you eat ≥ 3 servings of nuts per week? (helping = 30 g) 13, Do you preferably eat chicken, turkey or rabbit meat instead of beef, pork, hamburgers or sausages? (chicken: 1 piece or serving of 100–150 g) 14, Do you eat cooked vegetables, pasta, rice, or other dishes seasoned with tomato, garlic, onion, or leek sauce cooked over low heat with olive oil (sofrito) ≥ 2 times a week? Adjustment variables: age (0 = < 60 years, 1 = ≥ 60 years); sex (0 = woman; 1 = man); presence of hypertension, diabetes or obesity (0 = No; 1 = Yes); being active (0 = No; 1 = Yes), and hypotensive and hypoglycaemic drugs (0 = No; 1 = Yes). The continuous variables employed were: tobacco index, alcohol use, number of sedentary hours per week and atherogenic index.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study that analyzes the relationship of EVA with adherence to the Mediterranean diet and each of its components in the Spanish general population between 35 and 75 years of age and with no history of cardiovascular disease. The main findings of this study are that adherence to the Mediterranean diet is greater in women. EVA was found in 16.6% of the participants, with a higher percentage in men. The logistic regression analysis adjusted for possible confounding variables showed that an increase in the MDA decreases the probability of presenting EVA, but in the analysis by sex, the association is only significant in men, probably due to the low number of women presenting EVA since the OR is similar in both sexes.

The average score and the percentage of adherents to the Mediterranean diet were higher in women, in line with other published data [1,19].

The prevalence of EVA (16.6%) found in this study is higher than in the data published in the OPTIMO study [7], at 5.7%, and in those of the study carried out by Cunha et al. [6], at 12.5%. However, it should be taken into account that the prevalence found in the previous studies are not comparable given the use of different criteria to define EVA, population distribution by age and sex, and the presence of risk factors, which reflects the need to establish a consensus and a common definition of EVA.

The association between Mediterranean diet adherence and vascular aging found in our research is supported by population studies and intervention trials, which have shown that the Mediterranean diet is related to a lower prevalence of vascular disease, obesity, arthritis, cancer, and age-related cognitive deterioration. Thus, clinical trials comparing the Mediterranean diet with usual diets in both European [20] and Australian populations [21] have shown decreases in SBP, arterial stiffness, and improvement in endothelial function.

When analyzing the different components in our study, the effect varies. Thus, a study conducted in the Spanish population [22] found that lower figures for reactive C protein are associated with the consumption of vegetables, fruit, dairy products, and fish, but not with the consumption of olive oil or nuts, two important components of the Mediterranean diet.

The beneficial effects of the Mediterranean diet on vascular aging are the result of eating fruit, cereals, pulses, vegetables, and using olive oil as the main source of monounsaturated fatty acids [4]. Recent years have therefore seen numerous studies analyzing the relationship and the mechanisms involved between the components of the Mediterranean diet and aging in both animals and humans [23]. The study conducted in the cohort of nonagenarians participating in the Mugello study suggests that daily consumption of olive oil, fruits, and vegetables can protect against the development of

endothelial dysfunction through the increase of endothelial progenitor cells and circulating progenitor cells [24].

The review carried out by Serino A et al. [4] on the role of polyphenols in aging indicates that polyphenols can reduce inflammation and increase antioxidant capacity, providing protection against atherosclerosis and vascular aging. Polyphenols are found in fruits and vegetables, olive oil, and wine. However, we should not forget that fruit is also rich in other components such as vitamins and fiber, so it is difficult to conclude that polyphenols are solely responsible for improving aging; in the context of fruit intake, it is plausible that fiber is important for the proper functioning of gut bacteria, which are known to metabolize polyphenols into active ingredients. Likewise, the polyphenols in extra virgin olive oil may play an important role in improving vascular aging. However, a study in mice concludes that the consumption of olive oil may not have a protective role in aging or memory, and the beneficial effects may be linked to the improvement in lipid metabolism [25]. Other studies support the hypothesis that the beneficial effects of consuming extra virgin olive oil on health may be mediated by its effects on mesenchymal stem cells. This may explain part of the health effects of olive oil consumption, such as preventing unwanted aging processes [24].

In any case, we should remember that the effect found in this study only applies to 6 of the 14 components measured to assess adherence to MD; the global results must therefore be interpreted with caution and we should bear in mind that the effect of each of the components on EVA may differ. For all these reasons, we consider that prospective studies in the Spanish population are necessary to clarify these uncertainties. In this sense, the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study [26] concluded that promoting the Mediterranean diet in adolescence and early adulthood may constitute an important means of preventing arterial stiffness in adulthood.

These findings suggest that the total benefit of the Mediterranean diet is due to the cumulative or synergistic impact of several foods instead of just one. However, more studies are needed to clarify both the mechanisms involved and the effects of the different components on vascular aging.

The main limitations of this work are: first, the cross-sectional analysis does not allow inference of causality. Secondly, the results of this study refer only to the Spanish urban population and our results may not be generalizable to other races/ethnicities. Thirdly, the assessment of food intake was carried out via subject self-report through validated questionnaires, thus making it a subjective measurement. Finally, the prevalence of CVRF in this study was lower than that in other studies with Caucasian populations.

5. Conclusions

The results of this study suggest that a greater adherence to the Mediterranean diet decreases the probability of presenting EVA. In the analysis by sex, this association only applies to men.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1025/s1, Figure S1: Flow diagram of early vascular aging study.

Author contributions: Conceptualization, M.G.S., L.G.S., M.A.G.-M., and L.G.O.; Methodology, M.A.G.-M. and L.G.O.; Formal Analysis, M.A.G.-M., L.G.O., and M.C.P.-A.; Investigation, M.G.S., L.G.S., M.C.P.-A., R.A.-D., N.S.-A., C.L.-S., E.R.S., L.G.O., M.A.G.-M.; Resources, M.A.G.-M.; Data Curation, M.G.S., L.G.S., M.C.P.-A., R.A.-D., N.S.-A., C.L.-S., E.R.S., L.G.O., M.A.G.-M.; Writing—Original Draft Preparation, M.G.S., L.G.S.; Writing—Review & Editing, M.G.S., L.G.S., M.C.P.-A., R.A.-D., N.S.-A., C.L.-S., E.R.S., L.G.O., M.A.G.-M.; Visualization, M.G.S., L.G.S., M.C.P.-A., R.A.-D., N.S.-A., C.L.-S., E.R.S., L.G.O., M.A.G.-M.; Supervision, M.G.S., L.G.S., M.A.G.-M., and L.G.O.; Project Administration, M.A.G.-M.; Funding Acquisition, M.A.G.-M.

Funding: The project was funded by the Institute of Health Carlos III of the Ministry of Science, Innovation and Universities (Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (RD16/0007/0003), co-financed by the European Union Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF), the Autonomous Government of Castilla and León (GRS 1193/B/15, GRS 1821/B/18, GRS 1943/B/19) and intensification of research programme (INT/M/08/19, INT/M/9/19/INT/M/14/19) and the Infosalud Foundation. None of the funders were involved in the design, implementation, analysis, or interpretation of the data.

Acknowledgments. Manuel A Gomez-Marcos, Luis García-Ortiz, Jose I Recio-Rodriguez, Carlos Martinez-Salgado, Jesus M Hernandez-Rivas, Rogelio Gonzalez-Sarmiento, Pedro L Sanchez-Fernandez, Manuel Barreiro Perez, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Maria C Patino-Alonso, Jose A Maderuelo-Fernandez, Leticia Gomez-Sanchez, Jesus Gonzalez-Sanchez, Rosario Alonso-Dominguez, Carmela Rodriguez-Martin, Marta Gomez-Sanchez, Angela de Cabo-Laso, Benigna Sanchez-Salgado, Natalia Sanchez Aguadero, Sara Mora-Simon, Olaya Tamayo-Morales, Cristina Agudo-Conde, Cristina Lugones-Sanchez, Jose Ramon Gonzalez-Porras, Jose Maria Bastida-Bermejo and Isabel Fuentes-Calvo.

Conflicts of interest: The authors declare that they have no competing interests. **Availability of data and material:** The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

1. 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.
2. Rees, K.; Takeda, A.; Martin, N.; Ellis, L.; Wijesekara, D.; Vepa, A.; Das, A.; Hartley, L.; Stranges, S. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *3*, CD009825.
3. 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 Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, e34.
4. Serino, A.; Salazar, G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients* **2018**, *11*, 53.
5. Cunha, P.G.; Boutouyrie, P.; Nilsson, P.M.; Laurent, S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr. Hypertens. Rev.* **2017**, *13*, 8–15.
6. Cunha, P.G.; Cotter, J.; Oliveira, P.; Vila, I.; Boutouyrie, P.; Laurent, S.; Nilsson, P.M.; Scuteri, A.; Sousa, N. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J. Hypertens.* **2015**, *33*, 1438–1445.
7. Botto, F.; Obregon, S.; Rubinstein, F.; Scuteri, A.; Nilsson, P.M.; Kotliar, C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J. Hum. Hypertens.* **2018**, *32*, 219–227.
8. Laurent, S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, S3–S8.
9. Nilsson Wadstrom, B.; Fatehali, A.H.; Engstrom, G.; Nilsson, P.M. A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population. *Angiology* **2019**, *70*, 929–937.
10. Gomez-Marcos, M.A.; Martinez-Salgado, C.; Gonzalez-Sarmiento, R.; Hernandez-Rivas, J.M.; Sanchez-Fernandez, P.L.; Recio-Rodriguez, J.I.; Rodriguez-Sanchez, E.; Garcia-Ortiz, L. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open* **2016**, *6*, e011031.
11. Gomez-Sanchez, M.; Patino-Alonso, M.C.; Gomez-Sanchez, L.; Recio-Rodriguez, J.I.; Rodriguez-Sanchez, E.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Garcia-Ortiz, L.; Gomez-Marcos, M.A. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* **2020**, *73*, 43–52.
12. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194.
13. Gomez-Marcos, M.A.; Recio-Rodriguez, J.I.; Patino-Alonso, M.C.; Agudo-Conde, C.; Gomez-Sanchez, L.; Gomez-Sanchez, M.; Rodriguez-Sanchez, E.; Garcia-Ortiz, L. Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am. J. Hypertens.* **2012**, *25*, 955–961.
14. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.; Coca, A.; De Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* **2018**, *36*, 2284–2309.

15. Van Bortel, L.M.; Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Chowienczyk, P.; Cruickshank, J.K.; De Backer, T.; Filipovsky, J.; Huybrechts, S.; Mattace-Raso, F.U.; Protogerou, A.D.; et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, 445–448.
16. Schroder, H.; Fito, M.; Estruch, R.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvado, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ros, E.; Salaverria, I.; Fiol, M.; et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J. Nutr.* **2011**, *141*, 1140–1145.
17. Craig, C.L.; Marshall, A.L.; Sjostrom, M.; Bauman, A.E.; Booth, M.L.; Ainsworth, B.E.; Pratt, M.; Ekelund, U.; Yngve, A.; Sallis, J.F.; et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2003**, *35*, 1381–1395.
18. Marshall, A.L.; Miller, Y.D.; Burton, N.W.; Brown, W.J. Measuring total and domain-specific sitting: A study of reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1094–1102.
19. Caparello, G.; Galluccio, A.; Giordano, C.; Lofaro, D.; Barone, I.; Morelli, C.; Sisci, D.; Catalano, S.; Ando, S.; Bonofiglio, D. Adherence to the Mediterranean diet pattern among university staff: A cross-sectional web-based epidemiological study in Southern Italy. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2019**, 1–12, doi:10.1080/09637486.2019.1686753.
20. Jennings, A.; Berendsen, A.M.; de Groot, L.; Feskens, E.J.M.; Brzozowska, A.; Sicinska, E.; Pietruszka, B.; Meunier, N.; Caumon, E.; Malpuech-Brugere, C.; et al. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension* **2019**, *73*, 578–586.
21. Davis, C.R.; Hodgson, J.M.; Woodman, R.; Bryan, J.; Wilson, C.; Murphy, K.J. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: Results from the MedLey randomized intervention trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, *105*, 1305–1313.
22. Lahoz, C.; Castillo, E.; Mostaza, J.M.; de Dios, O.; Salinero-Fort, M.A.; Gonzalez-Alegre, T.; Garcia-Iglesias, F.; Estirado, E.; Laguna, F.; Sanchez, V.; et al. Relationship of the Adherence to a Mediterranean Diet and Its Main Components with CRP Levels in the Spanish Population. *Nutrients* **2018**, *10*, 379.
23. Casado-Diaz, A.; Dorado, G.; Quesada-Gomez, J.M. Influence of olive oil and its components on mesenchymal stem cell biology. *World J. Stem Cells* **2019**, *11*, 1045–1064.
24. Cesari, F.; Sofi, F.; Molino Lova, R.; Vannetti, F.; Pasquini, G.; Cecchi, F.; Marcucci, R.; Gori, A.M.; Macchi, C. Aging process, adherence to Mediterranean diet and nutritional status in a large cohort of nonagenarians: Effects on endothelial progenitor cells. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2018**, *28*, 84–90.
25. Bando, M.; Masumoto, S.; Kuroda, M.; Tsutsumi, R.; Sakaue, H. Effect of olive oil consumption on aging in a senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *J. Med. Investig.* **2019**, *66*, 241–247.
26. van de Laar, R.J.; Stehouwer, C.D.; van Bussel, B.C.; Prins, M.H.; Twisk, J.W.; Ferreira, I. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J. Intern. Med.* **2013**, *273*, 79–93.



© 2020 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/>).

DISCUSIÓN

1. Discusión general

Los resultados presentados en los distintos manuscritos en esta tesis doctoral son novedosos, ya que por primera vez se analizan, en una misma muestra representativa de población general española sin enfermedad cardiovascular previa, las medidas más utilizadas para evaluar la rigidez arterial, así como, los determinantes del envejecimiento vascular con diferentes criterios para su definición. Para ello, se ha utilizado un abanico amplio de muchos de los factores que pueden influir en el envejecimiento vascular, como son los diferentes FRCV clásicos, los factores inflamatorios, los principales estilos de vida (actividad física, dieta, consumo de alcohol y tabaco) así como los factores psicológicos (depresión, ansiedad y estrés) (8, 18, 19, 28).

Entre las medidas de rigidez utilizadas, además de la VOPcf y el IAC, más conocidas y utilizadas en los países occidentales (8, 19), hemos incluido el CAVI y la VOPbt, utilizadas sobre todo en países orientales, y por tanto con menos evidencia científica en nuestro medio (1). El analizar las cuatro medidas de rigidez en una misma muestra poblacional es importante, ya que nos informa sobre el estado de todo el territorio del árbol vascular. Así, VOPcf mide la rigidez arterial de la arteria aorta, arterias carótidas y femorales, considerándose una medida de rigidez arterial central (8). La VOPbt mide la rigidez de las arterial braquiales y arterias tibiales, considerándose una medida de rigidez arterial periférica (1). El CAVI mide la rigidez arterial de la arteria aorta, incluyendo aorta ascendente, arterias femorales y arterias tibiales, considerándose una medida de rigidez arterial central y periférica (1). Por último, el IAC analiza la reflexión de onda de pulso, considerándose actualmente una medida de la rigidez arterial sistémica (159). Por otro lado, la actividad física se ha medido de forma objetiva y de forma subjetiva, y la dieta utilizando el patrón de adherencia a la dieta mediterránea, que actualmente

es el patrón dietético que cuenta con más evidencias, sobre sus beneficios para prevenir enfermedades cardiovasculares (262, 265, 266, 270, 335, 345).

Dentro de los resultados más importantes en los manuscritos publicados que forman parte de esta tesis doctoral tenemos:

En el primer manuscrito se establecen valores de referencia, por grupos de edad y sexo, de las cuatro medidas de rigidez utilizadas, en población general española sin enfermedad cardiovascular previa, analizando la relación de estas medidas de rigidez arterial con los principales FRCV. En él se ha encontrado que todos los parámetros de rigidez arterial estudiados aumentan con edad y con la presión arterial, excepto el IAC. La asociación de las medidas de rigidez arterial analizadas con los FRCV es diferente según la medida utilizada y el sexo. Estos resultados van a facilitar a los profesionales de la salud la toma de decisiones clínicas, basándose en datos de nuestra población, evitando el riesgo a sobreestimar o infraestimar el valor de las medidas obtenidas (346).

En el segundo manuscrito presentamos las relaciones entre el envejecimiento vascular, definiéndolo en tres categorías: envejecimiento cardiovascular saludable (EVS), envejecimiento vascular normal (EVN) y envejecimiento vascular acelerado (EVA) con los principales estilos de vida y FRCV, factores inflamatorios y factores psicológicos en población española libre de enfermedades cardiovasculares. Los principales resultados indican una prevalencia de sujetos con EVS del 8% y 14%, siendo mayor en las mujeres, y una prevalencia de EVA de un 22% y un 18%, siendo esta prevalencia mayor en los hombres. La prevalencia de sujetos con EVS disminuyó y la de EVA aumentó con la edad. De igual forma, aumentó con el incremento del RCV y con la presencia de los FRCV. El envejecimiento vascular se asocia con el tiempo que el sujeto está sentado, con la actividad física total realizada, con los valores de triglicéridos superiores a 150 mg / dl, con la obesidad abdominal, con el aumento del ácido úrico y con el incremento de la resistencia a la insulina.

No encontramos asociación del envejecimiento vascular con la adherencia a la dieta mediterránea, el consumo de alcohol, los años de tabaquismo, los factores psicológicos y las cifras de PCR ni de fibrinógeno (347).

En el tercer manuscrito hemos analizado la relación del valor de la edad coronaria estimada con la ecuación de *Framingham* (191) y de la edad vascular estimada con el dispositivo *Vasera VS-1500*[®] (1), utilizando la diferencia de edad del corazón y edad vascular con la edad cronológica de los participantes para valorar el envejecimiento vascular. De esta forma, se ha considerado que un sujeto tenía EVS cuando la diferencia era menor de 5 años (188). Asimismo, analizamos su relación con los estilos de vida y con los componentes del síndrome metabólico en una muestra de población adulta española, entre 35 y 75 años de edad, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Encontrando como principales resultados que la población analizada tiene una edad del corazón y una edad vascular 3 años menor que su edad cronológica. El 38% tienen un EVS estimada con la edad del corazón y un 22% estimada con la EV, estos porcentajes son menores en varones. Tanto en los modelos de regresión múltiple como de regresión logística realizados, el EVS, estimado con la edad del corazón, se asoció con el índice tabáquico, la actividad física y todos los componentes del síndrome metabólico y estimado con la edad vascular se asoció con el índice tabáquico, la presión arterial y la obesidad abdominal (348).

Por último, el cuarto manuscrito analizó la relación del EVA con la adherencia a la dieta mediterránea y cada uno de sus componentes en la población general española entre 35 y 75 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Para ello, hemos utilizado como criterio de envejecimiento vascular el índice de envejecimiento vascular publicado por *Nilsson y col.* (186). Los principales resultados encontrados en este estudio fueron que la adherencia a la dieta mediterránea es mayor en las mujeres. La prevalencia de EVA fue del 16,6% de los

participantes, siendo el porcentaje más alto en los hombres. El análisis de regresión logística ajustado por posibles variables de confusión mostró que una mayor adherencia a la dieta mediterránea disminuye la probabilidad de presentar EVA, pero en el análisis por sexo la asociación solo se mantiene en los hombres, probablemente debido al bajo número de mujeres que presentan EVA, ya que el OR es similar en los dos sexos (349).

En resumen, la prevalencia tanto de EVA como de EVS, es diferente según el criterio utilizado. Según varios autores el establecer un criterio consensuado para definir el envejecimiento vascular es necesario, pero en este momento no se conoce cuál puede ser el más adecuado. Por ello, es necesario realizar estudios prospectivos en grupos poblacionales amplios que intenten aclarar cuál es el criterio más adecuado para definir los sujetos que presentan EVS o EVA (18, 19, 21).

2. Valores de referencia de diferentes medidas de rigidez arterial. Estudio EVA

Se trata del primer estudio que establece valores de referencia de las cuatro medidas de rigidez arterial más utilizadas en la práctica clínica, en una muestra de población española, aparentemente libre de enfermedad cardiovascular, y seleccionada mediante muestreo aleatorio simple con reposición, estratificado por edad y por sexo. Los principales resultados de este estudio muestran que todos los valores de los parámetros estudiados aumentan con la edad y con la presión arterial, excepto en el caso del IAC. La asociación de las medidas de rigidez arterial analizadas con los diferentes FRCV difiere según la medida utilizada y el sexo, lo que indica que la influencia de los FRCV en las mismas es diferente.

Comparación de los valores obtenidos con otros estudios

Cuando comparamos los resultados de este trabajo con los de otros estudios previos nos encontramos que: **los valores medios del CAVI** son menores que los publicados en el estudio REGICOR (26), probablemente debido a que la prevalencia de los FRCV fue mayor y a que en su estudio utilizaron el valor más alto del CAVI, en vez del valor medio utilizado en este trabajo. También son menores que los publicados en población checa mayor de 50 años (156), pero en este estudio excluyeron a las personas con diagnóstico de diabetes tipo 2 y a los sujetos tratados con hipotensores e hipolipemiantes. Sin embargo, los valores encontrados en nuestro trabajo son similares a los de estudios realizados en población japonesa (155) y en población china (350), aunque en el primer estudio excluyeron a las personas con diagnóstico de hipertensión arterial, de diabetes mellitus tipo 2, de nefritis y de gota, y además la población estudiada no fue seleccionada de manera aleatoria. **Los valores medios de la VOPbt** en este estudio también son menores que los reportados en población china (97) (en concreto, 1,2 y 1,5 m/seg en las décadas de los 50 y los 40 años respectivamente). Estas diferencias podrían explicarse por la mayor prevalencia de los FRCV de los sujetos incluidos en su estudio. Sin embargo, los valores de la VOPbt en población china sin FRCV también fueron mayores (0,8 y 1,5 m/seg en las décadas de 50 y 40 años respectivamente) (97), por lo que tienen que haber otras variables aparte de los FRCV para explicar estas diferencias. De igual forma, **los valores medios de la VOPcf** encontrados en este estudio son menores (entre 0,8 y 1,5 m/s) que los recogidos en una muestra de 11.092 sujetos reclutados en 13 centros de ocho países europeos (46) y que los publicados recientemente en población española, incluyendo 1.824 adultos mayores de 65 años con edad media de 72,9 años; en ellos el valor de la mediana de la VOPcf en los sujetos menores de 75 años fue de 10,0 m/seg. Sin embargo, no podemos olvidar que en este trabajo la VOPcf no se evaluó mediante tonometría, considerada el estándar de oro para evaluar la rigidez arterial, sino mediante el dispositivo

oscilométrico *Mobil-O-Graph*® (77). No obstante, hay diferencias metodológicas que debemos considerar. En nuestro estudio hemos analizado una muestra poblacional obtenida de forma aleatoria libre de enfermedad cardiovascular y todas las medidas se recogieron utilizando el mismo dispositivo y la misma técnica. Sin embargo, en el estudio realizado en población europea (46), se analizaron de manera retrospectiva varias bases de datos, y se excluyó a los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y a los tratados con fármacos hipoglucemiantes e hipolipemiantes. Sin embargo, estos hechos no parecen ser suficientes para explicar estas diferencias, por lo que otros factores, como los relacionados con estilos de vida, con el medio ambiente y con la genética, podrían contribuir a explicar las diferencias con los resultados encontrados en nuestro estudio. Por último, **los valores del IAC** son inferiores a los publicados en población de Corea (165), y similares a los publicados en el *Copenhagen City Heart Study* (164). No obstante, en estos dos trabajos al igual que los resultados encontrados en nuestro trabajo, los valores del IAC fueron mayores en mujeres que en varones. Por otra parte, no se puede obviar que el IAC, según algunos autores, no se considera un marcador preciso de la rigidez arterial porque está influido por la frecuencia cardiaca, la altura y disminuye con la edad avanzada (19).

Relación con los factores de riesgo cardiovasculares

Coincidiendo con estudios previos (26, 46, 95, 351), las medidas de rigidez arterial son mayores en sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en la muestra total y por sexo. Consideramos que la magnitud de las diferencias entre los sujetos con y sin FRCV muestran relevancia clínica en los casos de sujetos con hipertensión arterial con las medidas de VOPbt, VOPcf e IAC, en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 con las medidas de la VOPbt y con la VOPcf, y en los sujetos con dislipemia con la medida del IAC. Sin embargo, en el caso de la diabetes mellitus tipo 2, algunos contrastes no alcanzaron la significación

estadística, probablemente debido a una potencia estadística insuficiente, ya que en la muestra analizada solo había 38 sujetos diabéticos (26 varones y 12 mujeres). Por otra parte, el comportamiento de la obesidad fue diferente según la medida utilizada y, coincidiendo con estudios previos (352), mostró asociación inversa con el CAVI. Las diferencias por sexo encontradas en el análisis de regresión logística realizado pueden deberse a los valores de estrógenos, a la altura y a la distribución de la grasa corporal (353), así como a factores inflamatorios (40). La obesidad mostró una asociación positiva con la VOPcf y, aunque no alcanzó significación estadística, los resultados están en la misma línea que los publicados en el estudio prospectivo *Whitehall II* (241). Por otra parte, *Zhao y col.* (354) encontraron asociación independiente del colesterol con la VOPcf, mientras que en este trabajo la asociación del índice aterogénico con la VOPcf solo se encontró en las mujeres, en coincidencia con los resultados de *Elosua y col.* (26). No obstante, hay trabajos que no han encontrado asociación (46, 97) entre estos parámetros. También existen datos publicados recientemente (116, 350) que respaldan la independencia de la dislipemia si la rigidez se mide con el CAVI. Así, *Kim y col.* (31) concluyeron que la dislipemia contribuye a aumentar la rigidez arterial solo en las mujeres, y postulan que las arterias de las mujeres pueden ser más vulnerables a los diferentes FRCV que las de los varones. Estas discrepancias podrían deberse a la definición de dislipemia utilizada, además de a la posible inclusión de sujetos tratados con hipolipemiantes. El tabaco es un importante FRCV y se considera una de las principales causas de muerte prevenibles en los países desarrollados. Así, las mujeres fumadoras muestran valores superiores de CAVI. Sin embargo, la falta de asociación entre el ser fumador y el CAVI se ha observado en población mediterránea (95). Estos resultados podrían explicarse por el diseño transversal de este estudio y por la baja prevalencia de fumadores.

En resumen, la principal novedad de este estudio es el análisis en una misma muestra poblacional, obtenida mediante muestreo aleatorio estratificado por

grupos de edad y sexo, de las 4 medidas de la rigidez arterial más utilizadas en la práctica clínica. Sin olvidarnos, como ya hemos comentado en el documento de esta tesis doctoral, que las diferencias entre estas medidas pueden explicarse porque cada una de ellas analiza la rigidez arterial en tramos del árbol vascular distintos, y las propiedades estructurales y de elasticidad difieren entre las arterias centrales, que son más elásticas, y las arterias periféricas, que tienen un mayor predominio de la capa muscular (18, 19).

Por otra parte, las diferencias por sexo pueden explicarse porque en la edad prepuberal la rigidez es mayor en las mujeres que en los hombres. En los hombres, la rigidez arterial aumenta de modo lineal a partir de la pubertad, lo que indica que las mujeres tienen intrínsecamente las arterias principales más rígidas que los hombres, pero estos efectos se mitigan por los esteroides sexuales durante la vida reproductiva (20, 31).

Las diferencias entre poblaciones pueden explicarse, al menos en parte, por la prevalencia de los FRCV y de los estilos de vida clásicos, así como la influencia de los factores ambientales y de los factores genéticos. Los resultados de este trabajo facilitarán la definición de puntos de corte de las cuatro medidas de rigidez utilizadas, ayudando así en el futuro a los profesionales a identificar a los pacientes con incremento de la rigidez arterial, para así poder actuar de forma precoz implantando medidas de prevención, con el objetivo de disminuir el ritmo de aumento de la rigidez y, como consecuencia del envejecimiento vascular.

3. Envejecimiento vascular y su relación con los estilos de vida y otros factores de riesgo. Estudio EVA

Se trata del primer estudio que analiza el envejecimiento vascular en una muestra de población española libre de enfermedades cardiovasculares, analizando las relaciones entre el envejecimiento vascular y los principales estilos de vida, FRCV, factores psicológicos y factores inflamatorios.

Los principales hallazgos encontrados en este estudio son: la prevalencia de envejecimiento vascular saludable (EVS) fue de un 8% y un 14%, encontrado una mayor prevalencia en mujeres, y la prevalencia de EVA fue de un 22% y un 18%, encontrando una mayor prevalencia en los hombres. La prevalencia de sujetos con EVA aumentó según aumentaba el RCV y con la presencia de FRCV. El envejecimiento vascular se asoció con el tiempo que un sujeto permanece sentado, con la actividad física total realizada, con las cifras de triglicéridos superiores a 150 mg / dl, con la presencia de obesidad abdominal, con las cifras de ácido úrico y con el incremento de la resistencia a la insulina. No encontramos asociación del envejecimiento vascular con la adherencia a la dieta mediterránea, con el consumo de alcohol, con los años de tabaquismo, ni con los factores psicológicos y valores del fibrinógeno.

Comparación con otros estudios de las prevalencias encontradas

El envejecimiento vascular es un proceso gradual que implica fenómenos bioquímicos, enzimáticos y celulares en la pared vascular, combinado con alteraciones epigenéticas y moleculares, que generalmente reflejan el envejecimiento biológico. El envejecimiento vascular provoca una disminución en el contenido de elastina y un aumento de colágeno en la pared, lo que lleva a un aumento de la rigidez de las grandes arterias y una reducción de la distensibilidad de las mismas (18, 19, 21).

Se han publicado varios estudios durante la última década que analizaron la prevalencia de EVS y de EVA. Entre ellos tenemos: el estudio *Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium* (MARE) (29). En este estudio se analizaron a 18.490 sujetos, encontrando una prevalencia de EVS del 10,0%. En otro estudio realizado en el norte de Shanghai (183) la prevalencia de EVS fue del 30,6% y en 3.196 sujetos incluidos en la cohorte del estudio de Framingham la prevalencia fue del 17,7% (177). Por otra parte, en los 1.416 participantes incluidos en estudio OPTIMO (180), el 5,7% tenían EVA. Finalmente, en el estudio realizado por Cunha y col. (185), en el norte de Portugal, presentaron EVA el 12,5%. Cabe señalar, sin embargo, que las prevalencias encontradas en los estudios anteriores no son comparables entre sí, debido a que los criterios utilizados para definir EVS y EVA fueron diferentes entre los estudios analizados, de igual forma la distribución de la población según la edad y el sexo, así como, la presencia de FRCV y morbilidad fueron distintos. Por todo lo anterior es necesario establecer un consenso y una definición común de EVS y de EVA.

Relación con los estilos de vida

Los resultados de este estudio muestran que los sujetos que realizan más actividad física y no tienen un estilo de vida sedentario muestran menos envejecimiento vascular. Esta asociación no se había reportado anteriormente (177). Estas discrepancias probablemente se deban a la forma en que se midió la actividad física, objetivamente con un acelerómetro durante una semana en este estudio y subjetivamente a través de cuestionarios de actividad física en los otros estudios. Por otra parte, los resultados de nuestra investigación están respaldados por estudios previos, que informaron que una mayor actividad física (medida con acelerómetro) se asocia con una menor rigidez vascular (284). Sin embargo, algunos estudios sugieren que el ejercicio aeróbico moderadamente intenso carece de eficacia para reducir la VOPcf (19). No obstante, no todos los comportamientos

relacionados con los estilos de vida están relacionados con el envejecimiento vascular. Así, aunque los años de fumador y la cantidad de alcohol fueron mayores en el grupo de sujetos que presentaba EVA, en los análisis de regresión logística la asociación no alcanzó la significación estadística. Estos resultados coinciden con los publicados por *Niiranen y col.* (177), quienes no encontraron asociación entre el ser fumador y el EVS. Sin embargo, en el estudio OPTIMO (180) observaron una relación beneficiosa entre consumo de alcohol y EVA en los adultos jóvenes, aunque el efecto desapareció cuando se incluyeron adultos de mayor edad en el análisis. Del mismo modo, los participantes incluidos en el grupo EVA mostraron una mayor adherencia a la dieta mediterránea que los clasificados como EVS, esta asociación desaparece en el análisis de regresión logística, en línea con los resultados de la cohorte del estudio *Framingham* (177).

Relación con factores de riesgo cardiovascular

En este estudio, la prevalencia de EVA es mayor en hombres y aumenta con la edad, al contrario, la prevalencia de EVS es mayor en las mujeres. Sin embargo, en otros estudios como son el estudio OPTIMO (180), la frecuencia de EVA fue mayor en sujetos menores de 30 años (18,7% frente a 4,5%) que en sujetos mayores de 60 años. En la misma línea, en un estudio realizado en el norte de Portugal (185), la prevalencia de EVA fue mayor en los jóvenes menores de 30 años (26,1% vs 6%) que en la muestra general. Estos dos estudios encontraron una alta frecuencia de EVA en adultos jóvenes, destacando así la importancia de diagnosticar EVA en jóvenes y apoyando los resultados publicados en un metaanálisis (355), que concluyó que el poder de la VOPcf para predecir la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por eventos cardiovasculares fue más fuerte en sujetos jóvenes y de mediana edad que en los mayores. Esto podría explicarse por los cambios en los hábitos alimenticios y el comportamiento social que han llevado a un aumento de la obesidad infantil, así como a una disminución de la actividad física en los países occidentales (185).

En la cohorte de *Framingham* (177), la prevalencia de EVS disminuyó de 30,3% en personas de 50-59 a 1,0% en personas con edad igual o mayor de 70 años, y en el análisis de regresión logística mostró que la edad tenía una relación inversa con EVA (OR = 0,93), lo que implica una asociación más fuerte en sujetos más jóvenes que en sujetos mayores. Por otro lado, en el estudio *MARE* (29), el aumento de la edad se asoció con una menor probabilidad de tener EVS, así, por cada aumento de 5 años en la edad, había una probabilidad aproximadamente 7% menor de tener EVS.

También observamos que el envejecimiento vascular se asoció con la cifra de triglicéridos y con la presencia de obesidad. En general, encontramos que los participantes caracterizados por EVS tenían un perfil RCV más favorable que los sujetos caracterizados por EVA, lo cual es consistente con los datos de otros estudios (29, 177, 180, 183, 185). En el estudio *OPTIMO* (180), se encontró una asociación de EVA con la dislipidemia y con la hipertensión arterial, mientras que el estudio de *Framingham* (177) reveló que un IMC más bajo, el uso de fármacos hipolipemiantes y la ausencia de diabetes mellitus tipo 2 están asociados con la presencia de EVS, y en el análisis prospectivo de EVS se asoció independientemente con un menor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares, incluso después de tener en cuenta los FRCV clásicos. En el estudio realizado en el norte de Shanghai (183), los sujetos con un mayor IMC y con síndrome metabólico también se asociaron con más probabilidad de EVA. En el estudio *MARE* (29), los componentes del síndrome metabólico se asociaron con menor probabilidad de EVS, aunque esta asociación varió con la edad. En todos estos estudios, se observó que, además de los FRCV no modificables, la obesidad, la resistencia a la insulina y la presión arterial son los principales determinantes del envejecimiento vascular, y considerando que más del 80% de las personas con diabetes tipo 2 también son obesas, la evidencia disponible sugiere la importancia de mantener el peso corporal normal para prevenir el envejecimiento vascular. De hecho, las intervenciones de pérdida de peso basadas

en la restricción calórica podrían tener un efecto constante en la reducción de la VOPcf y en la PAS, y deberían considerarse como una estrategia para mantener el EVS en adultos con sobrepeso y obesidad (18, 19, 22, 28).

Relación con factores inflamatorios

En este estudio, el aumento de ácido úrico y una mayor resistencia a la insulina se asociaron con el envejecimiento vascular. Del mismo modo, los sujetos con EVS mostraron valores más bajos de proteína C reactiva ultrasensible que los participantes con EVA, resultados que están en línea con los publicados en el estudio de *Framingham* (177), donde se encontró que las personas con EVS tuvieron cifras menores de interleucina-6, de PCR de alta sensibilidad y de resistencia a la insulina medida con el índice de HOMA-IR que los participantes sin EVS. Estos datos son concordantes con conocimientos previos que han demostrado que el control efectivo de la inflamación puede reducir la rigidez arterial (18, 19, 28).

Aunque este estudio no encontró relación entre el envejecimiento vascular y los factores psicológicos, un estudio prospectivo realizado en París (356), ha concluido que una mayor rigidez en las arterias carotídeas se asocia con una mayor incidencia de síntomas depresivos, lo que respalda la hipótesis de que la rigidez a nivel carotideo puede contribuir al desarrollo de una depresión tardía.

En resumen, actualmente hay dos posibles teorías sobre envejecimiento vascular. Por un lado, algunos autores sugieren que la EV no debe considerarse parte del envejecimiento normal, según lo realizado en estudios llevados a cabo en poblaciones alejadas de la civilización (179), que muestran que las cifras de presión arterial y la rigidez arterial aumentaron con el grado de civilización (19), sugiriendo que el envejecimiento vascular está más vinculada a los estilos de vida relacionados con la civilización que a los determinantes genéticos (177). Por otro lado, hay autores que consideran que el envejecimiento vascular es un proceso inevitable que podemos ralentizar, pero no revertir, controlando los FRCV y teniendo hábitos de

vida saludables (29). Con respecto a ambas teorías, los resultados de este estudio sugieren que deberían fomentarse hábitos saludables, principalmente en términos de aumento de la actividad física, disminución del estilo de vida sedentario y prevención de la obesidad como los principales factores relacionados con EVA y con EVS.

4. Relación del envejecimiento vascular saludable con estilos de vida y síndrome metabólico. Estudio EVA

Hasta donde nosotros conocemos este es el primer estudio que analiza el valor de la edad del corazón estimada con la ecuación de *Framingham* y de la edad vascular estimada con el dispositivo *Vasera VS-1500*[®], utilizando la diferencia de edad del corazón y edad vascular con la edad cronológica de los participantes como variable de EVS. Asimismo, analiza su relación con los principales estilos de vida y los componentes del síndrome metabólico en una muestra de población adulta española, con edad entre 35 y 75 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Los principales hallazgos de este estudio son: la población analizada tiene una edad del corazón y una edad vascular 3 años menor que su edad cronológica. Un 38% y un 22% tienen un EVS estimada con la edad del corazón y con la edad vascular, siendo este porcentaje menor en varones. Tanto en los modelos de regresión múltiple como los de regresión logística realizados, el EVS, estimado con la edad del corazón, se asoció con el índice tabáquico, actividad física y todos los componentes del síndrome metabólico y estimado con la edad vascular se asoció con el índice tabáquico, la presión arterial y la obesidad abdominal.

Edad vascular y edad del corazón

La mayoría de los estudios previos que han estimado la edad del corazón o la edad vascular, se han llevado a cabo utilizando la ecuación de *Framingham* (191). En todos estos estudios, al contrario de los resultados encontrados en este trabajo, la diferencia entre la edad del corazón o la edad vascular con la edad cronológica estaba aumentada entre 2 y 26 años (17). Así, el estudio de evaluación de la salud, realizado en 12 países de Europa y de Australia, encontraron un aumento de edad del corazón de 4,9 años para hombres y 3,3 años para mujeres (195). *Yang y col.* (196) en sujetos de 30 a 74 años de edad, con los datos de 2011-2013 del sistema de vigilancia de los factores de riesgo en EE.UU, encontraron un aumento de edad del corazón de 7,8 años en hombres y de 5,4 años en mujeres, y *Tabaei y col.* (197) con los datos de 2013-2015 encontraron que el aumento de la edad del corazón fue 5,7 años mayor que la edad cronológica, y que el 43% tenían una edad cardíaca predicha ≥ 5 años mayor que su edad cronológica. De igual forma, los resultados reportados por *Appiah D y col.* (188), con datos procedentes de adultos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular incluidos en el Estudio de la Organización Mundial de la Salud sobre el Envejecimiento Global y la Salud de los Adultos y la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional de los Estados Unidos, encontraron un exceso de edad del corazón de 3,6, 4,2, 7,6, 8,1, 9,5, 10,5 y 6,2 años en participantes de la India, Ghana, Rusia, China, México, Sudáfrica y EEUU, respectivamente, con porcentaje de sujetos con un exceso de edad del corazón superior a 5 años (en Rusia 52%, en China 56%, en México 59%, en Sudáfrica 65%, en EE. UU 45%, en Ghana 36% y en India 36%) (188); la mayoría superiores a los resultados encontrados en este estudio. Las principales razones que puede explicar las diferencias de nuestros resultados con los de estos estudios son, por un lado, la sobrestimación del RCV tanto por la ecuación de *Framingham* (308, 317) como con la de *SCORE* confirmada con los datos del estudio *Fresco* (322) en población española. Las características de la población de este estudio, incluyendo

la prevalencia de los principales FRCV utilizados por las escalas es menor al registrado en otros estudios (322). Por último, el porcentaje de sujetos de este estudio con estudios superiores (37,3%) es mayor a los datos reportados en otros trabajos, dato relacionado con el nivel de ingresos, y como ya se ha publicado previamente cuanto mayor es este menor es el grado de envejecimiento (188).

Asociación con los estilos de vida

En concordancia con los resultados de este estudio, varios autores han descrito que el EVS se asocia a un menor consumo de tabaco y una mayor actividad física (28, 188, 193). Sin embargo, la asociación de EVS con el ejercicio no fue encontrada en el estudio *Framingham* (177). Estas discrepancias se deben probablemente a la forma en que se midió la actividad física, de forma objetiva con acelerómetro en este trabajo y subjetiva en otros. A favor de estos resultados, estudios previos han informado que una mayor actividad física (medida con acelerómetro) se asocia con una menor rigidez vascular (284). Sin embargo, no todos los estilos de vida se comportaron como era de esperar. Así, aunque la cantidad de alcohol era menor en sujetos que presentaban EVS, al ajustarlos por posibles variables de confusión, en los análisis de regresión realizados no mostramos asociación. Estos resultados no son concordantes con estudios previos (188, 193). De igual forma, la adherencia a la dieta mediterránea no se asoció con el EVS en este trabajo, resultados concordantes con los publicados en el estudio *Framingham* (177). Sin embargo, otros autores han descrito esta asociación con algunos componentes de la dieta mediterránea como puede ser la mayor ingesta de fruta y verduras (28, 188, 193).

Asociación con los componentes del síndrome metabólico

Los resultados indican que todos los componentes del síndrome metabólico se asocian con el EVS estimado con la edad coronaria, hecho concordante con publicaciones previas que han utilizado como parámetros de envejecimiento la edad del corazón o edad vascular estimada con la ecuación de *SCORE* (17, 28, 29,

192). Sin embargo, esto no ocurre cuando el EVS es estimado con la edad vascular utilizando el dispositivo *Vasera VS-1500*[®]. Sin embargo, en este caso solo se asocia con la presión arterial, con la glucemia basal alterada y con la circunferencia de la cintura, pero en este caso la asociación es al contrario de lo cabía esperar. Existen numerosos estudios tanto en población general sana, como con FRCV que han mostrado una asociación negativa del CAVI con el IMC o con la circunferencia de la cintura y positiva con la presión arterial y con la glucemia (26, 115-118, 352). Sin embargo, la asociación con los componentes lipídicos no está tan clara. Aunque existen publicaciones que apoyan la independencia de la dislipemia si la rigidez se mide con el CAVI (116, 117). Los mecanismos plausibles para esta epidemiología inversa entre el CAVI y la circunferencia de la cintura pueden explicarse por mayores reservas metabólicas, menor caquexia, respuesta atenuada al sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la fuerza muscular, y otros (115). Además, varias citocinas protectoras y perfiles neuroendocrinos en pacientes obesos pueden explicar este fenómeno. Por otra parte, la rigidez arterial depende de la elasticidad y del diámetro de la pared arterial y se ha descrito una correlación positiva entre el IMC y el diámetro aórtico medido por resonancia nuclear magnética (357). Esto podría explicar parcialmente la asociación negativa entre las medidas de adiposidad y la rigidez arterial. De igual forma, no podemos olvidar que el CAVI refleja la rigidez arterial central y periférica y está menos influenciado por los valores de la presión arterial en el momento de la medición (101, 167). No obstante, se requiere una aclaración adicional de la relación causa-efecto entre la acumulación de tejido adiposo y la regulación de la fisiopatología arterial.

En resumen, los datos de este trabajo aportan nueva información sobre la edad del corazón y edad vascular en población adulta española, con dos herramientas una basada en los FRCV del estudio *Framingham* y la otra en parámetros de rigidez arterial fácil de obtener, ya que es calculada directamente por el dispositivo *Vasera VS-1500*[®]. Estos nuevos conceptos han demostrado ser más comprensibles por el

paciente que el RCV absoluto, obteniendo mayor reducción del RCV que los métodos tradicionales de la puntuación de riesgo de *Framingham REGICOR* después de 12 meses de seguimiento (189). Esto, junto con otras observaciones han llevado a algunas organizaciones médicas como el *Canadiense Cardiovascular Society* (358) a recomendar, en sus guías clínicas, el uso de la edad del corazón y edad vascular para comunicar a los pacientes el RCV, y en algunos casos, modificar las decisiones de terapia farmacológica. Todos estos hallazgos sugieren que la edad del corazón y el envejecimiento vascular reflejan mejor la exposición de un individuo a los FRCV que la edad cronológica.

Teniendo en cuenta evidencias previas (190) y según los resultados encontrados en este estudio, pensamos que la utilización de la edad del corazón estimada con la ecuación de *Framingham* tiene mayor respaldo que la edad vascular estimada con el *Vasera VS-1500®* para ser utilizada como medida de envejecimiento vascular en este momento.

5. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el envejecimiento vascular acelerado. Estudio EVA

Este trabajo analiza la relación del EVA con la adherencia a la dieta mediterránea y a cada uno de sus componentes, en población general española de edades comprendidas entre 35 y 75 años y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

El valor promedio, así como el porcentaje de sujetos que cumplían criterios de adherencia a la dieta mediterránea fueron más altos en las mujeres, en concordancia con los resultados publicados en estudios previos (359, 360).

La prevalencia de EVA encontrada en este estudio fue del 16,6%, siendo mayor que en los datos publicados del 5,7% en el estudio OPTIMO (180), y a la encontrada en un estudio realizado en el norte de Portugal por *Cunha y col.* (185) con una prevalencia del 12,5%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la prevalencia encontrada en los estudios anteriores comentados no es comparable dado el uso de diferentes criterios para definir el EVA, la distribución de la población por edad y sexo, y la presencia de FRCV, lo que refleja la necesidad de establecer un consenso y una definición común de EVA.

La asociación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el envejecimiento vascular encontrada en nuestra investigación está respaldada por estudios de población y ensayos de intervención, que han demostrado que las personas que siguen el patrón de dieta mediterránea tienen menor prevalencia de enfermedad vascular, de obesidad, de enfermedades articulares, de cáncer y de enfermedades cognitivas relacionadas con la edad (270, 345). Por otro lado, los ensayos clínicos que comparan la dieta mediterránea con las dietas habituales en las poblaciones europeas (270) y australianas (361) han mostrado disminuciones de la PAS y de la rigidez arterial, así como, una mejoría en la función endotelial.

Al analizar los diferentes componentes en nuestro estudio, el efecto varía de unos componentes a otros. Así, un estudio realizado en la población española (362) encontró que las cifras más bajas para la proteína C reactiva están asociadas con el consumo de verduras frescas, frutas, productos lácteos y pescado, pero no con el consumo de aceite de oliva o frutos secos como las nueces, componentes importantes de la dieta mediterránea.

Los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea sobre el envejecimiento vascular son el resultado del consumo de frutas, cereales, legumbres, verduras y el uso del aceite de oliva como fuente principal de ácidos grasos monoinsaturados (271). Por ello, en los últimos años se han publicado numerosos estudios que analizan la relación y los mecanismos involucrados entre los componentes de la dieta mediterránea y el envejecimiento tanto en animales como en humanos (274). El estudio realizado en la cohorte de nonagenarios sugiere que el consumo diario de aceite de oliva, frutas y verduras puede proteger contra el desarrollo de la disfunción endotelial a través del aumento de las células progenitoras endoteliales y las células progenitoras circulantes (272).

En este sentido, la revisión realizada por *Serino y col.* (271), que analizó el papel de los polifenoles en el envejecimiento vascular, indica que los polifenoles pueden reducir la inflamación y aumentar la capacidad antioxidante, proporcionando protección contra la aterosclerosis y el envejecimiento vascular. Los polifenoles se encuentran en frutas y verduras, aceite de oliva y vino tinto. Sin embargo, no debemos olvidar que la fruta también es rica en otros componentes como vitaminas y fibra, por lo que es difícil concluir que los polifenoles son los únicos responsables de mejorar el envejecimiento. En este contexto, con la ingesta de fruta es plausible que la fibra sea importante para el buen funcionamiento de las bacterias intestinales, ya que metabolizan los polifenoles en ingredientes activos. Del mismo modo, los polifenoles en el aceite de oliva virgen extra pueden desempeñar un papel

importante en la mejora del envejecimiento vascular. Sin embargo, un estudio en ratones concluye que el consumo de aceite de oliva puede no tener un papel protector en el envejecimiento o en la memoria, y los efectos beneficiosos pueden estar relacionados con la mejora en el metabolismo de los lípidos (273). Otros estudios apoyan la hipótesis de que los efectos beneficiosos del consumo de aceite de oliva virgen extra en la salud pueden estar mediados por sus efectos sobre las células madre mesenquimales. Esto puede explicar parte de los efectos del consumo de aceite de oliva en la salud, para prevenir procesos de envejecimiento no deseados (272).

En cualquier caso, debemos recordar que el efecto encontrado en este estudio solo aparece en 6 de los 14 componentes medidos para evaluar la adherencia a la dieta Mediterránea. Por lo tanto, los resultados globales deben interpretarse con cautela y debemos tener en cuenta que el efecto de cada uno de los componentes en el EVA puede ser diferente en los seres humanos. Por todas estas razones, consideramos que son necesarios estudios prospectivos en la población española para aclarar estas incertidumbres. En este sentido, el estudio longitudinal realizado en Amsterdam sobre Crecimiento y Salud (363) concluyó que promover la dieta mediterránea en la adolescencia y la edad adulta temprana puede constituir un medio importante para prevenir la rigidez arterial en la edad adulta.

Estos hallazgos sugieren que el beneficio total de la dieta mediterránea se debe al impacto acumulativo o sinérgico de varios alimentos en lugar de uno solo. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar tanto los mecanismos involucrados como los efectos de los diferentes componentes sobre el envejecimiento vascular.

6. Limitaciones y fortalezas

Los trabajos presentados en esta tesis doctoral tienen algunas limitaciones que es necesario comentar:

- En primer lugar, su diseño transversal nos impide establecer relaciones de causalidad entre los diferentes parámetros analizados en los estudios realizados,
- En segundo lugar, la población de estudio incluye a sujetos hipertensos con diagnóstico reciente de hipertensión arterial, algunos sujetos con diabetes e hiperlipidemia, y muchos sujetos que recibían terapia con fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes o hipoglucemiantes. Estas circunstancias pueden modificar los valores de presión arterial y, por lo tanto, pueden limitar la validez de algunos resultados. Sin embargo, la mayoría de los resultados encontrados en los manuscritos presentados no cambian después de ajustar por estas variables en el análisis multivariante.
- En tercer lugar, los cuestionarios utilizados en este trabajo para recoger los estilos de vida, aunque están validados, pueden no ser los métodos más precisos para evaluar la ingesta de alimentos y los factores de riesgo psicológicos, ya que estas son medidas subjetivas, auto reportadas por los sujetos.
- En cuarto lugar, los resultados se refieren solo a la población urbana española, además, no incluye a menores de 35 años ni a mayores de 75 años y pueden no ser generalizables a otras razas / etnias.
- Por último, la prevalencia de los FRCV en este estudio fue menor que en otros estudios realizados en la población caucásica.

Por otra parte, este trabajo tiene como principales fortalezas las siguientes:

- Los participantes incluidos se seleccionaron mediante muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad y sexo, de una población de referencia de 43.946, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.
- Hasta donde nosotros conocemos, es el primer trabajo que muestra parámetros de referencia de las cuatro medidas de rigidez arterial utilizadas en la práctica clínica en población española.
- Por último, es el primer estudio en población española que, utilizando diferentes criterios para la definición de envejecimiento vascular, analiza la relación del envejecimiento vascular, con los principales determinantes del mismo.

7. Líneas futuras de investigación

Dado que la principal limitación de este estudio es su diseño trasversal, es necesario realizar un seguimiento de estos sujetos a lo largo del tiempo, por ello, ya en su diseño inicial incluimos un estudio prospectivo con seguimiento a los 5 años.

Este seguimiento nos permitirá establecer la asociación de los factores estudiados con el envejecimiento vascular y analizar cuál es el criterio que tiene mejor capacidad para predecir la morbimortalidad a largo plazo, facilitando establecer un criterio consensuado y aceptado por todos los profesionales sanitarios.

Por otra parte, es necesario incluir una muestra más amplia, aumentando los grupos de edad, de otras áreas geográficas e incluyendo sujetos del núcleos rurales o semiurbanos, para conocer si el comportamiento del envejecimiento sigue el mismo patrón en todas las clases sociales.

También, es necesario realizar ensayos clínicos con diferentes estilos de vida, y sobre todo, con determinados alimentos para poder tener resultados objetivos que

definan la importancia de la dieta y sus componentes, así como de la actividad física y sus formas e intensidades de las mismas en el envejecimiento vascular.

Por último, debemos incluir en el análisis nuevos factores que pueden tener influencia en el envejecimiento vascular como puede ser el estudio de la microbiota y profundizar en la importancia del componente genético.

CONCLUSIONES

1ª Todas las medidas de la rigidez aumentan con la edad; el CAVI y la velocidad de la onda de pulso carótida femoral presentan valores mayores en los varones y el índice de aumento central en las mujeres, sin existir diferencias en la velocidad de la onda de pulso brazo tobillo. Estos resultados indican que, utilizando los valores publicados previamente, sobre todo en otros países y contextos poblacionales, se podrían sobreestimar los valores reales en población española.

2ª Uno de cada diez sujetos tiene envejecimiento vascular saludable y uno de cada cinco envejecimiento vascular acelerado. La prevalencia de envejecimiento vascular acelerado es mayor en los hombres. Los resultados del estudio sugieren que las estrategias preventivas destinadas a aumentar la actividad física, reducir el tiempo sedentario y disminuir la obesidad y la resistencia a la insulina mejoran el envejecimiento vascular.

3ª La edad del corazón y la edad vascular en población española fue 3 años menor que la edad cronológica. La edad del corazón se asocia con el tabaco, con la actividad física y con todos los componentes del SM, y la edad vascular con el tabaco, con la presión arterial, con la circunferencia de la cintura y con la glucemia basal alterada. Por ello, estas medidas pueden ser útiles para evaluar el envejecimiento vascular y establecer estrategias de promoción de la salud para mejorar la adherencia a estilos de vida saludables.

4ª Los resultados de este estudio sugieren que una mayor adherencia a la dieta mediterránea disminuye la probabilidad de presentar envejecimiento vascular acelerado. En el análisis por sexo, esta asociación solo se mantiene en los hombres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).
2. Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J.* 2014;2:18-26.
3. 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
4. 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). *Eur Heart J* 2016;Aug 1;37 (29):2315-81.
5. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2007;60(2):184-95.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2013;14(5):328-92.
7. Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol.* 2007;100(1):1-6.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-309.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463-654.
10. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med.* 2006;11(3):201-11.
11. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1682-9.

12. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):923-37.
13. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):177-81.
14. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-33.
15. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2580-7.
16. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*. 2017;23:7-19.
17. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):264-74.
18. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28.
19. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389-402.
20. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016;102(11):825-31.
21. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8-15.
22. Lowenstein CJ, Bennett JA. New vascular insights into premature aging. *J Clin Invest*. 2019;129(2):492-3.
23. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim P, Vitorino PVO, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-8.
24. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel)*. 2017;4(4):180-92.
25. Zhang C, Tao J. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging in China (2018). *Aging Med (Milton)*. 2018;1(3):228-37.
26. Elosua-Bayes M, Marti-Lluch R, Garcia-Gil MDM, Camos L, Comas-Cufi M, Blanch J, et al. Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles With the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(6):458-65.
27. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):669-79.
28. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019;65(1):108-18.
29. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens*. 2018;36(12):2340-9.

30. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2012;30 Suppl:S3-8.
31. Kim JY, Park JB, Kim DS, Kim KS, Jeong JW, Park JC, et al. Gender Difference in Arterial Stiffness in a Multicenter Cross-Sectional Study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS). *Pulse (Basel).* 2014;2(1-4):11-7.
32. Meani P, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Giupponi L, Stucchi M, et al. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up. *Blood Press.* 2018;27(1):32-40.
33. 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). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(10):880-64.
34. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension.* 2014;64(2):210-4.
35. Palatini P, Casiglia E, Gasowski J, Gluszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:725-39.
36. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol.* 2014;30(7):756-64.
37. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, et al. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. *J Hypertens.* 2008;26(7):1411-9.
38. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension.* 2010;56(4):591-7.
39. Anoop S, Misra A, Bhardwaj S, Gulati S. High body fat and low muscle mass are associated with increased arterial stiffness in Asian Indians in North India. *J Diabetes Complications.* 2014;6:18-25.
40. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:37.
41. Cameron JD, Asmar R, Struijker-Boudier H, Shirai K, Sirenko Y, Kotovskaya Y, et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:255-64.
42. Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, Tabak AG, Shipley MJ, Wilkinson IB, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One.* 2012;7(5):e37165.
43. Kawada T. Augmentation index as an indicator of central arterial stiffness and indicators of carotid atherosclerosis by ultrasonography in relation to life stress. *J Psychosom Res.* 2015;79(2):171.
44. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(1):49-57.

45. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
46. Boutouyrie P, Vermeersch aSJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
47. 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.
48. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, Zamani P, Bolanos-Salazar JF, Chirinos DA, et al. Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):121-6.
49. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932-7.
50. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
51. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):498-504.
52. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000;35(5):1049-54.
53. Gosse P, Guillo P, Ascher G, Clementy J. Assessment of arterial distensibility by monitoring the timing of Korotkoff sounds. *Am J Hypertens*. 1994;7(3):228-33.
54. Mitchell GF, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*. 2002;105(25):2955-61.
55. 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.
56. Herment A, Lefort M, Kachenoura N, De Cesare A, Taviani V, Graves MJ, et al. Automated estimation of aortic strain from steady-state free-precession and phase contrast MR images. *Magn Reson Med*. 2011;65(4):986-93.
57. Couade M, Pernot M, Prada C, Messas E, Emmerich J, Bruneval P, et al. Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(10):1662-76.
58. Hallab M, Collette M, Terrier-Barbeau C, Legrand M, Ducluzeau PH, Berrut G, et al. [Regional and peripheral arterial stiffness measured by pOpmetre(R) in patients with Cvx risk factor, link with carotid plaques]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013;62(3):189-92.
59. 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.

60. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens*. 2005;19(5):401-6.
61. Huck CJ, Bronas UG, Williamson EB, Draheim CC, Duprez DA, Dengel DR. Noninvasive measurements of arterial stiffness: repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(3):343-9.
62. 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. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
63. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25(9):1751-62.
64. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
65. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
66. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
67. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046-50.
68. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2117-24.
69. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
70. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
71. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J*. 2005;69(3):259-64.
72. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
73. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
74. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*. 2009;73(3):549-53.
75. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.

76. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
77. Sanchez-Martinez M, Cruz JJ, Graciani A, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR. Pulse Wave Velocity and Central Blood Pressure: Normal and Reference Values in Older People in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(12):1084-6.
78. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence. *Pulse (Basel)*. 2016;3(3-4):195-204.
79. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998;32(2):365-70.
80. Ato D, and Takami T. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity, Mortality, and Cardiovascular Events. *Cardiovasc Disord*. 2015;2:109.
81. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshide S, Kita Y, et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circ J*. 2017;81(10):1540-2.
82. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045-52.
83. Chung CM, Tseng YH, Lin YS, Hsu JT, Wang PC. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with atherosclerosis and presence of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1369-75.
84. Kim BH, Jang JS, Kwon YS, Kim JH, Kim IJ, Lee CW. High Brachial Ankle Pulse Wave Velocity as a Marker for Predicting Coronary Artery Stenosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(1):88-96.
85. Lee HS, Kim HL, Kim H, Hwang D, Choi HM, Oh SW, et al. Incremental Prognostic Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity to Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;15:135-43.
86. Kim YB, Park KY, Chung PW, Kim JM, Moon HS, Youn YC. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with both acute and chronic cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis*. 2016;245:54-9.
87. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens*. 2013;31(3):477-83.
88. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2012;60(2):556-62.
89. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2383-90.
90. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Kadota A, Matsui K, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res*. 2010;33(9):922-5.

91. Sheng CS, Li Y, Li LH, Huang QF, Zeng WF, Kang YY, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension*. 2014;64(5):1124-30.
92. Munakata M, Konno S, Miura Y, Yoshinaga K. Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study. *Hypertens Res*. 2012;35(8):839-42.
93. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):178-80.
94. Miyano I, Nishinaga M, Takata J, Shimizu Y, Okumiya K, Matsubayashi K, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults. *Hypertens Res*. 2010;33(7):678-82.
95. Lu YC, Lyu P, Zhu HY, Xu DX, Tahir S, Zhang HF, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity compared with mean arterial pressure and pulse pressure in risk stratification in a Chinese population. *J Hypertens*. 2018;36(3):528-36.
96. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
97. Yiming G, Zhou X, Lv W, Peng Y, Zhang W, Cheng X, et al. Reference values of brachial-ankle pulse wave velocity according to age and blood pressure in a central Asia population. *PLoS One*. 2017;12(4):e0171737.
98. Sougawa Y, Miyai N, Utsumi M, Miyashita K, Takeda S, Arita M. Brachial-ankle pulse wave velocity in healthy Japanese adolescents: reference values for the assessment of arterial stiffness and cardiovascular risk profiles. *Hypertens Res*. 2020;43(4):331-41.
99. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):155-68.
100. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015;33(9):1742-57.
101. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2011;34(6):684-5.
102. 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.
103. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):147-52.
104. Marti-Lluch R, Garcia-Gil MDM, Camos L, Comas-Cufi M, Elosua-Bayes M, Blanch J, et al. Differences in cardio-ankle vascular index in a general Mediterranean population depending on the presence or absence of metabolic cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2017;264:29-35.
105. Wang H. Cardio-ankle vascular index: a new marker for vascular health evaluation (experience from China). *J Hum Hypertens*. 2014;37:121-39.
106. Wang H, Liu J, Zhao H, Fu X, Shang G, Zhou Y, et al. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(6):426-31.

107. Hata K, Nakagawa T, Mizuno M, Yanagi N, Kitamura H, Hayashi T, et al. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study. *Tob Induc Dis*. 2012;10(1):11.
108. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, et al. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J*. 2011;75(3):698-702.
109. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(5):517-25.
110. Dobsak P, Soska V, Sochor O, Jarkovsky J, Novakova M, Homolka M, et al. Increased cardio-ankle vascular index in hyperlipidemic patients without diabetes or hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(3):272-83.
111. Wang H, Liu J, Zhao H, Zhao X, Li L, Shi H, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and plasma lipids in hypertension subjects. *J Hum Hypertens*. 2014;34:178-93.
112. Homma S, Kato K, Hayashi J, Yamamoto M. Negative Associations Between Arterial Stiffness Parameter Evaluated by Cardio-Ankle Vascular Index and Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in Early-Stage Atherosclerosis. *Angiology*. 2014;12:97-108.
113. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2018.
114. Shirai K, Utino J, Saiki A, Endo K, Ohira M, Nagayama D, et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev*. 2013;9(1):66-75.
115. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:1-9.
116. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi Y, Kosugi S, Nakayama T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *J Hypertens*. 2018;36(5):1147-53.
117. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Back M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens*. 2018;36(4):824-33.
118. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Fernando R, Marti R, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):148.
119. Lindholm H, Punakallio A, Lusa S, Sainio M, Ponocny E, Winker R. Association of cardio-ankle vascular index with physical fitness and cognitive symptoms in aging Finnish firefighters. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(4):397-403.
120. Mayer L, Bacic-Vrca V, Sulentic P, Sisic I, Maric-Miholic V, Romovski S, et al. Correlation of cardio-ankle vascular index, ten-year risk assessment and other atherosclerosis risk factors. *Coll Antropol*. 2011;35(1):167-72.
121. Bokuda K, Ichihara A, Sakoda M, Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:571-8.

122. Ishimitsu T, Ohno E, Nakano N, Furukata S, Akashiba A, Minami J, et al. Combination of angiotensin II receptor antagonist with calcium channel blocker or diuretic as antihypertensive therapy for patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(6):366-72.
123. Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, Kurosawa H, Itoh H. Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial). *Int J Hypertens*. 2011;201:284-97.
124. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Murohashi-Bokuda K, Itoh H. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(4):304-12.
125. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Irita J, Enomoto D, Johtoku M, et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008;69(5):412-22.
126. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):621-6.
127. Uehara G, Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Int Med Res*. 2008;36(5):1094-102.
128. Watanabe Y, Takasugi E, Shitakura K, Okajima K, Hota N, Kubo Y, et al. Administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor improves vascular function and urinary albumin excretion in low-risk essential hypertensive patients receiving anti-hypertensive treatment with calcium channel blockers. Organ-protecting effects independent of anti-hypertensive effect. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33(4):246-54.
129. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Nagumo A, Yamaguchi T, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on lipid metabolism and arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(10):1070-6.
130. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):539-45.
131. Nagayama D, Saiki A, Endo K, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2010;64(13):1796-801.
132. Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagumo A, et al. Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:313-9.
133. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2008;72(11):1762-7.
134. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72(4):598-604.
135. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007;30(4):335-40.

136. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2014;23:18-31.
137. Park JB, Park HE, Choi SY, Kim MK, Oh BH. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):557-67.
138. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels.* 2012;27(2):160-5.
139. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, et al. Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. *Angiology.* 2011;62(5):401-8.
140. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Sakane K, Kamikawa S, Kitawaki T, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(3):249-58.
141. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in the non-diabetic and newly diagnosed diabetic Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(2):133-9.
142. 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. *Circ J.* 2007;71(11):1710-4.
143. Choi SY, Park HE, Seo H, Kim M, Cho SH, Oh BH. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(2):178-85.
144. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, Tateno F, Kishi M, Ogawa E, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(2):171-5.
145. Saji N, Kimura K, Shimizu H, Kita Y. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res.* 2012;35(7):756-60.
146. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Hamasaki S, Kusano K, et al. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):840-5.
147. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(1):16-24.
148. Chung SL, Yang CC, Chen CC, Hsu YC, Lei MH. Coronary Artery Calcium Score Compared with Cardio-Ankle Vascular Index in the Prediction of Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1255-65.
149. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Kumagai H, Hishida A. A small reduction in the ankle-brachial index is associated with increased mortality in patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c29-37.
150. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Miyajima H, Kumagai H. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(3):232-41.

151. Kusunose K, Sato M, Yamada H, Saijo Y, Bando M, Hirata Y, et al. Prognostic Implications of Non-Invasive Vascular Function Tests in High-Risk Atherosclerosis Patients. *Circ J*. 2016;80(4):1034-40.
152. Laucevičius A, Ryliškytė L, Balsytė J, Badarienė J, Puronaitė R, Navickas R, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):152-8.
153. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res*. 2014;37(11):1014-20.
154. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T, et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461-8.
155. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:51.
156. Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, Kunzova S, Lesovsky J, Homolka M, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. *J Hypertens*. 2017;34(234-48).
157. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109(2):184-9.
158. Poleszczuk J, Debowska M, Dabrowski W, Wojcik-Zaluska A, Zaluska W, Waniewski J. Subject-specific pulse wave propagation modeling: Towards enhancement of cardiovascular assessment methods. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190972.
159. 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.
160. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens*. 2012;26(8):476-84.
161. Betge S, Kretzschmar D, Figulla HR, Lichtenauer M, Jung C. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2017;32(3):252-9.
162. Garcia-Ortiz L, Garcia-Garcia A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JJ, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):420-6.
163. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(6):1005-12.
164. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):180-5.

165. Chung JW, Lee YS, Kim JH, Seong MJ, Kim SY, Lee JB, et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J*. 2010;40(4):165-71.
166. Endes S, Caviezel S, Dratva J, Schaffner E, Schindler C, Rothe T, et al. Reproducibility of oscillometrically measured arterial stiffness indices: Results of the SAPALDIA 3 cohort study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(2):170-6.
167. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1347-55.
168. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology*. 2009;60(4):468-76.
169. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009;27(10):2022-7.
170. Lu Y, Zhu M, Bai B, Chi C, Yu S, Teliewubai J, et al. Comparison of Carotid-Femoral and Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity in Association With Target Organ Damage in the Community-Dwelling Elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2).
171. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:7.
172. Lim J, Pearman M, Park W, Alkatan M, Tanaka H. Interrelationships Among Various Measures of Central Artery Stiffness. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1024-8.
173. Alieva AS, Rotar OP, Orlov AV, Boyarinova MA, Moguchaya EV, Rogoza AN, et al. Large artery stiffness according to different assessment methods in adult population of St.Petersburg. *Atheroscler Suppl*. 2018;35:e1-e5.
174. Maloberti A, Vallerio P, Triglionone N, Occhi L, Panzeri F, Bassi I, et al. Vascular Aging and Disease of the Large Vessels: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(3):175-82.
175. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012;60(2):518-22.
176. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
177. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267-74.
178. Cuende JI. Vascular Age, RR, ALLY, RALLY and Vascular Speed, Based on SCORE: Relations Between New Concepts of Cardiovascular Prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):399-400.

179. Lemogoum D, Ngatchou W, Janssen C, Leeman M, Van Bortel L, Boutouyrie P, et al. Effects of hunter-gatherer subsistence mode on arterial distensibility in Cameroonian pygmies. *Hypertension*. 2012;60(1):123-8.
180. Botto F, Obregon S, Rubinstein F, Scuteri A, Nilsson PM, Kotliar C. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study. *J Hum Hypertens*. 2018;32(3):219-27.
181. Tchkonina T, Kirkland JL. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease: Emerging Therapeutic Strategies. *JAMA*. 2018;320(13):1319-20.
182. Foscolou A, Magriplis E, Tyrovolas S, Chrysohoou C, Sidossis L, Matalas AL, et al. The association of protein and carbohydrate intake with successful aging: a combined analysis of two epidemiological studies. 2019;58(2):807-17.
183. Ji H, Teliewubai J, Lu Y, Xiong J, Yu S, Chi C, et al. Vascular aging and preclinical target organ damage in community-dwelling elderly: the Northern Shanghai Study. *J Hypertens*. 2018;36(6):1391-8.
184. Gabutti L, Del Giorno R. Vascular aging processes accelerate following a cubic kinetic: pulse wave velocity as an objective counterpart that time, as we age, goes by faster. *Clin Interv Aging*. 2018;13:305-7.
185. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-45.
186. Nilsson Wadstrom B, Fatehali AH, Engstrom G, Nilsson PM. A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population. *Angiology*. 2019;70(10):929-37.
187. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10):939.
188. Appiah D, Capistrant BD. Cardiovascular Disease Risk Assessment in the United States and Low- and Middle-Income Countries Using Predicted Heart/Vascular Age. *Sci Rep*. 2017;7(1):16673.
189. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):389-96.
190. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4104-10.
191. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
192. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, Sehestedt T, Gram-Kampmann E, Rasmussen S, et al. Elevated estimated arterial age is associated with metabolic syndrome and low-grade inflammation. *J Hypertens*. 2016;34(12):2410-7.
193. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019:HYPERTENSIONAHA11912655.
194. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351-8.

195. Neufingerl N, Cobain MR, Newson RS. Web-based self-assessment health tools: who are the users and what is the impact of missing input information? *J Med Internet Res.* 2014;16(9):e215.
196. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, Cobain M, Gillespie C, Merritt R, et al. Vital Signs: Predicted Heart Age and Racial Disparities in Heart Age Among U.S. Adults at the State Level. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(34):950-8.
197. Tabaei BP, Chamany S, Perlman S, Thorpe L, Bartley K, Wu WY. Heart Age, Cardiovascular Disease Risk, and Disparities by Sex and Race/Ethnicity Among New York City Adults. *Public Health Rep.* 2019;134(4):404-16.
198. Adolphe AB, Huang X, Cook LS. Carotid intima-media thickness determined vascular age and the Framingham Risk Score. *Crit Pathw Cardiol.* 2011;10(4):173-9.
199. McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol.* 2009;103(1):59-63.
200. Nappi C, Gaudieri V, Acampa W, Arumugam P, Assante R, Zampella E, et al. Coronary vascular age: An alternate means for predicting stress-induced myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(4):1348-55.
201. Lin M, Chan GC, Chan KW, Lai KN, Tang SC. Vascular age is associated with the risk of dialysis or death in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2019.
202. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population: Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension.* 2017;70(5):1057-64.
203. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335(8692):765-74.
204. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation.* 2003;108(6):711-6.
205. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
206. 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.
207. 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. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
208. 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.
209. 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.

210. 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*. 2002;324(7343):939-42.
211. 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. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):242-7.
212. 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. *Am J Epidemiol*. 2006;163(10):893-902.
213. 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.
214. 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. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):413-20.
215. 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*. 2000;321(7258):405-12.
216. Prentner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9.
217. 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.
218. 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.
219. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
220. Yu J, Sun H, Shang F, Wu H, Shi H, Ren L, et al. Association Between Glucose Metabolism And Vascular Aging In Chinese Adults: A Cross-Sectional Analysis In The Tianning Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1937-46.
221. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
222. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
223. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-61.
224. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1301-10.

225. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1775-80.
226. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
227. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776-86.
228. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
229. Hernández , Zomeno MD, Degano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(11):916-24.
230. Patel AV, Hildebrand JS, Gapstur SM. Body mass index and all-cause mortality in a large prospective cohort of white and black U.S. Adults. *PLoS One.* 2014;9(10):e109153.
231. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Galovcova M, Bruthans J, Filipovsky J, et al. Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res.* 2013;36(8):718-24.
232. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Krajcoviechova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):625-31.
233. Moh MC, Sum CF, Lam BC, Ng XW, Su C, Tavintharan S, et al. Evaluation of body adiposity index as a predictor of aortic stiffness in multi-ethnic Asian population with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(2):111-8.
234. Teoh WL, Price JF, Williamson RM, Payne RA, Van Look LA, Reynolds RM, et al. Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study. *J Hypertens.* 2013;31(5):1010-7.
235. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Relation between insulin and aortic stiffness: a population-based study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(1):1-7.
236. Huisman HW, Schutte R, Venter HL, van Rooyen JM. Low BMI is inversely associated with arterial stiffness in Africans. *Br J Nutr.* 2015;113(10):1621-7.
237. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens.* 2012;25(10):1064-9.
238. Canepa M, AlGhatrif M, Pestelli G, Kankaria R, Makrogiannis S, Strait JB, et al. Impact of central obesity on the estimation of carotid-femoral pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2014;27(9):1209-17.
239. Scuteri A, Orru M, Morrell CH, Tarasov K, Schlessinger D, Uda M, et al. Associations of large artery structure and function with adiposity: effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):189-97.
240. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness,

subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:3.

241. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension.* 2015;66(2):294-300.

242. Gentile M, Iannuzzi A, Iannuzzo G, Covetti G, Panico S, Mattiello A, et al. Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women. *Menopause.* 2012;19(10):1104-8.

243. Rashid SA, Mahmud SA. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(3):e344-50.

244. Li P, Wang L, Liu C. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgrad Med.* 2017;129(2):224-30.

245. Cooper JN, Buchanich JM, Youk A, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Conroy MB, et al. Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):485-90.

246. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2010;55(4):855-61.

247. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.

248. Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health.* 2011;11(1):4.

249. Fernandez-Berges D, Cabrera de Leon A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(3):241-8.

250. Kotani K, Satoh-Asahara N, Nakakuki T, Yamakage H, Shimatsu A, Tsukahara T. Association between metabolic syndrome and multiple lesions of intracranial atherothrombotic stroke: a hospital-based study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:108.

251. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.

252. van Herpt TT, Dehghan A, van Hoek M, Ikram MA, Hofman A, Sijbrands EJ, et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:69.

253. Georgiopoulos G, Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Lagiou F, et al. Metabolic syndrome, independent of its components, affects adversely cardiovascular morbidity in essential hypertensives. *Atherosclerosis.* 2016;244:66-72.

254. Mule G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World J Cardiol.* 2014;6(9):890-907.

255. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):684-8.
256. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1601-13.
257. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(3):535-46.
258. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010;362(7):590-9.
259. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006;136(10):2588-93.
260. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006;367(9507):320-6.
261. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr.* 2008;138(3):439-42.
262. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2013;369(7):674-5.
263. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.
264. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g4490.
265. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health.* 2018;28(5):955-61.
266. Martinez-Gonzalez MA, Martin-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(6):401-7.
267. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, La Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med.* 2019;67:1-55.
268. D'Innocenzo S, Biagi C, Lanari M. Obesity and the Mediterranean Diet: A Review of Evidence of the Role and Sustainability of the Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2019;11(6).
269. Mentella MC, Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients.* 2019;11(9).
270. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD009825.
271. Serino A, Salazar G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2018;11(1).
272. Cesari F, Sofi F, Molino Lova R, Vannetti F, Pasquini G, Cecchi F, et al. Aging process, adherence to Mediterranean diet and nutritional status in a large cohort of nonagenarians: Effects on endothelial progenitor cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(1):84-90.

273. Bando M, Masumoto S, Kuroda M, Tsutsumi R, Sakaue H. Effect of olive oil consumption on aging in a senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *J Med Invest*. 2019;66(3.4):241-7.
274. Casado-Diaz A, Dorado G, Quesada-Gomez JM. Influence of olive oil and its components on mesenchymal stem cell biology. *World J Stem Cells*. 2019;11(12):1045-64.
275. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009;30(3):213-24.
276. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med*. 2007;45(2-3):169-76.
277. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(10):682-92.
278. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1451-9.
279. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):613-21.
280. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(5):879-85.
281. Cordero A, Masia MD, Galve E. Physical Exercise and Health. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(9):748-53.
282. Zhang Y, Qi L, Xu L, Sun X, Liu W, Zhou S, et al. Effects of exercise modalities on central hemodynamics, arterial stiffness and cardiac function in cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200829.
283. Li Y, Hanssen H, Cordes M, Rossmeissl A, Endes S, Schmidt-Trucksass A. Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: A review. *Eur J Sport Sci*. 2015;15(5):443-57.
284. Andersson C, Lyass A, Larson MG, Spartano NL, Vita JA, Benjamin EJ, et al. Physical activity measured by accelerometry and its associations with cardiac structure and vascular function in young and middle-aged adults. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001528.
285. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gend Med*. 2006;3(4):279-91.
286. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*. 2006;27(4):386-92.
287. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043-7.
288. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):834-57.
289. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3060.

290. Karimi L, Mattace-Raso FU, van Rosmalen J, van Rooij F, Hofman A, Franco OH. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2016;34(5):853-9.
291. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Moebus S, Pundt N, Mahabadi AA, et al. Cross-sectional analysis of pulsatile hemodynamics across the adult life span: reference values, healthy and early vascular aging: the Heinz Nixdorf Recall and the MultiGeneration Study. *J Hypertens.* 2019;37(12):2404-13.
292. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62.
293. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2763-74.
294. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(1):31-7.
295. Martinez-Gonzalez MA, Ros E, Estruch R. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1388-9.
296. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
297. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):867-79.
298. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1622-31.
299. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):159-65.
300. Lakatta EG, Wang M, Najjar SS. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. *Med Clin North Am.* 2009;93(3):583-604.
301. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, et al. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013;45(1):17-36.
302. Correia LCL. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1387.
303. Ye L, Yang X, Hu J, Chen Q, Wang J, Li X. Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2018;273:207-12.

304. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2017;227:338-41.
305. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1232583.
306. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, Loustalot F, Hong Y, Merritt R, et al. Predicted 10-year risk of developing cardiovascular disease at the state level in the U.S. *Am J Prev Med.* 2015;48(1):58-69.
307. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
308. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(8):634-8.
309. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
310. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-81.
311. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
312. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol.* 1979;110(3):281-90.
313. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol.* 2007;165(11):1328-35.
314. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):46-51.
315. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
316. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):385-94.
317. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(1):40-7.
318. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
319. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100(13):1481-92.

320. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84.
321. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(3):304-14.
322. Baena-Díez JM, Subirana I, Ramos R, Gómez de la Cámara A, Elosua R, Vila J, et al. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESCO Cohorts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(4):274-82.
323. Maiques Galan A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martin Rioboo E, Lobos-Bejarano JM, Alvarez FV, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016. *Aten Primaria*. 2016;48 Suppl 1:4-26.
324. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
325. Baena-Díez JM, Grau M, Sanchez-Perez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernandez-Ibanez MR. The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1134-40.
326. Grau M, Marrugat J. Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(4):404-16.
327. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, Hernandez-Rivas JM, Sanchez-Fernandez PL, Recio-Rodriguez JI, et al. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study. *BMJ Open*. 2016;6(6):e011031.
328. 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.
329. Banegas JR, Townsend RR. Arterial stiffness and reference values. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(1):11-3.
330. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80.
331. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):955-61.
332. 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. *J Hypertens*. 2005;23(4):697-701.
333. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
334. 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 (Barc)*. 2007;128(5):184-96.

335. 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. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
336. 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. *J Nutr*. 2011;141(6):1140-5.
337. Melanson EL, Jr., Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(6):934-40.
338. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(5):777-81.
339. Craig CL, Marshall AL, Sjoström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381-95.
340. Marshall AL, Miller YD, Burton NW, Brown WJ. Measuring total and domain-specific sitting: a study of reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(6):1094-102.
341. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafafila A. [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1986;14(4):324-34.
342. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Re R, Badia X, Baro E. [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(13):493-9.
343. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
344. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
345. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2013;369(7):676-7.
346. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(1):43-52.
347. Gomez-Sanchez M, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Cunha PG, Recio-Rodriguez JI, Alonso-Dominguez R, et al. Vascular aging and its relationship with lifestyles and other risk factors in the general Spanish population: Early Vascular Ageing Study. *J Hypertens*. 2020;38(6):1110-22.
348. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Recio-Rodríguez JI, et al. Relationship of healthy vascular aging with lifestyle and metabolic syndrome in the general Spanish population. The EVA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020.
349. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso MC, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Lugones-Sánchez C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet in Spanish Population and Its Relationship with Early Vascular Aging according to Sex and Age: EVA Study. *Nutrients*. 2020;12(4).
350. Wang H, Shirai K, Liu J, Lu N, Wang M, Zhao H, et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2014.

351. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi Y, Kosugi S, Nakayama T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;36(5):1147-53.
352. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rigo F, Marti R, et al. Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016422.
353. Anoop S, Misra A, Bhardwaj S, Gulati S. High body fat and low muscle mass are associated with increased arterial stiffness in Asian Indians in North India. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):38-43.
354. Zhao X, Wang H, Bo L, Zhao H, Li L, Zhou Y. Serum lipid level and lifestyles are associated with carotid femoral pulse wave velocity among adults: 4.4-year prospectively longitudinal follow-up of a clinical trial. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(5):487-94.
355. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
356. van Sloten TT, Boutouyrie P, Tafflet M, Offredo L, Thomas F, Guibout C, et al. Carotid Artery Stiffness and Incident Depressive Symptoms: The Paris Prospective Study III. *Biol Psychiatry*. 2019;85(6):498-505.
357. Dianas PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol*. 2003;91(2):195-9.
358. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
359. 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 Med*. 2014;12:112.
360. Caparello G, Galluccio A, Giordano C, Lofaro D, Barone I, Morelli C, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern among university staff: a cross-sectional web-based epidemiological study in Southern Italy. *Int J Food Sci Nutr*. 2019:1-12.
361. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1305-13.
362. Lahoz C, Castillo E, Mostaza JM, de Dios O, Salinero-Fort MA, Gonzalez-Alegre T, et al. Relationship of the Adherence to a Mediterranean Diet and Its Main Components with CRP Levels in the Spanish Population. *Nutrients*. 2018;10(3).
363. van de Laar RJ, Stehouwer CD, van Bussel BC, Prins MH, Twisk JW, Ferreira I. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Intern Med*. 2013;273(1):79-93.

ANEXOS

ANEXO I

Cuestionario de recogida de datos



PRUEBAS REALIZADAS: Estudio EVA

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

NOMBRE Y APELLIDOS: _____ / _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____ CENTRO DE SALUD _____

TELEFONOS: _____

FECHA: _____ NUMERO: _____ TALLA: _____ PESO: _____

PRUEBAS

	observaciones
ANALITICA	
ECG	
ANÁLISIS DEL PULSO (Sphygmocor)	
VELOCIDAD ONDA PULSO (Sphygmocor)	
VASERA	
RETINOGRAFIA	
ECOGRAFIA CAROTIDA	
ACELEROMETRO	
COXIMETRO (ex y fumadores)	
RECORDATORIO DIETA 24 H	
MUESTRA CONGELADA	
AURORA	

NOTAS



37847



SANIDAD DE CASTILLA Y LEON



IDENTIFICADOR DEL PARTICIPANTE

CCAA	CENTRO	PARTICIPANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

FECHA / /

día mes año

GRS 1193/B/15: Factores determinantes del envejecimiento vascular acelerado. Estudio EVA Salamanca

NOMBRE

PRIMER APELLIDO

SEGUNDO APELLIDO

FECHA NACIMIENTO / / NIF

SEXO hombre mujer

DIRECCIÓN

NÚMERO PISO ESCALERA PUERTA CÓDIGO POSTAL

POBLACIÓN

TELÉFONOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fijo	Movil	Trabajo	Familiar

CORREO ELECTRÓNICO



37847



NIVEL SOCIOECONÓMICO

1. Estado civil

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

2. ¿Cuántas personas viven con usted (incluyéndose usted mismo)? personas

3. ¿Cuál es su situación laboral actual?

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

4. ¿Qué tarea concreta realiza o realizaba?

5. ¿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

6. ¿Hasta qué edad estudió? años

ANTECEDENTES FAMILIARES

1. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha muerto por causas cardíacas, o ha sufrido una angina de pecho o infarto agudo de miocardio? (en el caso de marcar si, indicar edad y sexo. Indicar el más joven, si hay más de uno)

si edad sexo hombre mujer no

2. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha sufrido un ataque cerebral (embolia, ictus)?

si no

3. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo arteriosclerosis en las piernas (claud. intermitente)?

si no

4. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) es o fue diabético/a?

si no

5. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo el colesterol elevado?

si no

6. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo la presión arterial elevada?

si no

ANTECEDENTES PERSONALES

1. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol elevado?

si no

2. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga una elevación de la glucosa (azúcar) en sangre?

si no si, solamente durante el embarazo

3. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que su presión arterial es alta?

si no



37847

Sólo para mujeres

1. ¿Tiene aún su periodo menstrual?

 si, normalmente si, pero irregularmente no

Si la respuesta es SI, FECHA ultima regla

 / /

 día mes año

2. ¿Qué edad tenía cuando inicio la regla?

 años

3. ¿Qué edad tenía cuando inicio la menopausia?

 años

4. ¿Ha tomado durante el último mes terapia hormonal sustitutiva?

 si no

5. ¿Ha tomado durante los dos últimos meses anticonceptivos con píldoras o inyecciones?

 si no

TABACO

1. ¿Fuma usted actualmente?

 si, regularmente ex-fumador de 1 a 5 años nunca fumador
 ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador > de 5 años

2. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar?

 años

3. ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar?

 años

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

 cigarrillos/día puros/día pipas/día

5. Sin contarse usted mismo, ¿cuánta gente fuma con regularidad en su casa ?

 personas

6. ¿Cuántas horas al día está usted expuesto al humo del tabaco de otras personas?

 horas

COOXÍMETRO

Hora realización

 : Concentración Monóxido
de Carbono [CO] , ppmTiempo desde que fuma el
último cigarillo ,



37847



ALCOHOL

Vasos de vino (50 cc)

Vino tinto

Otros vinos

Cava

Cervezas

Mediana (330 cc)

Quintos (125 cc)

Cañas (200 cc)

Copas (coñac, whisky, vodka, otros licores)

Numero de copas (40 cc)

Chupitos (25 cc)

Carajillos (25cc)

TERAPIA FARMACOLOGICA

Medicación con efecto hipotensor: No Si

Año inicio

Diuréticos No Si

Betabloqueantes No Si

IECAS No Si

ARA II No Si

Calcioantagonistas no dihidropiridínicos No Si

Calcioantagonistas dihidropiridínicos No Si

Alfabloqueantes No Si

Otros No Si

Medicación para la diabetes: No Si

Insulina No Si

Metformina No Si

Sulfonilureas No Si

Glitazonas No Si

Inibidores de alfa glucosidasas No Si

Metiglidinas No Si

Inhibidores DPP4 No Si

GLP-1 No Si

Glucosúricos No Si

Otros No Si



37847



Medicación para la hiperlipemia: No Si

Estatinas

No Si

Fibratos

No Si

Ezetimiba

No Si

EPA/DHA

No Si

Medicación antiagregante:

No Si

Medicación anticoagulante (acenocumarol, warfarina, HBPM, dabigatran):

No Si

Medicación antiinflamatoria no esteroidea AINE (ibuprofeno, naproxeno, etc.):

No Si

Medicación tiroidea:

No Si

Corticoides:

No Si

EXPLORACION FISICA Y PRESION ARTERIAL

Talla cm

Peso , Kg

Cintura cm

Cadera cm

Primera

PAS

PAD

Presión arterial derecha

Frecuencia Cardíaca

Segunda

PAS

PAD

Tercera

PAS

PAD

Presión arterial izquierda

Frecuencia Cardíaca



37847



ELECTROCARDIOGRAMA

Fibrilación auricular No Si Duración QRS (msg)

	Q (QA)	R (RA)	S (SA)	T (TA)
I	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
II				
III	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
AVR				<input type="text"/>
AVL		<input type="text"/>		<input type="text"/>
AVF				<input type="text"/>
V1	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>
V2		<input type="text"/>	<input type="text"/>	
V3			<input type="text"/>	
V4		<input type="text"/>		
V5	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
V6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ECOGRAFIA CAROTIDEA

DERECHO

IZQUIERDO

Media

Máximo

Media

Máximo

Anter P

,

,

,

,

Anter D

,

,

,

,

Later P

,

,

,

,

Later D

,

,

,

,

Poster P

,

,

,

,

Poster D

,

,

,

,

Placa 1 cm

Placa 1 cm

Placa 2 cm

Placa 2 cm



37847



ANALITICA

Glucosa en ayunas (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Vitamina D (ng/mL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinina (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/>	Eritrocitos (M/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/>
Ácido úrico (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Hemoglobina (g/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Calcio (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Hematocrito (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fósforo (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Volumen corpuscular medio (fL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
PCR ultrasensible (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Hemoglobina corpuscular media (pg)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
AST (U/L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	C.H.C.M (g/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
ALT (U/L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	A.D.E (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
GGT (U/L)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Leucocitos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Colesterol total (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Neutrófilos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Triglicéridos totales (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Linfocitos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Colesterol HDL (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Monocitos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Colesterol LDL (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Eosinófilos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Hemoglobina glicada (%)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Basófilos (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Creatinina orina (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Plaquetas (K/mcL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Albuminúria (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Volumen plaquetario medio (fL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
TSH	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fibrinógeno (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
T4 libre	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Insulinemia (mg/dL)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		



37847



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)?
 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 mas 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 cocinados, la pasta, arroz, u otros platos 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



37847

IPAQ (Cuestionario internacional de actividad física)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados , cavar, 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

MARSHALL (sedentarismo)

Las siguientes preguntas se refieren a los últimos siete días.

1. Haga un cálculo del número total de horas que pasa SENTADO CADA DÍA:

UN DÍA LABORABLE		UN DÍA NO LABORABLE	
Horas	Minutos	Horas	Minutos
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Haga un cálculo de las horas que pasa SENTADO CADA DÍA en las siguientes situaciones concretas:

	UN DÍA LABORABLE		UN DÍA NO LABORABLE	
	Horas	Minutos	Horas	Minutos
a. En sus desplazamientos:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
b. En su mesa de trabajo:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
c. Viendo la televisión:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



Paffenbarger Physical Activity Questionnaire

1. ¿Practica o practicó algún deporte o ejercicio físico en los últimos 12 meses?

- No Si

¿Qué deporte o ejercicio físico realiza o realizó mas frecuentemente? _____

Indique cuántas horas por semana [][]

Indique número de meses al año [][]

Si usted practica o practicó una segunda modalidad de deporte o actividad física. ¿Cuál es? _____

Indique cuántas horas por semana [][]

Indique número de meses al año [][]

2. Comparado con otras personas de mi edad, pienso que mi actividad física durante el tiempo de ocio es:

- Mucho mayor Mayor Igual Menor Mucho menor

3. Durante el tiempo de ocio, mientras realiza algun actividad física, usted suda:

- Muy frecuentemente Frecuentemente Algunas veces Muy pocas veces Nunca

4. Durante el tiempo de ocio, usted practica deporte o ejercicio físico:

- Nunca Muy pocas veces Algunas veces Frecuentemente Muy frecuentemente

5. Durante el tiempo de ocio, veo la televisión:

- Nunca Muy pocas veces Algunas veces Frecuentemente Muy frecuentemente

6. Durante el el tiempo de ocio, monto en bicicleta:

- Nunca Muy pocas veces Algunas veces Frecuentemente Muy frecuentemente

7. ¿Cuántos minutos al día puede caminar o andar en bicicleta mientras va y viene del trabajo, la escuela o va de compras?:

- <5 5-15 16-30 31-45 >45



37847



Escala de Hamilton - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimientos de inutilidad)

- Ausente
- Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente
- Estas sensaciones las relata espontáneamente
- Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)
- Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea

Sentimientos de culpa

- Ausente
- Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente
- Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones
- Siente que la enfermedad actual es un castigo
- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza

Suicidio

- Ausente
- Le parece que la vida no vale la pena ser vivida
- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse
- Ideas de suicidio o amenazas
- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)

Insomnio precoz

- No tiene dificultad
- Dificultad ocasional para dormir, por ej. mas de media hora el conciliar el sueño
- Dificultad para dormir cada noche

Insomnio intermedio

- No tiene dificultad
- Está desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche
- Está despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)

Insomnio tardío

- No tiene dificultad
- Se despierta a primeras horas de la madrugada , pero se vuelve a dormir
- No puede volver a dormirse se se levanta de la cama



37847



Trabajo y actividades

- No hay dificultad
- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)
- Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)
- Disminución del tiempo actual dedicaco a actividades o disminución de la productividad
- Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda

Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)

- Palabra y pensamiento normales
- Ligerro retraso en el habla
- Evidente retraso en el habla
- Dificultad para expresarse
- Incapacidad para expresarse

Agitación psicomotora

- Ninguna
- Juega con sus dedos
- Juega con sus manos, cabello, etc...
- No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
- Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios

Ansiedad psíquica

- No hay dificultad
- Tensión subjetiva e irritabilidad
- Preocupación por pequeñas cosas
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla
- Expresa sus temores sin que le pregunten

Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)

- Ausente
- Ligera
- Moderada
- Severa
- Incapacitante



37847



Síntomas somáticos gastrointestinales

- Ninguno
- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales

Síntomas somáticos generales

- Ninguno
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. cefaleas, algias musculares
- Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2

Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)

- Ausente
- Débil
- Grave

Hipocondría

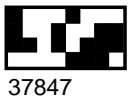
- Ausente
- Preocupado de si mismo (corporalmente)
- Preocupado por su salud
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda

Pérdida de peso

- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana

Introspección (insight)

- Se da cuenta que está deprimido y enfermo
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo. virus. necesidad de descanso. etc...
- No se da cuenta que está enfermo



37847



Escala de ansiedad de Hamilton

1. Estado de ánimo ansioso.

Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad.

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

2. Tensión.

Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

3. Temores.

A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

4. Insomnio.

Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

5. Intelectual (cognitivo).

Dificultad para concentrarse, mala memoria

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

6. Estado de ánimo deprimido.

Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

7. Síntomas somáticos generales (musculares).

Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

8. Síntomas somáticos generales (sensoriales).

Zumbido de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

9. Síntomas cardiovasculares.

Taquicardias, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístoles

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

10. Síntomas respiratorios.

Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

11. Síntomas gastrointestinales.

Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

12. Síntomas genitourinarios.

Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante



37847



13. Síntomas autónomos.

Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta)

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante

14. Comportamiento general en la entrevista (general y fisiológico).

Tenso, no relajado, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud; pasearse de un lado al otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial.

Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 resp/m,in, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados

Ausente Leve Moderado Grave Muy grave/incapacitante



37847

Escala de estrés percibido - Perceived Stress Scale (PSS)

	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes de su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



37847



VASERA

R-ABI (derecho)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	R-CAVI (derecho)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	RbaPWV (derecho)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>
L-ABI (izquierdo)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	L-CAVI (izquierdo)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>	LbaPWV (izquierdo)	<input type="text"/>	,	<input type="text"/>

RETINOGRAFIA

Clasificación Keith Wagener

OJO DERECHO	<input type="radio"/> Normal	<input type="radio"/> Grado I	<input type="radio"/> Grado II	<input type="radio"/> Grado III	<input type="radio"/> Grado IV
OJO IZQUIERDO	<input type="radio"/> Normal	<input type="radio"/> Grado I	<input type="radio"/> Grado II	<input type="radio"/> Grado III	<input type="radio"/> Grado IV

PARAMETROS HEMODINÁMICOS

Sistole(central):	mmHg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastole(central):	mmHg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
AP	mmHg	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Alx	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Alx75	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HR	bpm	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Duración de la eyección	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
SEVR	%	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Velocidad de la onda de pulso :	m/s	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

REGISTRO DIETÉTICO 24 HORAS

	PRIMER DIA Fecha:	SEGUNDO DIA Fecha:	TERCER DIA Fecha:
DESAYUNO			
ALMUERZO			
COMIDA			
MERIENDA			
CENA			

ANEXO II

*Consentimiento informado y hoja de
información al paciente*

Consentimiento informado general

FACTORES DETERMINANTES DEL ENVEJECIMIENTO VASCULAR ACELERADO. ESTUDIO EVA.

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que lleva por título: **Factores determinantes del envejecimiento vascular acelerado. Estudio EVA.**

Antes de confirmar su participación en este estudio de investigación, 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: Analizar los factores que influyen en el envejecimiento vascular acelerado (EVA), evaluado mediante medidas de la rigidez arterial y determinar diferencias por género en población española.

Procedimientos del 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, dieta que realiza, consumo de alcohol y tabaco y se valorará mediante cuestionarios diferentes factores psicológicos. Se realizarán las exploraciones que se detallan a continuación: Peso, talla, perímetro abdominal, presión arterial periférica e índice tobillo/brazo. Evaluación de actividad física mediante una encuesta y un dispositivo que evalúa la actividad ordinaria realizada durante una semana. Se le realizarán diferentes pruebas que evalúan la rigidez arterial. Se le hará una extracción de sangre para la determinación de hemograma y bioquímica y análisis de orina. Parte de esta muestra sanguínea será congelada para la determinación de parámetros biológicos. Además se realizará un electrocardiograma, una ecografía de las arterias carótidas para valorar la arterioesclerosis y una retinografía para evaluar el fondo de ojo.

Beneficios y riesgos esperados: El beneficio para usted será además de conocer la situación de los hábitos de vida que pueden influir en estado de rigidez de sus arterias, su presión arterial, otros factores de riesgo cardiovascular y el estado de rigidez de sus arterias. El único riesgo que corre es el asociado a la extracción de una muestra de sangre.

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.

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 la Unidad de Investigación en el teléfono 923231859.

Compromiso de colaboración

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

He hablado con.....(nombre y apellidos del profesional sanitario). Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mi atención médica. Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio en el día de hoy,

En....., el..... de..... del 20....

Firma

Autorización específica para la congelación de suero para la determinación de parámetros biológicos.

Nombre y apellidos del participante

Firma

Fecha

D.Dña.:....., médico/investigador he informado de todo lo anterior al firmante, aclarando sus dudas y apreciando su entendimiento de todos los términos expuestos.

Nombre y apellidos del profesional sanitario

Firma

Fecha

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 la Unidad de Investigación en el teléfono 923231859.



Compromiso de colaboración

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

He hablado con.....(nombre y apellidos del profesional sanitario). Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mi atención médica. Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio en el día de hoy,

En....., el..... de..... del 20....

Firma

Autorización específica para la congelación de suero para la determinación de parámetros biológicos.

Nombre y apellidos del participante

Firma

Fecha

D.Dña.:....., médico/investigador he informado de todo lo anterior al firmante, aclarando sus dudas y apreciando su entendimiento de todos los términos expuestos.

Nombre y apellidos del profesional sanitario

Firma

Fecha

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 la Unidad de Investigación en el teléfono 923231859.

ANEXO III

Informe del comité de ética

**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE
SALAMANCA,**

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación presentado por el Dr. MANUEL ANGEL GÓMEZ MARCOS

Titulado:

**“FACTORES DETERMINANTES DEL ENVEJECIMIENTO VASCULAR
ACELERADO. ESTUDIO EVA”.**

Que presenta como Investigador responsable a la convocatoria de Proyectos de Investigación del Instituto de Salud Carlos III de 2015, registro PI15/01039, SE AJUSTA A LAS NORMAS ETICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 14 de mayo de 2015

EL SECRETARIO

Fdo.: Dr. Ignacio Dávila González



ANEXO IV

*Índice de calidad de las publicaciones
aportadas*

Índice de calidad de las publicaciones (JCR 2020)

Revista	Categoría	FI	Nº R categoría	Puesto en la categoría	Cuartil
<i>Revista española de cardiología</i>	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	4,642	138	30	Q1
<i>Journal Hypertens</i>	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS PERIPHERAL VASCULAR DISEASE - SCIE	4,171	126	29	Q1
			65	13	Q1
<i>Revista española de cardiología</i>	CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS	4,642	138	30	Q1
<i>Nutrients</i>	NUTRITION & DIETETICS	4.546	89	17	Q1

FI: Factor impacto. N R: Número de la revista en la categoría.

ANEXO V

*Otras publicaciones derivadas del
estudio*

1. **M. Gomez-Sanchez**, L. Gómez-Sanchez, R. Alonso-Domínguez, J. Gonzalez-Sanchez, C. Agudo-Conde, J. Recio-Rodriguez, C. Rodríguez-Martín, M. Patino-Alonso, N. Sanchez-Aguadero, C. Castaño-Sánchez, J. Maderuelo-Fernandez, E. Rodriguez-Sanchez, M. Gomez-Marcos, L. Garcia-Ortiz. Reference values of different parameters of vascular structure and function in caucasian population without cardiovascular diseases. EVA study. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. BARCELONA, june 8-11, 2.018. Journal of Hypertension Vol 36, e-Supplement 1, June 2018. E282.
2. **M. Gomez-Sanchez**, L. Gómez-Sanchez, J. Gonzalez-Sanchez, R. Alonso-Domínguez, C. Agudo-Conde, J. Recio-Rodriguez, C. Rodríguez-Martín, M. Patino-Alonso, N. Sanchez-Aguadero, A. De Cabo-Laso, B. Sanchez-Salgado, E. Rodriguez-Sanchez, A. Maderuelo-Fernandez, L. Garcia-Ortiz. Association of vitamin D with the components of the metabolic syndrome in general population without cardiovascular diseases. EVA study. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. BARCELONA, june 8-11, 2.018. Journal of Hypertension Vol 36, e-Supplement 1, June 2018. e83-e84.
3. **Marta Gomez-Sánchez**, Cristina Agudo-Conde, Leticia Gomez-Sánchez, Rosario Alonso-Domínguez, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Lugones-Sánchez, Jesus Gonzalez-Sánchez, Sara Mora-Simon, Jose I. Rodriguez. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in general population of the EVA study. Guimaraes. Portugal, November 2018. Artery Research (2018) 24, A1 106-107.
4. **Marta Gómez-Sánchez**, Leticia Gómez-Sánchez, Gristina Lugones-Sánchez, Jesus Gonzalez-Sánchez, Rosario Alonso-Domínguez, Jose I. Recio-Rodríguez, Olaya Tamayo-Morales, Manuel A. Gomez-Marcos. Reference values of different parameters of vascular function in caucasian population without cardiovascular diseases. EVA study. Artery Research (2018) 24, A1 108.
5. **Marta Gómez-Sánchez**, Leticia Gómez-Sánchez, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Lugones-Sánchez, Maria C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simón, Jose A. Maderuelo-Fernández, Emiliano Rodríguez-Sánchez. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness is different according to gender. EVA study. Guimaraes. Portugal, November 2018. Artery Research (2018) 24, A1 127.
6. **M. Gómez Sánchez**, L. Gómez Sánchez, M. Patino Alonso, L. García Ortiz, M. Gómez Marcos, P. García Marcos, M. Molina San Quirico, A. Alfaro Cristóbal, A. Gutiérrez Pérez de Lis y A. Morán Caballero. Prevalencia de envejecimiento vascular y relación con los estilos de vida. Estudio EVA. Congreso de la Sociedad

Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Gijón 2019. Semergen. 2019;45(Espec Congr 1):949.

7. **M. Gómez Sánchez**, P. García Marcos, L. Gómez Sánchez, C. Agudo Conde, P. González Cuadrado, I. Marcos Romero, C. Lugones Sánchez, J. González Sánchez, M. Gómez Marcos y A. Romero Galán, Relación de la edad vascular estimada con el dispositivo Vasera con los estilos de vida y factores de riesgo cardiovascular en población general española: Estudio EVA. Congreso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Gijón 2019. Semergen. 2019;45(Espec Congr 1):43.

8. **M. Gómez Sánchez**, P. García Marcos, L. Gómez Sánchez, C. Agudo conde, N. Sánchez Aguadero, R. Alonso Domínguez, Á. Núñez Crespo, M. Gómez Marcos, A. Miranda Mateos y A. García Puente. Relación de la edad del corazón estimada por la ecuación del estudio de Framingham con el ácido úrico en global y por sexo en población general española: Estudio EVA. Congreso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Gijón 2019. Semergen. 2019;45(Espec Congr 1):43.

Journal of Hypertension Vol 36, e-Supplement 1, June 2018

Autores: M. Gomez-Sanchez, L. Gómez-Sanchez, J. Gonzalez-Sanchez, R. Alonso-Domínguez, C. Agudo-Conde, J. Recio-Rodríguez, C. Rodríguez-Martín, M. Patino-Alonso, N. Sanchez-Aguadero, A. De Cabo-Laso, B. Sanchez-Salgado, E. Rodriguez-Sanchez, A. Maderuelo-Fernandez, L. Garcia-Ortiz. Association of vitamin D with the components of the metabolic syndrome in general population without cardiovascular diseases. EVA study.

Objective. To analyze the association of vitamin D with the metabolic syndrome (MS) and its components in general population without previous cardiovascular diseases.

Design and method. Cross-sectional study of general population without cardiovascular diseases. There were included 360 subjects between 35 and 75 years old (51% female), selected by random sampling stratified by age and gender groups using the Sanitary Card base of 4 urban health centers. The MS was defined following the recommendations of the National Cholesterol Education Program III. The circumference of the waist was measured with a tape measure, blood pressure with an OMRON tensiometer model M10-IT. Plasma glucose, lipid profile and 25 hydroxyvitamin D (25OH-D) were measured in blood.

Results. Mean values: age 56.8 ± 14.9 years (with MS = 65.4 ± 12.3 years, without MS = 55.5 ± 14.8 years, $p < 0.001$); 25OH-D 17.90 ± 7.34 ng/ml (with MS = 19.73 ± 8.03 ng/ml, without MS 26.70 ± 13.34 ng/ml, $p < 0.001$), without gender differences ($p = 0.129$).

Prevalence of MS and its components: 14.3% (14.9% women, 13.7% men). Blood pressure increased 44.1% (40.0% women, 48.8% men), HDL-cholesterol under 13.4% (14.0% women, 12.7% men), triglycerides increased 14.2% (10.8% women, 18.1% men), abdominal obesity 41.9% (49.7% women, 32.7% men) and glycemia increased 14.6% (11.9% women, 17.9% men). They had values 25OHD < 20 ng/ml 33.6% (44.2% with MS, 31.8% without MS) ($p < 0.05$), 31% in women and 36% in men ($p > 0.05$). The presence of MS components had lower OH-D values, or $p < 0.05$ in HDL cholesterol, triglycerides and glycemia. After adjusting by age and sex, we found positive correlation of 25OH-D with HDL-cholesterol ($r = 0.261$), negative with glycemia ($r = -0.165$), waist circumference ($r = -0.163$) and triglycerides ($r = -0.261$) No correlation with systolic and

diastolic blood pressure. In the logistic regression analysis after adjusting by age and sex, the subjects with MS had an OR = 1.690 (95% CI 0.913–3.130) of having figures of 25OHD < 20 ng/ml ($p = 0.085$).

Conclusions. Subjects with MS have lower values of 25OH-D and correlates with HDL-cholesterol, triglycerides, glycemia and waist circumference. Subjects with MS have 1.7 times more risk of having 25 OH-D < 20 ng/ml.

Journal of Hypertension Vol 36, e-Supplement 1, June 2018

Autores: M. Gomez-Sanchez, L. Gómez-Sanchez, R. Alonso-Domínguez, J. Gonzalez-Sanchez, C. Agudo-Conde, J. Recio-Rodriguez, C. Rodríguez-Martín, M. Patino-Alonso, N. Sanchez-Aguadero, C. Castaño-Sánchez, J. Maderuelo-Fernandez, E. Rodriguez-Sanchez, M. Gomez-Marcos, L. Garcia-Ortiz. Reference values of different parameters of vascular structure and function in caucasian population without cardiovascular diseases. EVA study.

Objective. To describe the mean values of different parameters of vascular structure and function, evolution with age and differences by gender in the general population without cardiovascular diseases.

Design and method. Cross-sectional study in a general population cohort without cardiovascular diseases. Scope and Subjects: 360 subjects aged between 35 and 75 years old (51% female) were included, selected by random sampling stratified by age groups (35, 45, 55, 65 and 75 years) and gender using the base of Health Card of 4 urban Health Centers. Using ultrasonography, we measured the thickness of the intima media of the carotid artery (IMT). With the VaSera device, the Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) and the pulse wave velocity ankle arm (aaPWV) were measured. With the Sphygmocor we measured the pulse wave velocity femoral carotid (cfPWV).

Results. The mean values were: age 56.8 ± 14.9 years (males = 57.1 ± 14.4 and women = 56.6 ± 15.4 , $p = 0.730$). GIM = 0.688 ± 0.114 mm (males = 0.708 ± 0.119 mm and females = 0.661 ± 0.108 mm, $p = 0.020$), CAVI = 8.19 ± 1.45 (males = 8.39 ± 1.44 and females = 8.02 ± 1.45 , $p = 0.015$), aaPWV = 13.18 ± 2.81 m/seg (males = 13.46 ± 2.52 m/seg and women = 12.93 ± 3.02 m/seg, $p = 0.070$) and cfPWV = 6.63 ± 2.04 m/seg (males = 6.97 ± 2.15 m/seg and females = 6.34 ± 1.91 m/seg, $p = 0.004$). For each year that the age increases, an increase of the IMT of 0.006 mm ($(y = 0.364 \text{ mm} + (0.006 \text{ mm} * \text{age}))$), in males 0.006 ($(y = 0.365 \text{ mm} + (0.006 \text{ mm} * \text{age}))$) and in women ($(y = 0.363 \text{ mm} + (0.005 \text{ mm} * \text{age}))$) An increase in CAVI of 0.070 ($(y = 4.212 + (0.070 * \text{age}))$), in males 0.071 ($(y = 4.340 + (0.071 * \text{age}))$) and in women 0.069 ($(y = 4.113 + (0.069 * \text{age}))$) An increase in aaPWV of 0.139 m/sec ($(y = 5.276 \text{ m/sec} + (0.139 \text{ m/sec} * \text{age}))$), in males 0.117 ($(y = 6.785 \text{ m/sec} + (0.117 \text{ mm} * \text{age}))$) and in women 0.155 ($(y = 4,140 \text{ m/sc} + (0,155 \text{ m/sec} * \text{age}))$) and an increase in cfPWV of 0.088 m/sec ($(y = 1.655 \text{ m/sec} + (0.088 \text{ m/sec} * \text{age}))$), in males 1.458 ($(y = 1.458 \text{ m/sec} + (0.088 \text{ m/sec} * \text{age}))$)

= 1.458m/sec+(0.097m/sec * age)) and in women 0.081 ((y = 1.784m/sec+(0.081m/sec * age))

Conclusions. All the parameters of structure and function analyzed, except for aaPWV, show average values and a greater annual increase in males comparing with females.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/artres



Autores: Marta Gomez-Sánchez, Cristina Agudo-Conde, Leticia Gomez-Sánchez, Rosario Alonso-Domínguez, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Lugones-Sánchez, Jesus Gonzalez-Sánchez, Sara Mora-Simon, Jose I. Rodriguez. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in general population of the EVA study.

Objective. The aim of this study is to investigate the relationship of Metabolic Syndrome (MetS) and its components with arterial stiffness in general population without cardiovascular diseases.

Design and method. Cross-sectional study of general population without cardiovascular diseases. There were included 500 subjects between 35-75 years old, selected by random sampling with replacement, stratified by age and gender groups using the Sanitary Card base of 5 urban health centers.

Measurements: Pulse wave velocity femoral carotid (cfPWV) was determined using the SphygmoCor System, Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) using the VaSera. MetS was defined based on the Joint Scientific Statement National Cholesterol Education Program III.

Results. Mean age was 55.9 ± 14.2 years, mean cfPWV was 6.5 ± 2.0 m/sec and mean CAVI was: 8.0 ± 1.4 . MetS was found in 14% of the subjects. cfPWV and CAVI were higher in subjects with MetS. All MetS components, except reduced HDL-cholesterol, were correlated with cfPWV and CAVI. With correlation coefficient between $r = 0.450$ (cfPWV and diastolic blood pressure) and $r = 0.128$ (between CAVI and triglycerides). After adjustment for age and sex the correlation remains the same with the cfPWV. However, it is only maintained with the CAVI only with blood pressure. Subjects with MetS have odds ratio (OR) for both cfPWV ≥ 10 m/sec (OR = 1.884, 95 % CI 0.996-3.486) and CAVI ≥ 9 (OR = 1.810, 95 % CI 0.749-4.372).

Conclusions. The cfPWV showed the positive correlation, after adjusting it for age and sex with all the components of the MetS, however the CAVI showed the positive correlation with the arterial pressure.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/artres

Autores: Marta Gómez-Sánchez, Leticia Gómez-Sánchez, Gristina Lugones-Sánchez, Jesus Gonzalez-Sánchez, Rosario Alonso-Domínguez, Jose I. Recio-Rodríguez, Olaya Tamayo-Morales, Manuel A. Gomez-Marcos. Reference values of different parameters of vascular function in caucasian population without cardiovascular diseases. EVA study.

Objective. To describe the mean values of different parameters of vascular function, evolution with age and differences by gender in the general population without cardiovascular diseases.

Design and method. An observational, descriptive, cross-sectional study.

Study population: From the population assigned to the participating health care centres, a cluster random sampling stratified by age and gender was performed to obtain 501 participants aged between 35 and 75, 100 per decade, (50% women) without cardio or cerebrovascular disease.

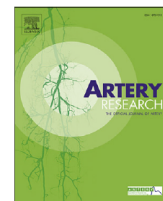
Measurements: pulse wave velocity femoral carotid (cfPWV) was determined using the SphygmoCor System, Cardio Anckle Vascular Index (CAVI) and the pulse wave velocity ankle arm (aaPWV) using the VaSera.

Results. Mean values: age 55.9 ± 14.2 years (Males = 65.9 ± 14.3 y, Females = 55.8 ± 14.2 y, $p = 0.935$); CAVI: 8.0 ± 1.4 (Males = 8.1 ± 1.5 , Females = 7.9 ± 1.4 , $p = 0.043$); aaPWV = 12.9 ± 2.7 m/seg (males = 13.2 ± 2.5 m/seg and women = 12.7 ± 2.9 m/seg, $p = 0.064$) and cfPWV: 6.5 ± 2.0 m/sec (Males = 6.8 ± 2.2 m/sec, Females = 6.2 ± 1.8 m/sec, $p < 0.001$). For each year that the age increases, an increase of the CAVI of 0.073 ($y = 3.919 + (0.073 \cdot \text{age})$), in males 0.075 ($y = 3.943 + (0.075 \cdot \text{age})$) and in women 0.071 ($y = 3.900 + (0.071 \cdot \text{age})$). An increase in aaPWV of 0.137 m/sec ($y = 5.276 \text{ m/sec} + (0.137 \text{ m/sec} \cdot \text{age})$), in males 0.118 ($y = 6.554 \text{ m/sec} + (0.118 \text{ mm} \cdot \text{age})$) and in women 0.156 ($y = 3.978 \text{ m/sec} + (0.156 \text{ m/sec} \cdot \text{age})$) and an increase in cfPWV of 0.092 m/sec ($y = 1.417$

$\text{m/sec} + (0.092 \text{ m/sec} \cdot \text{age})$), in males 0.104 ($y = 1.075 \text{ m/sec} + (0.104 \text{ m/sec} \cdot \text{age})$) and in women 0.080 ($y = 1.748 \text{ m/sec} + (0.080 \text{ m/sec} \cdot \text{age})$).

Conclusions. The mean values of CAVI and cfPWV as well as the annual increase

are greater in males than in females. However, there are no differences in the mean values of the aaPWV and the annual increase is greater in females.



Autores: Marta Gómez-Sánchez, Leticia Gómez-Sánchez, Natalia Sánchez-Aguadero, Cristina Lugones-Sánchez, Maria C. Patino-Alonso, Sara Mora-Simón, Jose A. Maderuelo-Fernández, Emiliano Rodríguez-Sánchez. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness is different according to gender. EVA study. Guimaraes. Portugal, November 2018. Artery Research (2018) 24, A1 127.

Objective. To analyze the association of arterial stiffness with the fibrinogen in general population without previous cardiovascular diseases. Differences by gender.

Design and method. A cross-sectional study. Study population: From the population assigned to the participating healthcare centres, a cluster random sampling stratified by age and gender was performed to obtain 501 participants aged between 35 and 75, 100 per decade, (50% women) without cardio or cerebrovascular disease. Measurements: pulse wave velocity femoral carotid (cfPWV) was determined using the SphygmoCor System and Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) using the VaSera. Plasma fibrinogen was measured in blood.

Results. Mean values: age 55.9 ± 14.2 years (Males = 65.9 ± 14.3 years, Females = 55.8 ± 14.2 years, $p = 0.935$); CAVI: 8.0 ± 1.4 (Males = 8.1 ± 1.5 , Females = 7.9 ± 1.4 , $p = 0.043$); cfPWV: 6.5 ± 2.0 m/sec (Males = 6.8 ± 2.2 m/sec, Females = 6.2 ± 1.8 m/sec, $p < 0.001$) and fibrinogen: 314 ± 70 mg/Dl (Males = 198 ± 65 mg/Dl, Females = 330 ± 71 mg/Dl, $p < 0.001$). CAVI and CfPWV showed positive correlation with fibrinogen ($r = 0.248$ and $r = 0.147$ in males $p < 0.05$ in both cases), but not in the females ($r = 0.126$ and $r = 0.101$ $p > 0.05$ in both cases). In the multiple regression analysis after adjusting for age, cardiovascular risk factors, drugs and lifestyles, the association of CAVI with fibrinogen was $\beta = 0.249$ (95% CI 0.033 to 0.464) $p = 0.024$, and of the cfPWV with fibrinogen was $b = 0.01$ (95% CI -0.031 to 0.042) $p = 0.684$ in males, without finding association between CAVI, cfPWV with fibrinogen in the case of females ($p = 0.144$ and $p = 0.825$ respectively).

Conclusions. CAVI and cfPWV showed a positive correlation to fibrinogen in males in general population without previous cardiovascular diseases, but not in females. However, after adjusting for confounding factors, the association only remains with CAVI in males.



Medicina de Familia. SEMERGEN

<http://www.elsevier.es/semergen>



Autores: M. Gómez Sánchez, L. Gómez Sánchez, M. Patino Alonso, L. García Ortiz, M. Gómez Marcos, P. García Marcos, M. Molina San Quirico, A. Alfaro Cristóbal, A. Gutiérrez Pérez de Lis y A. Morán Caballero. Prevalencia de envejecimiento vascular y relación con los estilos de vida. Estudio EVA.

Objetivos. Describir la prevalencia del envejecimiento vascular saludable (HVA), normal (NVA) y acelerado (EVA), y analizar la relación entre el envejecimiento vascular y los estilos de vida en población española libre de enfermedad cardiovascular.

Metodología: Se reclutaron quinientos participantes (50% hombres, edad media $55,9 \pm 14,2$ años) por muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo con base de tarjeta sanitaria (población de referencia 43.946 personas). El envejecimiento vascular se definió teniendo en cuenta el diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, la presencia de lesión vascular y los percentiles 25 y 75 de la velocidad de la onda del pulso entre la femoral y la carótida (cfPWV) por edad y sexo. La rigidez arterial se evaluó con cf-PWV utilizando un dispositivo Sphygmocor device®. La actividad física se midió con un acelerómetro durante 7 días. La dieta mediante con el cuestionario de adherencia de 14 ítems, el consumo de alcohol y de tabaco mediante cuestionarios estándar.

Resultados: La prevalencia de HVA global fue 16,4%, (varones 14,1%, mujeres 18,7%) y de EVA 54,9%, (varones 59,0%, mujeres 50,8%). El grado de envejecimiento vascular aumenta con la edad y con el riesgo cardiovascular. El consumo de alcohol, años de fumador, adherencia a la dieta mediterránea y número de horas sentado a la semana se incrementa según se deteriora el envejecimiento vascular ($p < 0,05$). En el análisis de regresión logística después de ajustarlo por edad, sexo y presión arterial media el envejecimiento vascular mantiene la asociación con: estar más horas sentado (OR 2,673) y realizar más actividad física (OR 4,035).

Conclusiones. La prevalencia de HVA fue del 16% y la de EVA del 55%. La prevalencia de EVA es mayor en varones y aumenta con la edad y con el riesgo cardiovascular. Los resultados del estudio sugieren que estrategias

preventivas dirigidas a incrementar la actividad física, disminuir el tiempo de sedentarismo mejoran el grado de envejecimiento vascular.

Palabras clave: Envejecimiento vascular. Estilos de vida. Prevalencia.



Medicina de Familia. SEMERGEN

<http://www.elsevier.es/semergen>



Autores: M. Gómez Sánchez, P. García Marcos, L. Gómez Sánchez, C. Agudo Conde, P. González Cuadrado, I. Marcos Romero, C. Lugones Sánchez, J. González Sánchez, M. Gómez Marcos y A. Romero Galán. Relación de la edad vascular estimada con el dispositivo Vasera con los estilos de vida y factores de riesgo cardiovascular en población general española: Estudio EVA.

Objetivos. Describir la diferencia de edad estimada con el dispositivo Vascular Screening System (VaSera) con la edad biológica y analizar la misma con los estilos de vida y con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en población adulta española libre de enfermedad cardiovascular.

Metodología: Mediante un muestreo aleatorio con reposición estratificado por grupos de edad y sexo, se seleccionaron 501 sujetos. El dispositivo VaSera fue utilizado para estimar la edad vascular. El envejecimiento vascular se estimó midiendo la diferencia entre la edad estimada - la edad cronológica. La actividad física se midió, durante 7 días, con un acelerómetro, la dieta con cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de alcohol y tabaco con cuestionarios validados.

Resultados: La media de edad fue $55,90 \pm 14,24$ años. La edad vascular estimada fue $-3,08 \pm 10,15$ años menor que la edad biológica (varones $-2,76 \pm 10,64$ años y mujeres $-3,41 \pm 9,63$ años, $p = 0,473$). La prevalencia de fumadores fue 18%, sedentarios fue 26%, hipertensos 29%, dislipémicos 38%, obesos 19% y diabéticos 8%. Los dos análisis de regresión logística realizados considerando la variable dependiente, el primero (tertil 1 = 0 y tertil 3 = 1) y segundo (tertil 1 = 0 y tertil 2 = 1 y tertil 3 = 1), y como variables independientes, los estilos de vida y los FRCV, después de ajustar por sexo, presión arterial media, fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antiagregantes. La edad estimada se asocia con el índice tabáquico (OR = 1,537 y 1,763), con la adherencia a la dieta mediterránea (OR = 2,076 y 2,023), con la hipertensión (OR = 3,001 y 2,467), con el control de la presión arterial (OR = 0,364 y 0,503), con la diabetes mellitus (OR = 2,081 y 1,791) y con la obesidad (OR = 0,394 y 0,578) en los dos modelos utilizados.

Conclusiones. La edad vascular estimada con VaSera es un parámetro fácil de medir y se asocia con el índice tabáquico adherencia a la dieta mediterránea y

FRCV. Puede ser útil para calcular el envejecimiento vascular en población general española sin enfermedad cardiovascular previa.

Palabras clave: Edad vascular. Estilos de vida. Factores de riesgo cardiovascular.



Medicina de Familia. SEMERGEN



<http://www.elsevier.es/semergen>

Autores: M. Gómez Sánchez, P. García Marcos, L. Gómez Sánchez, C. Agudo conde, N. Sánchez Aguadero, R. Alonso Domínguez, Á. Núñez Crespo, M. Gómez Marcos, A. Miranda Mateos y A. García Puente. Relación de la edad del corazón estimada por la ecuación del estudio de Framingham con el ácido úrico en global y por sexo en población general española: estudio EVA

Objetivos. Describir la relación entre el ácido úrico y la de edad del corazón estimada con la ecuación de Framingham y analizar las diferencias por sexo en población adulta española libre de enfermedad cardiovascular.

Metodología: Estudio descriptivo transversal. Mediante un muestreo aleatorio con reposición, estratificado por grupos de edad y sexo. Se seleccionaron 501 sujetos, 100 en cada uno de los grupos, la mitad de cada sexo. Población de referencia 43.000 personas de edad entre 35-75 años de población urbana sin enfermedad cardiovascular previa. La edad vascular se estimó ecuación de Framingham, versión Dagostino.

Resultados: La media de ácido úrico fue $5,11 \pm 1,37$ (en hombres $5,80 \pm 1,25$ y en mujeres $4,42 \pm 1,25$, $p < 0,001$). La media de edad fue $55,90 \pm 14,24$ años (en hombres $55,95 \pm 14,31$ y en mujeres $55,85 \pm 14,19$, $p > 0,05$). La edad vascular estimada con la ecuación de Framingham fue $52,98 \pm 17,32$ años (en hombres $55,95 \pm 14,31$ y en mujeres $50,92 \pm 17,85$, $p = 0,007$). La diferencia de edad (edad estimada- edad cronológica) fue $-2,98 \pm 10,13$ años, en varones $-0,91 \pm 10,21$ años y en mujeres $-5,01 \pm 9,64$ años ($p < 0,001$). La prevalencia de fumadores fue 18%, hipertensos 29%,

dislipémicos 38%, obesos 19% y diabéticos el 8%. La correlación del ácido úrico con la edad fue $r = 0,149$ (en hombres $r = 0,112$ y en mujeres $r = 0,234$) con la edad estimada $r = 0,246$ (en hombres $r = 0,142$ y en mujeres $r = 0,291$) y con la diferencia de edad $r = 0,209$ (en hombres $r = 0,067$ y en mujeres $r = 0,197$), $p < 0,01$ en global en mujeres y $p > 0,01$ en varones. En el análisis de regresión logística considerando la variable dependiente la diferencia de edad (percentil 75 por sexo) y como variables independiente el ácido úrico (percentil 75 por sexo), después de ajustar por fármacos antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antiagregantes. La diferencia entre la edad estimada y la

edad cronológica mostro en hombres un OR = 1,826 (IC95% 0,944-3,532; p = 0,074) y

en mujeres OR = 2,539 (IC95% 1,243-5,184; p = 0,011).

Conclusiones. La edad vascular estimada con la ecuación de Framingham se asocia con las cifras de ácido úrico en mujeres. Resultados: las cifras de ácido úrico solo en mujeres pueden indicarnos el grupo a las que deberíamos estimar la edad vascular.

Palabras clave: Ácido úrico. Edad vascular.

Revista Española de Cardiología | Blog

Rigidez arterial y relación con los factores de riesgo cardiovascular

Publicado: 02 abril 2020 | Cardiología Hoy - REC - Blog

Escrito por Dra. Marta Gómez Sánchez

Blog - Investigación Cardiovascular | presión arterial | Marta Gómez Sánchez



Este trabajo es un estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo 501 sujetos (media de edad 55,9 años, 50,3% mujeres) sin enfermedad cardiovascular conocida en los que se midió el índice vascular corazón-tobillo (ICT), la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOP-BT), la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF) y el índice de aumento central, y se valoró la relación de estos parámetros con la presencia de **factores de riesgo cardiovascular**.

Todas las medidas, excepto el índice de aumento central, mostraron valores mayores en varones, y aumentaron con la edad y la **presión arterial**. Se determinaron los rangos de normalidad para las diferentes medidas. En el análisis de regresión múltiple se comprobó que la presión arterial media se asoció con las 4 medidas, la glucohemoglobina con todas excepto el índice de aumento central, y el índice de masa corporal mostró asociación inversa con el ICT. La capacidad explicativa de la edad, el sexo y la presión arterial media fue un 62% para la VOP-BT, un 49% para la VOP-CF, un 54% para el ICT y un 38% para el índice de aumento central. En la regresión logística, la hipertensión se asoció con el ICT, la VOP-BT, la VOP-CF y el índice de aumento central. Los datos sugieren que todas las medidas de rigidez aumentan con la edad; el ICT y la VOP-CF presentan valores mayores en los varones y el índice de aumento central, en las mujeres, sin diferencias en la VOP-BT.

Dra. Marta Gómez: "La presión arterial media se correlaciona de forma estrecha con las medidas de rigidez arterial" #BlogREC @RevEspCardiol

Tuitéalo

Para saber más

Los datos completos del estudio están disponibles en *Revista Española de Cardiología* siguiendo el enlace Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA.

Encuentro con la autora: Marta Gómez Sánchez

REC ¿Cómo se les ocurrió la idea de este trabajo de investigación?

En la Unidad de Investigación de Atención Primaria nos planteamos este estudio por varias razones:

- Existe evidencia de que el envejecimiento vascular se relaciona mejor que la edad cronológica con la morbimortalidad cardiovascular.
- El envejecimiento vascular viene determinado por la **rigidez arterial**.
- La rigidez arterial es una manifestación del daño orgánico subclínico ligado al envejecimiento y proporciona un marcador bien establecido de la **enfermedad cardiovascular**.
- No disponemos medidas de referencia de los diferentes parámetros que evalúan la rigidez arterial de forma no invasiva en población española sin enfermedad. Por todas estas razones nos planteamos este estudio.

REC ¿Cuál es el principal resultado?

Aportar valores de referencia de diferentes medidas de rigidez arterial en población general española sin enfermedad cardiovascular previa. Estos resultados sugieren que utilizando los valores publicados previamente podríamos sobrestimar los valores reales en población española.

SOBRE EL AUTOR

Dra. Marta Gómez Sánchez



Médico Residente de Medicina de Familia y Comunitaria. Unidad de Investigación en Atención Primaria, Centro de Salud La Alamedilla (Salamanca) Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

REC



Web Blog

Accede al contenido íntegro



LO MÁS LEÍDO

- Lo mejor de AHA 17. guías de hipertensión, ¿dónde están los límites?
- Mapa de la obesidad en España. Estudio ENPE
- Lo mejor del ACC16. Estudio HOPE 3
- Estudio SPRINT
- Lo mejor del ACC16. Perfil clínico de los fallecidos en competiciones de triatlón

REC ¿Cuál sería la principal repercusión clínica?

Estos resultados pueden ser útiles a muchos profesionales médicos que trabajan en este campo y ayudarles a la hora de tomar decisiones. Dado que es el primer trabajo que presenta un análisis detallado de la distribución por décadas de edad y sexo de 4 parámetros de rigidez arterial realizado con dispositivos validados.

REC ¿Qué fue lo más difícil del estudio?

En términos generales el estudio se desarrolló como estaba previsto, lo más complicado fue la captación, mediante muestreo aleatorio simple con reposición, a los grupos de varones de 35 y de 75 años. Los primeros porque muchos habían cambiado de domicilio por razones de trabajo y los mayores porque un porcentaje elevado habían tenido ya algún evento cardiovascular.

Dra. Marta Gómez: "Todas las medidas de rigidez arterial aumentan con la edad" #BlogREC @RevEspCardiol



Tuitéalo

REC ¿Hubo algún resultado inesperado?

Más que inesperado, yo diría sorprendente, es el hecho que encontramos unos valores en los 4 parámetros analizados inferiores a todos los datos publicados hasta este momento.

REC Una vez acabado, ¿le hubiera gustado hacer algo de forma diferente?

Nos hubiera gustado poder haber realizado este proyecto a nivel multicéntrico con la participación de 7 nodos de investigación en atención primaria incluidos en la Red de Investigación en Atención Primaria, repartidos por 7 comunidades de la geografía española, incluyendo en vez de 500 sujetos más de 3.000, pero no pudo ser por problemas de financiación.

REC ¿Cuál sería el siguiente trabajo que le gustaría hacer tras haber visto los resultados?

El siguiente trabajo que nos gustaría desarrollar, y en el que estamos trabajando, es analizar la influencia de los diferentes estilos de vida (consumo de alcohol y tabaco, ejercicio físico medido de forma objetiva y adherencia a la dieta mediterránea) en el envejecimiento vascular saludable.

REC Recomiéndonos algún trabajo científico reciente que le haya parecido interesante.

Actualmente existen varios grupos de trabajo que están investigando el envejecimiento vascular y los factores determinantes del mismo. Dentro de los trabajos publicados, recomendaría a todos los interesados en este campo leer una revisión reciente muy interesante titulada "Concept of Extremes in Vascular Aging From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging", realizada por el grupo del doctor Stephane Laurent, que os dejo en la sección de lecturas recomendadas.

REC Finalmente, ¿qué nos recomienda para desconectar y relajarnos?

La principal forma de desconectar de este mundo tan apasionante que es la investigación, es realizando rutas o escalada en la montaña los fines de semana.

PARTICIPA

A lo largo de los años, el blog de la SEC se ha revelado como un instrumento ideal para mantenerse al día de las novedades más importantes que se publican en las revistas científicas internacionales y estimular el debate entre los cardiólogos. Por ello, *Cardiología hoy* es un foro abierto a la participación de todos los profesionales de salud. Si quieres escribir un artículo...

contacta con nosotros

Lecturas recomendadas

Concept of Extremes in Vascular Aging: From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging

- Laurent, et al.
- Hypertension. 2019; 74:218–228.

(El acceso a la versión completa del artículo es gratuito).

Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients

- Reardon et al for the SURTAVI Investigators.
- N Engl J Med 2017; 376:1321-1331.

(El acceso a la versión completa del artículo requiere contraseña).

ADVERTENCIA

CARDIOLOGÍA HOY es el blog de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), un foro abierto sobre actualidad médico-científica. Los contenidos publicados en este blog están redactados y dirigidos exclusivamente a profesionales de la salud. Las opiniones vertidas en este blog corresponden a los autores de los artículos y no necesariamente reflejan la opinión de la SEC. El Comité TIC de la SEC no aceptará artículos y comentarios al margen de este contexto formativo y de actualización de las evidencias clínicas. Más información sobre las Normas de comportamiento del blog.

Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA

□ Dra. Marta Gómez Sánchez □ Prevención - Riesgo Cardiovascular □ 29 Enero 2020

Artículos comentados

Comentario de la Autora: [Dra. Marta Gómez Sánchez](#)

Las cuatro medidas de rigidez analizadas en este trabajo aumentan con la edad; el índice vascular corazón tobillo y la velocidad de la onda de pulso carótida femoral presentan valores mayores en los varones y el índice de aumento central, en las mujeres, sin diferencias en la velocidad de la onda de pulso brazo tobillo.

Los resultados publicados en este trabajo proceden del proyecto de investigación titulado "Determinantes del envejecimiento vascular en población general española libre de enfermedad cardiovascular. Estudio EVA". Los objetivos de este manuscrito han sido: Describir por primera vez valores de referencia del índice vascular corazón-tobillo (ICT), de la velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo (VOP-bt), de la velocidad de la onda de pulso carótida-femoral (VOP-cf) y el del índice de aumento central y establecer relación con factores de riesgo cardiovascular en población adulta española de 35 a 75 años de edad sin enfermedad cardiovascular.

Los datos se obtuvieron en una muestra aleatoria reclutada en 5 centros de atención primaria, formada por 501 adultos de entre 35 y 74 años de edad (población de referencia más de 43.000 personas). En este estudio hemos realizado un análisis detallado de la distribución 4 parámetros de rigidez arterial, la VOP-cf es considerada la medida de referencia, sin embargo, la VOP-bt y el ICT son dos medidas ampliamente utilizadas en población oriental, pero con pocos datos en población occidental y los factores relacionados con los mismos. Estas 4 medidas reflejan la rigidez arterial en lechos vasculares diferentes.

La VOP-cf refleja la rigidez de la desde la arteria carótida común hasta la arteria iliaca, considerándose esencialmente una medida de rigidez central. La VOP-cf es una medida de rigidez arterial periférica, midiendo la rigidez entre la arteria humeral y la arteria tibial. Por último, el ICT mide la rigidez arterial central (incluyendo el trayecto de la aorta ascendente) y rigidez arterial periférica. Estos parámetros de rigidez arterial se midieron con dispositivos validados, el ICT y la VOP-bt se determinaron con el dispositivo VaSera, la VOP-cf y el índice de potenciación central se determinaron con con el dispositivo SphygmoCor.

Como valor añadido hemos examinado la relación entre de estos 4 parámetros con los principales factores de riesgo cardiovascular. Hemos encontrado valores de VOP-cf inferiores a los publicados previamente por otros autores. Estas discrepancias pueden reflejar diferencias metodológicas entre los estudios (por ejemplo, el uso de dispositivos diferentes), pero también disparidades en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular o de otros elementos determinantes de la rigidez arterial en las poblaciones examinadas. De igual forma los valores de la VOP-bt y del ICT fueron inferiores, a pesar del uso del mismo dispositivo de medición. Por ello, es probable que haya otros factores aparte de la metodología que contribuyan a explicar estas diferencias. Un punto fuerte importante de este estudio es que, es uno de los pocos estudios que proporciona datos de VOP-bt en una población de individuos caucásicos. Por último, destacar la hipertensión arterial fue el único factor de riesgo cardiovascular que mostró una asociación independiente con los cuatro parámetros de rigidez arterial analizados.

Referencias:

1. Rev Esp Cardiol. - Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA.



¡Danos tu "Me gusta" para CardioTeca y recibirás todos nuestros contenidos en tu FaceBook!

Aula de Electrocardiografía



¡Súmame cada semana al debate de un nuevo ECG!

Suscríbete al Boletín de CardioTeca

¿Quieres todas las novedades de CardioTeca en tu bandeja de entrada? ¡Apúntate ya!

Email *

Por favor, indicanos cuál es tu especialidad.
¡Gracias!

cardiología

medicina familiar y comunitaria

medicina interna

otras



Responsable del fichero: MEDICA SOLUCIONES INNOVA SL
Finalidad: envío de mis publicaciones así como correos comerciales.

La Legitimación: es gracias a tu consentimiento.
Destinatarios: tus datos se encuentran alojados en mi plataforma de email marketing Mailchimp, alojada en EEUU y suscrita al EU PrivacyShield.

Podrás ejercer Tus Derechos de Acceso, Rectificación, Limitación o Suprimir tus datos enviando un email a ramonboveri@yahoo.es o ante la Autoridad de Control Encontrarás más información en (POLÍTICAS DE PRIVACIDAD)

Comentario de la Dra. Marta Gómez Sánchez



MIR de 3º año de la especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria. Doctoranda en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca. Líneas de investigación son las enfermedades cardiovasculares centradas en el estudio de la rigidez arterial y el envejecimiento vascular.

[El Electrocardiograma del Marcapasos para DUMMIES. ¿Es posible entenderlo?](#)

El libro definitivo para médicos no Cardiólogos para poder entender el ECG del marcapasos. Escrito por Javier Higuera, nuestro profesor del Aula de ECG. Hazte con él!

- [Ver versión Kindle en Amazon »](#)
- [Ver Libro tapa blanda en Amazon »](#)

Actualidad

- [CardioBlog - Selección de Artículos](#)
- [Blogs Personales](#)
- [Cardiología Viva](#)

Formación

- [Aula de ECG](#)
- [Diapositivas](#)
- [Vídeos](#)
- [Infografías](#)

CardioTeca

- [Quiénes Somos](#)
- [Colabora con CardioTeca](#)

Legal

- [Cookies en CardioTeca.com](#)
- [Aviso Legal y Política de Privacidad](#)
- [Gracias](#)

Esta web utiliza cookies propias que tienen una finalidad funcional y cookies de terceros (tipo analytics) que permiten conocer sus hábitos de navegación para darle mejores servicios de información. Para continuar navegando, es importante que acepte su uso. Puedes cambiar la configuración, desactivarlas u obtener más información. [Saber más](#)

La información que figura en CardioTeca.com está dirigida exclusivamente al profesional sanitario facultado para prescribir o dispensar medicamentos, por lo que se requiere una formación especializada para su correcta interpretación. El acceso a algunas secciones se realiza mediante contraseña, y sólo está disponible para profesionales sanitarios. Aunque el sitio web CardioTeca.com está dirigido a profesionales de la salud, la información médica visible en su área pública es de libre acceso. Por ello, queremos aclarar que el uso de estos contenidos por parte de la población no reemplaza en ningún momento la relación entre el médico y el paciente. Para obtener información específica sobre un caso concreto consulte siempre a su médico.



ANEXO VI

*Material suplementario de los
manuscritos publicados*

MATERIAL ADICIONAL. Manuscrito 1.

ANEXO 1

Medición de los factores de riesgo cardiovascular

La presión arterial clínica se midió con un esfigmomanómetro OMRON modelo M10-IT validado (Omron Health Care; Kyoto, Japón). Las mediciones se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión¹. La presión arterial media (PAM) se calculó con la ecuación

$$\text{PAM} = (2 \times \text{presión arterial diastólica} + \text{presión arterial sistólica}) / 3.$$

El peso corporal se midió 2 veces con una balanza electrónica certificada (Seca 770; Birmingham, Reino Unido) y calibrada (precisión, $\pm 0,1$ kg). La altura se midió con un tallímetro (Seca 222; Birmingham, Reino Unido), y se registró el promedio de 2 mediciones. El índice de masa corporal se calculó como el peso en kg dividido por el cuadrado de la estatura en metros. Mediante extracción de sangre venosa en los centros de salud, realizada entre las 8.00 y las 9.00, en ayunas y sin haber fumado ni consumido alcohol ni bebidas con cafeína durante las 12 h anteriores, se determinaron la glucemia plasmática, el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos usando métodos enzimáticos estándar automatizados. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se determinó mediante la fórmula de Friedewald, excepto el de los sujetos que tenían las cifras de triglicéridos ≥ 300 mg/dl, en cuyo caso se utilizó para el cálculo como cifra de triglicéridos 299 mg/dl ($n = 5$). El índice aterogénico se estimó con la fórmula índice aterogénico = colesterol total / cHDL.

Se consideró que una persona tenía hipertensión si estaba tomando fármacos antihipertensivos o tenía una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg. Diabetes mellitus, si estaban tomando hipoglucemiantes o tenían cifras de glucosa en sangre venosa ≥ 126 mg/dl o de glucohemoglobina (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$. Dislipemia, si estaban tomando hipolipemiantes o tenían el colesterol total en ayunas ≥ 240 mg/dl o cLDL ≥ 160 mg/dl o cHDL ≤ 40 mg/dl en los varones y ≤ 50 mg/dl en las mujeres o triglicéridos ≥ 200 mg/dl. Obesidad, si el índice de masa corporal era ≥ 30 . Se definió como fumadores a los sujetos que fumaban en el momento de la evaluación

o que habían dejado de fumar durante el último año. También se recogieron los años de fumador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mancia, G, Fagard, R, Narkiewicz, K, 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). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:880-864.

Tabla 1 del material adicional

Características de los sujetos a los que no se realizó alguna de las pruebas de función vascular

Variable	Sin ICT ni VOP-BT (n = 7)	Sin VOP-CF (n = 8)	Sin IAC (n = 6)
Edad (años)	60,27 ± 12,77	65,98 ± 14,02	61,17 ± 14,92
Varones	4 (57,10)	6 (75,00)	3 (50,00)
Tabaquismo	2 (28,60)	4 (50,00)	3 (50,00)
Dislipemia	2 (28,60)	3 (37,50)	3 (50,00)
Obesidad	5 (71,40)	2 (25,00)	2 (33,33)
Diabetes mellitus	1 (14,30)	1 (12,50)	1 (16,70)
Hipertensión	4 (57,10)	4 (50,00)	3 (50,00)

IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Tabla 2 del material adicional

Valores medios de los parámetros de función vascular por grupos de edad de la población total y por sexo

Edad (n)	Media (IC95%)	Edad (n)	Media (IC95%)	Edad (n)	Media (IC95%)
ICT	Total (n =494)	Varones	n = 245	Mujeres	n = 249
75 (98) A	9,43 (7,6-11,2)	75 (50) A	9,44 (7,2-11,4)	75 (49) A	9,42 (7,7- 11,5)
65 (98) B	8,79 (7,0-10,7)	65 (48) A	9,12 (7,0- 10,6)	65 (51) B	8,45 (6,5-11,1)
55 (98) C	8,12 (6,7- 9,8)	55 (48) B	8,30 (6,6- 9,9)	55 (50) C	7,94 (6,5- 9,6)
45 (101) D	7,07 (5,7- 8,7)	45 (50) C	7,18 (5,7- 8,9)	45 (50) D	6,97 (5,4- 8,7)
35 (98) E	6,57 (5,5- 7,7)	35 (49) D	6,59 (5,2- 8,9)	35 (49) D	6,55 (5,7- 7,4)
VOP-BT	Total (n = 494)	Varones	n = 245	Mujeres	n = 249
75 (98) A	15,78(12,4-20,2)	75 (50) A	15,29(11,8-19,5)	75 (49) A	16,27(12,7-20,6)
65 (98) B	14,40(11,5-19,3)	65 (48) A	14,79(11,6-19,5)	65 (51) B	14,01(11,4-18,8)
55 (98) C	12,72(10,0-16,6)	55 (48) B	13,12(10,4-17,7)	55 (50) C	12,34(9,9-16,1)
45 (101) D	11,26 (9,5-13,3)	45 (50) C	11,58(10,2-14,1)	45 (50) D	10,94 (9,0-13,2)
35 (98) E	10,43 (8,9-12,2)	35 (49) C	10,93 (9,4- 12,5)	35 (49) D	9,93 (8,7-11,5)
VOP-CF	Total (n = 495)	Varones	n = 243	Mujeres	n = 250

75 (99) A	8,77 (5,1- 12,8)	75 (50) A	9,43 (4,9- 13,9)	75 (49) A	8,15 (5,0-12,6)
65 (100) B	7,25 (4,9-10,8)	65 (49) B	7,80 (3,8- 11,4)	65 (51) B	6,72 (4,9- 9,0)
55 (97) C	6,91 (4,6- 8,2)	55 (47) C	7,29 (4,7- 7,8)	55 (50) C	6,10 (4,4- 8,4)
45 (100) D	5,49 (4,1- 6,7)	45 (49) D	5,65 (4,2- 7,5)	45 (51) D	5,34 (4,0- 6,5)
35 96) D	5,01 (3,8- 6,5)	35 (47) D	5,25 (4,1- 6,7)	35 (49) D	4,78 (3,8- 6,1)
IAC	Total (n =495)	Varones	n = 246	Mujeres	n = 249
75 (98) A	33,68(17,9-55,1)	75 (49) A	29,75(17,0-67,0)	75 (49) A	37,61(22,5-55,0)
65 (100) B	31,61(18,1-48,9)	65 (50) A	27,38(16,1-39,0)	65 (50) A	35,76(21,6-54,4)
55 (98) C	29,72 (14,9-52,1)	55 (49) A	26,20(14,5-51,0)	55 (49) A	33,24(16,0-53,0)
45 (100) D	22,21 (2,0- 37,0)	45 (49) B	16,84(0,5- 35,5)	45 (51) B	27,37(14,6-40,0)
35 (98) D	16,93(-3,1-34,0)	35 (49) C	10,14(-0,0-24,5)	35 (49) B	23,71 (5,0-36,0)

IAC: índice de aumento central; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Las diferencias entre grupos de edad se han realizado con el análisis de la varianza entre los valores medios del total y por sexo (análisis *post hoc* aplicando la prueba de Bonferroni). Las diferencias entre grupos se han marcado con un código de letras. Los grupos con la misma letra (A, B, C, D y E) no presentan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3 del material adicional

Percentiles de los parámetros de función vascular por grupos de edad y sexo

ICT	Edad (n)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Varones	75 (50)	8,00	8,16	8,60	9,45	10,30	11,10	11,43
n = 245	65 (48)	7,23	7,91	8,50	9,15	9,50	10,33	10,64
	55 (48)	6,57	6,90	7,57	8,15	9,00	9,75	9,95
	45 (50)	5,75	6,05	6,42	7,05	7,87	8,50	8,90
	35 (49)	5,16	5,71	6,05	6,52	7,12	7,49	8,86
Mujeres								
n = 249	75 (49)	7,68	8,01	8,57	9,07	10,06	10,80	11,54
	65 (51)	6,54	6,96	7,80	8,30	9,05	9,83	11,09
	55 (50)	6,50	6,90	7,40	7,85	8,55	8,84	9,62
	45 (50)	5,67	6,05	6,50	7,05	7,45	7,74	8,69
	35 (49)	5,43	6,00	6,10	6,60	6,95	7,25	7,40
VOP-BT								
Varones	75 (50)	11,84	12,63	13,56	15,11	16,75	18,42	19,52
n=245	65 (48)	11,62	12,16	13,46	14,52	15,56	18,18	19,48
	55 (48)	10,45	10,62	11,92	12,86	13,89	15,82	17,67
	45 (50)	10,24	10,28	10,59	11,38	12,25	12,94	14,14
	35 (49)	9,39	9,82	10,27	10,87	11,56	12,06	12,47
Mujeres								
n = 249	75 (49)	12,70	13,32	13,85	15,99	18,31	19,75	20,65
	65 (51)	11,37	11,60	12,55	14,04	14,60	17,32	18,78
	55 (50)	9,11	10,17	10,96	12,29	13,41	14,51	16,15
	45 (50)	8,99	9,49	10,18	10,94	11,58	12,28	13,23
	35 (49)	8,75	8,85	9,37	9,76	10,38	11,13	11,49
VOP-CF								
Varones	75 (50)	4,94	5,95	7,84	9,44	11,36	12,64	13,94

n = 243	65 (49)	4,80	5,12	6,28	7,84	9,16	10,16	11,44
	55 (47)	4,72	4,88	5,48	6,32	7,04	7,36	7,84
	45 (49)	4,08	4,40	5,08	5,52	6,38	6,72	7,48
	35 (47)	4,02	4,38	4,64	5,20	5,64	6,40	6,72
Mujeres								
n = 250	75 (49)	4,96	5,92	6,68	7,76	9,28	10,64	12,60
	65 (51)	4,88	5,30	5,60	6,40	7,28	8,43	8,98
	55 (50)	4,44	4,64	5,36	5,84	6,68	7,50	8,36
	45 (51)	4,05	4,35	4,88	5,28	5,76	6,30	6,50
	35 (49)	3,76	4,00	4,24	4,80	5,20	5,84	6,08
IAC								
Varones	75 (49)	17,00	18,50	23,50	28,00	32,00	41,00	67,00
n = 246	65 (50)	16,10	18,10	22,75	27,50	32,25	36,00	39,00
	55 (49)	14,50	15,00	19,00	23,00	19,50	37,00	51,00
	45 (49)	0,50	2,00	9,00	17,00	21,00	31,00	35,50
	35 (49)	-8,00	-3,00	3,00	9,00	15,50	21,00	24,50
Mujeres								
n = 249	75 (49)	22,50	30,00	32,50	36,00	42,50	49,00	53,50
	65 (50)	21,60	24,20	31,00	35,00	40,00	46,80	51,40
	55 (49)	16,00	21,00	26,00	33,00	41,00	48,00	53,00
	45 (51)	14,60	15,20	24,00	28,00	33,00	36,00	40,00
	35 (49)	5,00	9,00	20,50	25,00	29,00	33,00	36,00

IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Tabla 4 del material adicional

Correlaciones entre las cuatro medidas de rigidez arterial analizadas

	VOP-CF	VOP-BT	IAC
ICT	0,602*	0,830*	0,372*
VOP-CF		0,716*	0,354*
VOP-BT			0,251*

IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

* $p < 0,001$.

Tabla 5 del material adicional

Incremento de las medidas de rigidez por década de edad de la población total y por sexo

	Total	Varones	Mujeres
ICT	0,71 (IC95%, 0,57-0,85)	0,77 (IC95%, 0,57-0,97)	0,66 (IC95%, 0,46-0,85)
VOP-BT	1,11(IC95%, 0,88-1,35)	1,08 (IC95%, 0,75-1,42)	1,07 (IC95%, 0,75-1,38)
VOP-CF	0,87 (IC95%, 0,67-1,08)	1,03 (IC95%, 0,68-1,37)	0,60 (IC95%, 0,38-0,82)
IAC	3,72 (IC95%, 2,22-5,22)	4,15 (IC95%, 1,78-6,52)	3,06 (IC95%, 1,09-5,02)

IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.

Análisis de regresión múltiple utilizando como variables dependientes el ICT, la VOP-BT, la VOP-CF y el IAC, como variables independientes la década de edad y como variables de ajuste el sexo, la presión arterial media, la glucohemoglobina, el índice de masa corporal, el índice aterogénico y los años de fumador.

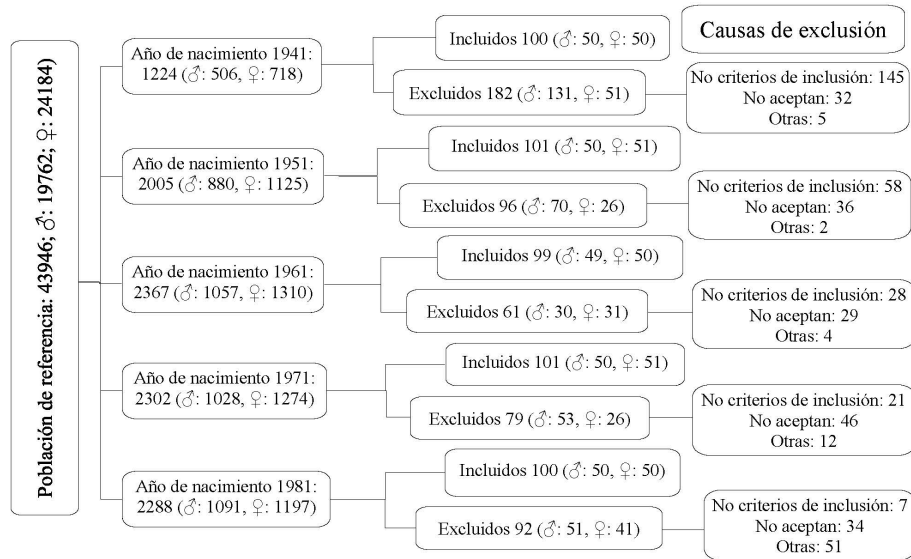


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio. Indica la población de referencia por grupo de edad de la población total y por sexo, los sujetos incluidos y excluidos y las principales causas de exclusión. No cumplían criterios de inclusión 259 sujetos. No aceptaron participar en el estudio 177 y no se pudo localizar por haber cambiado de domicilio o de número de teléfono a 74 sujetos. La tasa de reposición fue del 35,4% y la tasa de respuesta, del 64,6%. ♂: varones; ♀: mujeres.

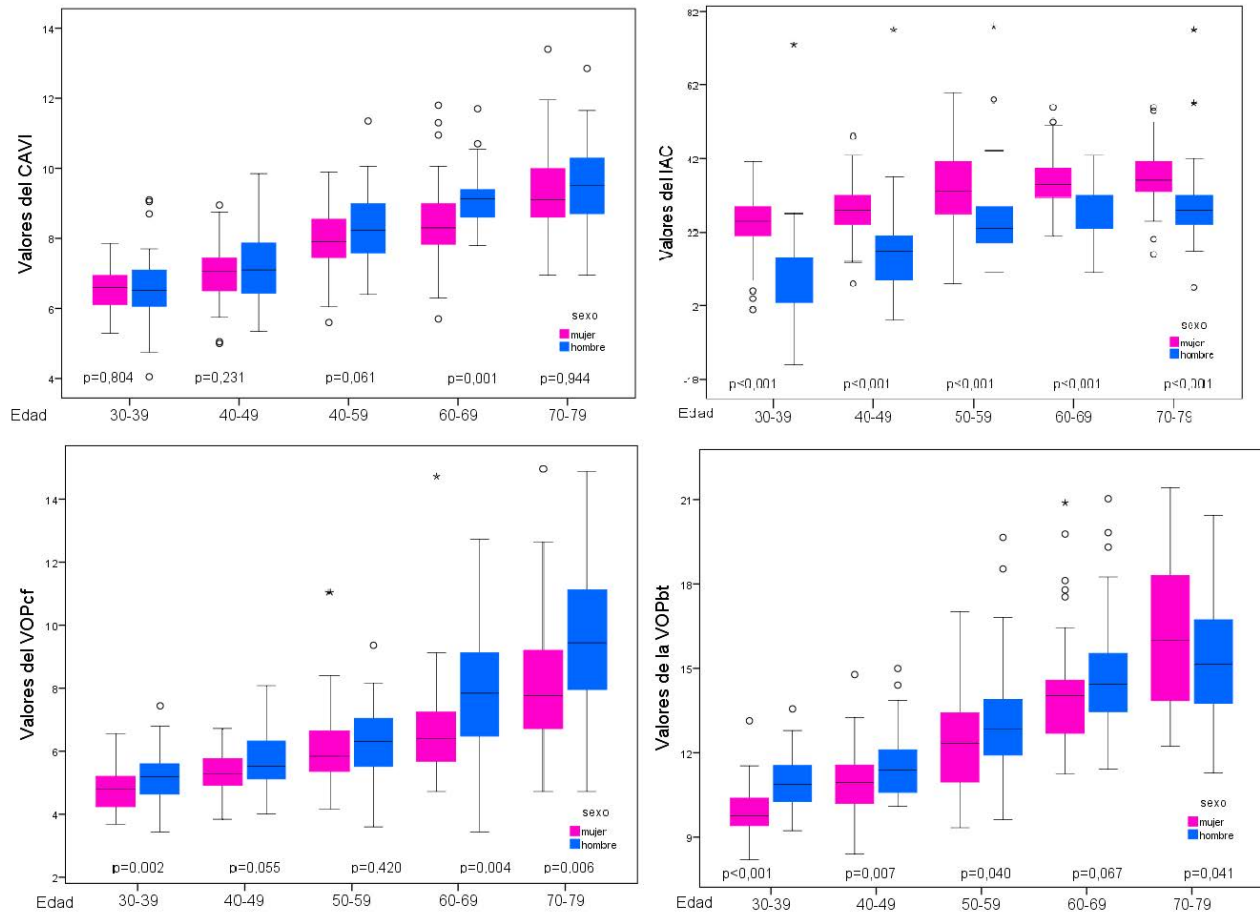


Figura 2. Valores por grupo de edad y sexo de las medidas de la rigidez arterial utilizadas. Las cajas contienen el 50% de los datos; las líneas horizontales indican los valores de las medianas y los círculos, los valores extremos. El valor de p indica la diferencia en los valores medios entre varones y mujeres de cada grupo de edad. IAC: índice de aumento central; ICT: índice vascular corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.



Table 1S: Reclassification of EVA, HVA, and NVA diagnostic subgroups by different definitions of vascular aging

		Vascular ageing using 10th percentile and 90th percentile			
		HVA	NVA	EVA	Reclassified n (%)
Vascular ageing using 10th percentile and 90th percentile. Reference values European population	HVA, n(%)	39 (57.4)	29 (42.6)	0 (0.0)	29 (42.6)
	NVA n(%)	3 (0.9)	321 (93.9)	18 (5.2)	21 (61.4)
	EVA n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	88 (100.0)	0 (0.0)
Total		42 (8.4)	350 (70.3)	106 (21.3)	50 (10.0)
		Vascular ageing using 25th percentile and 75th percentile			
		HVA	NVA	EVA	Reclassified n (%)
Vascular ageing using 10th percentile and 90th percentile. Reference values European population	HVA n(%)	62 (91.2)	6 (8.8)	0 (0.0)	6 (8.8)
	NVA n(%)	33 (9.7)	236 (69.0)	73 (21.3)	106 (31.0)
	EVA n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	88 (100.0)	0 (0.0)
Total		n(%) 95 (19.1)	242 (48.6)	161 (32.3)	112 (22.5)

EVA, early vascular ageing; HVA, healthy vascular ageing; NVA, normal vascular ageing.

Table 2S. Characteristics of participants with healthy vascular ageing, normal and early vascular ageing using 25th percentile and 75th percentile

	HVA, 95 (19.1%)	NVA, 242 (18.6%)	EVA, 161 (23.3%)	p value
Lifestyles				
Alcohol, (gr/W) [‡]	33.26 ± 73.30	45.79 ± 73.32	54.75 ± 46.30	0.012
Smoking, (years)	13.99 ± 16.99	11.47 ± 16.25	14.14 ± 18.83	0.241
Mediterranean diet	6.93 ± 2.20	7.31 ± 1.97	7.04 ± 2.16	0.222
Total physical activity, (h/W) [‡]	17.93 ± 42.54	15.69 ± 38.29	8.72 ± 25.47	0.027
[‡] Sedentary time, (h/W) ^{‡, #}	139.07 ± 9.46	140.34 ± 9.61	142.41 ± 9.56	0.017
Conventional risk factors				
Age, (years)	52.95 ± 13.12	56.24 ± 14.50	57.14 ± 14.28	0.065
SBP, (mmHg) ^{*, ‡, #}	108.84 ± 13.03	119.84 ± 23.67	129.52 ± 23.84	<0.001
DBP, (mmHg) ^{*, ‡, #}	70.29 ± 8.47	74.62 ± 9.08	79.98 ± 10.69	<0.001
Atherogenic index, (mg/dl) ^{‡, #}	3.38 ± 1.10	3.47 ± 1.08	3.72 ± 1.02	0.024
HDL Cholesterol, (mg/dl) ^{‡, #}	62.22 ± 18.17	59.11 ± 15.59	56.04 ± 15.45	0.012
LDL Cholesterol, (mg/dl)	116.95 ± 30.26	113.73 ± 30.11	117.07 ± 27.76	0.462
Triglycerides, (mg/dl) ^{*, ‡, #}	83.87 ± 30.82	101.54 ± 53.59	116.72 ± 59.15	<0.001
FPG, (mg/dl) ^{‡, #}	83.81 ± 10.37	87.42 ± 914.54	92.20 ± 22.96	<0.001
HbA1c, (%) ^{‡, #}	5.30 ± 0.29	5.46 ± 0.50	5.63 ± 0.69	<0.001
BMI, (kg/m ²) ^{*, ‡}	24.67 ± 3.41	26.70 ± 4.00	27.32 ± 4.70	<0.001
WC, (cm) ^{*, ‡}	88.06 ± 9.84	93.67 ± 11.69	95.91 ± 12.73	<0.001
CVR SCORE, (%) ^{‡, #}	1.47 ± 0.88	1.54 ± 0.76	2.48 ± 1.30	<0.001
Psychological factors				
Hamilton depression	1.79 ± 3.12	1.55 ± 2.33	1.53 ± 2.68	0.703
S Hamilton anxiety S	2.16 ± 4.18	2.31 ± 3.26	1.80 ± 2.85	0.309
Cohen stress scale	16.61 ± 7.50	17.64 ± 8.10	18.02 ± 8.65	0.404
Inflammatory factors				
Fibrinogen, (mg/dl)	317.10 ± 64.01	313.08 ± 64.44	313.42 ± 79.68	0.899
U-CRP, (mg/dl)	0.28 ± 0.28	0.23 ± 0.25	0.30 ± 0.72	0.318
HOMA-IR, (μU/ml) ^{*, ‡, #}	1.38 ± 0.80	1.91 ± 1.13	2.12 ± 1.34	<0.001
Uric acid, (mg/dl) ^{‡, #} N/	4.63 ± 1.09	5.11 ± 1.40	5.40 ± 1.37	<0.001
L ratio, (mil/mm ³)	1.67 ± 0.62	1.76 ± 0.67	1.68 ± 0.90	0.430

Values are means (standard deviations) for continuous data.

Differences among groups: continuous variables analysis of variance and post hoc using the Least Significant Difference tests.

BMI, body mass index; CVR, cardiovascular risk; DBP, diastolic blood pressure; EVA, early vascular ageing; gr/W, grams/week; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; h/W, hours/week; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; HVA, healthy vascular ageing; LDL, low-density lipoprotein; NVA, normal vascular ageing; N/L ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio; SBP, systolic blood pressure; S scale; U-CRP, ultrasensitive C reactive protein; WC, waist circumference.

*p value < 0.05 between HVA and NVA. [‡]p value < 0.05 between NVA and EVA. #p value < 0.05 between HVA and EVA.

Table 3S. Differences between subjects with HVA and subjects with EVA in lifestyles and other cardiovascular risk factors, using 25th percentile and 75th percentile

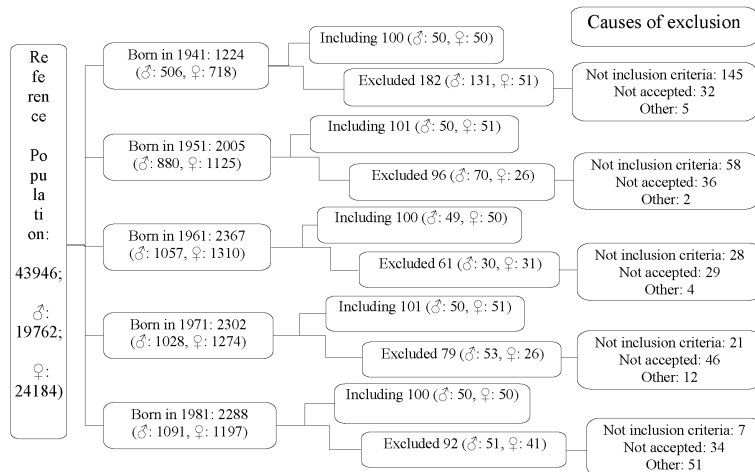
	Difference	95% CI
Lifestyles		
Alcohol, (gr/W)	-21.48	(-41.66; -1.31)
Smoking, (years)	-0.15	(-4.67; 4.36)
Mediterranean diet	-0.11	(-0.67; 0.44)
Total physical activity, (h/W)	9.21	(0.92; 17.50)
Sedentary time, (h/W)	-3.33	(-5.77; -0.88)
Cardiovascular risk factors		
Age, (years)	-4.18	(-7.72; -0.66)
Systolic blood pressure, (mmHg)	-20.21	(-25.44; -14.98)
Diastolic blood pressure, (mmHg)	-9.70	(-12.22; -7.17)
Atherogenic index, (mg/dl) LDL-	-0.34	(-0.61; -0.07)
cholesterol, (mg/dl) HDL-	-0.12	(-7.51; 7.27)
cholesterol, (mg/dl)	6.18	(1.74; 10.62)
Triglycerides, (mg/dl)	-32.85	(-45.85; -19.84)
Fasting plasma glucose, (mg/dl)	-8.39	(-13.32; -3.47)
HbA1c, (%)	-0.33	(-0.47; -0.18)
Body mass index, (kg/m ²) Waist	-2.65	(-3.65; -1.65)
circumference, (cm) CVR	-7.85	(-10.66; -5.04)
SCORE, (%)	-1.00	(-1.27; -0.73)
Inflammatory factors		
Fibrinogen, (mg/dl)	3.67	(-16.30; 23.64)
Ultrasensitive CRP, (mg/dl)	-0.02	(-0.23; 0.08)
HOMA-IR, (μ U/ml)	-0.74	(-1.04; -0.44)
Uric acid, (mg/dl)	-0.76	(-1.09; -0.43)
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, (mil/mm ³)	-0.08	(-0.19; 0.18)

CVR, cardiovascular risk; EVA, early vascular ageing; gr/W, grams/week; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; h/W, hours/week; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; HVA, healthy vascular ageing; LDL, low-density lipoprotein.

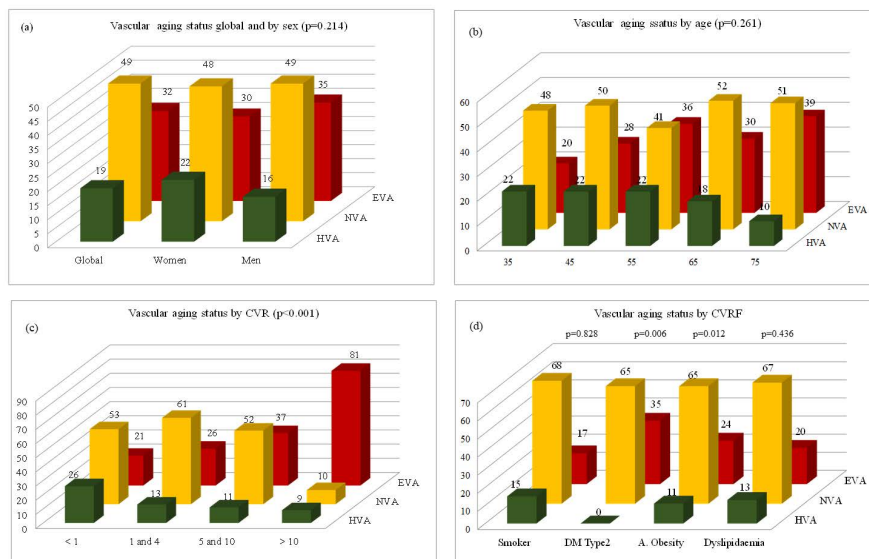
Table 4S. Distribution of subjects with HVA, NHV and EVA by cardiovascular risk categories according to the 2019 ESC guidelines on the management of dyslipidaemias

	Very-high risk	High-risk	Moderate-risk	Low-risk	TOTAL
Using 10th percentile and 90th percentile					
HVA, n (%)	3 (7.10)	4 (9.50)	13 (31.00)	22 (52.40)	42
NVA, n (%)	71 (20.30)	96 (27.40)	61 (17.40)	122 (34.90)	350
EVA, n (%)	48 (45.30)	21 (14.80)	17 (16.00)	20 (18.90)	106
TOTAL	122	121	91	164	498
Using 10th percentile and 90th percentile. Reference values in European population					
HVA, n (%)	8 (11.80)	14 (20.10)	20 (29.40)	26 (38.20)	68
NVA, n (%)	69 (20.20)	88 (25.70)	58 (17.00)	127 (37.10)	342
EVA, n (%)	45 (51.10)	19 (21.60)	13 (14.80)	11 (12.50)	88
TOTAL	122	121	91	164	498
Using 25th percentile and 75th percentile					
HVA, n (%)	7 (7.40)	20 (21.10)	20 (21.10)	48 (50.50)	95
NVA, n (%)	57 (23.60)	57 (23.60)	49 (20.20)	79 (32.60)	242
EVA, n (%)	58 (36.00)	44 (27.30)	22 (13.70)	37 (23.00)	161
TOTAL	122	121	91	164	498

EVA, early vascular ageing



Flow diagram. Fig. 1S.



Estilos de vida

El estado de fumador se recogió con cuestionario estandarizado (registrando si fumaba o no, cantidad y años de fumador). Se definió fumador a los sujetos que fumaban en el momento de la evaluación o que habían dejado de fumar durante el último año. El consumo de alcohol se recogió con cuestionario estandarizado (registrando tipo y cantidad de alcohol ingerido durante una semana, en gr/semana). Consideramos el consumo sin riesgo si la ingesta en mujeres era <140 gr/semana y en hombres <210 gr/semana. La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó con el cuestionario MEDAS de 14 ítems, validado en España. Las puntuaciones ≥ 9 se consideraron "buena adherencia" ¹. La actividad física se evaluó objetivamente, utilizando un acelerómetro (Actigraph[®], Shalimar, FL, EE. UU.) ². Los sujetos llevaron el acelerómetro unido a la cintura durante siete días consecutivos, excepto para bañarse y realizar actividades en el agua. Los datos se registraron a intervalos de 1 minuto. La cantidad de ejercicio físico se midió en METs/h/semana. Se consideró activos si realizaban al menos 30 minutos de actividad moderada 5 días a la semana, o al menos 20 minutos de actividad vigorosa o muy vigorosa 3 días por semana. La intensidad de la actividad física (baja, moderada o alta) fue determinada según los puntos de corte propuestos por *Freedson* ³.

1. 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. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-5.
2. Melanson EL, Jr., Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(6):934-40.
3. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(5):777-81.

Tabla 1S

Asociación de la diferencia de edad con los estilos de vida y con los componentes del síndrome metabólico. Análisis de regresión múltiple

Diferencia de edad del corazón respecto a la edad cronológica				
Estilos de vida	β (IC 95%)	p	R ²	
Consumo de alcohol, gr/semana	0,004 (-0,007 a 0,016)	0,470	13%	
Índice tabáquico	0,076 (0,028 a 0,123)	0,002	17%	
Adherencia a la DM	-0,142 (-0,589 a 0,304)	0,582	13%	
Actividad física total, METs/h/semana	-1,920 (-3,280 a -0,559)	0,006	15%	
Componentes del síndrome metabólico				
Presión arterial sistólica, mmHg	0,245 (0,208 a 0,282)	<0,001	35%	
Presión arterial diastólica, mmHg	0,385 (0,303 a 0,467)	<0,001	25%	
Glucemia basal, mg/dl	0,061 (0,007 a 0,114)	0,027	11%	
Circunferencia de la cintura, cm	0,186 (0,105 a 0,267)	<0,001	17%	
Triglicéridos, mg/dl	0,062 (0,047 a 0,077)	<0,001	23%	
Colesterol HDL, mg/dl	-0,183 (-0,237 a -0,180)	<0,001	21%	
Diferencia de edad vascular respecto a la edad cronológica				
Estilos de vida	β	IC 95%	P valor	R2
Consumo de alcohol, gr/semana	0,007	(-0,005 a 0,019)	0,243	9%
Índice tabáquico	0,058	(0,001 a 0,103)	0,042	17%
Adherencia a la DM	0,225	(-0,250 a 0,701)	0,353	10%
Actividad física total, MET/h/semana	-,508	(-3,280 a 0,949)	0,493	14%
Componentes del syndrome metabólico				
Presión arterial sistólica, mmHg	0,055	(0,002 a 0,076)	0,041	16%
Presión arterial diastólica, mmHg	0,162	(0,069 a 0,265)	0,001	18%
Glucemia basal, mg/dl	0,052	(-0,016 a 0,120)	0,131	10%
Circunferencia de la cintura, cm	-0,096	(-0,184 a -0,008)	0,033	17%
Triglicéridos, mg/dl	0,009	(-0,008 a 0,027)	0,293	7%
Colesterol HDL, mg/dl	-0,007	(-0,066 a 0,053)	0,827	7%

Regresión múltiple: variables dependientes (diferencia de edad del corazón y de edad vascular con la edad cronológica), variables independientes estilos de vida y componentes del síndrome metabólico. Variables de ajuste edad, sexo (0=mujer, 1=hombre), y el consumo de fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes (1 = yes, 0 = no). DM, dieta mediterránea. HDL, lipoproteínas de alta densidad. METs, equivalente metabólico. SM, síndrome metabólico.

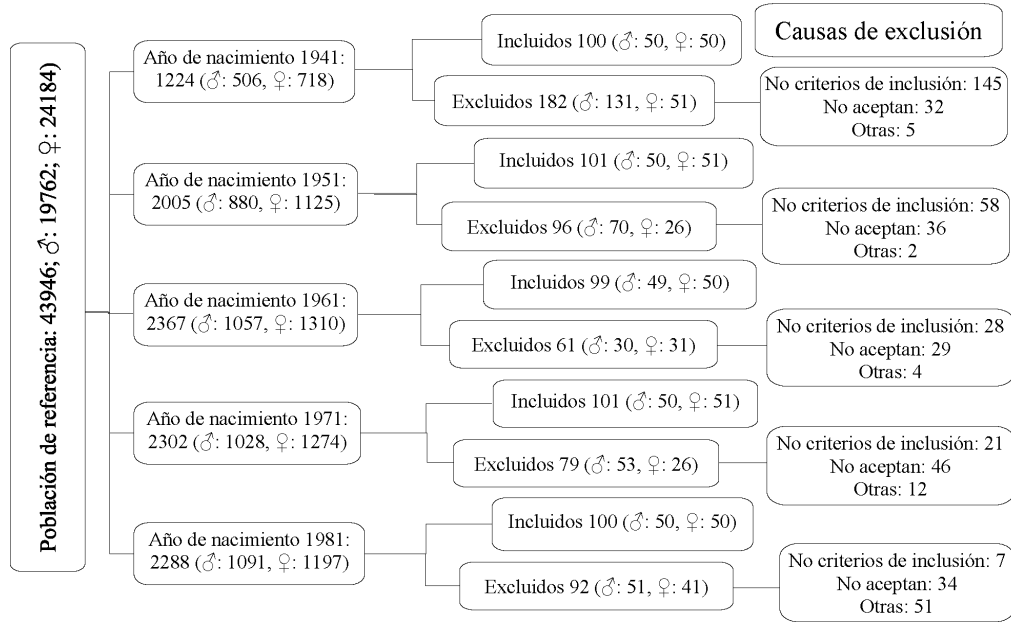


Figura 1S. Diagrama de flujo