



# VNiVERSIDAD D SALAMANCA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

*Evolución de los parámetros de rigidez arterial, de presiones arteriales centrales y de envejecimiento vascular en la cohorte del estudio EVA.*

---

David Eleazar González Falcón

2025

---



# Directores

## Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

Profesor Titular del Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.

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

## Dra. Dña. Leticia Gómez Sánchez

Médico de Familia. Adjunta del Servicio de Urgencias.

Hospital Universitario “La Paz”. Madrid

## Dr. D. Moisés Díaz Cabrera

Profesor Titular del Departamento de Física Aplicada. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Instituto universitario para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación.



La Tesis Doctoral titulada: *“Evolución de los parámetros de rigidez arterial, de presiones arteriales centrales y de envejecimiento vascular en la cohorte del estudio EVA”*. realizada por D. David Eleazar González Falcón bajo la dirección del Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos, la Dra. Leticia Gómez Sánchez y el Dr. Moisés Díaz Cabrera corresponde al siguiente compendio de artículos:

1. Gómez-Sánchez L, González Falcon D, Llamas-Ramos R, Rodríguez MC, Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, Llamas-Ramos I, Gómez-Sánchez M y Gómez-Marcos MA. The Relationship between Healthy Vascular Aging with the Mediterranean Diet and Other Lifestyles in the Spanish Population: The EVA Study. *Nutrients*. 2024;16(15):256. doi:10.3390/nu16152565
2. González Falcón D, Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, Tamayo-Morales O, Lugones-Sánchez C, González-Sánchez S, Díaz M, Gómez-Marcos MA; en representación de investigadores del estudio EVA. Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. Seguimiento EVA. *Med Clin (Barc)*. 2025; S0025-7753(24)00736-X. doi: 10.1016/j.medcli.2024.11.008.
3. González-Falcón D, Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, Tamayo-Morales O, Lugones-Sánchez C, Gonzalez-Sánchez S, García-Ortiz L, Diaz M, Gómez-Marcos MA, Eva Investigators. Progression in Central Blood Pressure and Hemodynamic Parameters and Relationship With Cardiovascular Risk Factors in a Spanish Population: EVA Follow-Up Study. *Am J Hypertens*. 2024;38(1):27-37. doi: 10.1093/ajh/hpae121.



D. **Manuel Ángel Gómez Marcos**, Doctor por la Universidad de Salamanca, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, D<sup>a</sup>. **Leticia Gómez Sánchez**, Doctora por la Universidad de Salamanca, y D. **Moisés Díaz Cabrera**, Doctor por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Profesor Titular del Departamento de Física Aplicada de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

**Certifican:**

Que el trabajo titulado: *“Evolución de los parámetros de rigidez arterial, de presiones arteriales centrales y de envejecimiento vascular en la cohorte del estudio EVA”*, realizado bajo su dirección por D. David González Falcón, reúne las condiciones de originalidad y calidad requeridas para optar al grado de Doctor.

Para que así conste firman el presente certificado en Salamanca, a 24 de Abril del año dos mil veinticinco.

  
  
Fdo. Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos

Fdo. Dra. Leticia Gómez Sánchez

Fdo. Dr. Moisés Díaz Cabrera



# Agradecimientos

A los doctores y directores de mi tesis, Manuel Ángel Gómez Marcos, Leticia Gómez Sánchez y Moisés Díaz Cabrera. Gracias a su inestimable ayuda, perseverancia y paciencia este trabajo ha podido salir adelante.

A todos los participantes del estudio EVA y a todos los profesionales de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca que han hecho posible el trabajo de campo.

A la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15, GRS2303/B/21), al Instituto de Salud Carlos III (RD21/0016/0010 y INT22/00007), a la Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), Facility for Recovery and Resilience (MRR) y PI21/00454, a la Junta de Castilla y León (INT/M/02/17 and INT/M/04/15), y al Instituto de Investigación Biomédico de Salamanca (IBSAL) (IBI21/00001) por su apoyo con la concesión de fondos para realizar esta investigación.

A Dios y a mi familia, mi proyecto fundamental. A Débora, mi esposa, mi ayuda adecuada y coautora principal de este trabajo. Gracias por tu tiempo de calidad. A Bruno, Juan, Gabriel, Nicolás y Blanca, por ayudarme a dar la vida cada día.

A mis padres, Manuel y Estrella, por haberme dado la vida, transmitirme la fe y ser mi ejemplo a seguir. A mis hermanos, Manuel, Jara y Goretti, su apoyo incondicional y su amor fiel me han permitido crecer seguro de mí mismo.

A “los chiquillos”, mi familia y comunidad de Salamanca, por ayudarme a no sentirme nunca solo y estar presentes en buenos y malos momentos.

A Francisco Vara, Paulina Pérez y todo el equipo de Paliativos del Hospital de Salamanca.  
Gracias por haberme dado vuestra confianza.

A los pacientes que acompaño y me enseñan cada día lo que de verdad importa.

A todos, muchas gracias.

# Abreviaturas

CAVI: *Cardio-Ankle Vascular Index*

DE: Desviación estándar

ECV: Enfermedad/es cardiovascular/es

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

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MARE: *Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium*

MEDAS: *Mediterranean Diet Adherence Screener*

METS : *Metabolic equivalent of task*

MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

OR: *Odds Ratio*

RCV: Riesgo Cardiovascular

RR: Riesgo relativo

VAI: *Vascular Aging Index*

VOP: Velocidad de la onda de pulso

VOPbt: Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

VOPcf: Velocidad de la onda de pulso carótida femoral



# Índice



# Índice

<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Aterosclerosis .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rigidez arterial.....</b>	<b>5</b>
2.1. Formas de medida de la rigidez arterial en la práctica clínica .....	7
2.1.1 Velocidad de la onda de pulso carótida femoral .....	8
2.1.2 Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo .....	10
2.1.3 Cardio-Ankle Vascular Index.....	12
2.1.4 Índice de aumento central .....	14
2.2. Evolución en el tiempo de las medidas de rigidez arterial .....	15
<b>3. Medidas de presión arterial central y otros parámetros de onda de pulso .</b>	<b>19</b>
3.1. Evolución en el tiempo de las medidas de presión arterial central y otros parámetros de la onda de pulso. ....	22
<b>4. Envejecimiento vascular .....</b>	<b>24</b>
4.1. Medida del envejecimiento vascular .....	25
4.2. Factores determinantes de la rigidez arterial y del envejecimiento vascular	
27	
4.2.1. Factores de riesgo cardiovascular .....	30
4.2.1.1. Hipertensión arterial .....	30
4.2.1.2. Glucemia plasmática.....	32
4.2.1.3. Factores lipídicos .....	33
4.2.1.4. Obesidad .....	34

4.2.2.	Estilos de vida .....	36
4.2.2.1.	Dieta mediterránea .....	36
4.2.2.2.	Actividad Física .....	39
4.2.2.3.	Consumo de tabaco .....	41
4.2.2.4.	Consumo de alcohol.....	41
4.2.3.	Efecto de los fármacos en el envejecimiento vascular.....	42
<b>Hipótesis</b> .....		<b>45</b>
<b>Objetivos</b> .....		<b>49</b>
<b>Resultados</b> .....		<b>53</b>
<b>1.</b>	<b>Relación entre envejecimiento vascular saludable, dieta mediterránea y otros estilos de vida en población española. Estudio EVA. ....</b>	<b>55</b>
<b>2.</b>	<b>Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.....</b>	<b>77</b>
<b>3.</b>	<b>Progresión en presiones arteriales centrales y parámetros hemodinámicos y relación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.....</b>	<b>89</b>
<b>Limitaciones y fortalezas</b> .....		<b>103</b>
<b>Anexos</b> .....		<b>135</b>
<b>ANEXO 1. Material y métodos</b> .....		<b>137</b>
<b>ANEXO 2. Cuestionarios de recogida de datos</b> .....		<b>159</b>
<b>ANEXO 3. Consentimiento informado e información al paciente</b> .....		<b>191</b>

<b>ANEXO 4. Informes del comité de ética.....</b>	<b>197</b>
<b>ANEXO 5. Índice de calidad de las publicaciones aportadas.....</b>	<b>203</b>
<b>ANEXO 6. Otras publicaciones derivadas del estudio.....</b>	<b>207</b>
<b>ANEXO 7. Material suplementario de los manuscritos publicados .....</b>	<b>213</b>
7.1. Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento. ....	215
7.2. Progresión en presiones arteriales centrales y parámetros hemodinámicos y relación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento. ....	225



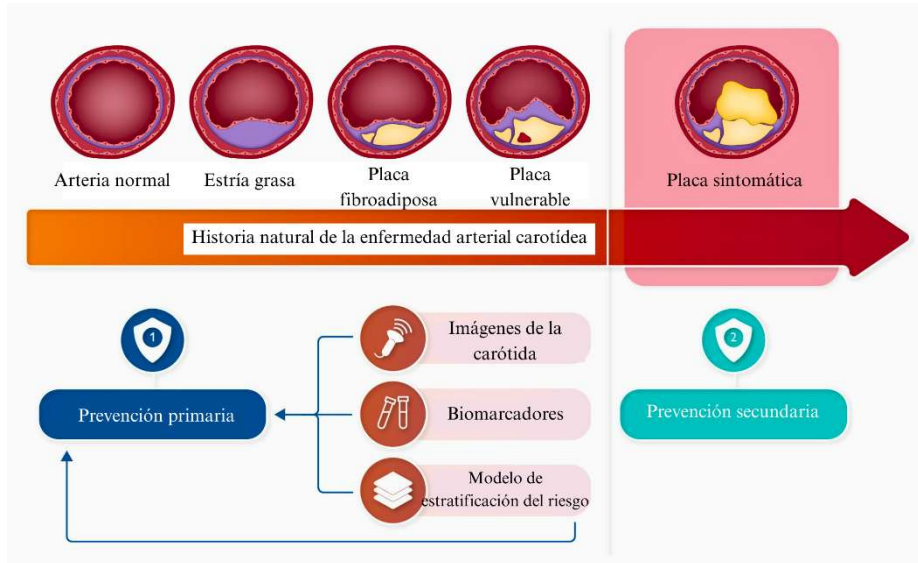
# Introducción



## **1. Aterosclerosis**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo (1). La aterosclerosis es un trastorno caracterizado por la acumulación de lípidos y material fibroso en las arterias, lo que contribuye a la aparición de ECV como son la enfermedad arterial coronaria y el accidente cerebrovascular. Tradicionalmente, se ha considerado una patología causada por la infiltración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la pared vascular. No obstante, estudios recientes han evidenciado que su etiopatogenia es más compleja. Actualmente se concibe como el resultado de una interacción multifactorial entre procesos inflamatorios, mecanismos inmunológicos, predisposición genética y factores ambientales (2). El proceso de aterogénesis comienza con la disfunción endotelial, facilitada por factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como son la hipertensión, la dislipemia, la diabetes y el tabaquismo (3). La entrada de LDL en la íntima arterial, su oxidación y la activación de macrófagos desencadenan esta cascada inflamatoria. Estas alteraciones conducen a la proliferación de células musculares lisas y al depósito de matriz extracelular, lo que puede estabilizar o desestabilizar la placa, dependiendo del equilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios. La progresión del crecimiento de la placa puede originar su ruptura y desencadenar eventos trombóticos agudos, potencialmente mortales o con secuelas clínicas significativas. Dado el carácter multifactorial de la aterosclerosis, su prevención y tratamiento se centran en la reducción de los principales FRCV y en la exploración de nuevas estrategias para su detección precoz (4). Una de ellas es el análisis de la rigidez arterial, con la cual podemos valorar el envejecimiento vascular (5). El proceso de desarrollo de la aterosclerosis se muestra de forma gráfica en la fig. 1 (6).

Habitualmente, el diagnóstico de la aterosclerosis se establece cuando surgen las manifestaciones clínicas (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o isquemia en las extremidades inferiores). Sin embargo, en la actualidad contamos con herramientas que nos permiten identificar la enfermedad en una fase preclínica o asintomática, momento en el cual la intervención intensiva sobre los FRCV resulta más



eficaz, dado que muchas veces el primer episodio puede ser fatal o dejar secuelas significativas (7).

Figura 1. Historia natural de la enfermedad aterosclerótica carotídea y tipos de prevención según el momento de evolución. Adaptada de *Saba y col.* (6)

De esta manera, es posible diagnosticar de forma no invasiva la aterosclerosis en las extremidades inferiores a través de la medición del índice tobillo-brazo, procedimiento de bajo coste, reproducible y fácil de llevar a cabo, que permite determinar con alta precisión la presencia y la gravedad de la enfermedad arterial periférica (8). También podemos evaluar si hay afectación en la arteria carótida midiendo el grosor íntima-media (GIM) (9) y observando la presencia de placas en las arterias carótidas (10), o detectar el porcentaje de calcio y el grado de estenosis en las arterias coronarias mediante una tomografía axial computarizada (11). Estas últimas técnicas, sin embargo, no están disponibles en atención primaria.

## **2. Rigidez arterial**

La rigidez de las arterias es la resistencia que presentan las arterias frente a los cambios en la presión o el flujo sanguíneo con cada latido del corazón. Es un marcador precoz de arteriosclerosis y se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de las ECV (12–14).

La rigidez arterial aumenta progresivamente con el aumento de la presión arterial (7,15) y, por lo tanto, es variable y mayor en la fase sistólica que en la diastólica (16). Esto se debe a la distensión relacionada con la presión intravascular, primero del tejido elástico, más distensible, y luego del colágeno, menos distensible. En las arterias que se van volviendo más rígidas, el efecto traumático de la presión intraarterial en la pared vascular es mayor y favorece la aterogénesis.

El árbol arterial se puede clasificar en 3 niveles: las arterias elásticas (arterias de gran tamaño), arterias musculares (arterias de tamaño mediano) y arteriolas. Los cambios a lo largo de la vida en la estructura anatómica de la pared vascular son responsables del endurecimiento de las arterias, aunque se observan diferencias entre arterias grandes o centrales y arterias intermedias o periféricas. Así, con el aumento de los años, la cantidad de elastina disminuye y aumenta el contenido de colágeno y tejido fibrótico (7).

Existen factores funcionales que pueden causar aumentos rápidos de la rigidez en ausencia de cambios en la presión arterial. Uno de ellos es la contracción del tejido muscular liso en la pared vascular, ya que la distensibilidad puede diferir entre el músculo liso vascular contraído y relajado. De esta manera, las arterias de conducción intermedias o periféricas (que poseen mayor componente muscular) se modifican con la edad de manera más lenta que las arterias grandes o centrales, tal y como puede apreciarse en la fig. 2 (17).

## Evolución de parámetros de rigidez arterial

Además de los cambios en la rigidez arterial producidos por fenómenos intravasculares como la hipertensión arterial, existen fenómenos extravasculares (fundamentalmente la hipertrofia muscular, la vasoconstricción y la microcirculación) que pueden contribuir a cambios funcionales de los diferentes sistemas y órganos (18).

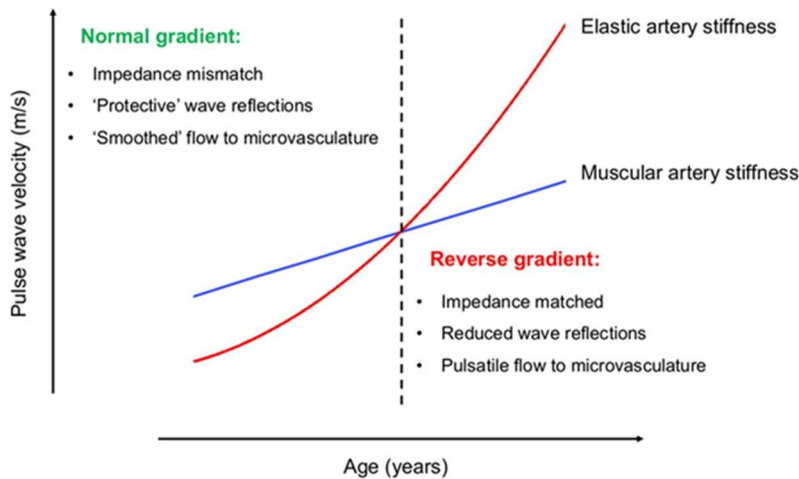


Figura 2. Evolución a lo largo del tiempo de la rigidez arterial en arterias elásticas y musculares. Fuente: Yu S y col (17)

El incremento de la rigidez arterial es un marcador de ECV, reflejando la desconexión entre la edad cronológica y la edad biológica de las grandes arterias, lo que la convierte en un predictor independiente del desarrollo de ECV, tanto en sujetos con alto riesgo cardiovascular (RCV) como en la población general (19). La detección temprana de la rigidez arterial puede jugar un papel crucial en la prevención de enfermedades, ya que su alteración precede a la afectación de la estructura vascular (20–24).

Los FRCV clásicos pueden variar a lo largo de la vida mientras que la rigidez arterial integra los efectos duraderos, y, por ello, puede considerarse un biomarcador. La rigidez arterial también sirve para evaluar la respuesta a una intervención o tratamiento farmacológico con antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos, entre otros.

Por todo ello, la rigidez arterial ha demostrado la capacidad de clasificar con mayor precisión el RCV en comparación con las puntuaciones convencionales basadas en los FRCV, una ventaja de particular relevancia en pacientes jóvenes y de mediana edad en quienes el riesgo se encuentra en el nivel bajo o moderado (25–27).

## 2.1. Formas de medida de la rigidez arterial en la práctica clínica

Tradicionalmente se ha usado la presión de pulso (definida como la diferencia entre presión arterial sistólica y presión arterial diastólica) para determinar la rigidez de las arterias. Sin embargo, actualmente se han establecido nuevos parámetros para su evaluación como la velocidad de la onda de pulso carótida femoral (VOPcf) o la velocidad de la onda de pulso brazo tobillo (VOPbt), y diseñado instrumentos novedosos para su medición.

La VOPcf es el “*estándar de oro*” para medir la rigidez de las arterias grandes en Europa (28). Se mide mediante tonometría y sus valores de referencia están disponibles para poblaciones europeas sanas y pacientes con mayor RCV (29,30). La VOPcf depende de la presión arterial en el momento de la medición y refleja la rigidez de la aorta descendente, las arterias ilíacas, la parte proximal de las arterias femorales, el tronco braquiocefálico y la arteria carótida común, sin evaluar la aorta ascendente. Se considera una medida de la rigidez arterial central (29).

La VOPbt, medida mediante oscilometría, analiza las ondas arteriales en las arterias tibiales y braquiales, siendo una medida de rigidez periférica (31). Actualmente, se dispone de valores de referencia para la VOPbt en poblaciones asiáticas (32,33), y en población española y europea (30,34).

Asimismo, ciertos parámetros específicos como el *Cardio-Ankle Vascular Index* (CAVI) o el Índice de aumento central (IAC) proporcionan datos significativos acerca de la condición de todo el árbol vascular (35,36). El CAVI, evaluado como la VOPbt también por oscilometría, estudia la rigidez de la aorta (incluida la ascendente), de las arterias ilíacas, de las femorales y de las tibiales, y es independiente de la tensión arterial en el momento de la medida. Se considera actualmente una medida de la rigidez tanto central como periférica (37). Finalmente, el IAC se refiere al incremento en la presión arterial

central debido a la onda de presión reflejada. Evalúa la reflexión de la onda arterial y algunos autores lo consideran como una medida de la rigidez arterial sistémica (38).

De todas ellas existen medidas de referencia en población española adulta sin ECV previa, publicadas en la revista española de cardiología por *Gómez-Sánchez y col.* (39)

A pesar de que la gran cantidad de parámetros y métodos empleados para definir la rigidez arterial hayan limitado su uso en la práctica clínica, la realización de mediciones simultáneas y repetidas de manera longitudinal con distintos parámetros podría optimizar la estratificación del RCV (25,26).

### **2.1.1 Velocidad de la onda de pulso carótida femoral**

La VOPcf se ha considerado el método de referencia para la medición de la rigidez arterial, debido a la gran cantidad de estudios que la identifican como un predictor independiente de la mortalidad total y de los eventos cardiovasculares (40–42). Se mide mediante tonometría y, a pesar del valor de la información que nos da, las dificultades técnicas de su medición ha limitado su uso en la práctica clínica (28,43).

Su medición es un procedimiento no invasivo y reproducible, aunque depende de la presión arterial en ese momento.

Las sociedades europeas de cardiología e hipertensión, en la guía de 2007 para el abordaje de la hipertensión arterial, incorporaron por primera vez la VOPcf en la lista de factores que afectan al pronóstico del RCV, considerándola un indicador temprano de rigidez arterial. Este aspecto se ha mantenido en las actualizaciones de 2013, 2018 y 2023 (7,44,45). Los métodos de medición, así como las recomendaciones sobre cómo deben realizarse, están detallados en los documentos de consenso de 2006 y 2012 (28,46). La fig. 3 muestra los elementos esenciales de su medición (47).

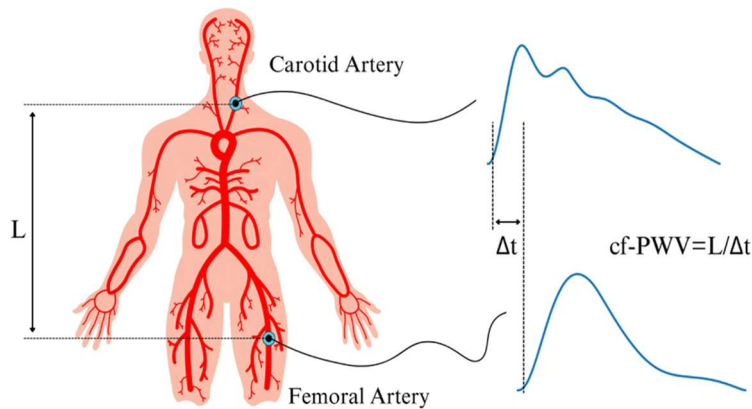


Figura 3. Ilustración de la técnica de medición de VOPcf (cf-PWV) que demuestra el registro de la forma de onda del pulso en las arterias carótida y femoral con indicadores de distancia (L) e incremento de tiempo ( $\Delta t$ )

Fuente: *Abrisham y col.* (47)

así como en individuos con hipertensión esencial, diabetes mellitus tipo 2 o insuficiencia renal (48–50).

Así, se sabe que el RCV se duplica cuando la VOPcf supera los 12 m/s, y por cada aumento de 1 m/s o 1 desviación estándar (DE) en la VOPcf, el RCV se incrementa un 10% o 40%, respectivamente (14).

Esta evidencia viene recogida en varios metaanálisis que incluyen numerosos estudios prospectivos. Entre ellos tenemos el realizado por *Vlachopoulos y col.* (14). Este metaanálisis concluyó que por cada aumento de 1 m/s en la VOPcf, el riesgo se incrementa un 14% para eventos cardiovasculares globales, y un 15% para mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. Y el realizado por *Ben-Shlomo y col.* (25) encontró que por cada incremento de una DE en el logaritmo 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.

Diversos estudios han demostrado que la VOPcf es capaz de predecir de manera independiente la mortalidad por todas las causas y la morbimortalidad asociada a las ECV. Estos hallazgos se han observado tanto en la población general como en personas mayores,

Por todo ello, la detección temprana de la rigidez arterial a través de la VOPcf podría desempeñar un rol crucial en la prevención de las ECV, dado que su alteración precede a la afectación de la estructura vascular (51).

### **2.1.2 Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo**

La VOPbt es un indicador de la rigidez de las arterias periféricas. El método es sencillo de realizar y reproducible. Durante más de diez años, esta medición ha sido empleada de manera extensa en países orientales (31,52). Puede funcionar como un indicador cardiovascular global, ya que tiende a aumentar con la edad, la hipertensión y otros FRCV (52).

A diferencia de la VOPcf, que como hemos comentado se utiliza para evaluar la rigidez de las arterias de gran tamaño, la VOPbt es un marcador de la rigidez de las arterias de tamaño mediano. Ambas reflejan propiedades y funciones arteriales regionales superpuestas y comparten asociaciones similares con los FRCV (53). Sin embargo, la VOPbt también incorpora las arterias musculares de calibre mediano de las extremidades inferiores (54).

El método de medición de la VOPbt es más simple que el de la VOPcf y solo implica colocar los manguitos de presión alrededor de las cuatro extremidades (55). La fig. 4 esquematiza como calcular la VOPbt (56).

Se han publicado varios metaanálisis que resumen la capacidad de la VOPbt para predecir eventos cardiovasculares y mortalidad (26,57,58). En 2017, *Ohkuma y col.* (26) estimaron la OR utilizando datos individuales de 14.673 adultos japoneses (en 8 estudios) sin antecedentes de ECV. Tras un seguimiento medio de 6,4 años, los participantes en el quinto quintil ( $\geq 18,8$  m/s) frente al primer quintil ( $< 12,9$  m/s) tuvieron un riesgo 3,5 veces mayor (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 2,1-5,7) de desarrollar ECV. Estos hallazgos corroboran en su mayoría el informe

de 2012 de *Vlachopoulos y col.* (57) que calcularon el riesgo relativo (RR) agrupado a partir de 18 estudios de cohorte (n total = 8.169). Tras un seguimiento medio de 3,6 años, los participantes con una VOPbt alta frente a una baja (utilizando los puntos de corte alto/bajo especificados por cada estudio) presentaron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares totales (RR: 3,0 [IC del 95 %: 1,6-5,3]) y mortalidad cardiovascular (RR: 5,4 [IC del 95 %: 2,2-13,3]). Contrariamente a los hallazgos de *Ohkuma y col.*, *Vlachopoulos y col.* informaron que los participantes con una VOPbt alta también presentaron un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR: 2,5 [IC del 95 %:

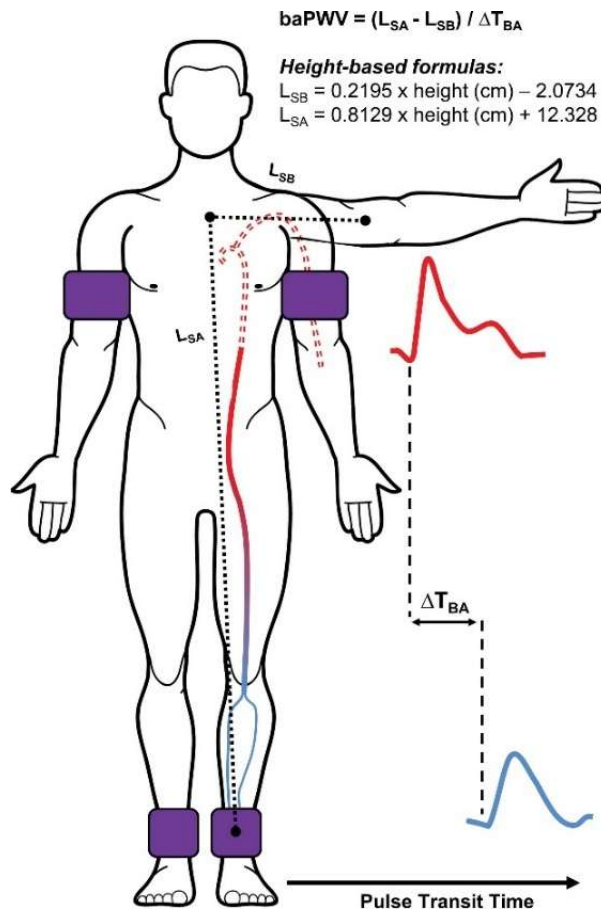


Figura 4. Técnica de medición de VOPbt (baPWV) que muestra la onda del pulso en las arterias carótida y femoral con indicadores de longitud (L) e incremento de tiempo ( $\Delta t$ ) Fuente: *Stone y col.* (56)

1,6-3,9]). En 2021, *Sang y col.* (58) se centraron en pacientes con ECV aterosclerótica. En comparación con los participantes con una VOPbt baja, los participantes con una VOPbt alta (utilizando puntos de corte altos/bajos especificados por cada estudio) tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (OR, 2,6 [IC del 95 %: 1,6-4,0]) y mortalidad cardiovascular (OR, 2,7 [IC del 95 %: 1,9-3,8]).

Estos resultados sugieren que la VOPbt podría funcionar como un indicador del riesgo futuro de desarrollar ECV en la práctica clínica, tanto en individuos con bajo riesgo como en aquellos con riesgo intermedio o alto (59).

### **2.1.3 Cardio-Ankle Vascular Index**

El CAVI, medido a través del dispositivo "*VaSera*" ofrece una excelente repetibilidad y reproducibilidad, además de ser fácil de usar. También es un parámetro no invasivo que evalúa la rigidez arterial. A diferencia de otras medidas, el CAVI no se ve influenciado por las variaciones de la presión arterial durante su medición, lo que lo convierte en una herramienta confiable para la evaluación de la rigidez arterial en diversas condiciones clínicas.

El CAVI se deriva del parámetro de rigidez arterial conocido como " $\beta$ ", que refleja la relación entre la presión arterial y la distensibilidad de la arteria. La fórmula del CAVI se basa en la VOP entre el corazón y el tobillo, ajustada por la presión arterial sistólica y diastólica, como viene esquematizada en la fig. 5 (60).

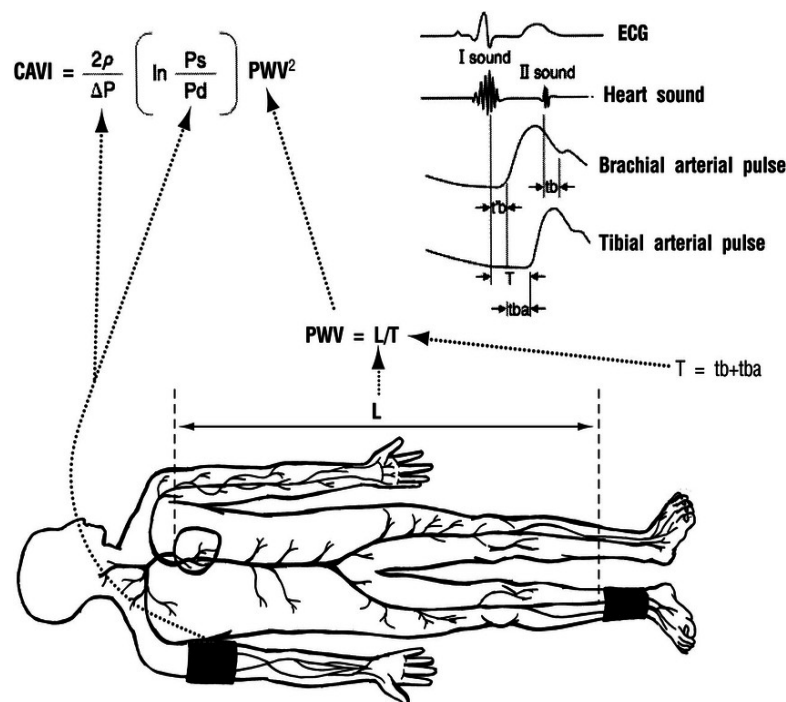


Figura 5. Técnica de medición de CAVI. Ps, presión arterial sistólica; Pd, presión arterial diastólica;  $\Delta P$ ,  $P_s - P_d$ ;  $\rho$ , densidad sanguínea; tba, tiempo entre el aumento de la onda de pulso braquial y el aumento de la onda de pulso del tobillo; tb, tiempo entre el sonido de cierre de la válvula aórtica y la muesca en la onda de pulso braquial; t'b, tiempo entre el sonido de apertura de la válvula aórtica y el aumento de la onda de pulso braquial. Fuente: *Yingchoncharoen y col.* (60)

En contraposición a la VOPcf, que ignora la aorta ascendente, el segmento aórtico más distensible y que desempeña un papel crucial en la interacción ventricular-arterial (61), el CAVI utiliza el tiempo de tránsito desde el corazón hasta el tobillo, (incluyendo toda la aorta y un segmento arterial muscular largo (desde

la arteria femoral al tobillo).

Es la medida más utilizada para evaluar la rigidez vascular en las poblaciones del este de Asia (china y japonesa), y ha sido objeto de numerosos estudios en la última década (13,35,37).

El CAVI está relacionado con la edad (62) y con diversos FRCV (63). Las personas con hipertensión presentan valores de CAVI más altos que los controles sanos, al igual que los fumadores (64,65). La relación entre el CAVI y los niveles de lípidos no está aún bien definida (66,67)

Por otro lado, el CAVI muestra una buena correlación con el RCV estimado utilizando la ecuación de *Framingham* (68).

El CAVI se ha vinculado con la arteriosclerosis en las arterias coronarias y carótidas (69,70). Asimismo se ha objetivado clínicamente que el CAVI es más alto en personas con enfermedades cerebrovasculares isquémicas (71) y se vincula con el infarto cerebral silente (72).

Cada vez hay más pruebas que indican un aumento de la morbilidad cardiovascular con el ascenso del CAVI, aunque limitadas a poblaciones asiáticas. Estas evidencias (73,74) sugieren una asociación moderada entre el CAVI y el riesgo de desarrollo de ECV. Es necesario promover investigaciones que analicen el valor predictivo del CAVI en el desarrollo de las ECV en la población general y en países no asiáticos.

#### 2.1.4 Índice de aumento central

El IAC es una medida alternativa de la función vascular. Su evaluación solo requiere oclusión braquial, por lo que es un método más sencillo que la medición de la VOP.

El análisis de la onda de pulso proporciona valores tanto para la presión de aumento (onda de pulso braquial reflejada) como para la presión de pulso (diferencia entre las presiones sistólica y diastólica). El IAC se calcula entonces como el porcentaje de la relación entre la presión de aumento y la presión de pulso, como se muestra en la fig. 6 (75).

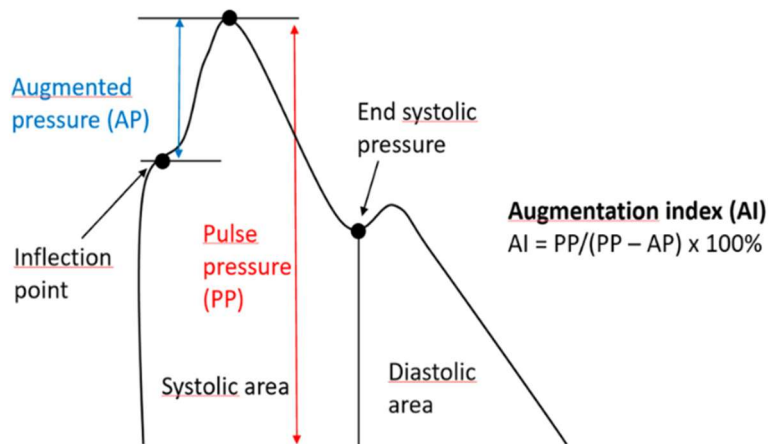


Figura 6. Cálculo de la medida de IAC. Fuente: Bonfioli *et al.* (75)

El IAC se define como un aumento en la presión arterial sistólica central debido a la onda de presión reflejada desde los vasos periféricos (76), considerándose una medida de la rigidez arterial sistémica. El mecanismo responsable del incremento del IAC se basa en una propagación más rápida de la onda de pulso hacia adelante, así como en un retorno más precoz de la onda reflejada.

El metaanálisis de *Vlachopoulos y col.* demuestra que el IAC predice eventos clínicos independientemente de la presión arterial periférica (77). Además, ya que el IAC aumenta linealmente hasta los 50 años, podría ser un marcador más sensible del envejecimiento arterial en adultos jóvenes (78).

Los principales factores que determinan el IAC son la edad, el sexo, la frecuencia cardíaca, la altura y la presión arterial sistólica.

Algunos investigadores señalan que el IAC no es un marcador exacto de rigidez arterial debido a su fuerte dependencia de la frecuencia cardíaca y la altura del sujeto, y tiende a disminuir en personas de edad avanzada (21). En cuanto al sexo, el estudio realizado por *Janner y col.* en una población general danesa descubrió que el IAC solo se asoció con las ECV en los hombres, cuestionando su capacidad para predecir eventos en las mujeres (79).

Por otra parte, se asocia con los FRCV (80), aunque estas asociaciones varían según la edad.

## **2.2. Evolución en el tiempo de las medidas de rigidez arterial**

La evaluación clínica de la rigidez arterial es valiosa porque ayuda a predecir futuros eventos cardiovasculares. Numerosos estudios han demostrado que estos indicadores de rigidez arterial poseen valor pronóstico para diversos grupos de pacientes, así como para la población general. En estudios transversales, la rigidez arterial también se relacionó con lesiones de órgano diana. Sin embargo, la mayoría de los estudios

## *Evolución de parámetros de rigidez arterial*

relacionados con la rigidez arterial se han basado en una sola medición. Tomar múltiples mediciones seriadas de la rigidez arterial nos permite observar la variabilidad de la rigidez arterial y los cambios a lo largo del tiempo. Esto nos ayuda a comprender su fisiopatología y a evaluar la eficacia de las intervenciones dirigidas a mejorarla (81).

La literatura científica cuenta con un número limitado de estudios que analicen longitudinalmente la evolución de la rigidez arterial. Además, estos trabajos suelen enfocarse únicamente en una o dos de las cuatro medidas utilizadas en este trabajo. La siguiente tabla resume los resultados de varios estudios relevantes relacionados con la medición en serie de la rigidez arterial.

Tabla 1. Resumen de estudios sobre mediciones seriadas de la rigidez arterial. *Fuente: Kim HL (81)*

<b>Fuente (año)</b>	<b>Población de estudio</b>	<b>n</b>	<b>Intervención</b>	<b>Intervalo entre las medidas</b>	<b>Medida de rigidez arterial</b>	<b>Resultado principal</b>
<b><i>Kim y col. (2023) (82)</i></b>	Pacientes sometidos a ICP	405	Observacional	1 mes	VOPbt	Un aumento de VOPbt/PBE se asoció con peores resultados clínicos.
<b><i>Zhou y col. (2022) (83)</i></b>	Adultos con mayor riesgo de aterosclerosis	820	Estatinas	Media 4.8 años	VOPbt	En comparación con los usuarios que no, los tratados con estatinas tuvieron una progresión más lenta del VOPbt.
<b><i>Nakamura y col. (2021) (84)</i></b>	Pacientes con EAC	323	Tratamiento médico óptimo	2 años	VOPbt	La mejora de VOPbt se asoció con un mejor resultado cardiovascular.
<b><i>Rueangjaroen y col. (2021) (85)</i></b>	Mujeres embarazadas	335	Observacional	Edad gestacion al 11-14, 18-22, 28-32 y después de las 36 semanas	CAVI	El aumento de CAVI se asoció con el desarrollo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.

<b>Mandrafino y col. (2020) (86)</b>	Pacientes con HF	98	Inhibidores de PCSK-9 o ezetimiba	6 meses	VOPcf	La adición de un inhibidor de PCSK-9 o ezetimiba a la terapia con estatinas redujo significativamente la VOPcf.
<b>Toussaint y col. (2020) (87)</b>	Pacientes con ERC estadio 3b o 4	278	Medicamentos para reducir el fosfato	96 semanas	VOPcf	La VOPcf no se modificó con la medicación reductora de fosfato.
<b>Kim y col. (2020) (88)</b>	Pacientes con preeclampsia	37	Observacional	1 año	CAVI	El CAVI no se modificó 1 año después de la preeclampsia.
<b>Reshetnik y col. (2020) (89)</b>	Pacientes con ERT	54	Diálisis	7 días	VOP	La diálisis no modificó la VOP.
<b>Jennings y col. (2019) (90)</b>	Sujetos sanos	225	Dieta Mediterránea	1 año	VOPcf, IAC	La VOPcf no se modificó pero el IAC disminuyó con la dieta mediterránea.
<b>Kadoya y col. (2018) (91)</b>	Población general	306	Observacional	3 años	VOPbt	La baja calidad del sueño se asoció con un aumento de VOPbt.
<b>Merlocco y col. (2017) (92)</b>	Niños y adultos jóvenes con trastornos del tejido conectivo	50	Observacional	Mediana 3,9 años	Resonancia magnética cardiaca	Correlación débil entre el aumento de la rigidez arterial y la dilatación de la raíz aórtica.
<b>Kong y col. (2017) (93)</b>	Sujetos sanos	7.154	Observacional	3 años	VOPcf	El aumento de VOPcf se asoció con el desarrollo de ERC.
<b>Peyster y col. (2017) (94)</b>	Pacientes con ERC	2.933	Observacional	0, 2, 4 años	VOPcf	El cambio de VOPcf no se asoció con los niveles basales de marcadores inflamatorios.
<b>Yuan y col. (2016) (95)</b>	Adultos varones jóvenes con sobrepeso	20	Natación	8 semanas	Índice "β" de la carótida	La rigidez de la arteria carótida disminuyó después del ejercicio.
<b>Ro y col. (2016) (96)</b>	Receptores de trasplante renal	67	Trasplante renal	6 meses, 1, 2 años	VOPbt	La VOPbt fue mejorada por trasplante renal.
<b>Seetho y col. (2015) (97)</b>	Pacientes con obesidad y SAOS.	52	CPAP	Mediana 13,5 meses	IAC	El IAC se redujo mediante CPAP.

## Evolución de parámetros de rigidez arterial

<b>Jochemsen y col. (2015) (98)</b>	Pacientes con enfermedad arterial	526	Observacional	Media 4,1 años	Resonancia magnética cardíaca	El endurecimiento de la arteria carótida no se asoció con infartos cerebrales.
<b>Otsuka y col. (2014) (99)</b>	Pacientes con EAC	211	Observacional	6 meses	CAVI	El deterioro persistente de la rigidez arterial fue un factor de riesgo independiente de futuros eventos de ECV.
<b>Oberoi y col. (2013) (100)</b>	Pacientes con sospecha de EAC	164	Observacional	Media de 12 meses	Índice de distensibilidad aórtica por TC	La progresión de la rigidez aórtica está asociada con la progresión de la aterosclerosis coronaria.
<b>AlGhatrif y col. (2013) (101)</b>	Población general	777	Observacional	2~9 mediciones en serie entre 1988 y 2013	VOPcf	Se observó un aumento longitudinal más pronunciado de la VOPcf en hombres que en mujeres.
<b>Kim y col. (2011) (102)</b>	Pacientes con diabetes e hipertensión	47	Valsartán	12 semanas	VOPcf	Valsartán mejoró la VOPcf.
<b>Phillips y col. (2010) (103)</b>	Sujetos varones sanos	28	Dieta rica en grasas	6 horas	IAC	El IAC disminuyó con una dieta rica en grasas.
<b>Eryilmaz y col. (2010) (104)</b>	Pacientes con SAOS	44	CPAP	6 meses	Índices de elasticidad arterial	La terapia CPAP mejora la elasticidad arterial.
<b>Yoon y col. (2010) (105)</b>	Sujetos sanos	13	Ejercicio de Resistencia	Al inicio y 20 minutos después del ejercicio	VOPcf, IAC	La VOPcf y el IAC aumentaron después del ejercicio de resistencia.
<b>Yokoyama y col. (2005) (106)</b>	Pacientes con hiperlipidemia	40	Fluvastatina	12 meses	VOPbt	La Fluvastatina disminuyó el valor de la VOPbt.
<b>Rajzer y col. (2003) (107)</b>	Sujetos hipertensos	118	Amlodipino, losartan, quinapril	0, 3, 6 meses de medicación	VOPcf	Sólo el quinapril se asoció con una reducción de la VOPcf.

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; EAC, enfermedad arterial coronaria; ERC, enfermedad renal crónica; ERT, enfermedad renal terminal; HF, hipercolesterolemia familiar; ICP, intervención coronaria percutánea; PBE, peritonitis bacteriana espontánea; PCSK-9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; TC, tomografía computarizada.

Existen estudios centrados en población joven como el de *Agbaje y col.*, que ha estudiado a 3.862 adolescentes de 17,7 años en el estudio longitudinal “*Avon*”. La progresión de la rigidez arterial medida con la VOPcf se asoció directamente con un aumento a los 7 años de la presión arterial sistólica (16 mm Hg [IC del 95 %: 9-24]) y la presión arterial diastólica (28 mm Hg [IC del 95 %: 23-34]) (108). Por otra parte, evidenciaron que la progresión de la rigidez arterial precede al daño cardíaco estructural y funcional prematuro en los jóvenes, fundamentalmente en forma de hipertrofia del ventrículo izquierdo (OR 1,23 (1,13-1,35)) (109). Con la misma cohorte se realizó un estudio que muestra que un índice de adiposidad alto durante la adolescencia se asoció con una mayor rigidez arterial. La recuperación de una adiposidad normal en la adolescencia se asoció con una VOP normal, lo que sugiere que la adolescencia es un período importante para las intervenciones dirigidas a combatir la obesidad en los jóvenes y maximizar la salud vascular a largo plazo (110).

En definitiva, es necesario realizar estudios que permitan medir la evolución de la rigidez arterial en todo el árbol vascular a lo largo del tiempo y determinar su relación con los FRCV y los estilos de vida, como el tipo de dieta y el nivel de actividad física.

### **3. Medidas de presión arterial central y otros parámetros de onda de pulso**

Las presiones arteriales centrales son aquellas que reflejan la presión sanguínea que se mide directamente en el corazón o en la aorta.

- **Presión sistólica central:** Es la presión máxima que se alcanza en las grandes arterias centrales durante la contracción del ventrículo izquierdo, cuando el corazón bombea la sangre. La presión sistólica central refleja directamente el impacto de la fuerza de contracción del corazón sobre las arterias principales. Esta medida es un importante indicador de la rigidez arterial y de la eficiencia del bombeo cardíaco. A medida que las arterias pierden elasticidad, como ocurre con el envejecimiento o con condiciones patológicas como la hipertensión, la presión sistólica central tiende a elevarse. La presión sistólica central también está vinculada al riesgo de eventos cardiovasculares, como infartos de miocardio o insuficiencia renal (111).
- **Presión diastólica central:** Se refiere a la presión en las grandes arterias centrales durante la fase de relajación del corazón, cuando el ventrículo izquierdo está en reposo y las arterias se llenan de sangre. Una presión diastólica alta puede estar relacionada con un aumento en la resistencia vascular periférica, lo que a su vez refleja una mayor rigidez arterial. Su papel aislado en relación con las ECV no está aún muy estudiado.
- **Presión de pulso central:** Es la diferencia entre la presión sistólica central y la presión diastólica central. Esta medida es particularmente importante en el contexto de la rigidez arterial, ya que refleja la amplitud de las oscilaciones de presión entre la fase sistólica y diastólica del ciclo cardíaco. Un aumento en la presión de pulso central se ha asociado con una mayor rigidez de las arterias y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (112).

La medición de las presiones arteriales centrales está cobrando interés ya que es la presión a la que están expuestos los órganos y vasos vitales que desarrollan aterosclerosis. Sus valores y la respuesta al tratamiento difieren de la presión arterial periférica (7,113).

La medida más exacta de las presiones arteriales centrales se realiza a través de un cateterismo arterial. Dada la dificultad de esta técnica y lo cruento que resulta para el paciente, su evaluación mediante técnicas no invasivas disponibles en Atención primaria es cada vez más frecuente. Los dispositivos más utilizados para ello son el *Sphygmocor* y el *Mobilograph*.

Los principales determinantes de las presiones arteriales centrales son el aumento de la rigidez arterial y la reflexión de la onda de pulso, asociándose con la edad, el sexo y el envejecimiento vascular. Existen otras variables hemodinámicas centrales como la “amplificación de la onda de pulso” calculada como: presión de pulso periférica - presión de pulso central, la “duración de la eyección o sístole” y el “índice de viabilidad subendocárdica” estimado con la siguiente fórmula: área de la onda en diástole/área de la onda durante la sístole. Todas ellas, medidas de forma no invasiva, son predictores independientes del desarrollo de ECV y mortalidad por todas las causas (7,113). En la fig. 7 se puede visualizar una imagen de las presiones arteriales centrales y los parámetros hemodinámicos derivados de la onda de pulso (114).

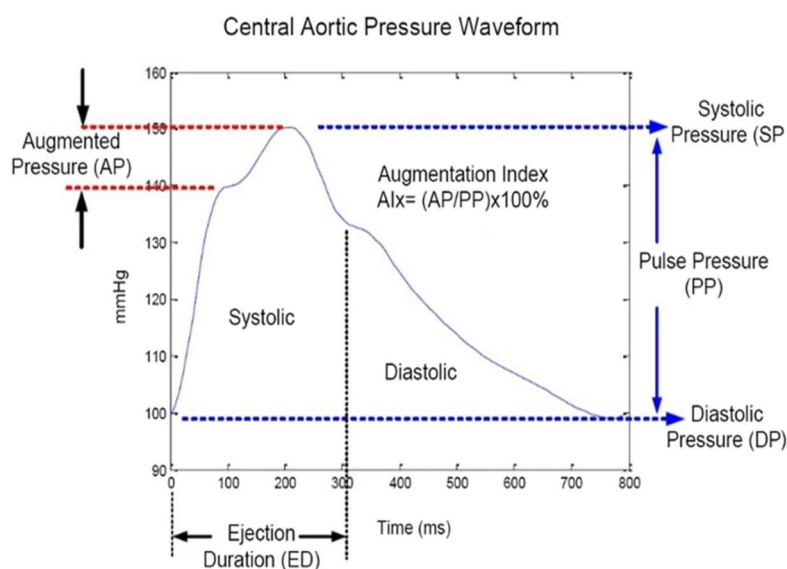


Figura 7. Forma de onda de presión aórtica central y parámetros hemodinámicos. Fuente: Adaptada de *Kesten et al* (114).

Actualmente no hay unanimidad sobre si las presiones arteriales centrales y otros parámetros hemodinámicos centrales tienen mayor capacidad predictiva para el desarrollo de ECV que la presión

arterial periférica (7,113). La mayoría de trabajos publicados en los últimos años sugieren que las presiones arteriales centrales y parámetros derivados del análisis de la onda de pulso tienen mayor capacidad para predecir eventos cardiovasculares, lesión de órgano diana, lesiones cerebrales en fase inicial o predecir hipertensión de nueva aparición, que la presión arterial periférica (115–120). Sin embargo, hay otros trabajos, como refleja el metaanálisis de *Li y col.* publicado en 2019 (121), que indican que aunque las variables hemodinámicas centrales pueden predecir de manera independiente el desarrollo de ECV y mortalidad, la capacidad predictiva de la presión arterial periférica es mayor.

Además, hay pocos trabajos que describan valores de referencia de las presiones arteriales centrales y de los parámetros de hemodinámica central. En 2021 *Gómez-Sánchez y col.* publicaron los valores de referencia de las presiones arteriales centrales y otros parámetros hemodinámicos derivados del análisis de la onda de pulso estratificados por edad y sexo (39). Por último, *Weber et al* (122) publicaron valores de referencia de las presiones arteriales centrales medida a lo largo de las 24 h con el dispositivo *Mobilograph*.

### **3.1. Evolución en el tiempo de las medidas de presión arterial central y otros parámetros de la onda de pulso.**

Existe evidencia de la relación entre medidas de presiones arteriales centrales y aparición a lo largo de tiempo de eventos cardiovasculares, pero a partir de una única medida no repetida de presiones arteriales centrales (111,114).

Múltiples estudios han evaluado las variables de presiones arteriales centrales y han sugerido que tienen un valor predictivo más alto para eventos cardiovasculares en relación con la presión arterial periférica, con otros demostrando uniformemente que las

medidas de presiones arteriales centrales no invasiva es al menos tan predictiva como la presión arterial periférica (77,123–126).

*Vlachopoulos y col.* publicaron un metaanálisis que recoge la información de 11 estudios analizando parámetros de hemodinámica central (presión sistólica central, presión de pulso central e IAC) con seguimiento a 5.648 sujetos durante una media de 45 meses. La presión sistólica central se asoció con un RR combinado de eventos cardiovasculares totales de 1,088 (IC del 95 %: 1,040-1,139) para un aumento de 10 mm Hg en la presión sistólica central, de 1,137 (IC del 95 %: 1,063-1,215) para un aumento de 10 mm Hg en la presión de pulso central, y de 1,318 (IC del 95 %: 1,093-1,588) para un aumento absoluto del 10 % en el IAC. La presión de pulso central en relación con la presión de pulso braquial se asoció con un mayor RR de eventos cardiovasculares (77).

Existe algún estudio con medidas repetidas de presiones arteriales centrales pero con intervalos de tiempo cortos. Recientemente, el metaanálisis de *Gh y col.* (127) mide las presiones arteriales centrales antes de diferentes tipos de actividad física y después de ella. Concluyen que el entrenamiento a intervalos de alta intensidad fue superior al entrenamiento continuo de moderada intensidad, en la reducción de la presión sistólica central, lo que sugiere su posible papel como terapia no farmacológica.

Hasta donde conocemos, ninguna investigación ha evaluado la progresión en medidas de presiones arteriales centrales o parámetros hemodinámicos derivados de la onda de pulso durante un periodo de tiempo largo en una misma muestra poblacional y utilizando tanto presiones arteriales centrales como parámetros derivados de la onda de pulso.

## **4. Envejecimiento vascular**

Actualmente un 9% de la población europea tiene más de 65 años, y se prevé que aumente hasta el 25% en el año 2050 (128). La edad también se refleja en sus arterias.

El envejecimiento vascular se caracteriza por la aparición de disfunción endotelial e incremento del endurecimiento de las arterias elásticas, siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV asociadas con la edad. El envejecimiento vascular está mediado por una producción excesiva de moléculas reactivas de oxígeno, lo que origina menor biodisponibilidad vasodilatadora del óxido nítrico. Asimismo, también existe una mayor inflamación que impide la remodelación de la pared arterial (129).

Este envejecimiento refleja una desconexión entre la edad cronológica y la biológica de las grandes arterias, precediendo las alteraciones que llevan a la aparición de eventos cardiovasculares (20,21,44). Así lo indica la frase que se le atribuye al fisiólogo inglés Thomas Sydenham (1624–1689): “El hombre es tan viejo como sus arterias” (130).

El ritmo de desarrollo del envejecimiento vascular depende de la exposición a diferentes factores que dañan la pared arterial y del tiempo de exposición a los mismos. Entre ellos juegan un papel importante los diferentes estilos de vida. Así, los hábitos de vida saludables, como el ejercicio aeróbico regular y ciertos componentes dietéticos unidos a restricción calórica en la dieta, se consideran estrategias de "primera línea" para prevenir y/o tratar la disfunción endotelial asociada con la edad (131) .

El estudio del envejecimiento vascular ha ganado considerable interés en las últimas décadas, debido a que tiene una relación más estrecha con la morbimortalidad por ECV que el envejecimiento biológico (132,133).

En las sociedades modernas se considera que la rigidez arterial o la hipertensión son elementos inevitables del proceso global de envejecimiento vascular (134). No

obstante, en las culturas más primitivas no se ha demostrado que el envejecimiento esté vinculado con un incremento de la presión arterial ni con una mayor rigidez en las arterias (135). Estos descubrimientos sugieren que el aumento de la presión arterial y la rigidez arterial no son consecuencias inevitables del envejecimiento, sino más bien el resultado de la interacción entre los hábitos de vida y el proceso biológico de envejecimiento (21,134).

En este contexto, el envejecimiento de los vasos sanguíneos es un concepto en constante cambio que se ha ido desarrollando con base en la evidencia reunida (22). Así, se ha establecido que el envejecimiento vascular acelerado (EVA), el envejecimiento vascular normal (EVN) o el envejecimiento vascular saludable (EVS) están relacionados con la progresión de los aspectos perjudiciales en la estructura y función arterial, influenciados por factores genéticos, la prevalencia de los FRCV tradicionales, los hábitos de vida y los elementos inflamatorios, entre otros (23,136–142).

En la actualidad, se considera que la evaluación del estado del envejecimiento vascular debe llevarse a cabo en individuos hipertensos, en aquellos con FRCV o enfermedades inflamatorias crónicas, así como en personas que presenten un RCV moderado para el desarrollo de eventos cardiovasculares (20,22).

#### **4.1. Medida del envejecimiento vascular**

El incremento en la rigidez de las arterias centrales constituye el factor principal del envejecimiento arterial (18,20). Según el consenso de expertos publicado en 2012 (28), la medición de la VOPcf es reconocida como el método más sencillo, no invasivo, fiable y reproducible para evaluar la rigidez arterial y, por ende, el envejecimiento vascular. Esta recomendación ha sido incluida en las directrices para el tratamiento y seguimiento de la presión arterial emitidas por las Sociedades Europeas de Hipertensión

y Cardiología en 2023 (7), 2018 (44) y 2013 (45), clasificando este enfoque con una recomendación de "IIa" y un nivel de evidencia "B".

Diversos investigadores han establecido diferentes categorías de envejecimiento:

- **EVS:** Este grupo incluye a individuos con percentiles de la VOPcf inferiores al 10 o al 25 en comparación con los valores de una población de referencia (29,30) (o de su propia población, estratificados por grupos de edad). Algunos también consideran los niveles de presión arterial o glucemia, excluyendo a aquellos con diagnóstico de hipertensión o diabetes tipo 2, quienes pasarían a la siguiente categoría (23,134,138).
- **EVA:** Incluye a los sujetos con percentiles de la VOPcf superiores al 90 o al 75, y, según autores, sujetos hipertensos o diabéticos (22,137,143,144).
- **EVN:** Los demás sujetos se agrupan en esta categoría.

A pesar de ello, actualmente no hay consenso mundial sobre cuál es el mejor método para definir el envejecimiento vascular. Así, los métodos basados sólo en la rigidez arterial (143,145) para evaluar el envejecimiento vascular probablemente son incompletos.

Hay autores, como los del estudio "*Metabolic Syndrome and Artery REsearch Consortium*" (MARE) (23) o *Laurent* (143) que consideran que el uso de los percentiles 10 y 90 o 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 influenciada por la edad y el sexo.

Por otra parte, hay autores que defienden que analizar la estructura de la pared arterial, midiendo el GIM, junto a la rigidez arterial nos ofrece un análisis más preciso del envejecimiento vascular. En esta línea *Nilsson y col.* (146) han publicado el índice de envejecimiento vascular (VAI) que integra el GIM de la arteria carótida y la VOPcf. Este parámetro demostró buena capacidad para predecir eventos cardiovasculares, proporcionando información complementaria en la predicción del riesgo de desarrollo de las ECV.

Dado que existe aún escasa evidencia sobre la relación entre el envejecimiento vascular y diferentes estilos de vida en una muestra de la población española, consideramos crucial analizar estos aspectos y evaluar los factores determinantes del envejecimiento vascular en la población española sin ECV.

## **4.2. Factores determinantes de la rigidez arterial y del envejecimiento vascular**

La resistencia de las arterias está principalmente influenciada por la edad, el sexo y la presión sanguínea (44,147,148). Por otra parte, está también asociada a otros FRCV (7).

La rigidez arterial aumenta de forma progresiva con la edad en todas las poblaciones estudiadas, y también se ve incrementada con el aumento de la presión arterial sistólica y la presión de pulso. Tanto la presión arterial sistólica como la presión arterial diastólica crecen con la edad de manera continua durante la adolescencia y la edad adulta. Después de los 60-65 años, únicamente el componente sistólico sigue en aumento, mientras que la presión arterial diastólica se mantiene estable o incluso disminuye, lo que provoca un incremento progresivo de la presión de pulso (149). El aumento de la presión

## Evolución de parámetros de rigidez arterial

de pulso y de la presión arterial sistólica está relacionado con una mayor mortalidad, como se puede observar en la fig. 8 (150).

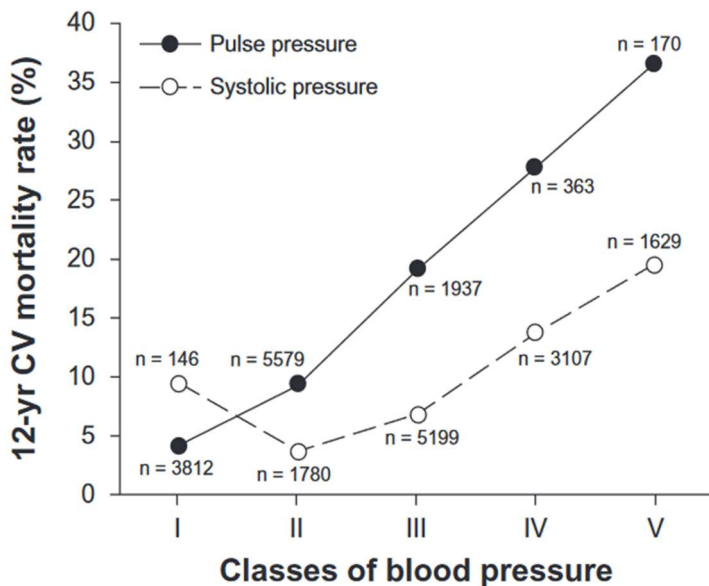


Figura 8. Tasa de mortalidad durante 12 años según presión de pulso y presión arterial sistólica. Adaptada de *Palatini y col.* (150)

En segundo lugar, 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 el ritmo cardíaco (44,151).

Por último, la rigidez arterial varía según el sexo (152,153). En cuanto a los

hombres, éstos experimentan un crecimiento lineal de la rigidez arterial a partir de la pubertad. Las mujeres presentan una mayor rigidez que los hombres en la edad prepuberal, incrementándose después de la menopausia. Estas discrepancias indican que las mujeres tienen las arterias grandes intrínsecamente más rígidas que los hombres, aunque los estrógenos mitigan este efecto durante los años reproductivos (154) y disminuyen las diferencias en la rigidez arterial entre sexos tras la menopausia (155). Estas diferencias hombre-mujer también se observan en la rigidez periférica, de manera que la VOPcf es superior en los hombres, mientras que el IAC es mayor en las mujeres (156). Otros factores que pueden influir en estas diferencias entre sexos incluyen los factores inflamatorios (157), la distribución de la grasa corporal (158) y la estatura (159).

Como ya hemos visto, la rigidez arterial y el envejecimiento vascular van de la mano. Así, el envejecimiento vascular también se ve influenciado por la edad, el sexo y la presión arterial.

Investigaciones recientes (160) sugieren que el impacto y la progresión con la edad del envejecimiento vascular no se experimentan de manera uniforme en todos los sexos (129,161,162). Existen diferencias sexuales sustanciales en los mecanismos moleculares y celulares del envejecimiento, que influyen significativamente en la aparición, la progresión y los resultados terapéuticos de las enfermedades relacionadas con la edad en general (163), y las ECV en particular (164). Estas distinciones subrayan la necesidad de una comprensión profunda de cómo el envejecimiento afecta a hombres y mujeres de manera diferente. Por ejemplo, las diferencias en los niveles hormonales, la expresión génica, la resiliencia celular al estrés, la función inmunitaria, la reactividad endotelial, el procesamiento metabólico y la respuesta al estrés oxidativo entre hombres y mujeres podrían explicar las variaciones en la prevalencia y la gravedad de las enfermedades vasculares (165). Además, las variaciones específicas de cada sexo en la autofagia, la respuesta inflamatoria y los fenotipos secretores asociados a la senescencia influyen aún más en cómo el envejecimiento vascular se manifiesta de forma distinta en ambos sexos. Estos mecanismos contribuyen colectivamente al riesgo diferencial y la progresión de las ECV observadas entre hombres y mujeres.

El ritmo de desarrollo del envejecimiento vascular dependerá de la exposición a factores que dañan la pared arterial y del tiempo de exposición a los mismos (20,21),

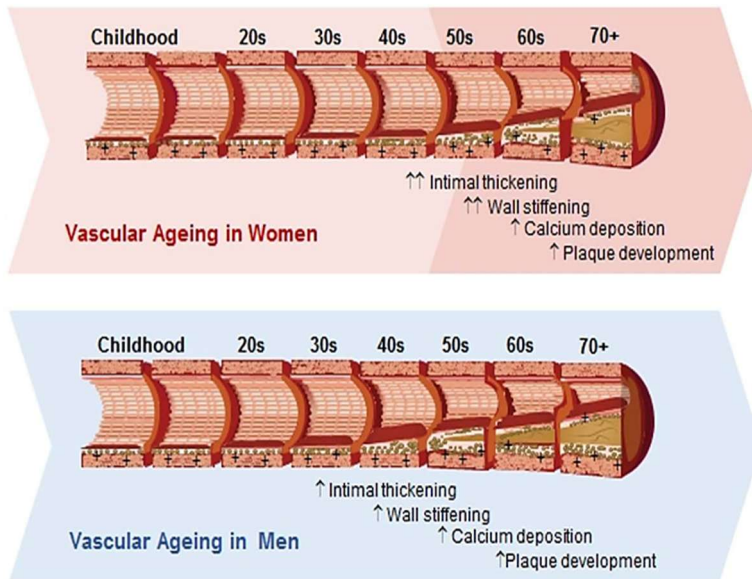


Figura 9. Diferencias por sexo en la evolución del ritmo de desarrollo del envejecimiento vascular. Adaptada Merz y col. (154)

siendo distinto en hombres que en mujeres, como podemos observar en la fig. 9 (154).

Más allá de la edad, el sexo y la presión arterial, los FRCV y los estilos de vida modifican la evolución de la rigidez arterial y del envejecimiento vascular.

#### **4.2.1. Factores de riesgo cardiovascular**

##### **4.2.1.1. Hipertensión arterial**

Los aumentos en las cifras de presión arterial están vinculados a un mayor riesgo de padecer enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, afecciones arteriales periféricas, insuficiencia renal y fibrilación auricular. La mortalidad asociada a enfermedades coronarias e ictus se incrementa de manera progresiva y lineal a partir de valores de presión sistólica de 115 mm Hg y presión diastólica de 75 mm Hg (166). Además, sabemos que los factores primarios que determinan la VOPcf son la edad y la presión arterial, y que un mayor envejecimiento de los vasos sanguíneos se vincula con un aumento en la rigidez de las arterias elásticas (22).

En los países desarrollados, tanto la hipertensión como el aumento de la rigidez vascular son vistos como una consecuencia inevitable del envejecimiento (20,44). Aunque durante mucho tiempo se pensó que la rigidez de los vasos era una complicación secundaria de la hipertensión, hoy en día existen pruebas de que la rigidez arterial puede

preceder al aumento de la presión arterial, y que un incremento de la presión arterial sistólica puede intensificar aún más dicha rigidez (21,22). El metaanálisis realizado por *Wilson y col.* (167) mostró que la presión arterial sistólica inicial se asoció con una progresión clínicamente importante de la rigidez arterial (medida con la VOPcf y con la VOPbt), independientemente de la edad, con un aumento de 1 m/s en la VOP por cada 20 mm Hg de presión arterial sistólica por década. Esta magnitud se asocia aproximadamente con un 15 % más de mortalidad relativa por década.

Es difícil distinguir entre la hipertensión arterial y la rigidez de los vasos debido a su interacción mutua, ya que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, y ambas están involucradas en el envejecimiento vascular. En resumen, aunque la hipertensión pueda contribuir a la rigidez aórtica, la rigidez de las arterias elásticas puede preceder y favorecer un aumento de la presión arterial (21,22).

La interacción entre el envejecimiento de los vasos sanguíneos y la hipertensión arterial favorece el desarrollo de EVA y de arteriosclerosis, la cual se considera un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares. La arteriosclerosis y la hipertensión están estrechamente relacionadas como causa y efecto mutuos. Por un lado, la hipertensión provoca daños en las paredes arteriales, lo que origina arteriosclerosis. Por otro lado, la arteriosclerosis, por sí sola, es la principal responsable del aumento de la presión arterial sistólica, especialmente en individuos de edad avanzada (43). Actualmente, existe consenso en toda la literatura publicada sobre la relación positiva entre los niveles de presión arterial y la progresión del envejecimiento vascular (18,20–22).

#### **4.2.1.2. Glucemia plasmática**

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo mayor e independiente para sufrir eventos cardiovasculares (168). Las personas diabéticas tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades coronarias, enfermedad vascular periférica, accidentes cerebrovasculares y nefropatía (169). De este modo, la relación entre la diabetes y las ECV está ampliamente aceptada. Sin embargo, persiste cierta discrepancia respecto a la magnitud de ese riesgo. Algunos estudios indican que este riesgo es comparable al de haber tenido un evento cardiovascular previo (170), mientras que otros no han encontrado una relación tan pronunciada (171). Dos investigaciones prospectivas en poblaciones con diferentes perfiles de RCV coinciden en afirmar que, aunque la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo potente, no tiene el mismo impacto que la ECV ya establecida (172,173). En personas diabéticas, una reducción del 1% en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) está vinculada a una disminución del 14% en el riesgo de infarto de miocardio durante un periodo de 10 años (174). De manera similar, la rigidez arterial es un factor que aumenta la mortalidad de manera independiente en los diabéticos (175). En las últimas décadas, varios estudios han demostrado que la rigidez arterial es mayor en las personas diabéticas en comparación con las no diabéticas (176,177). Además, un mejor control de la glucosa, junto con reducciones en la presión arterial, ayuda a reducir o prevenir la progresión de la rigidez arterial en personas con diabetes mellitus tipo 2 (178). No obstante, la relación independiente entre la rigidez arterial y la diabetes mellitus tipo 2 no ha sido consistente en todos los estudios. Así, la revisión llevada a cabo por *Cecelja y col.* (179), afirma que la diabetes mellitus tipo 2 se asoció con la VOPcf en el 52% de los estudios analizados, representando solo el 5% de la variabilidad en la VOPcf (179).

La relación entre la glucemia, la HbA1c o la diabetes y el envejecimiento vascular ha sido menos explorada. Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han

comenzado a investigar cómo estas variables afectan al envejecimiento de los vasos sanguíneos. El estudio de *Framingham* (134), descubrió que la ausencia de diabetes mellitus tipo 2 estaba relacionada con la presencia de EVS, y que las personas con diabetes tipo 2 tenían una probabilidad 8 veces menor que los no diabéticos de desarrollar EVS. En el estudio de *Shanghai* (138), se observó que la presencia de los componentes del síndrome metabólico, incluyendo una glucemia basal superior a 100 mg/dl, se asociaba con EVA. Por otro lado, en el estudio *MARE* (23), los componentes del síndrome metabólico también estuvieron relacionados con EVA, aunque esta relación varió según la edad. En el estudio de cohortes *Malmö*, se encontró que la hiperglucemia era un predictor de mayores niveles de la VOPcf (146). Finalmente, en una investigación realizada con adultos chinos, se observó que los niveles elevados de glucosa en ayunas y de HbA1c estaban asociados con EVA (180).

#### 4.2.1.3. Factores lipídicos

Las altas concentraciones de colesterol total y colesterol LDL son algunos de los principales factores de riesgo para las ECV. De manera similar, los niveles elevados de triglicéridos y los bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) también son factores independientes de RCV, en lo que se conoce como “dislipemia aterogénica” (168,181). Se observa una relación dosis-dependiente entre los niveles de colesterol LDL y la disminución del RCV. Una reducción de 1,0 mmol/l en el colesterol LDL se vincula a una disminución del 20-25% en la mortalidad por ECV e infarto de miocardio (182). La hipertrigliceridemia, especialmente la moderada, es un factor independiente de RCV, aunque su asociación es menos sólida que la de la hipercolesterolemia (183). Los niveles bajos de colesterol HDL están vinculados independientemente a un mayor RCV, y por cada aumento de 1 mg/dl en el colesterol

HDL, se observa una disminución del 2,3% en los hombres y del 3,2% en las mujeres (184). Un subanálisis del estudio *Framingham*, realizado desde 1975 hasta 2003, muestra una reducción del 21% en el RCV por cada incremento de 5 mg/dl en el colesterol HDL (185). La combinación de triglicéridos moderadamente elevados y colesterol HDL bajo es bastante frecuente en personas de alto RCV, como aquellos con diabetes tipo 2, obesidad abdominal, mayor resistencia a la insulina y sedentarismo (186).

La relación entre los distintos elementos lipídicos y el envejecimiento de los vasos sanguíneos ha sido menos explorada. No obstante, en los últimos años han surgido algunas investigaciones que examinan cómo esta conexión influye en el envejecimiento vascular. Entre estas investigaciones, el estudio *OPTIMO* (137) halló una vinculación entre la dislipidemia y el envejecimiento vascular. Por otro lado, la investigación del corazón de *Framingham* (134) indicó que el empleo de medicamentos para reducir los lípidos se vinculó con la aparición de EVS. En el estudio realizado en *Shanghai* (138), los factores del síndrome metabólico, tales como niveles elevados de triglicéridos o cifras bajas de colesterol HDL, estuvieron relacionados con el envejecimiento vascular. Lo mismo se observó en el estudio *MARE* (23). Además, los resultados de la cohorte en el estudio de *Malmö* mostraron que la dislipidemia era un factor predictivo de la enfermedad vascular periférica (146).

#### **4.2.1.4. Obesidad**

La obesidad se ha convertido en una epidemia en expansión a nivel global, representando un grave peligro para la salud de la población (187). De este modo, el exceso de peso se ha convertido en una patología prioritaria en el ámbito de la salud pública, ya que contribuye significativamente al aumento de la mortalidad (el sobrepeso incrementa la mortalidad entre un 7-20%, la obesidad entre un 45-94% y la obesidad mórbida en un 176%) (188). Su prevalencia ha ido en aumento desde que se comenzaron

a registrar datos: en 2014, un 10,8% de los hombres y un 14,9% de las mujeres en el mundo padecían obesidad, y se prevé que para 2025 estas cifras aumenten a un 18% y un 21%, respectivamente (189). En España, en 2016, el exceso de peso en adultos generó un sobrecoste directo equivalente al 2% del presupuesto sanitario. Si esta tendencia continúa, para 2030 se espera que el número de casos aumente un 16% y el sobrecoste sanitario directo se eleve en un 58%. Las tasas de prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida en España aumentaron, respectivamente, un 0,28% anual, un 0,50% anual y un 0,030% anual en los hombres, y un 0,10% anual, un 0,25% anual y un 0,042% anual en las mujeres (190).

Los dos indicadores más comunes para evaluar la presencia de sobrepeso u obesidad en adultos son el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (191).

La relación entre las medidas de grasa corporal y la estructura y función de los vasos sanguíneos no está completamente definida. Así, el IMC se ha asociado con la rigidez arterial en la población general (192) y en personas diabéticas (193). Sin embargo, otros estudios han mostrado una asociación negativa (194,195). Por otro lado, diversas investigaciones sugieren que las mediciones de adiposidad visceral o central presentan una correlación más fuerte con la rigidez arterial que las medidas de adiposidad general, tanto en la población general (196) como en diabéticos (197) e hipertensos con diabetes tipo 2 (198). No obstante, el estudio *Whitehall II Cohort* (199) identificó que las diferentes formas de medir la adiposidad eran predictores de rigidez arterial acelerada en adultos. Además, se han encontrado asociaciones entre la obesidad central y periférica con el GIM carotídeo (198).

La relación entre obesidad y envejecimiento vascular señala que la obesidad, especialmente la obesidad central, está vinculada con el envejecimiento de los vasos

sanguíneos (20–23,189,200). En el estudio *OPTIMO* (137), el IMC se asoció con el EVA. De manera similar, el estudio de *Framingham* (134) mostró que un IMC más bajo se relacionaba con una mayor prevalencia de EVS. En el estudio de *Shanghai* (138), un IMC elevado se asoció con EVA. En el estudio *MARE* (23), los individuos con menor circunferencia de cintura tenían más probabilidades de EVS. En la cohorte del estudio *Malmö*, se observó que la adiposidad abdominal podía predecir la rigidez arterial periférica, incluso después de ajustar por otros factores de confusión (146). En consecuencia, las intervenciones para la pérdida de peso basadas en la restricción calórica podrían tener un impacto positivo en la disminución de la rigidez arterial (medida con VOPcf) y la presión arterial sistólica, por lo que deberían considerarse como una estrategia para mantener el EVS en adultos con sobrepeso y obesidad (21).

#### **4.2.2. Estilos de vida**

##### **4.2.2.1. Dieta mediterránea**

Los elementos que conforman la dieta tienen un impacto en los FRCV y en la mortalidad y morbilidad asociada a las ECV (21). Se ha demostrado que un mayor consumo de sodio eleva la presión arterial (148), el tipo de ácidos grasos presentes en la dieta afecta las concentraciones de lipoproteínas, la cantidad total de calorías ingeridas influye en el peso corporal y el índice glucémico de los alimentos tiene un papel relevante en la diabetes tipo 2. La prevalencia de enfermedad coronaria disminuye entre un 2 y un 3% cuando se reemplaza el 1% de las calorías provenientes de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (201). Los ácidos grasos monoinsaturados reducen la mortalidad tanto por enfermedades coronarias como por accidentes cerebrovasculares (202). Disminuir el consumo de sodio en 1 gramo por día reduce la presión arterial sistólica en 3,1 mm Hg en personas hipertensas y en 1,6 mm Hg en individuos normotensos (203). Los resultados

globales indican que aumentar la ingesta de fibra, frutas y vegetales ayuda a reducir el riesgo de desarrollo de las ECV (204,205).

La dieta mediterránea está caracterizada por un elevado consumo de frutas, hortalizas, cereales, legumbres, frutos secos, aceite de oliva y pescado, mientras que presenta una baja ingesta de carnes rojas y productos lácteos, y un consumo moderado de alcohol, especialmente vino tinto. Este patrón alimentario ha mostrado ser una opción saludable, capaz de disminuir el riesgo asociado con la aparición y prevalencia de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, el cáncer, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y enfermedades neurodegenerativas, además de contribuir a la reducción de la mortalidad en general (206). Hoy en día, se reconoce como uno de los modelos dietéticos más beneficiosos dentro de un estilo de vida saludable, posiblemente debido a la combinación de múltiples componentes con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (207) constituyendo una estrategia eficaz para prevenir las ECV (207,208). Una revisión de la *Cochrane Library* (209) evidenció los beneficios de la dieta mediterránea en la prevención primaria de las ECV, aunque no se encontraron beneficios significativos en la prevención secundaria.

Sin embargo, son pocos los estudios que han investigado la relación entre la dieta mediterránea y el envejecimiento vascular. Las evidencias disponibles sugieren que los efectos beneficiosos de este patrón alimentario sobre el envejecimiento vascular provienen del consumo de frutas, cereales, legumbres, verduras y aceite de oliva como principal fuente de ácidos grasos monoinsaturados. Un estudio realizado en población española (210) encontró que menores niveles de proteína C reactiva se asociaron con el consumo de verduras, frutas, productos lácteos y pescado, pero no con la ingesta de aceite de oliva o frutos secos, dos componentes clave de la dieta mediterránea. De esta manera, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios que exploran la relación y

los mecanismos involucrados entre los componentes de la dieta mediterránea y el envejecimiento vascular, tanto en animales como en seres humanos (211). El estudio realizado en una cohorte de nonagenarios por *Bando y col.* (212) sugiere que el consumo diario de aceite de oliva, frutas y verduras podría proteger contra el desarrollo de la disfunción endotelial, al promover el aumento de células progenitoras endoteliales y células progenitoras circulantes. La revisión llevada a cabo por *Serino y col.* (210) analiza el papel de los polifenoles en el envejecimiento, concluyendo que estos compuestos pueden reducir la inflamación y aumentar la capacidad antioxidante, proporcionando protección contra la aterosclerosis y el envejecimiento de los vasos sanguíneos. Los polifenoles se encuentran en las frutas, verduras, aceite de oliva y vino. No obstante, no debemos pasar por alto que las frutas también son ricas en otros nutrientes como vitaminas y fibra, lo que dificulta concluir que los polifenoles sean los únicos responsables de mejorar el envejecimiento vascular. Es plausible, dentro del contexto del consumo de frutas enteras, que la fibra juegue un papel crucial en el buen funcionamiento de las bacterias intestinales, facilitando la metabolización de los polifenoles en compuestos activos. De manera similar, los polifenoles presentes en el aceite de oliva virgen extra podrían desempeñar un papel fundamental en la mejora del envejecimiento vascular.

El estudio realizado en ratones por *Casado-Díaz y col.* (213) concluyó que el consumo de aceite de oliva podría no tener un efecto protector en el envejecimiento ni en la memoria, y que los beneficios observados podrían estar más relacionados con una mejora en el metabolismo de los lípidos. Otros estudios apoyan la hipótesis de que los efectos positivos del aceite de oliva virgen extra en la salud podrían estar mediados por su influencia en las células madre mesenquimatosas. Este mecanismo podría explicar en parte los efectos saludables del aceite de oliva, como la prevención de procesos de

envejecimiento no deseados (211,212). Estos resultados sugieren que el beneficio global de la dieta mediterránea proviene del impacto acumulativo o sinérgico de diversos alimentos, en lugar de ser atribuible a uno solo.

Finalmente, las intervenciones orientadas a la pérdida de peso que se centran en la restricción calórica reducen la rigidez arterial, medida mediante la VOPcf, y deberían considerarse una estrategia clave dentro de un estilo de vida saludable para restaurar o preservar un envejecimiento vascular adecuado en adultos con sobrepeso y obesidad (21).

No obstante, no existen estudios en la población general española sin ECV que examinen la relación entre el envejecimiento vascular y la adherencia a la dieta mediterránea, así como sus componentes. Por lo tanto, creemos que es necesario realizar más investigaciones para esclarecer tanto los mecanismos involucrados como el impacto de los diversos componentes de la dieta mediterránea en el envejecimiento de los vasos sanguíneos.

#### **4.2.2.2. Actividad Física**

Las personas que practican ejercicio físico de manera regular tienen un riesgo reducido de sufrir eventos coronarios. Esto ha quedado demostrado en personas saludables (214), así como en aquellas con factores de riesgo coronario y en individuos con enfermedades cardíacas (215) de diversas edades (216). Por otro lado, llevar un estilo de vida inactivo es uno de los principales determinantes de ECV (217). Realizar ejercicio de intensidad moderada durante al menos 30 minutos, al menos 5 días a la semana, o de alta intensidad durante un mínimo de 20 minutos, tres veces a la semana, mejora la capacidad física y está vinculado a disminuciones en la frecuencia de ECV y en la tasa de mortalidad (168,218).

Existen diversos estudios que demuestran que la realización de ejercicio físico en la población general (particularmente el ejercicio aeróbico) disminuye la rigidez arterial,

### *Evolución de parámetros de rigidez arterial*

favoreciendo el EVS (217). Esto ocurre gracias al incremento de la disponibilidad de óxido nítrico endotelial y la reducción de la inflamación crónica de bajo grado en los vasos sanguíneos (20). No obstante, los efectos del entrenamiento físico sobre la rigidez arterial varían según el tipo de ejercicio. El entrenamiento de resistencia intenso está relacionado con un aumento de la rigidez arterial, mientras que el de baja intensidad no provoca efectos negativos, y el entrenamiento combinado muestra un efecto neutro o incluso beneficioso sobre la rigidez arterial (219). *Zhang y col.* analizaron 38 estudios clínicos con un total de 2.089 pacientes concluyendo que tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia redujeron considerablemente la rigidez arterial, y que el ejercicio aeróbico a largo plazo disminuyó la rigidez central (220). En la misma línea, investigaciones previas han señalado que un mayor nivel de actividad física (medido mediante acelerómetro) está asociado con una menor rigidez vascular (221).

Por su parte, *Wu y col.* (222), utilizan varias mediciones de rigidez arterial a lo largo del tiempo, concluyendo que en poblaciones con alto riesgo de desarrollo de ECV, el ejercicio combinado fue la alternativa más eficaz para mejorar la rigidez arterial, mientras que el ejercicio intensivo demostró mayor reducción de la presión arterial sistólica. El ejercicio aeróbico mostró mayores beneficios a intensidades moderadas a bajas. Debido a la heterogeneidad significativa del ejercicio combinado, sus resultados deben interpretarse con cautela.

Por otro lado, existen múltiples investigaciones que han señalado que el envejecimiento de los vasos sanguíneos está relacionado de manera negativa con la actividad física, mientras que, en la misma línea, se ha identificado una relación positiva entre el sedentarismo y la rigidez arterial en adultos (18,20,223). No obstante, el estudio *Framingham* no halló una asociación entre el envejecimiento vascular y el ejercicio (134).

#### 4.2.2.3. Consumo de tabaco

El consumo de tabaco está vinculado a un incremento en el riesgo de diversas ECV, como la enfermedad coronaria, el ictus, el edema agudo de pulmón y el aneurisma de la aorta abdominal (168). El riesgo de eventos por ECV a 10 años se duplica en los fumadores, y el RR de infarto de miocardio se incrementa dos veces en personas mayores de 60 años y se multiplica por cinco en menores de 50 años (224), siendo proporcionalmente mayor en las mujeres (224). El impacto del tabaco está relacionado con la cantidad consumida diariamente, los años de tabaquismo y presenta una clara relación dosis-respuesta (225), además de ser independiente de la forma en que se fume (226), afectando también a los fumadores pasivos (227).

El consumo de tabaco favorece la disfunción endotelial al reducir los niveles de óxido nítrico, incrementar el estrés oxidativo y promover la producción de citoquinas proinflamatorias que elevan la inflamación, aumentan la rigidez vascular y, por ende, aceleran el envejecimiento arterial. En este sentido, el estudio “*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*” (MESA) (228) demostró que el consumo constante de tabaco durante 10 años se asoció con un aumento más significativo en la progresión de la VOPcf en comparación con los no fumadores. Además, diversos estudios han señalado que el envejecimiento vascular está positivamente asociado con el consumo de tabaco (18,20,223). En resumen, el tabaco acelera el envejecimiento de los vasos sanguíneos, está estrechamente vinculado con la aterosclerosis, mientras que el abandono del hábito tabáquico puede reducir el riesgo de desarrollo de ECV.

#### 4.2.2.4. Consumo de alcohol

Diversas investigaciones han indicado un efecto positivo sobre el envejecimiento vascular asociado al consumo moderado o bajo de alcohol, especialmente cuando se ingiere en forma de vino tinto (229,230).

#### **4.2.3. Efecto de los fármacos en el envejecimiento vascular**

Diversos medicamentos pueden mantener o restaurar un EVS, entre los cuales se encuentran los fármacos antihipertensivos, las estatinas y los hipoglucemiantes, según se señala en la revisión de *Nowak y col.* (21).

- **Antihipertensivos:** Un metaanálisis español, el estudio “*RIGIPREV*” (*Comparative effect of antihypertensive drugs in improving arterial stiffness in adults with hypertension*) (231) proporciona evidencia de que los medicamentos antihipertensivos son eficaces para tratar la rigidez arterial en adultos con hipertensión. Según sus hallazgos, los pacientes con hipertensión que presentan mayor rigidez arterial podrían beneficiarse del uso de diuréticos tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina-II, la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina-II, la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del calcio y la combinación de antagonistas de los receptores de angiotensina-II y Antagonistas del calcio.
- **Estatinas:** La mayoría de las estatinas han mostrado una reducción significativa en la rigidez de los vasos sanguíneos, generalmente sin alterar la presión arterial (232).
- **Hipoglucemiantes:** Tanto la metformina como los nuevos medicamentos antidiabéticos han demostrado ser efectivos en la disminución de la rigidez arterial (21,233).

Los efectos de los distintos fármacos sobre el envejecimiento de los vasos sanguíneos pueden atribuirse tanto a los beneficios de controlar los factores de riesgo como a la mejora directa de la función vascular, lo que contribuye a retrasar el envejecimiento vascular (43).

En resumen, la evidencia disponible sugiere que se puede lograr un EVS mediante el control de la presión arterial, el mantenimiento de un peso adecuado, la reducción del consumo de alcohol, el cese del tabaquismo y el control de los FRCV tradicionales y no tradicionales (como hiperglucemia/diabetes, dislipidemia y obesidad abdominal) (21).



# Hipótesis



El conocimiento de la rigidez arterial permite una comprensión más profunda de la salud y del envejecimiento del sistema cardiovascular. Esta información es clave para identificar alteraciones funcionales que pueden preceder a enfermedades graves, incluso antes de que aparezcan síntomas evidentes. Evaluar la rigidez arterial facilita una visión más completa del RCV, complementando otros indicadores como los FRCV clásicos (presión arterial, niveles de colesterol, diabetes, obesidad). Además, este conocimiento abre la puerta a estrategias de prevención más personalizadas, orientadas a mantener un EVS y proteger la función de los órganos.

A pesar del creciente interés en la rigidez arterial y las presiones arteriales centrales como marcadores de RCV, aún existe una limitada evidencia científica publicada en estudios longitudinales. Muchos de los datos disponibles provienen de investigaciones transversales, lo que dificulta establecer relaciones causales y predecir con precisión eventos futuros. Además, la heterogeneidad en los métodos de medición y la falta de estandarización en los parámetros utilizados complican la comparación entre estudios. Esta carencia subraya la necesidad de más investigaciones prospectivas que evalúen su valor pronóstico real en diversas poblaciones y contextos clínicos.

Por otro lado, las diferencias entre sexos en estos parámetros no están completamente establecidas. La mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones mixtas, sin un análisis específico por sexo o con muestras insuficientes para detectar diferencias significativas. Además, factores hormonales, estructurales y funcionales del sistema cardiovascular, que varían entre hombres y mujeres, podrían influir de manera distinta en la evolución de la rigidez arterial y en la dinámica de las presiones centrales. Esta falta de evidencia limita la capacidad de establecer estrategias preventivas y terapéuticas adaptadas al sexo, lo que subraya la necesidad de investigaciones longitudinales que exploren estas diferencias de forma más detallada.

## *Evolución de parámetros de rigidez arterial*

En este contexto nos planteamos la disertación de esta tesis doctoral, que defiende la hipótesis siguiente:

“En una población española libre de enfermedad cardiovascular, los parámetros de rigidez arterial (VOPcf, VOPbt, CAVI e IAC) y las presiones arteriales centrales muestran una progresión significativa a lo largo de cinco años. Dichos incrementos presentan diferencias entre sexos.”

# Objetivos



## **Objetivos Generales**

Analizar la evolución en 5 años de cuatro medidas de rigidez arterial (VOPcf, VOPbt, CAVI e IAC), de presiones arteriales centrales y de parámetros derivados de la onda de pulso. Evaluar las diferencias por sexo en población española sin ECV.

### **Del manuscrito 1.**

Estudiar la relación del EVS con la dieta mediterránea y otros estilos de vida en población española entre 35 y 75 años sin ECV previa.

Analizar las diferencias por sexo en población española adulta libre de ECV.

### **Del manuscrito 2.**

Describir la evolución en cinco años de los valores de la VOPcf, la VOPbt, el CAVI y el IAC.

Estudiar la relación de la progresión de las medidas de rigidez arterial con los FRCV.

Analizar las diferencias por sexo en población española adulta libre de ECV.

### **Del manuscrito 3.**

Analizar la evolución de presiones arteriales centrales y de parámetros derivados de la onda de pulso tanto globalmente como por sexo.

Estudiar su relación con los FRCV en una población adulta española libre de ECV.



# Resultados



# 1. Relación entre envejecimiento vascular saludable, dieta mediterránea y otros estilos de vida en población española. Estudio EVA.

## *Autores:*

Leticia Gómez-Sánchez, David González-Falcon, Rocío Llamas-Ramos, María Cortés Rodríguez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Luis García-Ortiz, Inés Llamas-Ramos, Marta Gómez-Sánchez y Manuel A. Gómez-Marcos.

## *Resumen:*

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el envejecimiento vascular saludable (EVS) y la dieta mediterránea junto con otros estilos de vida en una población española de 35 a 75 años sin ECV previas.

**Métodos:** En este estudio descriptivo transversal, se reclutaron 501 individuos de 35 a 75 años de cinco centros de salud mediante un muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo ( $55,90 \pm 14,24$  años, 49,70% hombres). El EVS se determinó en dos pasos. Paso 1: Los sujetos con daño vascular en las arterias carótidas o enfermedad arterial periférica se clasificaron como no EVS. Paso 2: La población de estudio se clasificó por edad y sexo utilizando los percentiles del VAI, siendo  $VAI \leq p25$  considerado EVS y  $>p25$  considerado no EVS. El VAI se estimó utilizando la siguiente fórmula ( $VAI = (\log(1,09) \times 10 \text{ cIMT} + \log(1,14) \text{ VOPcf}) \times 39,1 + 4,76$ ). La VOPcf se midió con el dispositivo *SphygmoCor*® y el grosor íntima-media carotídeo utilizando el ultrasonido *Sonosite Micromax*®. La adherencia a la dieta mediterránea, el uso de alcohol y tabaco se







registraron mediante cuestionarios validados. La actividad física se evaluó con el acelerómetro ActiGraph-GT3X®.

**Resultados:** El valor medio del VAI fue de  $61,23 \pm 12,86$  (hombres:  $63,47 \pm 13,75$  y mujeres:  $59,04 \pm 11,54$ ;  $p < 0,001$ ). Se encontró EVS en el 18,9% (hombres: 19,9% y mujeres—17,8%). En el análisis de regresión múltiple después de ajustar por posibles factores de confusión, el valor medio de VAI mostró una asociación positiva con el consumo de alcohol ( $\beta = 0,020$ ) y las horas de sedentarismo por semana ( $\beta = 0,109$ ) y una asociación negativa con las horas de actividad por semana ( $\beta = -0,102$ ) y con el número de estilos de vida saludables ( $\beta = -0,640$ ). En el análisis de regresión logística, después de ajustar por posibles factores de confusión y en comparación con los clasificados como no EVS, los sujetos clasificados como EVS tenían más probabilidades de mostrar adherencia a la dieta mediterránea (OR = 0,571), realizar más de 26 h por semana de actividad física (OR = 1,735), pasar menos de 142 h por semana siendo sedentarios (OR = 1,696) y tener más de dos estilos de vida saludables (OR = 1,877).

**Conclusión:** Los resultados de este estudio sugieren que cuanto mayor sea el tiempo dedicado a la actividad física y menor el tiempo dedicado a un estado sedentario, menor el índice de envejecimiento vascular y mayor la probabilidad de ser clasificado en el grupo de sujetos con EVS.

## Article

# The Relationship between Healthy Vascular Aging with the Mediterranean Diet and Other Lifestyles in the Spanish Population: The EVA Study

Leticia Gómez-Sánchez <sup>1,2,†</sup>, David González-Falcon <sup>2,3,†</sup> , Rocío Llamas-Ramos <sup>2,3,4</sup> ,  
María Cortés Rodríguez <sup>3,5,6</sup> , Emiliano Rodríguez-Sánchez <sup>2,3,7,8,9</sup> , Luis García-Ortiz <sup>2,3,7,8,10</sup>,  
Inés Llamas-Ramos <sup>2,3,4,\*</sup> , Marta Gómez-Sánchez <sup>2,11,‡</sup> and Manuel A. Gómez-Marcos <sup>2,3,7,8,9,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Emergency Service, University Hospital of La Paz P. of Castellana, 261, 28046 Madrid, Spain; letici.gomez@salud.madrid.org
  - <sup>2</sup> Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL), Health Centre of San Juan, Av. Portugal 83, 37005 Salamanca, Spain; gonzalezfalcondavid@gmail.com (D.G.-F.); rociollamas@usal.es (R.L.-R.); emiliano@usal.es (E.R.-S.); lgarciao@usal.es (L.G.-O.); martagmzsnczh@gmail.com (M.G.-S.)
  - <sup>3</sup> Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), 37007 Salamanca, Spain; mariacortes@usal.es
  - <sup>4</sup> Faculty of Nursing and Physiotherapy, Universidad de Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
  - <sup>5</sup> Department of Statistics, University of Salamanca, 37008 Salamanca, Spain
  - <sup>6</sup> Department of Hematology, University Hospital of Salamanca, 37008 Salamanca, Spain
  - <sup>7</sup> Primary Healthcare Management, Castilla y León Regional Health Authority (SACyL), 37007 Salamanca, Spain
  - <sup>8</sup> Research Network on Chronicity, Primary Care and Health Promotion (RICAPPS), 37005 Salamanca, Spain
  - <sup>9</sup> Department of Medicine, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
  - <sup>10</sup> Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, 37007 Salamanca, Spain
  - <sup>11</sup> Home Hospitalization Service, Marqués of Valdecilla University Hospital, 39008 Santander, Spain
- \* Correspondence: inesllamas@usal.es (I.L.-R.); magomez@usal.es (M.A.G.-M.); Tel.: +34-923-291100-54757 (M.A.G.-M.)
- † These authors contributed equally to this work.
- ‡ These authors also contributed equally to this work.



**Citation:** Gómez-Sánchez, L.; González-Falcon, D.; Llamas-Ramos, R.; Rodríguez, M.C.; Rodríguez-Sánchez, E.; García-Ortiz, L.; Llamas-Ramos, I.; Gómez-Sánchez, M.; Gómez-Marcos, M.A. The Relationship between Healthy Vascular Aging with the Mediterranean Diet and Other Lifestyles in the Spanish Population: The EVA Study. *Nutrients* **2024**, *16*, 2565. <https://doi.org/10.3390/nu16152565>

Academic Editor: Martina Barchitta

Received: 13 July 2024

Revised: 28 July 2024

Accepted: 29 July 2024

Published: 5 August 2024



**Copyright:** © 2024 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** The aim of this study was to analyze the relationship between healthy vascular aging (HVA) and the Mediterranean diet alongside other lifestyles in a Spanish population aged 35 to 75 years without previous cardiovascular diseases. **Methods:** In this cross-sectional descriptive study, 501 individuals aged 35 to 75 years were recruited from five health centers by random sampling stratified by age and sex (55.90 ± 14.24 years, 49.70% men). HVA was determined in two steps. Step 1: Subjects with vascular damage to the carotid arteries or peripheral arterial disease were classified as non-HVA. Step 2: The study population was classified by age and sex using the percentiles of the vascular aging index (VAI), with VAI ≤ p25 considered HVA and >p25 considered non-HVA. The VAI was estimated using the following formula (VAI = (log (1.09) × 10 cIMT + log (1.14) cfPWV) × 39.1 + 4.76. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was measured with the SphygmoCor<sup>®</sup> device, and carotid intima-media thickness using Sonosite Micromax<sup>®</sup> ultrasound. Mediterranean diet (MD) adherence, alcohol and tobacco use were recorded through validated questionnaires. Physical activity was assessed with the ActiGraph-GT3X<sup>®</sup> accelerometer. **Results:** The mean VAI value was 61.23 ± 12.86 (men—63.47 ± 13.75 and women—59.04 ± 11.54; *p* < 0.001). HVA was found in 18.9% (men—19.9% and women—17.8%). In the multiple regression analysis after adjusting for possible confounding factors, the mean VAI value showed a positive association with alcohol use ( $\beta = 0.020$ ) and sedentary hours per week ( $\beta = 0.109$ ) and a negative association with hours of activity per week ( $\beta = -0.102$ ) and with the number of healthy lifestyles ( $\beta = -0.640$ ). In the logistic regression analysis, after adjusting for possible confounding factors and compared to those classified as non-HVA, subjects classified as HVA were more likely to show MD adherence (OR = 0.571), do more than 26 h per week of physical activity (OR = 1.735), spend under 142 h per week being sedentary (OR = 1.696), and have more than two healthy lifestyles (OR = 1.877). **Conclusion:** The results of this study suggest that the more time spent doing physical activity and the less time spent in a sedentary state, the lower

the vascular aging index and the greater the likelihood of being classified in the group of subjects with HVA.

**Keywords:** Mediterranean diet; tobacco; alcohol; physical activity; sedentary time; healthy vascular aging

## 1. Introduction

In Western societies, population aging represents one of the biggest issues for sustainable development. Currently, 9% of the European population is aged over 65 years, and this is expected to rise to 25% by 2050 [1]. Vascular aging (VA) is characterized by the appearance of endothelial dysfunction and increased hardening of elastic arteries, an important risk factor for the development of age-related cardiovascular diseases. VA is mediated by excessive production of reactive oxygen molecules (ROS) and increased inflammation, causing reduced vasodilatory bioavailability of nitric oxide and remodeling of the arterial wall [2]. The rate of VA development depends on exposure to different factors damaging the arterial wall and the time of exposure to these factors, among which different lifestyles play an important role [3,4]. Thus, healthy lifestyle habits, such as regular aerobic exercise and certain components in the diet, coupled with dietary caloric restriction, are considered 'frontline' strategies for preventing and/or treating endothelial dysfunction linked to age [5].

There is currently no consensus on the best method to define VA. Methods to assess VA based only on arterial stiffness [6,7] are likely to be incomplete. Some authors consider that using the 10th and 90th or 25th and 75th percentiles of carotid–femoral pulse wave velocity (cfPWV) by age group to define a threshold value is more appropriate than establishing a fixed cut-off point (cfPWV > 10 m/s), given that percentile-based reference values are more accurate in identifying increased cardiovascular risk since cfPWV is influenced by age and sex. Other authors defend the analysis of arterial wall structure to define VA by measuring the intima–media thickness (IMT) of the carotid arteries, alongside arterial stiffness, as offering a more precise assessment of VA. Thus, the vascular aging index (VAI) published by Nilsson et al. [8] combines the IMT of the carotid artery and the cfPWV, two of the most widely used measures individually to estimate VA by reflecting arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. This parameter was shown to predict cardiovascular events with good accuracy, providing complementary information in predicting the risk of cardiovascular diseases [8]. Considering all of the above, it is believed that the best definition of VA should be one that takes into account the following variables: age, blood pressure and sex (variables that have the greatest influence on arterial stiffness), as well as the cfPWV percentiles of the reference population studied (given the differences between populations) [9].

It has been shown that regular physical exercise (especially aerobic exercise) reduces arterial stiffness in the general population, thereby improving VA [5,10,11]. This occurs through increased availability of endothelial nitric oxide and a decrease in chronic low-grade vascular inflammation [3]. Moreover, numerous publications have described VA as being negatively associated with physical activity, and sedentary lifestyles have similarly been shown to have a positive link with arterial stiffness in adults [3,12,13]. While the association of VA with exercise was not found in the Framingham study [14], it was reported in a recent review [2] that aerobic exercise can reduce stiffness in the large arteries of middle-aged men and women. However, similar improvements through aerobic exercise training were not observed in estrogen-deficient postmenopausal women, suggesting that the effect differs with age between sexes [2].

The Mediterranean diet (MD) is the best known and most widely-researched dietary pattern worldwide. It is characterized by the consumption of a wide variety of foods, such as extra virgin olive oil, legumes, cereals, nuts, fruits, vegetables, dairy products,

fish and wine [15,16]. Many of these foods provide various phytonutrients, among which polyphenols and vitamins play an important role [15,16]. It is currently one of the healthiest dietary patterns, probably due to the combination of many elements with antioxidant and anti-inflammatory properties [16–19]. These effects may be mediated by its beneficial composition of macronutrients (proteins, fats and carbohydrates) and micronutrients (vitamins and minerals) [20]. Numerous studies, systematic reviews and meta-analyses have established the protective effects of the Mediterranean diet against several chronic diseases, such as diabetes [21], obesity [22], cardiovascular diseases [18,23], cancer [19], aging disorders [24,25], cognitive impairment [17] and general mortality [26]. Furthermore, a recent review by the Cochrane Library [23] showed the benefits of the Mediterranean diet in the primary prevention of cardiovascular diseases, reducing mortality from ischemic heart disease, and improving the lipid profile, blood pressure, glycemia and adiposity. However, the level of evidence was weak to moderate and benefits in secondary prevention were not found [23]. Thus, the MD constitutes a useful tool in preventing cardiovascular diseases, making it one of the dietary patterns with the best relationship with cardiovascular diseases and other health outcomes [19,27,28]. However, studies that have analyzed the effect of diet on VA and endothelial dysfunction have focused more on certain nutrients and micronutrients than on dietary patterns, and the role that the MD pattern plays in endothelial dysfunction as a precursor to increased arterial stiffness and VA is unclear [20].

Smoking favors endothelial dysfunction by decreasing nitric oxide and increasing oxidative stress and by the production of proinflammatory cytokines that increase inflammation, vascular stiffness and, therefore, VA. Thus, the MESA study demonstrated that continuous smoking over a period of 10 years was associated with an increase in the aortic arch pulse wave velocity compared to non-smokers [29]. This increase occurred in men and in women. Numerous other publications have also described the positive association between VA and smoking [3,12,13]. In summary, while smoking accelerates VA and is closely related to atherosclerosis, smoking cessation can reduce the risk of vascular diseases. With regard to alcohol, some studies have shown a beneficial effect on VA of low or moderate alcohol consumption, particularly in the form of red wine [30,31]. However, excessive alcohol use is associated with an increase in arterial stiffness and a consequent increase in vascular aging [32,33].

Currently, it is not only the number of years lived that is valued but also their quality and the WHO thus defines healthy aging as “the process of developing and maintaining functional ability that enables well-being in older age” [34]. This ability is understood to include a person’s capacity to satisfy their basic needs, learn, grow and make decisions, walk unaided, and build or maintain relationships, thus contributing to a society that needs these outcomes. Achieving healthy aging must be focused on promoting healthy lifestyle habits that reduce the development of pathologies associated with aging in order to increase the quality of life of the aging population [34].

Few studies have so far jointly analyzed the effect of different lifestyles on healthy vascular aging (HVA) in the same population sample, and fewer have assessed physical activity and sedentary time as objectively measured with an accelerometer for a week. The main aim of this study is, therefore, to analyze the relationship between HVA with different lifestyles in Caucasian subjects aged between 35 and 75 without previous cardiovascular disease, with a secondary aim of analyzing sex differences.

## 2. Materials and Methods

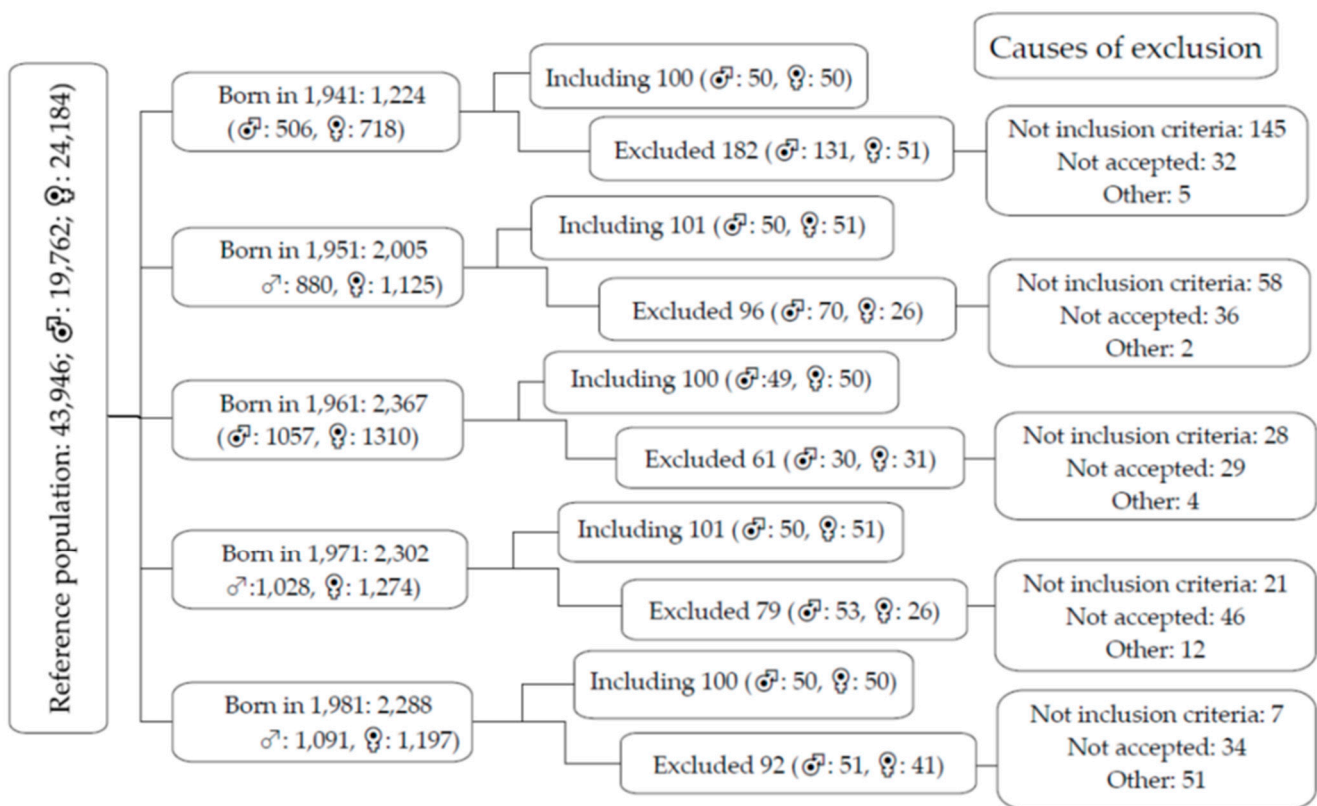
### 2.1. Study Design

This cross-sectional descriptive study analyzes data from the 501 subjects included in the EVA study Association between different risk factors and the accelerated vascular aging study [35] registered at ClinicalTrials.gov. Identifier NCT02623894.

### 2.2. Study Population

The subjects were selected following random sampling with replacement stratified by age group (35, 45, 55, 65 and 75 years) and by sex. A total of 501 subjects were selected from 5 urban health centers, with 100 subjects from each age group (50 men and 50 women). The reference population was the 43,946 subjects in the individual health card database. The inclusion of subjects in the study was carried out between June 2016 and November 2017. Inclusion criteria were being aged between 35 and 75 years and having signed the informed consent. Exclusion criteria were having a terminal illness or not being able to travel to the research unit for any other reason, having a history of cardiovascular disease or a glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, being diagnosed with a chronic inflammatory disease or any acute inflammatory process in the last three months or being treated with estrogen, testosterone or growth hormone.

Figure 1 is a flow diagram of the subjects included, excluded and the causes by age and sex groups, as well as the reference population.



**Figure 1.** Flow diagram of the study, indicating reference population by age decade, overall, and by gender, subjects included and excluded, and the main causes of exclusion.

### 2.3. Variables and Measuring Instruments

A detailed description of the study methodology, together with the inclusion and exclusion criteria, can be found in the study protocols [35].

#### 2.3.1. Healthy Lifestyles Mediterranean Diet

Adherence to the MD was assessed using the PREDIMED study questionnaire [36]. Adherence to the MD was assessed using the PREDIMED study questionnaire with 7447 asymptomatic participants aged between 55 and 80 years from the Spanish population with a high risk of coronary heart disease [36]. It consists of 14 items, of which 12 ask about the frequency of food consumption and 2 about the typical eating habits of the Spanish population. It was validated again in 2021 with 6760 subjects in the PREDIMED-

Plus study ( $n = 6760$ , 55–75 years) [37], but it has not been validated for the population aged under 55 years. Each question is scored zero or one, with one point scored for use of olive oil as the main cooking fat, daily consumption of four or more tablespoons of olive oil (one tablespoon = 13.5 g), two or more servings of vegetables, three or more pieces of fruit, less than one serving of red or processed meat, less than one serving of animal fat, less than a 100 mL cup of sugary drinks, eating white meat in greater proportion to red meat, weekly consumption of seven or more glasses of wine, three or more servings of legumes, three or more servings of fish, three or more servings of nuts or dried fruits, two or more servings of sofrito (home-made sauce of onions and/or garlic and tomato, slow-fried in extra-virgin olive oil) and less than two baked goods. The final score ranges between 0 and 14 points, with MD adherence considered for a score above the median (7 or more points) [36]. There is no consensus on this cut-off point, which thus represents a limitation.

#### Alcohol and Smoking

Alcohol consumption was recorded using a standardized questionnaire (recording type and amount of alcohol ingested during a week, in g/week). Adequate alcohol consumption for women was considered to be <140 g/week and for men <210 g/week [38].

Smoking was assessed with the questionnaire used in the Monica study [39], recording whether the participant was a smoker or not, the number of cigarettes per day and the years they had been smoking.

#### Physical Activity and Sedentary Time

Physical activity was objectively assessed using the validated ActiGraph-GT3X<sup>®</sup> accelerometer (ActiGraph, Shalimar, FL, USA) [40]. The original data from the accelerometers were collected at a frequency of 30 Hz. The specific requirements for their use were as follows: (a) the accelerometers were fixed at the waist and placed on the axillary line at the level of the iliac crest of the hip right or left; (b) the accelerometer was used for seven consecutive days, except when bathing or swimming. Data were invalid if the number of days was <3 days per week or the wear time was <8 h per day. Data were recorded at 1 min intervals. The accelerometers recorded the time of physical activity performed, measured in hours per week and sedentary time per week.

### 2.3.2. Assessment of Vascular Structure, Function and Vascular Aging

#### Assessment of Intima–Media Thickness

The intima–media thickness (IMT) of the carotid arteries was performed by two trained researchers, with intraclass and intraobserver correlation coefficient values of 0.974 and 0.897 for interobserver agreement in the measurements made in 20 subjects before starting the study. The device used was the Sonosite Micromax<sup>®</sup> ultrasound machine (Sonosite Inc., Bothell, WA, USA), with a 5–10 MHz multifrequency high-resolution linear transducer and Sonocal software 1 845-747-0485 (Washington, DC, USA) that automatically measures the IMT of carotid arteries. The IMT measurements were carried out following the protocol published by our research group [41].

#### The Ankle–Brachial Index

The ankle–brachial index was measured using the VaSera VS-1500<sup>®</sup> device (Fukuda Denshi, Tokyo, Japan). The presence of vascular injury was established following the criteria included in the clinical practice guidelines [42].

#### Assessment of Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity

(cfPWV) was analyzed with the patient in the supine position using the SphygmoCor<sup>®</sup> device (AtCor Medical Pty Ltd., Head Office, West Ryde, Australia), which calculates cfPWV by estimating the time delay with respect to the R wave of the electrocardiogram. To do this, the distance between the sternal notch and the point where the sensor is placed on the carotid and femoral arteries was determined by means of a measuring tape [43]. The quality

of the pulse wave is established by the device-specific software, and the manufacturer's instructions were followed at all times to estimate the cfPWV.

#### Vascular Aging Index (VAI)

The VAI was estimated with the following formula [28]:

$$\text{VAI} = (\log(1.09) \times 10 \text{ cIMT} + \log(1.14) \times \text{aPWV}) \times 39.1 + 4.76$$

where cIMT is the carotid intima–media thickness, aPWV is the aortic pulse wave velocity equivalent to cfPWV, and log is the natural logarithm with base e. VAI is a parameter that combines methods to measure different arterial properties. It takes into account the IMT-assessed vascular structure of the carotid arteries, which reflects already established atherosclerosis, and the equivalent of aPWV to cfPWV, which reflects arterial stiffness [42].

#### 2.3.3. Definition of Healthy Vascular Aging

Healthy vascular aging (HVA) was determined in two steps. Step 1: Subjects with vascular injury in the carotid arteries or peripheral arterial disease were classified as non-HVA. Step 2: The studied population was classified by age and sex using the VAI percentiles [8]. Subjects with values  $\leq$  25th percentile were classified as HVA, and subjects with values  $>$  25th percentile were classified as non-HVA.

#### 2.3.4. Anthropometric Measurements and Cardiovascular Risk Factors

Blood pressure, weight and height were measured at the Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL) following the recommendations published in the study protocol [35]. Subjects were considered to have hypertension if they were taking antihypertensive drugs or with blood pressure values  $\geq$  140/90 mmHg; to have type 2 diabetes mellitus if they were taking hypoglycemic agents or had fasting plasma glucose values  $\geq$  126 mg/dL or HbA1c  $\geq$  6.5%; and to have dyslipidemia if they were taking lipid-lowering agents or had fasting total cholesterol values  $\geq$  240 mg/dL, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)  $\geq$  160 mg/dL, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)  $\leq$  40 mg/dL in men and  $\leq$  50 mg/dL in women, or triglycerides  $\geq$  150 mg/dL. Obesity was defined as having a BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> [41].

#### 2.3.5. Analytical Tests

Venous blood samples were taken between 08:00 and 09:00 h after subjects had fasted for 12 h. Fasting plasma glucose, serum total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels were measured using a standard enzyme. Glycosylated hemoglobin was measured with an automated immunoturbidimetric assay method. All analytical tests were processed in the same laboratory [35].

### 2.4. Statistical Analysis

Data are presented using means  $\pm$  standard deviations and numbers or percentages depending on whether variables are continuous or categorical. The comparison between men and women was carried out with chi-square tests for percentages and Student's *t* tests for continuous variables. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship between continuous variables.

The constant variance hypothesis was verified with variance homogeneity tests using the Levene statistic in all variables analyzed. Using the classification of HVA or non-HVA as the dependent variable, the different lifestyles as independent variables and the age and cardiovascular risk factors (mean arterial pressure, atherogenic index, HbA1c and body mass index) as adjustment variables, the *p* value was  $>$ 0.050 in all the variables. The outlier values were analyzed with box–whisker plots; the number of values was not excluded from the analysis since, in those variables with outlier values, the number is small and within biological values.

To analyze the association between the average VAI score and the different lifestyles, six multiple linear regression models were applied, using the VAI as dependent variable and the number of healthy lifestyles, average MD adherence score, weekly alcohol consumption in g/week, years of smoking, number of active hours per week and number of sedentary hours per week as independent variables.

To analyze the association between HVA individuals and different lifestyles, six logistic regression models were used. Those classified as HVA or not HVA were dependent variables (coded HVA = 1, no HVA = 0), and healthy lifestyles (coded yes = 1, No = 0) were independent variables. The median score for the different healthy lifestyles was used, except in the case of alcohol, where having adequate alcohol consumption (considered to be <140 g/week in women and 210 g/week in men) or not was used. We considered a healthy lifestyle to be when subjects had (a) adherence to the Mediterranean diet score greater than 7; (b) adequate alcohol consumption for women was considered to be <140 g/week and for men < 210 g/week; (c) no smoking; (d) more than 26 h a week of physical activity; (e) less than 142 h a week of sedentary time; and (f) more than two healthy lifestyles.

In all models, age, sex, mean arterial pressure, atherogenic index, HbA1c and body mass index were included as adjustment variables. The selection criteria for these were one for each cardiovascular risk factor with a  $p$  value < 0.05 in Table 2, which combined the largest number of variables related to said factor.

All analyses were performed overall and by sex. The SPSS Statistics program for Windows, version 28.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used. A value of  $p < 0.05$  was considered the statistical significance limit.

### 2.5. Ethical Principles

This EVA Project was approved by the Drug Research Ethics Committee of the Salamanca health area on 4 May 2015 (CEIm reference code PI 15/01039). Before the start of the study, all participants signed the informed consent. During the course of the study, the standards of the Declaration of Helsinki [44] and the WHO guidelines for observational studies were followed. Subject confidentiality was guaranteed at all times, in accordance with the provisions of Organic Law 3/2018, of December 5, on personal data protection and the guarantee of digital rights, and European Parliament Regulation (EU) 2016/679 and the Data Protection Council of 27 April 2016 (GDPR).

## 3. Results

### 3.1. Lifestyles, Risk Factors, and Vascular Structure and Function of the Subjects Included, Overall and by Sex

In the overall analysis, the mean MD score was  $7.15 \pm 2.07$ , with adherence to the MD of 42.7%. Average alcohol consumption was  $40.47 \pm 63.15$  g per week, and adequate consumption was 50.1%. The years of smoking average was  $12.98 \pm 17.41$ , and the percentage of subjects who had never smoked was 73.3%. The hours of physical activity per week was  $27.09 \pm 9.52$ , with 49.7% doing more than 26 h per week. Mean sedentary time was  $140.75 \pm 9.56$  h per week, with 51.1% being sedentary for under 142 h per week. The average number of healthy lifestyles was  $2.66 \pm 1.29$ , and 50.5% had more than 2 healthy lifestyles. In the analysis by sex, women showed higher values of MD, total physical activity and the average number of healthy lifestyles, and less alcohol consumption and sedentary time per week than men. In the overall analysis, the mean value for IMT was  $0.682 \pm 0.109$  mm, cfPWV was  $6.53 \pm 2.03$  m/s, and the VAI was  $61.23 \pm 12.86$ . These values were higher in men than in women. Table 1 presents the values of the different cardiovascular risk factors as well as the drugs used in hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus treatment, overall and by sex.

**Table 1.** Lifestyles, risk factors, and vascular structure and function of the subjects included overall and by sex.

Lifestyles	Overall (501)	Men (249)	Women (252)	p Value
MD score	7.15 ± 2.07	6.68 ± 1.97	7.60 ± 2.08	<0.001
Adherence to MD, n (%)	214, 42.7%	89, 35.7%	125, 49.6%	0.001
Alcohol consumption (g/W)	40.47 ± 63.15	61.54 ± 74.65	19.64 ± 39.54	<0.001
Adequate alcohol consumption, n (%)	251, 50.1%	94, 37.8%	157, 62.3%	<0.001
Years of smoking	12.98 ± 17.41	14.43 ± 18.91	11.55 ± 15.69	0.064
Never smoked, n (%)	367, 73.3%	183, 73.5%	184, 73.0%	0.920
Total physical activity (h/W)	27.09 ± 9.52	26.01 ± 9.51	28.17 ± 9.43	0.011
More than 26 h/W, n (%)	246, 49.7%	107, 43.1%	139, 56.3%	0.004
Sedentary time (h/W)	140.75 ± 9.56	141.78 ± 9.57	139.72 ± 9.45	0.017
Less than 142 h/W, n (%)	253, 51.1%	113, 45.6%	140, 56.7%	0.015
Number of healthy lifestyles	2.66 ± 1.29	2.35 ± 1.24	2.96 ± 1.28	<0.001
More than 2 healthy lifestyles, n (%)	253, 50.5%	102, 41.0%	151, 59.9%	<0.001
<i>Conventional risk factors</i>				
Age (years)	55.90 ± 14.24	55.95 ± 14.31	55.85 ± 14.19	0.935
Systolic blood pressure (mmHg)	120.69 ± 23.13	126.47 ± 19.52	114.99 ± 24.96	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.53 ± 10.10	77.40 ± 9.38	73.67 ± 10.46	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	90.58 ± 12.61	93.76 ± 11.13	87.44 ± 13.21	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	45.17 ± 19.81	49.06 ± 16.68	41.31 ± 21.83	<0.001
Hypertensive, n (%)	147, 29.3%	82, 32.9%	65, 25.8%	0.095
Antihypertensive, n (%)	96, 19.2%	50, 20.1%	46, 18.3%	0.650
Total cholesterol (mg/dL)	194.76 ± 32.49	192.61 ± 32.26	196.88 ± 32.65	0.142
LDL cholesterol (mg/dL)	115.51 ± 29.37	117.43 ± 30.12	113.61 ± 28.54	0.148
HDL cholesterol (mg/dL)	58.75 ± 16.16	53.19 ± 14.12	64.22 ± 16.20	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	103.06 ± 53.20	112.28 ± 54.40	93.95 ± 50.46	<0.001
Atherogenic index	3.53 ± 1.07	3.84 ± 1.12	3.24 ± 0.93	<0.001
Dyslipidemic	191, 38.1%	95 ± 38.2%	96, 38.1%	98.9%
Lipid-lowering, n (%)	102, 20.4%	49, 19.7%	53, 21.0%	0.740
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	0.043
Diabetes mellitus type 2, n (%)	38, 7.6%	26, 10.4%	12, 4.8%	0.018
Hypoglycemic, n (%)	35, 7.0%	23, 9.2%	12, 4.8%	0.055
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.52 ± 4.23	26.90 ± 3.54	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, 18.8%	42, 16.9%	52, 20.6%	0.304
Abdominal obesity, n (%)	193, 38.6%	78, 31.3%	115, 45.8%	0.001
<i>Structure—vascular function and aging</i>				
Intima-media thickness (mm)	0.682 ± 0.109	0.699 ± 0.116	0.665 ± 0.100	0.001
cfPWV (m/s)	6.53 ± 2.03	6.86 ± 2.20	6.21 ± 1.79	<0.001
Vascular aging index	61.23 ± 12.86	63.47 ± 13.75	59.04 ± 11.54	<0.001

The values are displayed as means ± standard deviations for continuous data and as numbers and proportions for categorical data. MD, Mediterranean diet; g/W, grams/week; h/W, hours/week; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HbA1c, glycosylated hemoglobin; cfPWV, femoral carotid pulse wave velocity. *p*: differences between men and women.

The percentage of subjects according to the number of healthy lifestyles is shown overall in Figure 2 and by sex in Figure 3. The percentage of subjects who presented at least two healthy lifestyles was 50.3% (men: 40.3%; women: 59.7%; *p* < 0.001).

% of subjects by number Adequate Lifestyles.  
Global.

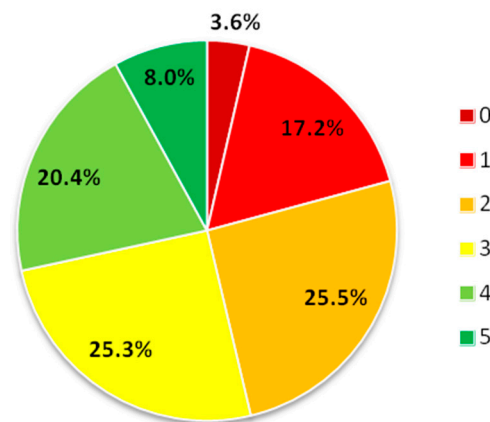


Figure 2. Percentage of subjects overall according to the number of healthy lifestyles.

% of subjects by number Adequate Lifestyles, by sex.

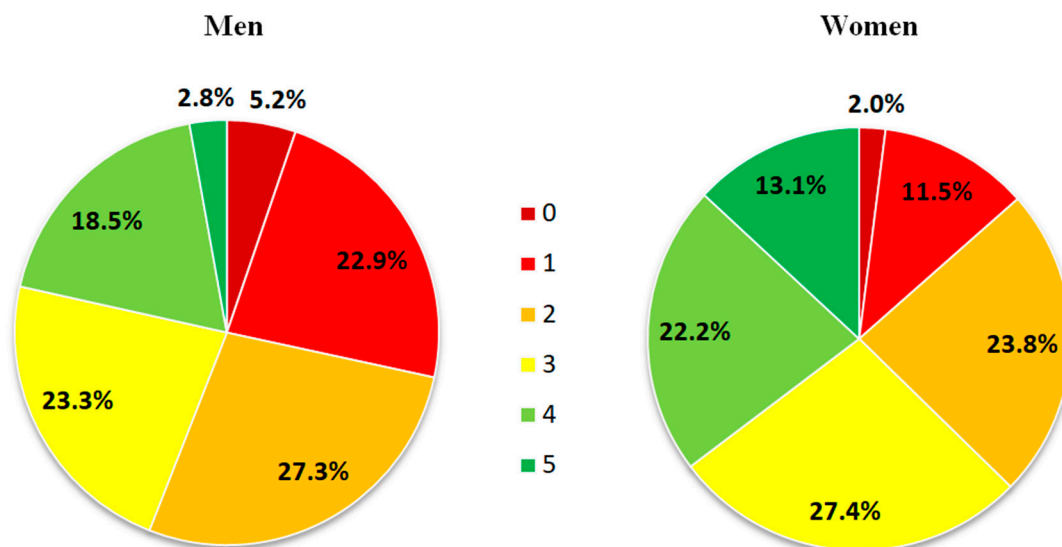


Figure 3. Percentage of subjects by sex according to the number of healthy lifestyles.

### 3.2. Lifestyles, Risk Factors, and Vascular Structure and Function According to Vascular Aging

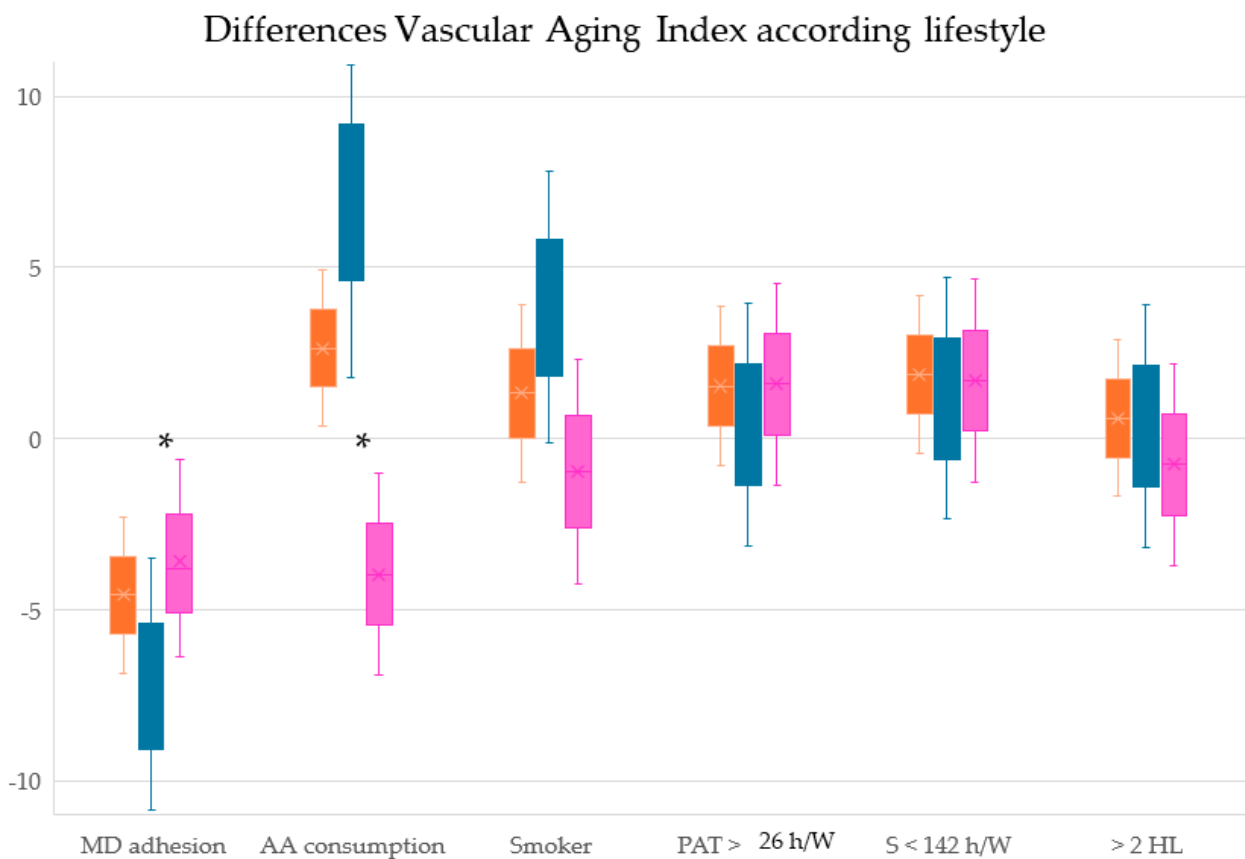
Table 2 shows the mean values for lifestyles, cardiovascular risk factors and IMT, cfPWV and VAI parameters in subjects with HVA and without HVA. Total physical activity was 29.19 vs. 26.58 h per week; sedentary hours per week was 138 vs. 141, the percentage of subjects who had never smoked was 69.1% vs. 67.0% and the percentage of subjects with more than 2 healthy lifestyles was 60.6% vs. 48.3% in subjects classified as HVA compared to those classified as non-HVA ( $p < 0.05$ ). All cardiovascular risk factors, except total cholesterol and LDL cholesterol, showed more favorable values in subjects classified as HVA. The parameters of vascular structure and function and the VAI showed similar results.

**Table 2.** Lifestyles, risk factors, and vascular structure and function according to vascular aging.

Lifestyles	HVA (94, 18.9%)	Non HVA (407, 81.1%)	<i>p</i>
MD score	6.91 ± 2.20	7.20 ± 2.05	0.226
Adherence to MD, n (%)	33, 35.1%	180, 44.6%	0.106
Alcohol consumption (g/W)	34.89 ± 57.99	41.94 ± 64.46	0.331
Adequate alcohol consumption, n (%)	47, 50.0%	202, 50.0%	1.000
Years of smoking	12.45 ± 15.41	12.90 ± 17.70	0.820
Never smoked, n (%)	65, 69.1%	299, 67.0%	0.037
Total physical activity (h/W)	29.19 ± 9.79	26.58 ± 9.41	0.017
More than 26 h/W, n (%)	56, 60.2%	188, 47.1%	0.028
Sedentary time (h/W)	138.57 ± 9.81	141.28 ± 9.44	0.014
Less than 142 h/W, n (%)	57, 61.3%	194, 48.6%	0.029
Number of healthy lifestyles	2.74 ± 1.20	2.63 ± 1.32	0.444
More than 2 healthy lifestyles, n (%)	57, 60.6%	195, 48.3%	0.039
<i>Conventional risk factors</i>			
Age (years)	52.64 ± 13.29	56.66 ± 14.34	0.010
Systolic blood pressure (mmHg)	109.59 ± 12.61	123.32 ± 24.28	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	71.10 ± 8.28	76.56 ± 10.24	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	83.93 ± 9.00	92.14 ± 12.87	<0.001
Pulse pressure (mmHg)	38.48 ± 8.90	46.76, 21.30	<0.001
Hypertensive, n (%)	0, 0.0%	147, 36.4%	<0.001
Antihypertensive, n (%)	0, 0.0%	96, 19.3%	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	193.27 ± 32.39	194.95 ± 32.50	0.651
LDL cholesterol (mg/dL)	113.42 ± 28.02	115.87 ± 29.72	0.469
HDL cholesterol (mg/dL)	62.42 ± 18.00	57.85 ± 15.62	0.014
Triglycerides (mg/dL)	83.33 ± 32.99	107.66 ± 55.97	<0.001
Atherogenic index	3.32 ± 1.09	3.59 ± 1.06	0.027
Dyslipidemic	29, 30.9%	160, 39.6%	0.126
Lipid-lowering, n (%)	13, 13.8%	88, 21.8%	0.086
Plasma glucose (mg/dL)	83.41 ± 10.27	89.41 ± 18.49	<0.001
HbA1c (%)	5.30 ± 0.29	5.53 ± 0.59	<0.001
Diabetes mellitus type 2, n (%)	0, 0.0%	38, 9.4%	0.002
Hypoglycemic, n (%)	0, 0.0%	35, 7.0%	0.003
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.43 ± 3.26	27.00 ± 4.29	<0.001
Waist circumference (cm)	88.48 ± 9.41	94.45 ± 12.28	<0.001
Obesity, n (%)	6, 6.4%	88, 21.8%	0.001
Abdominal obesidad, n (%)	21, 22.3%	171, 42.4%	<0.001
<i>Structure—vascular function and aging</i>			
Intima-media thickness (mm)	0.62 ± 0.08	0.70 ± 0.11	<0.001
cfPWV (m/s)	4.83 ± 0.75	6.93 ± 2.02	<0.001
Vascular aging index	50.51 ± 5.67	63.74 ± 12.78	<0.001

The values are displayed as means ± standard deviations for continuous data and as numbers and proportions for categorical data. MD, Mediterranean diet; g/W, grams/week; h/W, hours/week; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; HbA1c, glycosylated hemoglobin; HVA, healthy vascular aging; cfPWV, femoral carotid pulse wave velocity. *p*: Differences between HVA and non HVA.

Figure 4 represents the differences in the VAI, cfPWV and cIMT values between subjects with healthy lifestyles and without healthy lifestyles, overall and by sex.



**Figure 4.** Differences in VAI scores between subjects with and without healthy lifestyles, overall and by sex. Healthy lifestyles were considered to be the following: (a) adherence to the Mediterranean diet score greater than 7; (b) adequate alcohol consumption for women was considered to be <140 g/week and for men <210 g/week; (c) no smoking; (d) more than 26 h a week of physical activity; (e) less than 142 h a week sitting; and (f) more than two healthy lifestyles. MD, Mediterranean diet; AA, adequate alcohol consumption; PAT h/W, physical activity total hours/week; S h/W, sedentary hours per week; HL, number of healthy lifestyles; VAI, vascular aging index. Brown represents the overall results, blue the results for men and pink the results for women. \* reflects whether the difference between subjects with and without healthy lifestyles is significant.

### 3.3. Correlation of Vascular Aging with Mediterranean Diet and Other Lifestyles

Table 3 shows the correlation of the VAI with lifestyles adjusted by age, overall and by sex. The VAI showed a negative association with the mean value of MD ( $r = -0.102$ ), hours of total physical activity ( $r = -0.158$ ) and the number of healthy lifestyles ( $r = -0.199$ ), and a positive association with consumption of alcohol ( $r = 0.228$ ), years of smoking ( $r = 0.092$ ) and sedentary time ( $r = 0.165$ ).

**Table 3.** Correlation between index vascular aging, cfPWV and intima-media thickness with lifestyles.

VAI	Overall (501)	Men (249)	Women (251)
MD score	-0.102 *	-0.082 *	0.058
Alcohol consumption, g/W	0.228 **	0.221 **	-0.040
Year smoking	0.092 *	0.105	0.010
Total physical activity (h/W)	-0.158 *	-0.120	-0.161 *
Sedentary time (h/W)	0.165 **	0.135 *	-0.162 *
Number of healthy lifestyles	-0.199 **	-0.197 **	-0.063

**Table 3.** *Cont.*

VAI	Overall (501)	Men (249)	Women (251)
cfPWV (m/s)			
MD score	−0.082	−0.048	0.075
Alcohol consumption, g/W	0.145 **	0.187 *	−0.031
Year smoking	0.082	0.099	0.026
Total physical activity (h/W)	−0.174 **	−0.155 *	−0.159 *
Sedentary time (h/W)	0.181 **	0.170 *	−0.160 *
Number of healthy lifestyles	−0.178 **	−0.173 *	−0.076
Intima–media thickness (mm)			
MD score	−0.082	−0.047	−0.058
Alcohol consumption, g/W	0.209 **	0.159 *	0.120 *
Year smoking	0.074	0.042	0.088
Total physical activity (h/W)	0.013	0.082	0.054
Sedentary time (h/W)	0.016	0.076	0.057
Number of healthy lifestyles	0.080	−0.012	−0.046

Age-adjusted Pearson correlation. MD, Mediterranean diet; g/W, grams/week; VAI, vascular aging index; cfPWV, femoral carotid pulse wave velocity. Pearson coefficient. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

**3.4. Association between Vascular Aging Index and Healthy Lifestyles: Multiple Regression Analysis**

In multiple regression analysis after adjusting for potential confounders, the mean VAI value showed a negative association with hours of total physical activity per week ( $\beta = -0.102$ , 95% CI:  $-0.176$  to  $-0.028$ ) and with the number of healthy lifestyles ( $\beta = -0.640$ , 95% CI:  $-1.195$  to  $-0.086$ ) and a positive association with alcohol consumption ( $\beta = 0.020$ , 95% CI:  $0.008$  to  $0.032$ ) and with sedentary hours per week ( $\beta = 0.109$ ; 95% CI:  $0.036$  to  $0.183$ ). The analysis by sex yielded similar results, as shown in Table 4, except for alcohol consumption and the number of healthy lifestyles, which were significant in men but not in women.

**Table 4.** Association between vascular aging and lifestyles. Multiple regression analysis.

VAI	$\beta$	(95% CI)	$p$
Overall			
MD score	−0.056	−0.418–0.307	0.763
Alcohol consumption, g/W	0.020	0.008–0.032	0.001
Year smoking	0.028	−0.013–0.069	0.185
Total physical activity (h/W)	−0.102	−0.176–−0.028	0.007
Sedentary time (h/W)	0.109	0.036–0.183	0.004
Number of healthy lifestyles	−0.640	−1.195–−0.086	0.024
Men			
MD score	−0.044	−0.598–0.509	0.875
Alcohol consumption, g/W	0.020	0.005–0.034	0.008
Year smoking	0.045	−0.014–0.103	0.133
Total physical activity (h/W)	−0.096	−0.203–0.011	0.080
Sedentary time (h/W)	0.108	0.001–0.214	0.048
Number of healthy lifestyles	−1.054	−1.741–−0.367	0.003
Women			
MD score	−0.010	−0.459–0.439	0.965
Alcohol consumption, g/W	−0.005	−0.027–0.018	0.690
Year smoking	−0.023	−0.080–0.033	0.416
Total physical activity (h/W)	−0.099	−0.195–−0.002	0.044
Sedentary time (h/W)	0.099	0.195–0.003	0.043
Number of healthy lifestyles	−0.256	−0.820–0.309	0.373

Multiple regression: dependent variables (estimated vascular aging with VAI). Lifestyle independent variables. Adjustment variables: age, mean arterial pressure, atherogenic index, body mass index and glycosylated hemoglobin. MD, Mediterranean diet; g/W, grams/week; VAI, vascular aging index.

### 3.5. Association between Vascular Aging Index and Healthy Lifestyles: Logistic Regression Analysis

After adjusting for possible confounding factors, the logistic regression analysis yielded the following results: compared with non-adherence to the Mediterranean diet, adherence to the Mediterranean diet was associated with a higher likelihood of being classified as HVA, relative to non-HVA (OR = 0.571; 95% CI: 0.333 to 0.981); compared with less than 26 h per week of physical activity, doing more than 26 h per week of physical activity was associated with a higher likelihood of being classified as HVA, relative to non-HVA (OR = 1.735; 95% CI: 1.048 to 2.871); compared with more than 142 h per week of sedentary time, spending less than 142 h per week being sedentary was associated with a higher likelihood of being classified as HVA, relative to non-HVA (OR = 1.696; 95% CI: 1.025 to 2.805); and compared to having less than two healthy lifestyles, more than two healthy lifestyles was associated with a higher likelihood of being classified as HVA, compared to non-HVA (OR = 1.877; 95% CI: 1.123 to 3.136). In the analysis by sex, the results were similar, although there were no significant differences, except for smoking in men, as reflected in Table 5.

**Table 5.** Association between healthy vascular aging and lifestyles. Logistics regression analysis.

VAI	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Overall			
MD adherence	0.571	0.333–0.981	0.042
AA consumption	0.993	0.606–1.627	0.977
Smoker	0.648	0.375–1.119	0.119
PAT > 26 h/W	1.735	1.048–2.871	0.032
ST—142 h/W	1.696	1.025–2.805	0.040
>2 HL	1.877	1.123–3.136	0.016
Men			
MD adherence	0.413	0.170–1.004	0.051
AA consumption	0.852	0.425–1.708	0.653
Smoker	0.382	0.162–0.902	0.028
PAT > 26 h/W	1.825	0.878–3.793	0.107
ST—142 h/W	1.738	0.838–3.604	0.136
>2 HL	1.998	0.956–4.175	0.066
Women			
MD adherence	0.766	0.377–1.558	0.462
AA consumption	0.968	0.465–2.014	0.931
Smoker	0.812	0.381–1.731	0.589
PAT > 26 h/W	1.668	0.817–3.404	0.160
ST—142 h/W	1.655	0.810–3.379	0.167
>2 HL	1.769	0.848–3.692	0.128

Multiple regression: dependent variables (estimated vascular aging with VAI). Lifestyle independent variables. Adjustment variables: age, mean arterial pressure, atherogenic index, body mass index and glycosylated hemoglobin. MD, Mediterranean diet; g/W, grams/week; AA consumption, adequate alcohol consumption; PAT H/W, physical activity total hours/week; ST H/W, sedentary hours per week; HL, number of healthy lifestyles; VAI, vascular aging index.

## 4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze the relationship between estimated HVA and VAI with different lifestyles in a Spanish adult population without a history of cardiovascular disease. The main findings of this study are as follows: (1) using the VAI as an aging criterion, approximately one in five subjects is classified as HVA, and (2) in both multiple and logistic regression analyses, the lifestyles most strongly associated with the VAI and with HVA is the amount of physical activity and sedentary time, measured objectively in hours/week with an accelerometer over seven days.

In line with results published by other authors, this study shows that the more hours of physical activity and the fewer hours of sedentary activity, the lower the VA. Thus,

numerous studies have shown a negative association of arterial stiffness with physical activity and a positive association with a sedentary lifestyle in adults [3,12,13], with aerobic exercise, in particular, improving VA [5,10,11], and longitudinal studies have shown that the increase in arterial stiffness over five years, measured with the cfPWV, is linked to time spent doing physical activity and sedentary time [45]. Ahmadi et al. [46], for example, found that limiting sedentary time was associated with slower progression of aortic stiffness. However, this association has not been found in all studies, as in the case of the Framingham study [14], probably because physical activity was not objectively measured with an accelerometer in that study. On the other hand, a recent review [2] shows that aerobic exercise improves the stiffness of large arteries in middle-aged men and women, although the same effects were not observed in postmenopausal women with estrogen deficiency, suggesting that the effect may differ with age between sexes [2]. Supporting the results of this present study, other authors have found that time spent watching television is related to worse cardiovascular health [47,48], and Wennman et al. [49] found that the risk of cardiovascular disease was higher in men who spent four hours or more watching television and in women watching two to three hours. Therefore, taking into account the benefits of physical activity [50] and the dangers of a sedentary lifestyle [51], it seems logical that HVA improves with increased physical activity and decreased sedentary time. Nevertheless, sedentary lifestyles are becoming more prevalent worldwide due to the lack of available spaces for exercise, the increase in sedentary occupational behaviors such as office work, and the greater usage of electronic devices, television or video [52]. Indeed, studies carried out in Europe, the United States and Australia have shown that adults spend half of their working day (4.2 h/day) and around 2.9 h/day of their free time sitting [53].

As in previous studies, MD adherence was higher in women [54]. Contrary to what may be expected, the mean MD score did not show an association with the VAI, either overall or by sex. However, the overall analysis showed an OR of 0.571 in logistic regression after adjusting for possible confounding factors. Similarly, the increase in cfPWV over 5 years has not been associated with the MD [45]. Nevertheless, there are several studies that show subjects with adherence to an MD pattern having improved endothelial function, inflammation, oxidative stress or other conditions that predispose people to cardiovascular events, such as obesity or type 2 diabetes mellitus, suggesting that it may play an important role in HVA by preventing the onset of certain diseases and improving the VA process [20,55]. Thus, some authors consider that dietary patterns such as MD should be considered 'frontline' strategies in preventing and/or treating age-related cardiovascular dysfunction [5]. However, it should not be forgotten that, as shown in a recent review [25], the majority of studies carried out have focused on the benefits of certain components of MD in specific processes of general aging without specifically analyzing the effect on VA or HVA, concluding that the benefits of the MD become more important in older people, especially for achieving healthy aging. Different studies have thus shown the benefits of magnesium and potassium in preventing the reduction in muscle mass [56] and improved bone and mineral homeostasis with diets rich in calcium, vitamins D, A, B, C, E and minerals such as potassium and magnesium, thereby modulating long-term bone health [57], improved bone density and prevention of osteoporosis in Spanish postmenopausal women [58], and increased immune responses through vitamin D, E and probiotic intake [59]. Given all of the above, although there is sufficient evidence of the MD pattern having general health benefits, questions remain about whether it is the MD pattern or certain micronutrients and vitamins that are responsible for HVA and whether the effect is the same in all the age groups and in both sexes.

In summary, this paradoxical finding in our study may have several explanations: 1. The influence of the Mediterranean dietary pattern on HVA may not be so strong, with micronutrients and vitamins playing an important role, as shown by different studies carried out in animals or in humans [60–64]. 2. Most of the studies assessing the benefits of the Mediterranean diet have been carried out on specific diseases or factors and not on their importance in vascular aging. 3. The age range of our study's population is broad

and we should not forget that the MEDAS questionnaire has not been validated in people under 55 years of age, and there is no consensus on the cut-off points for good adherence. 4. Adherence to the Mediterranean diet is greater in older subjects, and the importance of age in aging is probably greater than that of the Mediterranean diet. Finally, there may be confounding factors that we have not considered in this work.

Therefore, more research is needed to provide a better understanding of the mechanism of how the MD acts on aging, although on the basis of the current evidence, the MD could be recommended as an anti-aging therapy to prevent frailty and maintain functionality until the final stages of life [24].

In this study, alcohol consumption measured in grams per week was positively associated with the VAI overall and in men. These results are in line with those shown by Hwang et al. [65], and data published in a review in 2022 [32] analyzing the relationship between arterial stiffness and alcohol consumption concluded that greater alcohol consumption is associated with worse arterial stiffness values, using different measurement methods (oscillometry or tonometry) and obtaining similar results across the different populations studied (European, American and Asian) and for almost all types of alcoholic beverages consumed. Some studies only show an association between alcohol intake and cfPWV in men [32,33]. This association was not found in our logistic regression analysis and is a result that is not consistent with what has been published by several authors who have suggested a J-shaped relationship between alcohol consumption and arterial stiffness measured with cfPWV [33,66]. The discrepancies between this study and others may be explained by different reasons. The VAI used as a criterion is an aging index that, in addition to arterial stiffness, takes into account the thickness (IMT) of the carotid artery. Furthermore, we cannot forget that the studies analyzed were heterogeneous, using different methods to measure arterial stiffness, with alcohol consumption recorded subjectively, and the majority were cross-sectional studies. All of this, together with the fact that many of the studies have methodological weaknesses and may overestimate the benefits of alcohol on cardiovascular diseases, makes the results inconclusive [67–69]. Therefore, the debate on the relationship between alcohol consumption and VA remains an open one, given that the relationship is complex and potentially affected by several factors such as the type of alcohol, consumption levels, sex and age differences.

This study did not find an association between years of smoking and VAI, in line with some other studies that did not yield significant changes in the chronic effect of smoking on arterial stiffness [32]. However, most studies, as reflected in the results of the Gutenberg Health Study published in 2023, have concluded that chronic smoking is strongly and dose-dependently associated with an increase in arterial stiffness, regardless of sex, but with an association that is stronger in men [70], although they used the stiffness index and the increase index as measures of stiffness. On the other hand, in the logistic regression analysis, we only found an association in men, in line with the results published by other authors [71], suggesting different patterns of vascular system stiffness in men and women due to smoking.

The results of this study suggest that the greater the number of healthy lifestyles, the greater the probability of being classified in the group of subjects with HVA and the lower the VAI value. This is likely due to the fact that such lifestyles mutually enhance the beneficial effect of HVA. Thus, the WHO considers that in order to achieve healthy aging, healthy lifestyle habits that reduce the development of pathologies associated with aging must be promoted in order to increase the quality of life of the aging population. It also recognizes that evidence is scarce, and that research on healthy aging should be promoted, with health systems adapting to the needs of older people, generating the human resources necessary to be able to carry out comprehensive care for older people [34]. In the review by Claas et al. [72], lifestyles such as adequate dietary intake and regular physical activity are seen as essential in primary prevention to avoid cardiovascular risk factors that will determine vascular aging. These measures, together with the absence of smoking and certain behavioral factors such as stress control and sleep duration, should

be considered in lifestyle modification programs, and these healthy lifestyles should be implanted from childhood [73].

Nevertheless, we cannot forget that vascular aging is a complex phenomenon in which many factors intervene, some of which are beyond our control, such as age, sex and the genetic load of each individual. Modifiable risk factors are those that we acquire throughout life, conditioned by different lifestyles that influence individual cardiovascular risk factors and psychological and inflammatory factors, which cause an increase in oxidative stress and inflammation, leading to endothelial dysfunction. Thus, it is known that arterial aging is associated with changes that impact vascular function [3,4]. However, the extent to which these changes are produced by the action of environmental factors, lifestyle, psychological factors, inflammation or oxidative stress, predisposing each individual to mark a rhythm in his own vascular aging, has not been sufficiently researched. In this study we have tried to control for most of the confounding factors. Firstly, the sample was selected randomly, but it only represents the urban population. As adjustment variables for the cardiovascular risk factors, we tried to use those covariates that may best represent each of the cardiovascular risk factors, although we did not include inflammatory and psychological factors as possible confounding factors. Furthermore, three of the four lifestyles analyzed were recorded through questionnaires, so there may be some information bias. Finally, we must emphasize that physical activity and sedentary lifestyle, the only lifestyle objectively assessed with accelerometry, is the lifestyle that shows a clear and consistent association with vascular aging. For all these reasons, the results must be interpreted with caution, taking into account that there may be spurious associations that we have not considered.

Finally, hormonal and non-hormonal factors influence differences between the sexes. The protection of endogenous estrogen until menopause in women is well known. Furthermore, in males, arterial stiffness increases linearly from puberty, which indicates that females intrinsically have stiffer main arteries than males, effects that are mitigated by sex steroids during reproductive life. Other factors, such as height, body fat distribution and inflammatory factors, may also play a role [74,75].

#### *Limitations and Strengths*

This study has a number of limitations and strengths. The main limitation is that the analysis is based on cross-sectional data, which prevents us from establishing causality. Another limitation is that three of the four lifestyles analyzed were recorded subjectively through questionnaires, and the MD adherence questionnaire has not been validated in the Spanish population under 55 years of age. Among the strengths of the study is sample selection through random sampling stratified by age and sex groups from a reference population of more than 43,000 subjects, while the measurement of IMT of carotid arteries and cfPWV was performed under standardized conditions by experienced evaluators and with validated devices. Furthermore, all analytical measurements were carried out in laboratories with adequate quality controls.

#### **5. Conclusions**

The results of this study suggest that the longer we do physical activity and the less time we spend sitting, the lower the rate of vascular aging and the greater the likelihood of being classified in the group of subjects showing HVA.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.A.G.-M., D.G.-F. and L.G.-S.; methodology, M.A.G.-M., L.G.-O., M.C.R. and M.G.-S.; formal analysis, M.A.G.-M. and L.G.-O.; investigation, L.G.-S., R.L.-R., I.L.-R. and M.G.-S.; data curation, M.A.G.-M. and E.R.-S.; writing—original draft preparation, L.G.-S. and D.G.-F.; writing—review and editing and project administration, M.A.G.-M. and L.G.-S.; funding acquisition, M.A.G.-M. and L.G.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was funded by the Regional Health Agency of the Castilla y León government through research projects (GRS 1193/B/15), by the Carlos III Health Institute (ISCIII) of the Ministry

of Science and Innovation, by project RD21/0016/0010 of the research network RICAPPS (Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud), and by the research project PI21/00454 financed by the Next Generation EU, Recovery and Resilience Mechanism (RRM). Human resources were also obtained through the Castilla y León government research program (INT/M/02/17 and INT/M/04/15), from the Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL) (IBI21/00001) and the Carlos III Health Institute (INT22/00007). None played any role in the study design, data analysis, reporting of results or the decision to submit the manuscript for publication.

**Institutional Review Board Statement:** All staff involved in this study were trained before the study began. This study was approved by the ethics committee of the Drug Research Ethics Committee of the Salamanca health area (CEIm reference code PI 15/01039, approval date: 4 May 2015).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data are not publicly available due to privacy.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that no conflicts of interest.

## References

- Mitchell, E.; Walker, R. Global ageing: Successes, challenges and opportunities. *Br. J. Hosp. Med.* **2020**, *81*, 1–9. [[CrossRef](#)]
- Moreau, K.L.; Clayton, Z.S.; DuBose, L.E.; Rosenberry, R.; Seals, D.R. Effects of regular exercise on vascular function with aging: Does sex matter? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2024**, *326*, H123–H137. [[CrossRef](#)]
- Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Cunha, P.G.; Lacolley, P.; Nilsson, P.M. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension* **2019**, *74*, 218–228. [[CrossRef](#)]
- Nowak, K.L.; Rossman, M.J.; Chonchol, M.; Seals, D.R. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension* **2018**, *71*, 389–402. [[CrossRef](#)]
- Clayton, Z.S.; Craighead, D.H.; Darvish, S.; Coppock, M.; Ludwig, K.R.; Brunt, V.E.; Seals, D.R.; Rossman, M.J. Promoting healthy cardiovascular aging: Emerging topics. *J. Cardiovasc. Aging* **2022**, *2*, 43. [[CrossRef](#)]
- Laurent, S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, S3–S8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bruno, R.M.; Nilsson, P.M.; Engström, G.; Wadström, B.N.; Empana, J.P.; Boutouyrie, P.; Laurent, S. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events. *Hypertension* **2020**, *76*, 1616–1624. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nilsson Wadström, B.; Fatehali, A.H.; Engström, 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gomez-Sanchez, M.; Gomez-Sanchez, L.; Patino-Alonso, M.C.; Cunha, P.G.; Recio-Rodriguez, J.I.; Alonso-Dominguez, R.; Sanchez-Aguadero, N.; Rodriguez-Sanchez, E.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Garcia-Ortiz, L.; 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*, 1110–1122. [[CrossRef](#)]
- Zhang, Y.; Qi, L.; Xu, L.; Sun, X.; Liu, W.; Zhou, S.; van de Vosse, F.; Greenwald, S.E. 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*, e0200829. [[CrossRef](#)]
- Murray, K.O.; Mahoney, S.A.; Venkatasubramanian, R.; Seals, D.R.; Clayton, Z.S. Aging, aerobic exercise, and cardiovascular health: Barriers, alternative strategies and future directions. *Exp. Gerontol.* **2023**, *173*, 112105. [[CrossRef](#)]
- Kucharska-Newton, A.M.; Stoner, L.; Meyer, M.L. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin. Chem.* **2019**, *65*, 108–118. [[CrossRef](#)]
- Appiah, D.; Capistrant, B.D. Cardiovascular Disease Risk Assessment in the United States and Low- and Middle-Income Countries Using Predicted Heart/Vascular Age. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 16673. [[CrossRef](#)]
- Niiranen, T.J.; Lyass, A.; Larson, M.G.; Hamburg, N.M.; Benjamin, E.J.; Mitchell, G.F.; Vasan, R.S. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension* **2017**, *70*, 267–274. [[CrossRef](#)]
- Román, G.C.; Jackson, R.E.; Reis, J.; Román, A.N.; Toledo, J.B.; Toledo, E. Extra-virgin olive oil for potential prevention of Alzheimer disease. *Rev. Neurol.* **2019**, *175*, 705–723. [[CrossRef](#)]
- Martini, D. Health Benefits of Mediterranean Diet. *Nutrients* **2019**, *11*, 1802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kaddoumi, A.; Denney, T.S., Jr.; Deshpande, G.; Robinson, J.L.; Beyers, R.J.; Redden, D.T.; Praticò, D.; Kyriakides, T.C.; Lu, B.; Kirby, A.N.; et al. Extra-Virgin Olive Oil Enhances the Blood-Brain Barrier Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2022**, *14*, 5102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 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: A Cochrane Review. *Glob. Heart* **2020**, *15*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

19. Mentella, M.C.; Scaldaferrri, F.; Ricci, C.; Gasbarrini, A.; Miggiano, G.A.D. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 2059. [[CrossRef](#)]
20. Fekete, M.; Szarvas, Z.; Fazekas-Pongor, V.; Feher, A.; Csipo, T.; Forrai, J.; Dosa, N.; Peterfi, A.; Lehoczki, A.; Tarantini, S.; et al. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. *Nutrients* **2022**, *15*, 47. [[CrossRef](#)]
21. Martín-Peláez, S.; Fito, M.; Castaner, O. Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 2236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Dominguez, L.J.; Veronese, N.; Di Bella, G.; Cusumano, C.; Parisi, A.; Tagliaferri, F.; Ciriminna, S.; Barbagallo, M. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Exp. Gerontol.* **2023**, *174*, 112121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Andreo-López, M.C.; Contreras-Bolívar, V.; Muñoz-Torres, M.; García-Fontana, B.; García-Fontana, C. Influence of the Mediterranean Diet on Healthy Aging. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4491. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Mazza, E.; Ferro, Y.; Pujia, R.; Mare, R.; Maurotti, S.; Montalcini, T.; Pujia, A. Mediterranean Diet in Healthy Aging. *J. Nutr. Health Aging* **2021**, *25*, 1076–1083. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Dominguez, L.J.; Di Bella, G.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients* **2021**, *13*, 2028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. 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*, 1306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ohyama, Y.; Teixido-Tura, G.; Ambale-Venkatesh, B.; Noda, C.; Chugh, A.R.; Liu, C.Y.; Redheuil, A.; Stacey, R.B.; Dietz, H.; Gomes, A.S.; et al. Ten-year longitudinal change in aortic stiffness assessed by cardiac MRI in the second half of the human lifespan: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2016**, *17*, 1044–1053. [[CrossRef](#)]
30. Karimi, L.; Mattace-Raso, F.U.; van Rosmalen, J.; van Rooij, F.; Hofman, A.; Franco, O.H. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: The Rotterdam Study. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 853–859. [[CrossRef](#)]
31. Weber, T.; Wassertheurer, S.; Hametner, B.; Moebus, S.; Pundt, N.; Mahabadi, A.A.; Roggenbuck, U.; Lehmann, N.; Jockel, K.H.; Erbel, R. 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*, 2404–2413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Del Giorno, R.; Maddalena, A.; Bassetti, S.; Gabutti, L. Association between Alcohol Intake and Arterial Stiffness in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. O’Neill, D.; Britton, A.; Brunner, E.J.; Bell, S. Twenty-Five-Year Alcohol Consumption Trajectories and Their Association with Arterial Aging: A Prospective Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e005288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Rudnicka, E.; Napierała, P.; Podfigurna, A.; Męczekalski, B.; Smolarczyk, R.; Grymowicz, M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas* **2020**, *139*, 6–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Gomez-Marcos, M.A.; Martínez-Salgado, C.; Gonzalez-Sarmiento, R.; Hernandez-Rivas, J.M.; Sanchez-Fernandez, P.L.; Recio-Rodríguez, J.I.; Rodríguez-Sánchez, E.; García-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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Schröder, H.; Fitó, M.; Estruch, R.; Martínez-González, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Lamuela-Raventós, R.; Ros, E.; Salaverría, 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Schröder, H.; Zomeño, M.D.; Martínez-González, M.A.; Salas-Salvadó, J.; Corella, D.; Vioque, J.; Romaguera, D.; Martínez, J.A.; Tinahones, F.J.; Miranda, J.L.; et al. Validity of the energy-restricted Mediterranean Diet Adherence Screener. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 4971–4979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Sanidad, M.D. Límites de Consumo de Bajo Riesgo de Alcohol. In *Actualización del Riesgo Relacionado con los Niveles de Consumo de Alcohol, el Patrón de Consumo y el Tipo de Bebida*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2020.
39. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **1988**, *41*, 105–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Melanson, E.L., Jr.; Freedson, P.S. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1995**, *27*, 934–940. [[CrossRef](#)]
41. Gómez-Marcos, M.A.; Recio-Rodríguez, J.I.; Patino-Alonso, M.C.; Agudo-Conde, C.; Gómez-Sánchez, L.; Gómez-Sánchez, M.; Rodríguez-Sánchez, E.; García-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. [[CrossRef](#)]

42. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Navarro Cáceres, A.; Navarro-Matías, E.; Gómez-Sánchez, M.; Tamayo-Morales, O.; Lugones-Sánchez, C.; González-Sánchez, S.; Rodríguez-Sánchez, E.; García-Ortiz, L.; Gómez-Sánchez, L.; Gómez-Marcos, M.A.; et al. Increase in Vascular Function Parameters According to Lifestyles in a Spanish Population without Previous Cardiovascular Disease-EVA Follow-Up Study. *Nutrients* **2023**, *15*, 4614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Ahmadi-Abhari, S.; Sabia, S.; Shipley, M.J.; Kivimäki, M.; Singh-Manoux, A.; Tabak, A.; McEniery, C.; Wilkinson, I.B.; Brunner, E.J. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Long-Term Changes in Aortic Stiffness: The Whitehall II Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2017**, *6*, e005974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Chau, J.Y.; Grunseit, A.; Midthjell, K.; Holmen, J.; Holmen, T.L.; Bauman, A.E.; van der Ploeg, H.P. Cross-sectional associations of total sitting and leisure screen time with cardiometabolic risk in adults. *J. Sci. Med. Sport* **2014**, *17*, 78–84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Kim, Y.; Wilkens, L.R.; Park, S.Y.; Goodman, M.T.; Monroe, K.R.; Kolonel, L.N. Association between various sedentary behaviours and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: The Multiethnic Cohort Study. *Int. J. Epidemiol.* **2013**, *42*, 1040–1056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Wennman, H.; Vasankari, T.; Borodulin, K. Where to Sit? Type of Sitting Matters for the Framingham Cardiovascular Risk Score. *AIMS Public Health* **2016**, *3*, 577–591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Park, W.; Park, H.Y.; Lim, K.; Park, J. The role of habitual physical activity on arterial stiffness in elderly Individuals: A systematic review and meta-analysis. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* **2017**, *21*, 16–21. [[CrossRef](#)]
51. Leiva, A.M.; Martínez, M.A.; Cristi-Montero, C.; Salas, C.; Ramírez-Campillo, R.; Díaz Martínez, X.; Aguilar-Farías, N.; Celis-Morales, C. Sedentary lifestyle is associated with metabolic and cardiovascular risk factors independent of physical activity. *Rev. Med. Chil.* **2017**, *145*, 458–467. [[CrossRef](#)]
52. Park, J.H.; Moon, J.H.; Kim, H.J.; Kong, M.H.; Oh, Y.H. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean J. Fam. Med.* **2020**, *41*, 365–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Tigbe, W.W.; Granat, M.H.; Sattar, N.; Lean, M.E.J. Time spent in sedentary posture is associated with waist circumference and cardiovascular risk. *Int. J. Obes.* **2017**, *45*, 689–696. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Caparello, G.; Galluccio, A.; Giordano, C.; Lofaro, D.; Barone, I.; Morelli, C.; Sisci, D.; Catalano, S.; Andò, S.; Bonfiglio, 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.* **2020**, *71*, 581–592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Delgado-Lista, J.; Perez-Martinez, P.; Garcia-Rios, A.; Perez-Caballero, A.I.; Perez-Jimenez, F.; Lopez-Miranda, J. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk: Beyond Traditional Risk Factors. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2016**, *56*, 788–801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Granic, A.; Sayer, A.A.; Robinson, S.M. Dietary Patterns, Skeletal Muscle Health, and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrients* **2019**, *11*, 745. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Sahni, S.; Mangano, K.M.; McLean, R.R.; Hannan, M.T.; Kiel, D.P. Dietary Approaches for Bone Health: Lessons from the Framingham Osteoporosis Study. *Curr. Osteoporos. Rep.* **2015**, *13*, 245–255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Pérez-Rey, J.; Roncero-Martín, R.; Rico-Martín, S.; Rey-Sánchez, P.; Pedrera-Zamorano, J.D.; Pedrera-Canal, M.; López-Espuela, F.; Lavado García, J.M. Adherence to a Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Spanish Premenopausal Women. *Nutrients* **2019**, *11*, 555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Daviglus, M.L.; Bell, C.C.; Berrettini, W.; Bowen, P.E.; Connolly, E.S., Jr.; Cox, N.J.; Dunbar-Jacob, J.M.; Granieri, E.C.; Hunt, G.; McGarry, K.; et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: Preventing alzheimer disease and cognitive decline. *Ann. Intern. Med.* **2010**, *153*, 176–181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Remie, C.M.E.; Roumans, K.H.M.; Moonen, M.P.B.; Connell, N.J.; Havekes, B.; Mevenkamp, J.; Lindeboom, L.; de Wit, V.H.W.; van de Weijer, T.; Aarts, S.; et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **2020**, *112*, 413–426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Brunt, V.E.; Gioscia-Ryan, R.A.; Casso, A.G.; VanDongen, N.S.; Ziemba, B.P.; Sapinsley, Z.J.; Richey, J.J.; Zigler, M.C.; Neilson, A.P.; Davy, K.P.; et al. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans. *Hypertension* **2020**, *76*, 101–112. [[CrossRef](#)]
62. Ashor, A.W.; Shannon, O.M.; Werner, A.D.; Scialo, F.; Gilliard, C.N.; Cassel, K.S.; Seal, C.J.; Zheng, D.; Mathers, J.C.; Siervo, M. Effects of inorganic nitrate and vitamin C co-supplementation on blood pressure and vascular function in younger and older healthy adults: A randomised double-blind crossover trial. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 708–717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Martens, C.R.; Denman, B.A.; Mazzo, M.R.; Armstrong, M.L.; Reisdorph, N.; McQueen, M.B.; Chonchol, M.; Seals, D.R. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD(+) in healthy middle-aged and older adults. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

64. Fontana, L. Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nat. Rev. Cardiol.* **2018**, *15*, 566–577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hwang, C.L.; Piano, M.R.; Thur, L.A.; Peters, T.A.; da Silva, A.L.G.; Phillips, S.A. The effects of repeated binge drinking on arterial stiffness and urinary norepinephrine levels in young adults. *J. Hypertens.* **2020**, *38*, 111–117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Gonzalez-Sanchez, J.; Garcia-Ortiz, L.; Rodriguez-Sanchez, E.; Maderuelo-Fernandez, J.A.; Tamayo-Morales, O.; Lugones-Sanchez, C.; Recio-Rodriguez, J.I.; Gomez-Marcos, M.A. The Relationship Between Alcohol Consumption with Vascular Structure and Arterial Stiffness in the Spanish Population: EVA Study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2020**, *44*, 1816–1824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Krittanawong, C.; Isath, A.; Rosenson, R.S.; Khawaja, M.; Wang, Z.; Fogg, S.E.; Virani, S.S.; Qi, L.; Cao, Y.; Long, M.T.; et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. *Am. J. Med.* **2022**, *135*, 1213–1230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Hendriks, H.F.J. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* **2020**, *11*, 1–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Mostofsky, E.; Chahal, H.S.; Mukamal, K.J.; Rimm, E.B.; Mittleman, M.A. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation* **2016**, *133*, 979–987. [[CrossRef](#)]
70. Hahad, O.; Schmitt, V.H.; Arnold, N.; Keller, K.; Prochaska, J.H.; Wild, P.S.; Schulz, A.; Lackner, K.J.; Pfeiffer, N.; Schmidtman, I.; et al. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: Evidence from a large population-based cohort. *Clin. Res. Cardiol.* **2023**, *112*, 270–284. [[CrossRef](#)]
71. Münzel, T.; Hahad, O.; Kuntic, M.; Keaney, J.F.; Deanfield, J.E.; Daiber, A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 4057–4070. [[CrossRef](#)]
72. Claas, S.A.; Arnett, D.K. The Role of Healthy Lifestyle in the Primordial Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* **2016**, *18*, 56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Abrignani, M.G.; Lucà, F.; Favilli, S.; Benvenuto, M.; Rao, C.M.; Di Fusco, S.A.; Gabrielli, D.; Gulizia, M.M. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr. Cardiol.* **2019**, *40*, 1113–1125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Kane, A.E.; Howlett, S.E. Differences in Cardiovascular Aging in Men and Women. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2018**, *1065*, 389–411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Keller, K.M.; Howlett, S.E. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can. J. Cardiol.* **2016**, *32*, 1065–1073. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

**2. Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.**





Original

## Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento

David González Falcón<sup>a,\*</sup>, Leticia Gómez-Sánchez<sup>b,1</sup>, Marta Gómez-Sánchez<sup>c</sup>, Emiliano Rodríguez-Sánchez<sup>a,d,e</sup>, Olaya Tamayo-Morales<sup>b,d</sup>, Cristina Lugones-Sánchez<sup>b,d</sup>, Susana González-Sánchez<sup>b,d</sup>, Moises Diaz<sup>f,1</sup> y Manuel A. Gómez-Marcos<sup>a,d,e,1</sup>, en representación de investigadores del estudio EVA

<sup>a</sup> Unidad de Investigación en Atención Primaria de Salamanca (APISAL), Gerencia de Atención Primaria de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de hospitalización a domicilio, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>d</sup> Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) Salamanca, España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>f</sup> Instituto Universitario para el Desarrollo Tecnológico y la Innovación en Comunicaciones (IdeTIC). Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2024

Aceptado el 8 de noviembre de 2024

On-line el PMID: 39800597 DOI: 10.1016/j.medcli.2024.11.008

Palabras clave:

Rigidez arterial

Factores riesgo cardiovascular

Estudio prospectivo

Población española

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Analizar el incremento de la rigidez arterial durante 5 años, su asociación con factores de riesgo cardiovascular y diferencias por sexo en población española sin enfermedad cardiovascular.

**Métodos:** Estudio descriptivo longitudinal. Análisis del incremento de las medidas de rigidez arterial evaluadas con *SphygmoCor* y *Vasera* de 480 sujetos seguidos durante 5 años de los 501 sujetos incluidos en la evaluación basal, seleccionados mediante muestreo aleatorio estratificado por edad y sexo.

**Resultados:** Los incrementos de las medidas de rigidez arterial por año han sido: velocidad de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), 0,22 (DE 0,36) m/s, velocidad de onda de pulso brazo-tobillo (VOP-BT), 0,18 (DE 0,30) m/s, índice corazón-tobillo (ICT), 0,04 (DE 0,18) e índice de aumento central (IAC), 0,38 (DE 2,66). Los incrementos de VOP-CF y VOP-BT mostraron asociación con presión arterial media en global ( $\beta = 0,02$ ;  $\beta = -0,02$ ), y en hombres ( $\beta = 0,02$ ;  $\beta = -0,03$ ). En mujeres, los incrementos de la VOP-BT y del ICT mostraron asociación negativa con el IMC ( $\beta = -0,06$ ;  $\beta = -0,03$ ).

**Conclusiones:** Las 4 medidas de rigidez arterial aumentan a lo largo de 5 años en global y por sexos. Dichos incrementos difieren según: medida utilizada, edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular asociados. Los hipertensos presentan mayores incrementos de VOP-BT en global y por sexo. La presión arterial media se asocia con incrementos de VOP-CF y VOP-BT en global y en hombres. El IMC se asocia de manera negativa con incrementos de VOP-BT e ICT en mujeres.

Estudio registrado en ClinicalTrials.gov. (NCT02623894).

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gonzalezfalcondavid@gmail.com](mailto:gonzalezfalcondavid@gmail.com) (D. González Falcón).

<sup>1</sup> Estos autores contribuyeron por igual a este trabajo y comparten la autoría principal.

**Keywords:**

Arterial stiffness  
Cardiovascular risk factors  
Prospective study  
Spanish population

## Evolution of arterial stiffness and association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. Follow-up EVA

**A B S T R A C T**

**Introduction and objectives:** To analyse the increase of arterial stiffness over a five-year period and its relationship with cardiovascular risk factors and sex-based differences in a Spanish population without cardiovascular disease.

**Methods:** Longitudinal study. Analysis of the increase in arterial stiffness measures evaluated with *Sphy-moCor* and *Vasera* of 480 subjects followed for 5 years of the 501 subjects included in the baseline evaluation, selected through random sampling stratified by age and sex, mean age of 55.9 years, 50.3% women.

**Results:** Increases per year: carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), 0.22 (SD 0.36) m/sec, brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV), 0.18 (SD 0.30) m/sec, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), 0.04 (SD 0.18) and Central Augmentation Index (CAI), 0.38 (SD 2.66). Multiple regression, increases in cf-PWV and ba-PWV showed an association with mean arterial pressure in global ( $\beta = 0.02$ ;  $\beta = -0.02$ ) and in men ( $\beta = 0.02$ ;  $\beta = -0.03$ ). In women, increases in ba-PWV and CAVI showed a negative association with BMI ( $\beta = -0.06$ ;  $\beta = -0.03$ ).

**Conclusions:** The four measures of arterial stiffness increase over five years globally and by sex. These increases differ according to the measure used, age, sex and associated cardiovascular risk factors. Hypertensive people has greater increases in ba-PWV in global and by sex. The average blood pressure is associated with increases in cf-PWV and ba-PWV in global and in men. BMI is negatively associated with increases in ba-PWV and CAVI in women.

Study registered at ClinicalTrials.gov. (NCT02623894).

© 2024 Elsevier España,

S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

one

**Introducción**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad. Por ello debemos detectar marcadores en fase subclínica para fomentar la prevención primaria. Uno es la rigidez arterial (RA). Numerosos estudios muestran que el incremento en la RA se asocia con aumento de eventos cardiovasculares<sup>1-3</sup>.

Podemos medir la RA de forma no invasiva en todo el árbol vascular: midiendo RA central con velocidad de onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), RA sistémica con índice de aumento central (IAC)<sup>4</sup>, la RAS periférica con velocidad de onda de pulso brazo-tobillo (VOP-BT), RA central y periférica con el índice vascular corazón-tobillo (ICT)<sup>5</sup>.

Dos metaanálisis recientes<sup>6,7</sup> han descrito los valores medios por edad y sexo de la RA. Por otra parte, hay evidencia científica de la asociación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) con la RA<sup>8-10</sup>, aunque solo un estudio ha evaluado los valores de referencia de las 4 medidas y su relación con los FRCV en una misma muestra sin enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>. El incremento de la RA se ha estudiado en jóvenes, sugiriendo que precede a la hipertensión y otras alteraciones metabólicas en la edad adulta<sup>12</sup>. Un metaanálisis concluye que la presión arterial sistólica se asocia con progresión clínica de la RA, independientemente de la edad, sugiriendo una relación bidireccional entre ambas<sup>13</sup>. No obstante, hasta donde nosotros conocemos, no hay estudios que analicen la evolución de la RA en población adulta española.

Por ello, nos planteamos este estudio, que tiene como objetivos: a) analizar el incremento de los valores de referencia de VOP-CF, VOP-BT, ICT e IAC durante 5 años, b) analizar la relación del incremento de las medidas de RA con los FRCV, y c) describir las diferencias por sexo en población adulta española sin enfermedad cardiovascular.

**Métodos**

**Diseño:** Estudio descriptivo longitudinal de sujetos incluidos en el *Association between different risk factors and vascular accelerated ageing study* (EVA study) (NCT02623894)<sup>14</sup>.

**Población de estudio:** Se seleccionaron 501 sujetos de 5 centros de salud urbanos (población de referencia 43.946) mediante muestreo aleatorio con reposición, estratificado por años de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años) y sexo, 100 por grupo, 50 hombres y 50 mujeres. La inclusión se realizó entre junio/2016 y noviembre/2017 y el seguimiento entre mayo/2021 y octubre/2022, aunque debido a pérdidas durante los 5 años de seguimiento solo se reevaluó a 480 pacientes. **Criterios de inclusión:** edad entre 35-75 años y firma del consentimiento informado. **Criterios de exclusión:** situación terminal, imposibilidad para desplazarse, antecedentes de enfermedad cardiovascular, filtrado glomerular < 30%, enfermedad inflamatoria crónica, proceso inflamatorio agudo o tratamiento con estrógenos, testosterona u hormona del crecimiento.

**Tamaño muestral:** En un estudio longitudinal de medidas repetidas, aceptando un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,9, en contraste bilateral y asumiendo un porcentaje de pérdidas del 10%, necesitamos 267 sujetos para detectar una diferencia  $\geq 0,25$  m/s (DE 1,2) para la VOP-CF; 417 sujetos para una diferencia  $\geq 0,25$  m/s (DE 1,5) para la VOP-BT; 218 sujetos para una diferencia  $\geq 0,2\%$  (DE 1) para ICT y 417 sujetos para una diferencia  $\geq 2$  (DE 12) para IAC. Por lo que los 480 sujetos evaluados son suficientes para analizar los objetivos planteados.

**Variables e instrumentos de medida**

Las variables recogidas y pruebas realizadas se han publicado en el protocolo del estudio EVA<sup>14</sup>. De las variables recogidas hemos utilizado las siguientes: medidas de RA: VOP-CF, VOP-BT, ICT e IAC. FRCV medidos de forma cuantitativa y cualitativa: Cifras de presión arterial, perfil lipídico, años de fumador, glucemia y hemoglobina glicosilada, peso, talla, diagnóstico de hipertensión, obesidad, dislipemia, diabetes, tabaquismo, edad y sexo, así como consumo de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y anti-diabéticos. Así como los siguientes estilos de vida: la actividad física, la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de alcohol.

## Función vascular

VOP-CF e IAC se estimaron con el dispositivo SphygmoCor, (AtCor Medical Pty Ltd, West Ryde, Australia), analizando las ondas de pulso en arteria carótida y femoral, con el paciente en posición supina, estimando el tiempo de demora en comparación con la onda r del ECG y calculando la VOP-CF. Las distancias se midieron con cinta métrica desde la muesca esternal hasta las arterias carótidas y femorales. Con el sujeto sentado y el brazo sobre una superficie rígida, se analizó la onda de pulso con un sensor en arteria radial, utilizando una transformación matemática para estimar la onda de pulso aórtico y el IAC ajustado a una frecuencia de 75 latidos<sup>15</sup>.

El ICT y la VOP-BT se estimaron utilizando el dispositivo VaSera VS-1500 (Fukuda-Denshi Co,Ltd, Tokio, Japón). Los valores del ICT se calcularon sustituyendo los parámetros de rigidez en la siguiente ecuación para detectar la elasticidad vascular y la VOP-BT: parámetro de rigidez  $\beta = 2\rho \times 1/(Ps-Pd) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2$  ( $\rho$  es densidad sanguínea, Ps y Pd son PAS [presión arterial sistólica] y PAD [presión arterial diastólica] en mmHg), VOP se mide entre válvula aórtica y tobillo. Los electrodos se unen a ambos brazos y tobillos y un sensor se fija en el segundo espacio intercostal con los sujetos quietos y en silencio 5 minutos. Se requieren 3 latidos consecutivos válidos<sup>16</sup>. La VOP-BT se estimó con la ecuación:  $VOP-BT = ((0,5934 \times \text{height(cm)} + 14,4724))/tba$ , (tba es tiempo entre las ondas brazo y tobillo).

## Factores de riesgo cardiovascular

La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro OMRON modelo M10-IT (Omron Health-Care, Japón). Se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>17</sup>.

Peso corporal y talla se midieron con balanza y tallímetro (Seca-222, Birmingham, Reino Unido). El índice de masa corporal se calculó:  $((\text{peso(kg)}/\text{altura(m}^2\text{)}))$ . Mediante extracción de sangre venosa realizada entre 08:00-09:00 horas, en ayunas y sin fumar ni consumir alcohol ni cafeína las 12 h anteriores, determinamos: glucemia, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos usando métodos enzimáticos.

Se consideró hipertensos si estaban tomando antihipertensivos o presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg. Diabetes, si estaban tomando hipoglucemiantes o glucosa en la sangre  $\geq 126$  mg/dl o de HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Dislipemia si estaban tomando hipolipemiantes o colesterol total en ayunas  $\geq 240$  mg/dl o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad  $\leq 40$  mg/dl hombres,  $\leq 50$  mg/dl mujeres o triglicéridos  $\geq 200$  mg/dl. Obesidad si el índice de masa corporal era  $\geq 30$ . Se definió fumador a los sujetos que fumaban o habían dejado de fumar durante el último año.

## Estilos de vida

La actividad física se midió a través del cuestionario *International Physical Activity Questionnaire – Short form* (IPAQ-SF)<sup>18</sup> en *Metabolic Equivalent of Task* (METs)/min/semana; la adherencia a la dieta mediterránea con el cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS) validado para la población española<sup>19</sup> y el consumo de alcohol en los últimos 7 días mediante un cuestionario detallado sobre tipos y volumen de alcohol, expresado en gramos por semana.

## Análisis estadístico

De los 501 sujetos incluidos, se siguieron 480. Faltaban registros de las medidas de RA a los 5 años (20,21%, VOP-CF; 18,12%, VOP-BT; 18,33%, ICT y 18,96% para IAC). Los valores se imputaron con métodos de regresiones logísticas<sup>20</sup>, estimando los valores faltantes. Se

probaron varias regresiones lineales y polinómicas en 10 variables utilizadas como predictores, en función de la variable respectiva medida al inicio del estudio, la edad, el estilo de vida, los FRCV y los fármacos. La imputación se realizó por sexo y evaluamos su calidad mediante el error cuadrático medio obteniendo RMSE < 1,5 y  $R^2 > 65\%$ .

Las variables continuas se muestran como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas como número y porcentaje. Se compararon las medias con T-Student y las categóricas con  $\chi^2$ . Las diferencias entre la evaluación de seguimiento y la basal de la función vascular se presentaron con la media  $\pm$  desviación estándar, la mediana y los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90. Las diferencias de medias por grupos de edad se realizaron con la prueba de ANCOVA. Las diferencias en los incrementos de RA entre la evaluación final y la evaluación inicial, de los FRCV, así como entre individuos con y sin factores de riesgo e individuos tratados y no tratados con antihipertensivos, se llevó a cabo mediante la prueba T-Student para medidas repetidas.

Para calcular el incremento entre la evaluación basal y la final de las medidas de RA por década de edad hemos utilizado varios modelos de regresión múltiple utilizando como variables dependientes el incremento de VOP-CF, VOP-BT, ICT e IAC, como variables independientes décadas de edad y como variable de ajuste la presión arterial media.

Para analizar la asociación del incremento de las medidas de RA con FRCV, realizamos varios modelos de análisis de regresión lineal múltiple. Utilizando como variables dependientes el incremento de las medidas de rigidez (VOP-CF, VOP-BT, ICT e IAC), como variables independientes la presión arterial media, la HbA1c, el índice de masa corporal, el índice aterogénico y los años de fumador y como variables de ajuste la edad en años, los fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes (no consumo = 0 y sí consumo = 1), la actividad física en METs/min/semana, la adherencia a la dieta mediterránea a través del *score* medio del cuestionario MEDAS, el consumo de alcohol en gramos/semana y los valores basales de las medidas de RA.

Se realizaron varios modelos de regresión logística, para analizar la asociación de los parámetros de función vascular con los FRCV. Utilizando como variables dependientes el incremento de las medidas de rigidez (VOP-CF, VOP-BT, ICT e IAC), usando como puntos de corte incrementos < al percentil 50 = 0 e incrementos  $\geq$  al percentil 50 = 1. Variables independientes: ser hipertenso, diabético, obeso, dislipémico o fumador, codificado tener el factor = 1 y no tenerlo = 0. Como variables de ajuste: la edad y tratamiento con fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes, codificados como estar tratado = 1 y no estar tratado = 0. En el análisis global también utilizamos un modelo para evaluar las diferencias entre sexos utilizándolo como variable independiente y codificando hombre = 1 y mujer = 0.

Todos los análisis se realizaron en global y por sexo. La significación fue  $\alpha = 0,05$ . Se usaron el software SPSS v 25.0 y Matlab 2022b.

## Principios éticos

Los participantes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de la inclusión. La evaluación basal fue aprobada el 4/5/2015 y la de seguimiento el 13/11/2020 por el comité de ética de investigación con medicamentos de Salamanca. Durante el desarrollo del estudio se siguieron las recomendaciones de Helsinki<sup>21</sup>.

## Resultados

El diagrama de flujo de la evaluación inicial se muestra en la [figura 1S del material adicional](#). Las características de los sujetos perdidos se muestran en la [tabla 1S del material adicional](#). Durante

el seguimiento fallecieron 6 hombres y 4 mujeres y no se pudo contactar con 6 hombres y 5 mujeres.

El tiempo de seguimiento medio fue de  $4,94 \pm 0,53$  años (hombres  $4,90 \pm 0,51$  años; mujeres  $4,97 \pm 0,55$  años). Las variables clínicas en la evaluación basal (de los 501 como de los 480 que realizaron seguimiento) y en la de seguimiento se muestran en la [tabla 1](#), en global, en hombres y en mujeres. La edad media en la evaluación inicial fue  $56,00 \pm 14,20$  años. Los sujetos con FRCV y el consumo de fármacos aumentaron en la evaluación de seguimiento ( $p < 0,001$ ), excepto el porcentaje de fumadores, que disminuyó.

#### *Diferencias entre las dos medidas de los 4 parámetros de rigidez arterial*

Las diferencias medias en global y por sexo (evaluación seguimiento-basal) se muestran en la [tabla 2](#). En el análisis global y por sexo, las diferencias fueron significativas ( $p < 0,05$ ). Los incrementos anuales (incremento durante el seguimiento/tiempo de seguimiento en años) de las medidas de RA fueron: VOP-CF =  $0,22 \pm 0,36$  m/s, VOP-BT =  $0,18 \pm 0,30$  m/s, ICT =  $0,04 \pm 0,18$  e IAC =  $0,38 \pm 2,66$ .

El incremento de los parámetros de RA por grupos de edad, en global y por sexo se muestran en la [figura 1](#). Las diferencias entre los percentiles 10 y 90 disminuyeron con el aumento de la edad en VOP-CF y en VOP-BT en global y por sexo. La [figura 2S del material adicional](#) muestra los incrementos de los valores medios por grupo de edad y presión arterial.

La relación entre el incremento anual de las medidas de RA y la década de edad, ajustada por la presión arterial media al inicio, se muestra en global, en hombres y en mujeres en la [figura 3S del material adicional](#). En global, el mayor incremento de la VOP-CF (1,40) fue en la década de los 70 años, de VOP-BT (1,93) y de ICT (0,35) en los 80 años y de IAC (0,35) en los 50 años.

#### *Incremento de las medidas de rigidez arterial según tengan o no los FRCV*

La [tabla 3](#) muestra las diferencias de los incrementos de las medidas de RA en sujetos con y sin FRCV y entre aquellos sin ningún FRCV o algún FRCV, en global y por sexo. Los hipertensos y los tratados con antihipertensivos presentaron mayores incrementos de VOP-BT en global y por sexo ( $p < 0,05$ ). Asimismo, las mujeres tratadas con antihipertensivos también presentaron mayores incrementos de ICT ( $p < 0,05$ ).

#### *Asociación de los incrementos de rigidez arterial con los FRCV y diferencias por sexo*

La regresión múltiple en general y por sexo se muestra en la [tabla 4](#). En global, el incremento de VOP-CF mostró asociación positiva con la presión arterial media ( $\beta = 0,02$  [IC95% 0,01 a 0,03]). Los incrementos de VOP-BT mostraron asociación negativa con la presión arterial media ( $\beta = -0,02$  [IC95%  $-0,03$  a  $0,01$ ]). En hombres, el incremento de VOP-CF mostró asociación positiva con la presión arterial media,  $\beta = 0,02$  [IC95% 0,00 a 0,04]. El incremento de la VOP-BT mostró asociación negativa con la presión arterial media,  $\beta = -0,03$  [IC95%  $-0,05$  a  $-0,01$ ]). En mujeres, los incrementos de la VOP-BT y del ICT mostraron asociación negativa con el IMC ( $\beta = -0,06$  [IC95%  $-0,10$  a  $-0,02$ ] y  $\beta = -0,03$  [IC95%  $-0,06$  a  $-0,01$ ]), respectivamente).

La [tabla 2S del material adicional](#) muestra asociación positiva entre la VOP-CF y el número de FRCV en hombres,  $\beta = 0,27$  [IC95% 0,02 a 0,52]. Además, en el análisis global y en varones, el IAC mostró asociación positiva con el número de FRCV ( $\beta = 1,58$  [IC95% 0,36 a 2,80] y  $\beta = 2,88$  [IC95% 1,12 a 4,65], respectivamente).

La regresión logística, después de controlar los posibles factores de confusión, se muestra globalmente en la [figura 4S del material adicional](#) y por sexos en la [figura 5S del material adicional](#). En global, el incremento de VOP-CF en hombres mostró un OR = 2,5 (IC95% 1,6-3,8), ICT OR = 2,6 (IC95% 1,7-4,0) e IAC OR = 0,3 (IC95% 0,2-0,5) con respecto a las mujeres. La hipertensión se asocia con un incremento mayor de VOP-CF, OR 1,9 (IC95% 1,1-3,2), y la obesidad con un incremento mayor de IAC, OR 2 (IC95% 1,2-3,4). En el análisis por sexos, en hombres la hipertensión se asocia con un incremento de VOP-CF, OR = 2,1 (IC95% 1,0-4,3), VOP-BT, OR = 0,4 (IC95% 0,2-0,9) e ICT, OR = 0,5 (IC95% 0,2-1,0) y la obesidad con un incremento de IAC, OR = 3 (IC95% 1,4-6,4).

## Discusión

Este estudio muestra la evolución de 4 medidas de RA en una muestra aleatoria de población española, libre de enfermedad cardiovascular, a los 5 años de seguimiento, encontrando como hallazgos principales que los parámetros de RA se incrementan tanto en global como por sexo. En el análisis de regresión múltiple, en global, el incremento de VOP-CF mostró asociación positiva con la presión arterial media. Los incrementos de la VOP-BT mostraron asociación negativa con la presión arterial media. En hombres, el incremento de la VOP-CF mostró asociación positiva con la presión arterial media. El incremento de la VOP-BT mostró asociación negativa con la presión arterial media. En mujeres, los incrementos de la VOP-BT y del ICT mostraron asociación negativa con el índice de masa corporal.

En la regresión logística el ser hombre se asocia con un incremento mayor de VOP-CF, ICT e IAC. La hipertensión se asocia con un incremento mayor de VOP-CF y la obesidad con un incremento mayor de IAC. Los hombres hipertensos presentan un incremento mayor de VOP-CF, VOP-BT e ICT y los obesos un incremento mayor de IAC.

Los incrementos de medidas de rigidez concuerdan con datos respaldados en guías de práctica clínica, siendo la edad uno de los principales factores relacionados<sup>17</sup>.

Este estudio muestra incrementos mayores en los valores de VOP-CF que otros estudios (0,22 m/s año frente a los 0,11 m/s del metaanálisis de Wilson y Webb<sup>13</sup>). Estas diferencias probablemente son debidas a que este último incluyó sujetos con enfermedades cardiovasculares y el porcentaje de sujetos tratados fue mayor. En cuanto a los incrementos de VOP-BT, los resultados (0,18 m/s al año) son similares a los obtenidos recientemente en un estudio longitudinal en 3710 sujetos asiáticos (0,15 m/s al año)<sup>22</sup>. Durante el seguimiento, la progresión media del ICT fue de 0,04/año, dato similar al encontrado en el mayor estudio con medidas de ICT de Europa, el TRIPLE-A-Stiffness (0,07/año)<sup>23</sup>. De igual forma, los resultados del IAC concuerdan con los de un estudio realizado en población danesa<sup>24</sup>.

La asociación de los incrementos de las medidas de RA con FRCV difiere según la medida utilizada y el sexo, lo que sugiere que el efecto de los FRCV a lo largo del tiempo no es uniforme en todo el árbol vascular. Así, la presión arterial media se asocia positivamente con incrementos en VOP-CF en global y en hombres, mientras que lo hace de manera negativa con incrementos en VOP-BT. Esta diferencia puede explicarse por el desigual comportamiento de la pared de las arterias centrales, reflejado en la VOP-CF, con respecto a las periféricas, reflejado en la VOP-BT. Estos resultados concuerdan con estudios de Framingham<sup>25</sup> y con un estudio realizado en población europea<sup>26</sup>. Con respecto a la diabetes, un metaanálisis reciente<sup>27</sup> evidencia que sujetos con diabetes y prediabetes se asociaron con un valor de VOP-CF más alto. En nuestro trabajo no observamos diferencias significativas, lo que puede deberse al número reducido de diabéticos (36 en la basal y 49 en

**Tabla 1**  
Características generales de los sujetos en la evaluación basal y a los 5 años de seguimiento, en global y por sexos

Variabes	Basal	Basal	5 años	Diferencia	p
<b>Global</b>	n = 510	n = 480	n = 480		
<i>Sociodemográficas</i>					
Edad (años)	55,90 ± 14,24	56,00 ± 14,20	60,95 ± 14,08	4,95 ± 1,15	
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>					
Fumadores, n (%)	90 (18%)	84 (18%)	71 (15%)	-13 (-3%)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,52 ± 4,23	26,58 ± 4,25	26,79 ± 3,94	0,21 ± 0,39	<0,001
Obesidad, n (%)	94 (19%)	91 (19%)	165 (34%)	74 (15%)	<0,001
PAS (mmHg)	120,69 ± 23,13	121,16 ± 24,31	122,99 ± 17,71	1,83 ± 22,25	0,100
PAD (mmHg)	75,53 ± 10,10	75,97 ± 9,77	77,13 ± 9,95	1,16 ± 8,52	0,010
Hipertensos, n (%)	147 (29%)	142 (30%)	176 (37%)	34 (7%)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	194,76 ± 32,50	194,89 ± 32,79	189,19 ± 36,62	-5,70 ± 35,03	<0,001
LDL Colesterol (mg/dl)	115,51 ± 29,37	115,51 ± 29,59	115,08 ± 32,94	-0,43 ± 33,91	0,790
HDL Colesterol (mg/dl)	58,75 ± 16,16	58,87 ± 16,28	54,61 ± 14,43	-4,26 ± 10,87	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	103,06 ± 53,19	103,05 ± 53,09	111,39 ± 54,35	8,35 ± 48,44	<0,001
Dislipémicos, n (%)	191 (38%)	185 (39%)	227 (47%)	42 (8%)	<0,001
Glucemia (mg/dl)	88,21 ± 17,37	88,05 ± 16,98	92,80 ± 22,22	4,75 ± 20,00	<0,001
HbA1c (%)	5,49 ± 0,56	5,51 ± 0,58	5,66 ± 0,63	0,15 ± 0,40	<0,001
Diabéticos, n (%)	38 (8%)	36 (8%)	49 (10%)	13 (3%)	<0,001
<i>Consumo de fármacos</i>					
Antihipertensivos, n (%)	96 (19%)	92 (19%)	141 (29%)	49 (10%)	<0,001
Hipolipemiantes, n (%)	102 (20%)	100 (21%)	151 (31%)	51 (10%)	<0,001
Antidiabéticos, n (%)	35 (7%)	33 (7%)	47 (10%)	14 (3%)	<0,001
<b>Hombres</b>	n = 249	n = 237	n = 237		
<i>Sociodemográficas</i>					
Edad (años)	55,95 ± 14,30	55,97 ± 14,31	60,95 ± 14,20	4,98 ± 1,39	<0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>					
Fumadores, n (%)	49 (20%)	45 (19%)	36 (15%)	-9 (-3%)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,90 ± 4,08	27,01 ± 3,54	27,08 ± 3,29	0,08 ± 0,32	<0,001
Obesidad, n (%)	42 (17%)	41 (17%)	75 (31%)	34 (14%)	<0,001
PAS (mmHg)	126,47 ± 19,52	125,80 ± 20,45	126,03 ± 16,16	0,23 ± 18,34	0,862
PAD (mmHg)	77,40 ± 9,37	77,61 ± 8,90	79,25 ± 9,52	1,64 ± 8,32	0,006
Hipertensos, n (%)	82 (33%)	79 (33%)	90 (38%)	11 (4%)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	192,61 ± 32,26	192,48 ± 32,77	182,08 ± 35,14	-10,39 ± 34,70	<0,001
LDL Colesterol (mg/dl)	117,43 ± 14,12	117,50 ± 30,17	112,15 ± 31,96	-5,35 ± 33,60	0,021
HDL Colesterol (mg/dl)	53,19 ± 14,12	53,16 ± 14,19	48,89 ± 12,20	-4,27 ± 10,84	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	112,28 ± 54,39	111,26 ± 55,39	118,36 ± 59,65	7,10 ± 57,33	0,068
Dislipémicos, n (%)	95 (38%)	91 (38%)	117 (49%)	26 (11%)	<0,001
Glucemia (mg/dl)	90,14 ± 18,71	90,06 ± 18,84	94,94 ± 24,85	4,88 ± 25,67	0,005
HbA1c (%)	5,54 ± 0,63	5,56 ± 0,66	5,70 ± 0,67	0,14 ± 0,45	<0,001
Diabéticos, n (%)	26 (10%)	25 (10%)	29 (12%)	4 (1%)	<0,001
<i>Consumo de fármacos</i>					
Antihipertensivos, n (%)	50 (20%)	47 (19%)	72 (30%)	25 (10%)	<0,001
Hipolipemiantes, n (%)	49 (20%)	48 (20%)	84 (35%)	36 (15%)	<0,001
Antidiabéticos, n (%)	23 (9%)	22 (9%)	27 (11%)	5 (2%)	<0,001
<b>Mujeres</b>	n = 252	n = 243	n = 243		
<i>Sociodemográficas</i>					
Edad (años)	55,85 ± 14,19	56,02 ± 14,13	60,95 ± 14,00	4,93 ± 0,85	<0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>					
Fumadores, n (%)	41 (16%)	39 (16%)	35 (14%)	-4 (-2%)	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,14 ± 4,79	26,16 ± 4,82	26,49 ± 4,47	0,34 ± 0,41	<0,001
Obesidad, n (%)	52 (21%)	50 (20%)	90 (37%)	40 (17%)	<0,001
PAS (mmHg)	114,99 ± 24,96	116,41 ± 26,94	119,88 ± 18,71	3,47 ± 25,60	0,060
PAD (mmHg)	73,67 ± 10,46	74,29 ± 10,34	74,95 ± 9,93	0,66 ± 8,72	0,293
Hipertensos, n (%)	65 (26%)	63 (25%)	86 (35%)	23 (10%)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	196,88 ± 32,64	197,32 ± 32,70	196,33 ± 36,76	-0,99 ± 34,81	0,675
LDL Colesterol (mg/dl)	113,61 ± 28,54	113,58 ± 28,96	117,93 ± 33,70	4,35 ± 33,59	0,057
HDL Colesterol (mg/dl)	64,22 ± 28,54	64,42 ± 16,29	60,17 ± 14,28	-4,26 ± 10,91	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	93,95 ± 50,50	94,80 ± 49,44	104,39 ± 47,56	9,60 ± 37,55	<0,001
Dislipémicos, n (%)	96 (38%)	94 (38%)	110 (45%)	16 (7%)	<0,001
Glucemia (mg/dl)	86,30 ± 15,73	86,10 ± 14,73	90,71 ± 19,13	4,61 ± 12,20	<0,001
HbA1c (%)	5,44 ± 0,47	5,46 ± 0,49	5,61 ± 0,59	0,15 ± 0,35	<0,001
Diabéticos, n (%)	12 (5%)	11 (4%)	20 (8%)	9 (4%)	<0,001
<i>Consumo de fármacos</i>					
Antihipertensivos, n (%)	46 (18%)	45 (18%)	69 (28%)	24 (10%)	<0,001
Hipolipemiantes, n (%)	53 (21%)	52 (21%)	67 (27%)	15 (6%)	<0,001
Antidiabéticos, n (%)	12 (5%)	11 (4%)	20 (8%)	9 (4%)	<0,001

Las variables continuas se presentan como medias ± desviación estándar.

Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje.

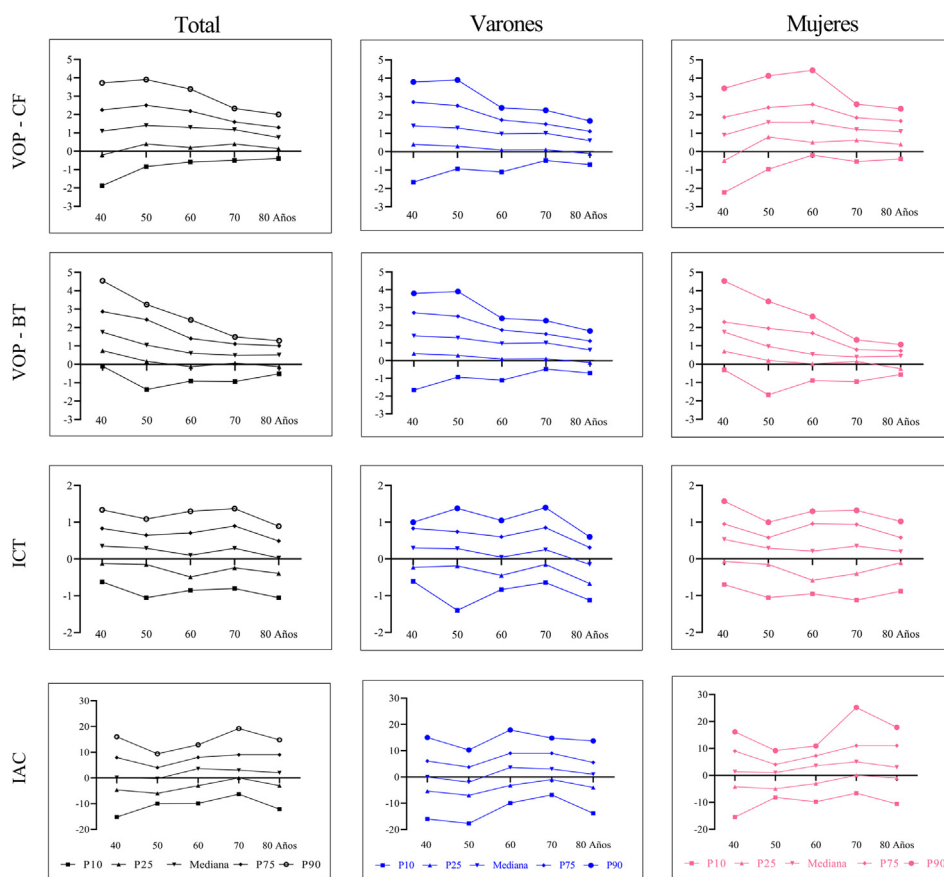
HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. p valor: diferencias entre evaluación inicial y a los 5 años.

**Tabla 2**  
Diferencias de las medidas de rigidez entre la evaluación basal y a los 5 años en global y por sexos

Variables	Basal (n = 480)	5 años (n = 480)	Diferencia	p
<b>Total (n = 480)</b>				
VOP-CF (m/s)	8,23 ± 2,54	9,34 ± 2,53	1,11 ± 1,70	<0,001
VOP-BT (m/s)	12,93 ± 2,67	13,82 ± 3,06	0,89 ± 1,47	<0,001
ICT	8,00 ± 1,45	8,19 ± 1,43	0,19 ± 0,88	<0,001
IAC	27 ± 12,70	28,93 ± 11,78	1,94 ± 12,71	<0,001
<b>Hombres (n = 237)</b>				
VOP-CF (m/s)	8,68 ± 2,76	9,95 ± 2,67	1,27 ± 1,70	<0,001
VOP-BT (m/s)	13,17 ± 2,47	13,93 ± 2,91	0,76 ± 1,48	<0,001
ICT	8,14 ± 1,49	8,38 ± 1,43	0,23 ± 0,85	<0,001
IAC	22,29 ± 13,5	24,54 ± 11,97	2,25 ± 13,97	0,014
<b>Mujeres (n = 243)</b>				
VOP-CF (m/s)	7,79 ± 2,24	8,74 ± 2,23	0,95 ± 1,68	<0,001
VOP-BT (m/s)	12,71 ± 2,85	13,72 ± 3,20	1,01 ± 1,45	<0,001
ICT	7,87 ± 1,40	8,00 ± 1,42	0,14 ± 0,90	0,015
IAC	31,59 ± 9,89	33,22 ± 9,90	1,63 ± 11,37	0,026

Las variables continuas se presentan como medias ± desviación estándar.

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 valor: Diferencias entre evaluación de seguimiento y la evaluación inicial.



**Figura 1.** Diferencias de mediana, percentiles (10, 25, 75 y 90) en global y por sexo según grupos de edad. IAC: índice de aumento central; ICT: índice corazón-tobillo; VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso-carótida femoral.

el seguimiento). El comportamiento de la obesidad varió según la medida utilizada y el sexo. Los incrementos de la VOP-BT y del ICT mostraron asociación negativa con el IMC, aunque solo en mujeres. Estas diferencias por sexo pueden deberse a los estrógenos, altura, distribución de grasa corporal<sup>28</sup> y factores inflamatorios<sup>29</sup>. Un estudio longitudinal en población japonesa<sup>9</sup> indica que la dislipemia influye en el incremento de RA de manera independiente. En cambio, nuestro estudio no presenta diferencias significativas.

Esta discordancia puede deberse, entre otras causas, a la diferencia del tamaño muestral (9501 vs. 480 sujetos) y al origen asiático de la primera muestra. En cuanto al tabaco, evidenciamos un mayor incremento de la RA central, medida como IAC, en hombres fumadores, en concordancia con lo publicado por el estudio MESA<sup>30</sup>, que demostró que el consumo de tabaco se asoció a un incremento mayor en la progresión de VOP-CF, en comparación con los no fumadores.

**Tabla 3**

Diferencias entre las dos medidas de función vascular en los individuos que presentan y no presentan los FRCV y entre los tratados y no tratados con fármacos antihipertensivos, en el total de la muestra y por sexo

	Total, media (IC 95%) (n = 480)	p	Hombres, media (IC 95%) (n = 237)	p	Mujeres, media (IC 95%) (n = 243)	p
<b>VOP-CF</b>						
Hipertensión	0,12 (-0,20 a 0,43)	0,459	0,13 (-0,32 a 0,58)	0,574	0,09 (-0,35 a 0,54)	0,684
Diabetes	-0,47 (-0,97 a 0,03)	0,067	-0,31 (-0,98 a 0,35)	0,355	-0,77 (-1,54 a -0,01)	0,048
Obesidad	0,22 (-0,22 a 0,66)	0,331	0,27 (-0,35 a 0,90)	0,388	0,18 (-0,45 a 0,82)	0,570
Dislipemia	-0,13 (-0,44 a 0,17)	0,397	-0,11 (-0,55 a 0,32)	0,610	-0,18 (-0,60 a 0,25)	0,419
Fumadores	-0,03 (-0,45 a 0,40)	0,906	-0,15 (-0,76 a 0,46)	0,624	0,09 (-0,51 a 0,70)	0,766
FRCV	0,16 (-0,17 a 0,48)	0,347	0,19 (-0,29 a 0,67)	0,434	0,08 (-0,37 a 0,52)	0,738
Antihipertensivos	-0,34 (-0,73 a 0,04)	0,082	-0,40 (-0,95 a 0,14)	0,145	-0,29 (-0,84 a 0,26)	0,295
<b>VOP-BT</b>						
Hipertensión	0,44 (0,16 a 0,72)	0,002	0,44 (0,04 a 0,84)	0,033	0,45 (0,05 a 0,84)	0,026
Diabetes	0,16 (-0,29 a 0,61)	0,494	0,20 (-0,40 a 0,80)	0,507	0,16 (-0,54 a 0,85)	0,658
Obesidad	0,30 (-0,09 a 0,68)	0,133	0,36 (-0,20 a 0,91)	0,208	0,23 (-0,40 a 0,76)	0,401
Dislipemia	0,25 (-0,02 a 0,52)	0,071	0,24 (-0,15 a 0,63)	0,226	0,28 (-0,10 a 0,66)	0,150
Fumadores	-0,13 (-0,52 a 0,25)	0,494	0,02 (-0,53 a 0,57)	0,945	-0,28 (-0,82 a 0,26)	0,304
FRCV	0,19 (-0,10 a 0,48)	0,203	0,09 (-0,34 a 0,53)	0,671	0,31 (-0,08 a 0,70)	0,123
Antihipertensivos	0,72 (0,38 a 1,06)	<0,001	0,62 (0,13 a 1,10)	0,013	0,85 (0,37 a 1,32)	<0,001
<b>ICT</b>						
Hipertensión	0,05 (-0,11 a 0,21)	0,548	-0,08 (-0,31 a 0,14)	0,467	0,18 (-0,06 a 0,42)	0,137
Diabetes	-0,09 (-0,35 a 0,17)	0,497	-0,34 (-0,67 a -0,01)	0,045	0,23 (-0,18 a 0,64)	0,270
Obesidad	0,03 (-0,20 a 0,26)	0,823	0,25 (-0,07 a 0,56)	0,125	-0,18 (-0,52 a 0,16)	0,290
Dislipemia	-0,03 (-0,19 a 0,13)	0,709	-0,15 (-0,37 a 0,07)	0,177	0,08 (-0,15 a 0,31)	0,485
Fumadores	0,12 (-0,10 a 0,34)	0,282	0,23 (-0,07 a 0,54)	0,131	0,00 (-0,32 a 0,33)	0,982
FRCV	0,02 (-0,15 a 0,19)	0,838	-0,12 (-0,36 a 0,13)	0,351	0,12 (-0,12 a 0,35)	0,329
Antihipertensivos	0,16 (-0,36 a 0,36)	0,108	-0,07 (-0,34 a 0,21)	0,620	0,40 (0,11 a 0,69)	0,007
<b>IAC</b>						
Hipertensión	-1,05 (-3,42 a 1,32)	0,384	-1,09 (-4,78 a 2,60)	0,561	-1,05 (-4,05 a 1,96)	0,494
Diabetes	-0,69 (-4,46 a 3,08)	0,721	-4,32 (-9,76 a 1,12)	0,119	4,18 (-1,03 a 9,40)	0,115
Obesidad	1,50 (-1,81 a 4,82)	0,373	1,83 (-3,37 a 7,03)	0,488	1,23 (-2,95 a 5,40)	0,560
Dislipemia	-1,51 (-3,80 a 0,77)	0,193	-0,71 (-4,30 a 2,87)	0,695	-2,36 (-5,23 a 0,52)	0,108
Fumadores	2,05 (-1,16 a 5,26)	0,210	5,02 (0,07 a 9,97)	0,047	-0,99 (-5,09 a 3,11)	0,635
FRCV	-0,77 (-3,22 a 1,67)	0,536	0,62 (-3,36 a 4,60)	0,759	-2,08 (-5,07 a 0,91)	0,172
Antihipertensivos	-0,18 (-3,08 a 2,71)	0,903	-2,43 (-6,91 a 2,05)	0,286	2,11 (-1,59 a 5,80)	0,263

Diferencias de los valores medios  $\pm$  IC 95% de los parámetros de función vascular en sujetos con y sin el factor de riesgo y entre no tener ninguno y tener algún FRCV y entre los tratados y no tratados con fármacos antihipertensivos.

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. p valor: diferencias entre sujetos con o sin factor de riesgo.

Por último, las diferencias por sexo están motivadas por el comportamiento de la RA. Se sabe que en los varones la RA aumenta de forma constante durante toda la vida, mientras que en las mujeres hasta la edad de la menopausia el incremento es menor y aumenta a partir de la misma a un ritmo superior al de los hombres<sup>31</sup>. Esto es debido a que los estrógenos influyen sobre los factores vasodilatadores del endotelio, incluido el óxido nítrico, e inhiben los vasoconstrictores proinflamatorios, como la endotelina-1<sup>32</sup>. Además, la vasoconstricción periférica mediada por la actividad simpática aumenta con la edad, aumentando la presión, y es mayor en las mujeres que en los hombres<sup>33</sup>.

En resumen, este estudio no solo es novedoso porque es el primero que analiza la evolución de las 4 medidas de RA más utilizadas en la práctica clínica, sino porque muestra resultados útiles para el clínico, indicando que su evolución difiere según la edad del sujeto, el sexo, los FRCV y los fármacos. Varios estudios epidemiológicos, incluido el conocido «Framingham Heart Study»<sup>34</sup> y el estudio «Rotterdam»<sup>35</sup>, han demostrado consistentemente un vínculo significativo entre una VOP alta y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte<sup>1,36,37</sup>. En dos metaanálisis que analizan las cifras de VOP y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, la VOP-CF y la VOP-BT<sup>1,37</sup> han demostrado la capacidad de clasificar con mayor precisión el riesgo cardiovascular en comparación con las ecuaciones convencionales. La adición de VOP-CF a los FRCV convencionales de la ecuación de Framingham<sup>38</sup> incrementó la mortalidad CV hasta en un 27%, mientras que la adición de VOP-BT aumentó el riesgo en un 24,7%. Dicha mejora en la precisión puede motivar al clínico a realizar la medida de la RA en su práctica habitual para

tener una mejor estimación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, deja preguntas sin responder. En primer lugar, el efecto específico de los fármacos, principalmente de los antihipertensivos, que es diferente según la clase, como muestra un metaanálisis publicado recientemente<sup>39</sup>. Y, en segundo lugar, la evolución en diversos grupos de población. Por ello son necesarios estudios prospectivos con mayor número de población y con poblaciones de características diferentes, que nos permitan tener más información sobre la evolución de la RA central y periférica a lo largo del tiempo, así como de los factores que condicionan la misma.

**Limitaciones:** se analizan el incremento de las medidas de RA y su relación con los FRCV clásicos. La muestra no representa la población general (5 centros de salud urbanos) limitando la generalización de los resultados a otras poblaciones, especialmente a aquellas con diferentes características étnicas o socioeconómicas o con condiciones de salud preexistentes. No incluye a menores de 35 ni mayores de 80 años. Puede existir un sesgo debido a la imputación de algunos valores de RA en la evaluación de seguimiento. Por último, los resultados de los análisis desglosados por sexos y sobre todo por edad hay que tomarlos con cautela ya que el tamaño muestral es pequeño. **Fortalezas:** el diseño longitudinal del estudio permite observar la evolución de la RA a lo largo de un periodo de 5 años, identificar cambios en la RA y establecer relaciones causales con los FRCV. A tal fin, se emplearon regresiones lineales múltiples y logísticas. El muestreo aleatorio añade robustez al estudio. Las 4 medidas de RA se obtuvieron con herramientas validadas, precisas y fiables. Su análisis proporciona una visión completa del árbol vascular.

**Tabla 4**  
Factores de riesgo cardiovascular asociados con el incremento de los parámetros de función vascular. Análisis de regresión múltiple

	Total (n=480)		Hombres (n=237)		Mujeres (n=243)	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b>VOP-CF</b>						
PAM	0,02 (0,01 a 0,03)	<0,001	0,02 (0,00 a 0,04)	0,015	0,01 (0,00 a 0,02)	0,182
HbA1c	0,05 (-0,28 a 0,37)	0,777	0,09 (-0,34 a 0,51)	0,689	-0,08 (-0,61 a 0,45)	0,766
IMC	0,01 (-0,02 a 0,04)	0,463	0,02 (-0,04 a 0,07)	0,546	0,01 (-0,04 a 0,04)	0,920
IA	0,12 (0,00 a 0,24)	0,054	0,10 (-0,08 a 0,27)	0,286	-0,01 (-0,20 a 0,17)	0,869
AF	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,949	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,640	0,01 (-0,02 a 0,01)	0,447
<b>VOP-BT</b>						
PAM	-0,02 (-0,03 a 0,01)	<0,001	-0,03 (-0,05 a -0,01)	0,001	-0,01 (-0,03 a 0,00)	0,166
HbA1c	0,27 (-0,04 a 0,58)	0,092	0,30 (-0,10 a 0,69)	0,138	0,12 (-0,40 a 0,65)	0,651
IMC	-0,02 (-0,05 a 0,01)	0,148	0,02 (-0,03 a 0,08)	0,383	-0,06 (-0,10 a -0,02)	0,002
IA	-0,09 (-0,21 a -0,03)	0,133	-0,08 (-0,25 a 0,09)	0,349	-0,07 (-0,26 a 0,13)	0,499
AF	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,501	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,642	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,951
<b>ICT</b>						
PAM	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,903	0,01 (-0,01 a 0,00)	0,438	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,966
HbA1c	0,06 (-0,10 a 0,22)	0,442	0,11 (-0,09 a 0,30)	0,284	-0,06 (-0,35 a 0,22)	0,655
IMC	-0,01 (-0,03 a 0,00)	0,093	0,01 (-0,02 a 0,03)	0,937	-0,03 (-0,06 a -0,01)	0,002
IA	-0,03 (-0,09 a 0,03)	0,380	-0,06 (-0,14 a 0,02)	0,163	-0,09 (-0,19 a 0,02)	0,099
AF	0,01 (0,00 a 0,00)	0,762	0,01 (-0,01 a 0,01)	0,894	0,01 (0,00 a 0,01)	0,809
<b>IAC</b>						
PAM	-0,08 (-0,15 a 0,00)	0,063	-0,05 (-0,18 a 0,08)	0,472	0,01 (-0,09 a 0,10)	0,867
HbA1c	0,24 (-2,03 a 2,52)	0,834	0,19 (-2,83 a 3,22)	0,900	0,53 (-2,92 a 3,98)	0,762
IMC	0,01 (-0,21 a 0,23)	0,940	0,18 (-0,22 a 0,58)	0,384	-0,03 (-0,28 a 0,22)	0,798
IA	-0,08 (-0,95 a 0,78)	0,854	0,62 (-0,64 a 1,89)	0,330	0,89 (-0,37 a 2,15)	0,167
AF	0,02 (-0,03 a 0,08)	0,425	0,05 (-0,02 a 0,13)	0,186	0,02 (-0,06 a 0,09)	0,648

Análisis de regresión múltiple utilizando como variables dependientes los incrementos de los valores de ICT, VOP-BT m/s, VOP-CF m/s e IAC, como variables independientes PAM, HbA1c, IMC, IA y AF, y como variables de ajuste las medidas de rigidez arterial basales, la edad, la actividad física medida en METS/min/semana, el score de la dieta mediterránea, los gramos de alcohol/semana, los fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes. Todos ellos recogidos en la evaluación basal.

AF: años de fumador;  $\beta$ : coeficiente de regresión; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IAC: índice de aumento central; IA: índice aterogénico; IC 95%: intervalo de confianza al 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.

## Conclusiones

Las 4 medidas de RA aumentan a lo largo de 5 años en global y por sexos. Dichos incrementos difieren según: medida utilizada, edad, sexo y FRCV asociados. Los hipertensos presentan mayores incrementos de VOP-BT en global y por sexo. La presión arterial media se asocia con incrementos de VOP-CF y VOP-BT en global y en hombres. El IMC se asocia de manera negativa con incrementos de VOP-BT e ICT en mujeres.

## Financiación

Este estudio ha sido financiado por la Gerencia de Regional de Salud de la Junta de Castilla y León a través de proyectos de investigación (GRS 1193/B/15; GRS 2303/B/21). El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Ciencia e Innovación. El RD21/0016/0010 (Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) está financiado por la Unión Europea-Next Generation EU, Facility for Recovery and Resilience (MRR). Intensificación del programa de investigación de la Junta de Castilla y León (INT/M/02/17 y INT/M/04/15), del Instituto de Investigación Biomédico de Salamanca (IBSAL) (IBI21/00001) y del Instituto de Salud Carlos III (INT22/00007). Ninguna de ellas desempeñó ningún papel en el diseño del estudio, el análisis de los datos, los resultados de los informes o la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

## Consideraciones éticas

Se han seguido las indicaciones de «Ética en la publicación» de *Medicina Clínica* y Elsevier. Los participantes fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento informado antes de la inclusión. La evaluación basal fue aprobada el 4/5/2015 y la de

seguimiento el 13/11/2020 por el comité de ética de investigación con medicamentos de Salamanca. Durante el desarrollo del estudio se siguieron las recomendaciones de Helsinki.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2024.11.008>.

## Bibliografía

- Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida 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;69:1045-52. <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097>.
- Miyoshi T, Ito H, Shirai K, Horinaka S, Higaki J, Yamamura S, et al. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020103. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.020103>.
- Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69:617-29. <http://dx.doi.org/10.1177/000319717742544>.
- 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;28:121-6. <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu093>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.2174/15734021100114111160957>.
- Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis

- of 167 studies with 509,743 participants. *eBioMedicine*. 2023;92:104619, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104619>.
7. Aparicio LS, Huang QF, Melgarejo JD, Wei DM, Thijs L, Wei FF, et al. The International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification: Research Objectives and Baseline Characteristics of Participants. *Am J Hypertens*. 2022;35:54–64, <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpab139>.
  8. Elosua-Bayés M, Martí-Lluch R, García-Gil MDM, Camós L, Comas-Cufí M, Blanch J, et al. Asociación de los factores de riesgo cardiovascular y estilos de vida clásicos con el índice vascular corazón-tobillo en población general mediterránea. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:458–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2017.09.004>.
  9. 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;36:1147–53, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001672>.
  10. 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;36:528–36, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001591>.
  11. 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;73:43–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.016>.
  12. Agbaje AO. Arterial stiffness precedes hypertension and metabolic risks in youth: a review. *J Hypertens*. 2022;40:1887–96, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003239>.
  13. Wilson J, Webb AJS. Systolic Blood Pressure and Longitudinal Progression of Arterial Stiffness: A Quantitative Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017804, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.017804>.
  14. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, Hernandez-Rivas JM, Sanchez-Fernandez PL, Recio-Rodríguez 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011031>.
  15. 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;31:2338–50, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>.
  16. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kuroso 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;18:924–38, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.7716>.
  17. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
  18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381–95, <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
  19. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141:1140–5, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.110.135566>.
  20. Brand J, van Buuren S, le Cessie S, van den Hout W. Combining multiple imputation and bootstrap in the analysis of cost-effectiveness trial data. *Stat Med*. 2019;38:210–20, <http://dx.doi.org/10.1002/sim.7956>.
  21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
  22. Sugawara J, Tanaka H, Yamashina A, Tomiyama H. Cross-sectional and longitudinal evaluation of heart-to-brachium pulse wave velocity for cardiovascular disease risk. *Hypertens Res*. 2024;47:3010–24, <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-024-01805-5>.
  23. Bäck M, Topouchian J, Labat C, Gautier S, Blacher J, Cwynar M, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine*. 2024;103:105107, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105107>.
  24. 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;23:180–5, <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2009.234>.
  25. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, et al. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension*. 2022;79:505–15, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502>.
  26. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>.
  27. Liang X, Li D, Wang Z, Cheng Y, Mou K, Ye C, et al. Aortic Stiffness Measured by Carotid Femoral-Pulse Wave Velocity at Different Stages of Normal Glucose Prediabetes, and Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25:339, <http://dx.doi.org/10.31083/j.rcm2509339>.
  28. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.08.001>.
  29. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez 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, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-12-37>.
  30. Chen LY, Leening MJG, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002907, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.115.002907>.
  31. Laporte MAL, Coutinho T. Vascular Aging in Women. *Can J Cardiol*. 2024;40:1493–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2024.01.036>.
  32. Collins P, Maas A, Prasad M, Schierbeck L, Lerman A. Endothelial Vascular Function as a Surrogate of Vascular Risk and Aging in Women. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:541–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.07.001>.
  33. Baker SE, Limberg JK, Dillon GA, Curry TB, Joyner MJ, Nicholson WT. Aging Alters the Relative Contributions of the Sympathetic and Parasympathetic Nervous System to Blood Pressure Control in Women. *Hypertension*. 2018;72:1236–42, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11550>.
  34. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–11, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655>.
  35. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454–60, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.32.2.454>.
  36. Sequí-Domínguez I, Caveró-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nuñez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9:2080, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072080>.
  37. 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;63:636–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>.
  38. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3).
  39. Caveró-Redondo I, Saz-Lara A, Lugones-Sánchez C, Pozuelo-Carrascosa DP, Gómez-Sánchez L, López-Gil JF, et al. Comparative effect of antihypertensive drugs in improving arterial stiffness in adults with hypertension (RIGI-PREV study). A network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1225795, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1225795>.



### **3. Progresión en presiones arteriales centrales y parámetros hemodinámicos y relación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.**

#### ***Autores:***

David González-Falcón, Leticia Gómez-Sánchez, Marta Gómez-Sánchez, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Olaya Tamayo-Morales, Cristina Lugones-Sánchez, Susana Gonzalez-Sánchez, Luis García-Ortiz, Moises Diaz, Manuel A. Gómez-Marcos and EVA investigators

#### ***Resumen:***

**Introducción y objetivos:** La evolución de los valores de presión arterial central y de los parámetros hemodinámicos centrales y su relación con los FRCV es bastante desconocida. Buscamos investigar esta asociación en una población adulta española sin enfermedades cardiovasculares.

**Métodos:** Investigación observacional prospectiva con un seguimiento de 5 años. Se seleccionó aleatoriamente a 501 individuos (edad media  $56 \pm 14$  años, 50,3% mujeres). Después de 5 años, 480 individuos tuvieron un seguimiento. Las mediciones fueron realizadas con el SphygmoCor® (AtCor Medical Pty Ltd., sede central, West Ryde, Australia), siguiendo todas las recomendaciones establecidas en el “International Task force” (Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, Boutouyrie P, Chen CH, Chowienczyk P, Cockcroft JR, Cruickshank JK, Ferreira I,

Ghiadoni L, Hughes A, Jankowski P, Laurent S, McDonnell BJ, McEniery C, Millasseau SC, Papaioannou TG, Vlachopoulos C. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017; 38:2805–2812), que proporciona una estimación de la presión arterial central en relación con la presión arterial braquial medida (dispositivo de tipo 1).

**Resultados:** Progresiones durante el seguimiento: presión arterial sistólica central:  $4,16 \pm 13,71$  mm Hg; presión arterial diastólica central:  $2,45 \pm 11,37$  mm Hg; presión de pulso central:  $1,72 \pm 12,43$  mm Hg; amplificación de la presión de pulso:  $2,85 \pm 12,20$  mm Hg; duración de la eyección:  $7,00 \pm 47,87$  ms; índice de viabilidad subendocárdica:  $-8,04 \pm 36,24\%$ . En el análisis de regresión múltiple: la presión arterial sistólica central se asoció positivamente con: IMC ( $\beta = 0,476$ ); tamaño de la cintura ( $\beta = 0,159$ ); número de cigarrillos por día ( $\beta = 0,192$ ). Se asoció inversamente con la presión arterial sistólica periférica ( $\beta = -0,282$ ). El aumento de la presión arterial diastólica central se asoció positivamente con el número de cigarrillos por día ( $\beta = 0,174$ ) e inversamente con la presión arterial diastólica periférica ( $\beta = -0,292$ ). El aumento de la presión de pulso central se asocia positivamente con el IMC ( $\beta = 0,330$ ) e inversamente con la presión del pulso periférica ( $\beta = -0,262$ ). El aumento de la amplificación de la presión de pulso se asoció inversamente con: IMC ( $\beta = 0,276$ ); número de cigarrillos por día ( $\beta = 0,281$ ). La progresión de la duración de la eyección se asoció inversamente con la glucosa plasmática basal ( $\beta = -0,286$ ).

**Conclusiones:** Todas las medidas aumentaron excepto el índice de viabilidad subendocárdica. Las progresiones en las presiones arteriales centrales y la amplificación de la presión de pulso se asociaron positivamente con los parámetros antropométricos y el número de cigarrillos, y las presiones arteriales centrales y la presión arterial periférica se asociaron inversamente, aunque esta asociación fue diferente según el sexo.

## Original Article

# Progression in Central Blood Pressure and Hemodynamic Parameters and Relationship With Cardiovascular Risk Factors in a Spanish Population: EVA Follow-Up Study

David González-Falcón<sup>1,†,‡,⊙</sup>, Leticia Gómez-Sánchez<sup>1,2,†</sup>, Marta Gómez-Sánchez<sup>1,3</sup>, Emiliano Rodríguez-Sánchez<sup>1,4,5</sup>, Olaya Tamayo-Morales<sup>1,4</sup>, Cristina Lugones-Sánchez<sup>1,4,⊙</sup>, Susana Gonzalez-Sánchez<sup>1,4</sup>, Luis García-Ortiz<sup>1,4,6</sup>, Moises Diaz<sup>7,§</sup>, Manuel A. Gómez-Marcos<sup>1,4,5,§</sup>, and EVA investigators<sup>\*\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL), Salamanca Primary Healthcare Management, Castilla y León Regional Health Authority (SACYL), Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain.

<sup>2</sup>Department of Emergency, University Hospital de La Paz, Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Department of Home Hospitalization, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain.

<sup>4</sup>Department of Research Network on Chronicity, Primary Care and Health Promotion (RICAPPS), Spain.

<sup>5</sup>Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

<sup>6</sup>Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, University of Salamanca, Salamanca, Spain

<sup>7</sup>Institute for Technological Development and Innovation in Communications (IdeTIC), University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

<sup>†</sup>These authors contributed equally as first authors in the study.

<sup>‡</sup>These authors contributed equally as senior authors in the study.

<sup>\*</sup>A list of EVA investigators group can be found at the [Supplementary Material](#).

<sup>⊙</sup>Corresponding author: David González Falcón ([gonzalezfalcondavid@gmail.com](mailto:gonzalezfalcondavid@gmail.com))

Trial Registration Number: NCT02623894

(<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02623894>)

**BACKGROUND:** The progression of central blood pressure (CBP) values and central hemodynamic parameters and its relationship with cardiovascular risk factors is quite unknown. We sought to investigate this association in a Spanish adult population without cardiovascular diseases.

**METHODS:** Prospective observational research with a 5-year follow-up. Randomly sampled 501 individuals (mean age 56 ± 14 years, 50.3% women). After 5 years, 480 individuals had a follow-up. Measurements taken using the SphygmoCor (AtCor Medical Pty Ltd., Head Office, West Ryde, Australia), following all the recommendations established in the “International task force” (Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, Boutouyrie P, Chen CH, Chowienczyk P, Cockcroft JR, Cruickshank JK, Ferreira I, Ghiadoni L, Hughes A, Jankowski P, Laurent S, McDonnell BJ, McEniery C, Millasseau SC, Papaioannou TG, Vlachopoulos C. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017; 38:2805–2812), giving an estimate of CBP relative to measured brachial blood pressure (type 1 device).

**RESULTS:** Progressions during follow-up: central systolic blood pressure (cSBP): 4.16 ± 13.71 mm Hg; central diastolic blood pressure: 2.45 ± 11.37 mm Hg; central pulse pressure: 1.72 ± 12.43 mm Hg; pulse pressure amplification (PPA): 2.85 ± 12.20 mm Hg; ejection duration: 7.00 ± 47.87 ms; subendocardial viability ratio (SEVR): -8.04 ± 36.24%. In multiple regression analysis: cSBP positively associated with: body mass index (BMI) ( $\beta = 0.476$ ); waist size ( $\beta = 0.159$ ); number of cigarettes per day ( $\beta = 0.192$ ). Inversely associated with peripheral systolic blood pressure ( $\beta = -0.282$ ). Central diastolic blood pressure increase positively associated with number of cigarettes per day ( $\beta = 0.174$ ). Inversely associated with peripheral diastolic blood pressure ( $\beta = -0.292$ ). Central pulse pressure increase positively associated with BMI ( $\beta = 0.330$ ). Inversely associated with peripheral pulse pressure ( $\beta = -0.262$ ). Pulse pressure amplification increase positively associated with: BMI ( $\beta = 0.276$ ); number of cigarettes per day ( $\beta = 0.281$ ). Ejection duration progress inversely associated with basal plasma glucose ( $\beta = -0.286$ ).

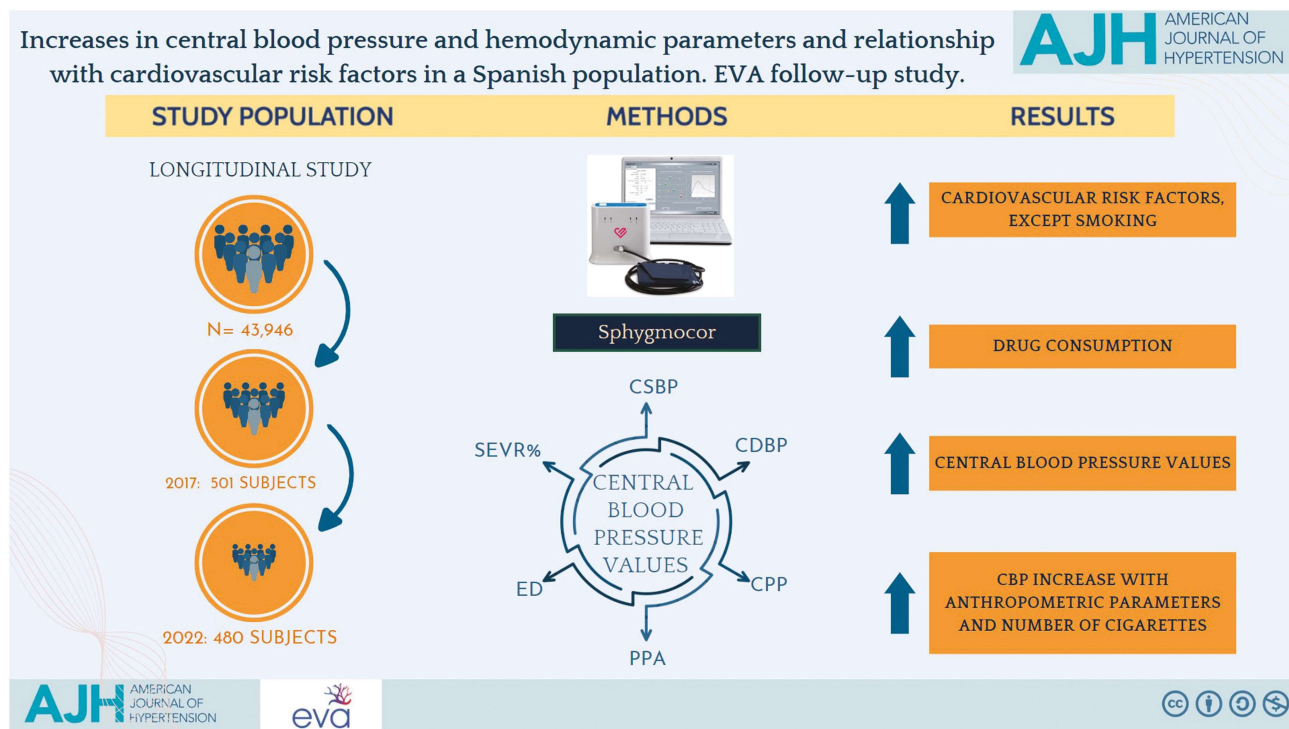
**CONCLUSIONS:** All measures increased except for SEVR. Progressions in CBP and PPA were positively associated with anthropometric parameters and number of cigarettes and CBP inversely associated with peripheral blood pressure, although this association was different according to sex.

**Keywords:** central blood pressure (MeSH); central hemodynamic parameters (MeSH); atherosclerosis (MeSH); blood pressure (MeSH); cardiovascular risk factors (MeSH).

Received 16 June 2024; revised 13 August 2024; accepted 15 September 2024.

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of American Journal of Hypertension, Ltd. All rights reserved. For commercial re-use, please contact [reprints@oup.com](mailto:reprints@oup.com) for reprints and translation rights for reprints. All other permissions can be obtained through our RightsLink service via the Permissions link on the article page on our site—for further information please contact [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

## Graphical Abstract



The measurement of central blood pressure (CBP) by non-invasive techniques is important for assessing the pressure on vital organs and vessels prone to atherosclerosis. Central blood pressure levels, like central systolic blood pressure (cSBP) and pulse pressure amplification (PPA), obtained with noninvasive approaches generally underestimate the true values of cSBP and PPA, and the higher the invasive cSBP or PPA, the greater the underestimation.<sup>1,2</sup> These differences have made it necessary to create an “international task force” with the aim of providing recommendations on the accuracy (validation) of CBP devices.<sup>3</sup> Currently the non-invasive measurement of central hemodynamic parameters is increasingly used in research studies, given the impossibility of performing invasive measurement on a general basis due to patient discomfort and cost. Furthermore, values and response to treatment differ from peripheral blood pressure (PBP).<sup>4,5</sup> Central blood pressure is influenced by arterial stiffness and pulse wave reflection, which are associated with age, gender and vascular aging.<sup>5</sup> Recent evidence suggests that CBP are independent predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality.<sup>6</sup> However, there is debate on whether CBP is more predictive than PBP.<sup>4,5</sup> Most recent papers suggest that CBP and parameters derived from pulse wave analysis are better at predicting cardiovascular diseases, target organ damage, brain injury or predicting new onset hypertension than PBP.<sup>4-10</sup> Hence, the incremental prognostic value of CBP over PBP is unclear.

Papers describing baseline values of CBP and central hemodynamic parameters are sparse. Herbert *et al.*<sup>11</sup> analyzed the cSBP values in a total of 45,436 healthy subjects and showed that obesity had a direct association with CBP. Paiva *et al.*<sup>12</sup> analyzed age- and sex-stratified baseline values in subjects aged 18–90 years. Nevertheless, few studies have analyzed the central hemodynamic parameters in one same sample. Weber *et al.* 2019<sup>13</sup> examined data from 2,721 Germans without cardiovascular illness. Reference values for CBP and pulse wave analysis were reported

in the Gomez-Sanchez *et al.*<sup>14</sup> Lastly, Weber *et al.*<sup>15</sup> published references of CBP measured over 24 hours with the Mobilograph device. However, to our knowledge, no research has examined the relationship between the rise in CBP and central pulse wave parameters during a 5-year period in the same sample.

Thus, this study has the following objectives: To analyze the progression in CBP and central hemodynamic parameters both overall and by sex, and to study their relationship with cardiovascular risk factors (CRF) in a Spanish adult population free of cardiovascular disease.

## METHODS

The “association between different risk factors and vascular accelerated aging study (EVA study)”<sup>16</sup> is an observational prospective study with a 5-year follow-up. It was carried out at the Primary Care Research Unit of Salamanca (APISAL). It includes a baseline assessment and a 5-year follow-up.

Between June 2016 and November 2017 five urban health centers were used to pick 501 participants, 100 in each group (50 men and 50 women), aged between 35 and 75 years (reference population: 43,946), using stratified random sampling with replacement, by age group (35, 45, 55, 65, and 75 years) and sex. Four hundred eighty participants were followed up between May 2021 and October 2022.

**Inclusion criteria:** To sign the informed consent form and age from 35 to 75. **Exclusion criteria:** Subjects with terminal illness or cardiovascular disease, unable to travel to health centers, a glomerular filtration rate of <30%, chronic inflammatory disease or an acute inflammatory process within the last three months, or undergoing treatment with estrogen, testosterone or growth hormone.

The 501 participants in this study enabled the population’s central systolic blood pressure (cSBP) average to be determined

with an accuracy of 1.35 mm Hg and a standard deviation of 15.5 mm Hg, assuming a 95% confidence interval.

The two measurements performed in this study were made using the *SphygmoCor* device (AtCor Medical Pty Ltd., West Ryde, Australia)<sup>17,18</sup> (classified by the “International task force”<sup>3</sup> as a type 1 device) which measures CBP and the aortic pulse wave. Measurements were performed by tonometry, the most common noninvasive method to estimate CBP, by placing a sensor on the radial artery.<sup>17</sup> We followed the following steps: 1.- Preparation of the patient (previous rest for at least 5 minutes, supine position with the arm where the measurement was taken relaxed and at heart level, without ingesting caffeine or smoking the previous 5 minutes, in a quiet and noise-free room to avoid interference; 2.- Placement of the tonometry sensor on the radial artery, making sure it is well aligned and applying light but sufficient pressure to flatten the artery without occluding it; 3.- Taking the measurement: the sensor is held until a clear pulse wave is obtained repeatedly, then the device records the wave for 10-20 seconds taking the peripheral blood pressure so that the *SphygmoCor* estimates the CBP; 4.- Analysis of the pulse wave: the device software uses specific algorithms to convert the measured pulse wave into an estimate of the arterial pressure. 5.- Results: *SphygmoCor* also provides results for other parameters such as the central augmentation index; 6.- Repeat measurements: In all cases where the signal quality is not adequate or there is any doubt about the reliability of the measurement; 7.- Device maintenance: The calibration, cleaning and care of the device have been carried out following the manufacturer’s instructions.

At baseline and at 5 years were measured: cSBP; cDBP; cPP; PPA as an absolute value (peripheral pulse pressure-central pulse pressure); ED in ms and SEVR% calculated as the ratio between the wave area in diastole/wave area during systole. The patient was sitting in a quiet, temperature-controlled room with between 22 and 28 °C, after a rest of 5 minutes.

The peripheral blood pressure was measured using an OMRON model M10-IT (Kyoto, Japan) sphygmomanometer, following the recommendations of the European Society of Hypertension.<sup>18</sup> Body weight and height were measured using a calibrated scale (Seca 770, Birmingham, UK) and a stadiometer (Seca 222, Birmingham, UK). Body mass index (BMI) was estimated as weight in kg/height in m<sup>2</sup>. After inspiration, the subject’s waist circumference was measured with a tape parallel to the ground, at the midpoint between the last rib and the iliac crest.

Venous blood was drawn at 8am, fasting and without smoking or having consumed alcohol or caffeine for 12 hours. Plasma glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides were determined using enzymatic methods. Low-density lipoprotein cholesterol was determined using the Friedewald formula.

A patient was considered hypertensive if they were taking antihypertensive drugs, or had PBP readings  $\geq 140/90$  mm Hg; with type 2 diabetes mellitus if they were taking hypoglycemic drugs, or had blood glucose levels  $\geq 126$  mg/dl, or HbA1c  $\geq 6.5\%$ ; with dyslipidemia if they were taking lipid-lowering drugs or had total cholesterol levels  $\geq 240$  mg/dl, or low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 160$  mg/dl, or high-density lipoprotein cholesterol  $\leq 40$  mg/dl in men and  $\leq 50$  mg/dl in women, or triglycerides  $\geq 200$  mg/dl; with obesity if the BMI was  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, with abdominal obesity if the waist circumference was  $\geq 102$  cm in men or  $\geq 88$  cm in women, and smoker if they were smoking at the time of evaluation or had quit smoking during the last year.

## Statistical analysis

We used Matlab R2023b through a Campus-Wide License. We observed missing data at 5 years due to the death of some individuals and difficulties in accessing the health center because of the COVID. We found 8.3% of missing men and 10.4% of missing women in the cSBP, cDBP, cPP, ED, and SEVR variables. We addressed this problem using a logistic regression imputation method,<sup>19</sup> which estimates the missing values. The root mean squared error was below 10 and the R<sup>2</sup> above 60%, except in the estimation of ED, which were slightly worse in both men and women.

Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Categorical variables as number and percentage. The comparison of measures between two independent groups was performed with Student’s t-tests, and the comparison of proportions with the  $\chi^2$  test. The differences in means by age groups were analyzed with the ANOVA test. To analyze the association between CRF and the progression of vascular function parameters, several models of multiple regression and logistic regression were performed. Six multiple regression models were conducted using the increments of the analyzed measures as dependent variables. Baseline values (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, BMI, waist circumference, total cholesterol, and number of cigarettes per day) and age in years, were used as independent variables, while sex (1 = male; 0 = female) and treatment with antihypertensive drugs (1 = yes; 0 = no) were used as adjustment variables. In logistic regression models, the same dependent variables were used (increments of measures  $\geq P50 = 1$ , increments of measures  $< P50 = 0$ ). Independent variables included CRF such as hypertension, diabetes mellitus, general obesity, abdominal obesity, dyslipidemia, and tobacco consumption (1 = presence of risk factor, 0 = absence of risk factor), with adjustments similar to those in multiple regression. All analyses were conducted overall and by sex. In the hypothesis tests, a risk  $\alpha$  of 0.05 was established as statistical significance.

## Ethical considerations

The “Committee on Ethics of Research with Medicines in Salamanca” approved the study for baseline evaluation on 05 April 2015, and for follow-up on 13 September 2020 (CEIm reference code. PI 2020 10 569). All participants signed informed consent before inclusion. The Helsinki Declaration recommendations were followed.

## RESULTS

### Study population

The initial flow diagram is shown in Supplementary Figure S1, reflecting the subjects included, excluded and causes of exclusion by age groups and sex. The flow diagram of the 5 years follow-up is shown in Supplementary Figure S2, reflecting the number of deaths and losses by age group and sex. In the initial evaluation, 501 subjects were included, and 480 subjects were evaluated at 5 years of follow-up. The mean follow-up time was  $4.94 \pm 0.53$  years, in men  $4.90 \pm 0.51$  years and in women  $4.97 \pm 0.55$  years ( $P = 0.174$ ). The characteristics of the subjects dead and lost at follow-up, as well as the causes, are shown in Supplementary Table S1. During the follow-up period, 10 subjects died (6 men and 4 women). We could not contact 11 subjects (6 men and 5 women).

The clinical variables in the baseline evaluation and at 5 years of follow-up are shown overall, in men and in women in Supplementary Tables S2–S4.

## Differences between the two measurements of CBP and parameters derived from the pulse wave

The mean differences, both overall and by sex, between follow-up and baseline evaluations are presented in Table 1. In the overall analysis, differences in the analyzed measures were significant ( $P < 0.05$ ), all showing values higher after 5 years except for SEVR, which was lower. The progressions in the analyzed measures per year of follow-up were as follows: cSBP =  $0.88 \pm 2.86$  mm Hg, cDBP =  $0.53 \pm 2.40$  mm Hg, cPP =  $0.35 \pm 2.61$  mm Hg, PPA =  $0.60 \pm 2.55$  mm Hg, ED =  $1.42 \pm 9.37$ ms, and SEVR =  $-1.67 \pm 7.52$  %. In the sex-specific analysis, the results were similar, although in men, the increases in cSBP ( $P = 0.094$ ) and cPP (0.893) were not significant. When comparing by sex, the increase in cSBP ( $P = 0.006$ ) and cPP ( $P < 0.001$ ) was greater in women, as reflected in Supplementary Table S5.

The values of the 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles of the progressions in the analyzed parameters, by age groups, both overall and by sex, are shown in Figure 1 and Supplementary Table S6. The mean values of the progressions in the analyzed parameters, by age groups and by sex, are shown in Figure 2 and Supplementary Table S7, revealing differences between age groups in women for cSBP ( $P = 0.023$ ), cPP ( $P = 0.010$ ), and SEVR% ( $P = 0.043$ ). In women, the mean in cSBP and cPP increased, while SEVR% decreased with age. Figure 3 shows the differences between sexes by age groups of the analyzed parameters. Increases were greater in women in cSBP in the 70 and 80-year-old groups, in cPP in the 70 and 80-year-old groups, and PPA in the 60-year-old group. The decrease in SEVR was lower in men.

## Relationship of analyzed parameters with CRF and antihypertensive

Table 2 summarizes the differences in progressions in central pressures and different pulse wave parameters between subjects with and without CRF overall and by sex. Hypertensive individuals showed smaller increases than non-hypertensive individuals

in cSBP in men and cDBP in the overall analysis and in men. Women with type 2 diabetes mellitus showed smaller progressions than non-diabetic individuals in SEVR%. People with dyslipidemia showed greater increases than those without dyslipidemia in cSBP in women, cPP overall and in women, and smaller progressions in SEVR% in women. Female smokers showed smaller increases than non-smokers in cSBP. Obese individuals showed greater increases than non-obese individuals in cSBP, cPP in men, and PPA overall, in men and in women.

Table 3 shows variations in CBP between participants receiving and not receiving antihypertensive treatment overall and by sex. Antihypertensive treatment subjects had higher increases in cPP and lower increases in cDBP in men than did untreated subjects.

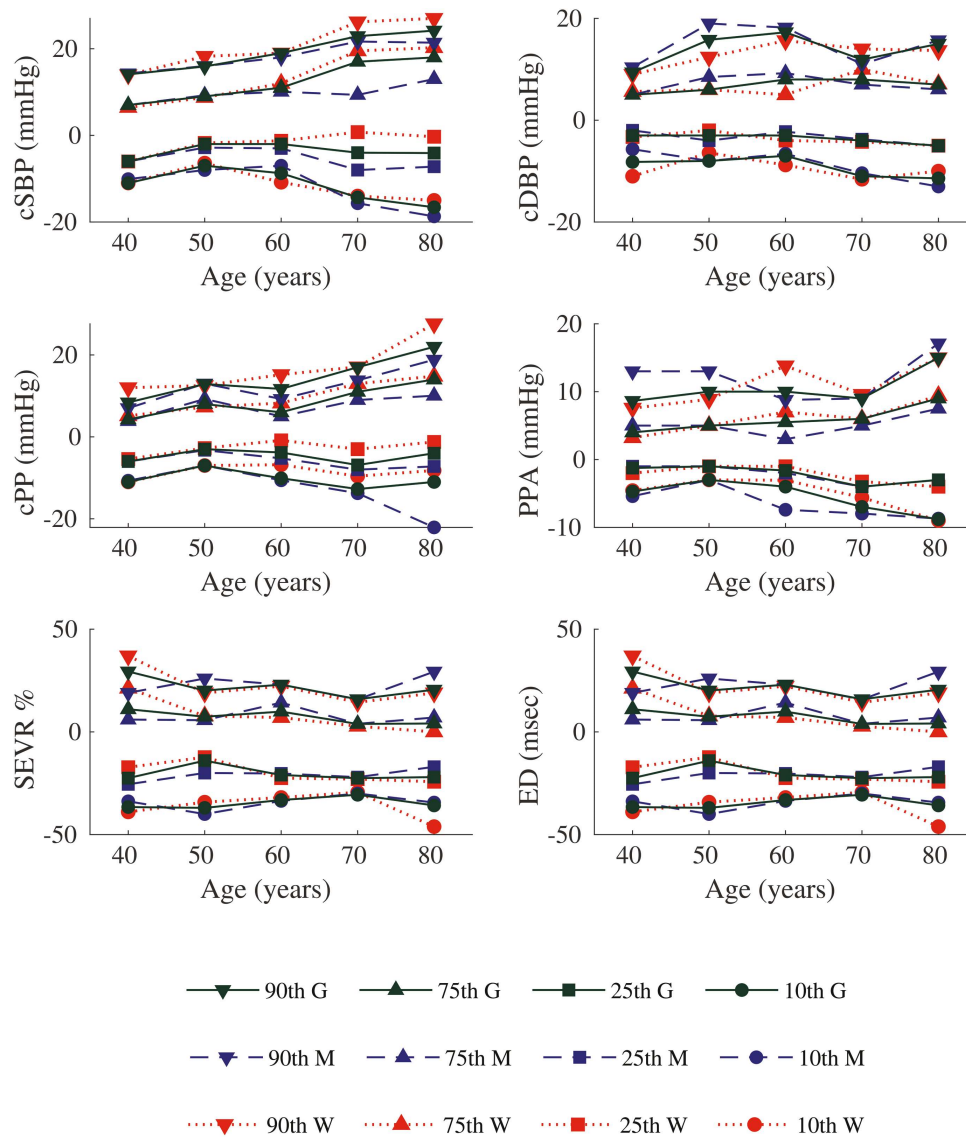
## Association of CRF with CBP and hemodynamic parameters

The results of multiple regression analysis overall and by sex are shown in Table 4. In the overall analysis, the increase in cSBP showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.192$ ), BMI ( $\beta = 0.476$ ), and waist circumference ( $\beta = 0.159$ ), and an inverse association with peripheral systolic blood pressure (PSBP) ( $\beta = -0.282$ ). The increase in cDBP showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.174$ ) and an inverse association with peripheral diastolic blood pressure (PDBP) ( $\beta = -0.292$ ). The increase in cPP showed a positive association with BMI ( $\beta = 0.330$ ) and an inverse association with peripheral pulse pressure (PPP) ( $\beta = -0.262$ ). The increase in PPA showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.281$ ) and with BMI ( $\beta = 0.276$ ). The increase in ED showed an inverse association with baseline glucose levels ( $\beta = -0.282$ ). In men, the increase in cSBP showed a positive association with BMI ( $\beta = 0.845$ ) and waist circumference ( $\beta = 0.278$ ) and an inverse association with PSBP ( $\beta = -0.300$ ). The increase in cDBP showed an inverse association with PDBP ( $\beta = -0.278$ ). The increase in cPP showed a positive

**Table 1.** Differences in CBP measurements and hemodynamic parameters between the baseline evaluation and after 5 years, overall and by sex.

Variables	Baseline	5 years	Difference	P value
<b>Overall (n = 480)</b>				
cSBP (mm Hg)	110.29 ± 16.13	114.46 ± 17.62	4.16 ± 13.71	<0.001
cDBP (mm Hg)	74.85 ± 11.75	77.30 ± 11.16	2.45 ± 11.37	<0.001
cPP (mm Hg)	35.44 ± 12.76	37.16 ± 12.88	1.72 ± 12.43	0.038
PPA (mm Hg)	10.97 ± 6.93	13.83 ± 12.14	2.85 ± 12.20	<0.001
ED (ms)	35.26 ± 7.29	42.26 ± 50.10	7.00 ± 47.87	0.003
SEVR %	166.97 ± 39.52	158.94 ± 28.52	-8.04 ± 36.24	<0.001
<b>Men (n = 237)</b>				
cSBP (mm Hg)	114.23 ± 15.19	116.65 ± 16.06	2.41 ± 13.13	0.094
cDBP (mm Hg)	76.78 ± 11.37	79.34 ± 10.23	2.57 ± 11.22	0.010
cPP (mm Hg)	37.46 ± 12.62	37.30 ± 12.20	-0.15 ± 11.45	0.893
PPA (mm Hg)	10.09 ± 7.65	12.34 ± 10.62	2.24 ± 11.24	0.009
ED (ms)	34.04 ± 5.78	40.76 ± 43.34	6.72 ± 43.64	0.018
SEVR %	175.10 ± 47.73	166.07 ± 28.83	-9.02 ± 44.95	0.013
<b>Women (n = 243)</b>				
cSBP (mm Hg)	106.45 ± 16.12	112.32 ± 18.81	5.87 ± 14.08	<0.001
cDBP (mm Hg)	72.97 ± 11.84	75.30 ± 11.67	2.33 ± 11.55	0.029
cPP (mm Hg)	33.48 ± 12.62	37.02 ± 13.53	3.54 ± 13.09	0.003
PPA (mm Hg)	11.83 ± 6.04	15.28 ± 13.32	3.45 ± 13.07	<0.001
ED (ms)	36.45 ± 8.35	43.72 ± 55.97	7.27 ± 51.75	0.046
SEVR %	159.05 ± 27.23	151.98 ± 26.47	-7.07 ± 25.04	0.004

Continuous variable values are mean ± SD. Abbreviations: CBP, central blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, pulse pressure amplification; ED, ejection duration; SEVR%, subendocardial viability ratio. P value: differences between baseline evaluation and after 5 years.



**Figure 1.** Difference percentiles of CBP and haemodynamic parameters derived from the pulse wave analysis by age group, overall and by sex. Abbreviations: CBP, central blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, pulse pressure amplification; ED, ejection duration; G, overall; M, men; W, women. SEVR (%), subendocardial viability ratio.

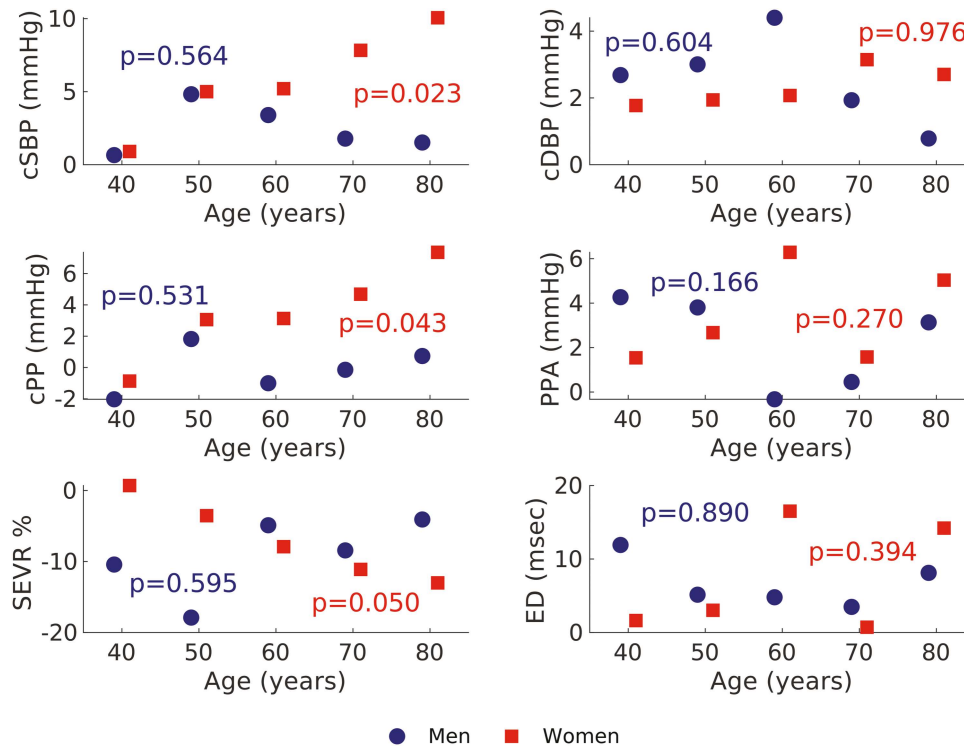
association with BMI ( $\beta = 0.608$ ) and waist circumference ( $\beta = 0.160$ ) and an inverse association with clinical PPP ( $\beta = -0.217$ ). The increase in PPA showed a positive association with BMI ( $\beta = 0.421$ ). In women, the increase in cSBP showed an inverse association with PSBP ( $\beta = -0.287$ ). The increase in cDBP showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.388$ ) and an inverse association with PDBP ( $\beta = -0.319$ ). The increase in PPA showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.569$ ). The increase in ED showed a positive association with the number of cigarettes per day ( $\beta = 0.673$ ) and an inverse association with waist circumference ( $\beta = -0.661$ ). The progression in SEVR showed a positive association with PSBP ( $\beta = 0.539$ ).

Overall findings from the logistic regression analysis are displayed in Figure 4, Supplementary Figure S3 for males, and Supplementary Figure S4 for women.

## DISCUSSION

At baseline assessment, cSBP, cDBP, and cPP values were lower than those reported by other authors,<sup>11,13</sup> with a behavior, by age

and sex, similar to data published by Weber et al.<sup>13</sup> Progressions in CBP were lower in hypertensive subjects, with more pronounced differences in men, possibly due to different changes caused by antihypertensive drugs, known to have variable effects on CBP and PBP among individuals.<sup>5</sup> Moreover, CBP is a more direct measurement of the pressure to which major target organs are exposed, more accurately determining myocardial<sup>20</sup> oxygen demand and supply than PBP, potentially improving diagnostic and therapeutic value compared to PBP.<sup>7</sup> Sex differences could be explained because women have higher CBP than men with similar PBP, mainly influenced by shorter stature.<sup>21</sup> This difference in CBP and PBP, considering that decisions on pharmacological treatment are based on PBP figures, may suggest unrecognized insufficient treatment of hypertensive women, explaining why CBP reduction was lower in them.<sup>21</sup> These findings may justify the need for different PBP targets by sex. Furthermore, greater progressions in CBP in women over 60 corroborate earlier research demonstrating that, for comparable ages, men had higher blood pressure than women; however, the opposite happens after menopause, due to an estrogen decrease.



**Figure 2.** Mean values of CBP and haemodynamic parameters derived from the pulse wave analysis by age group in men and women. Abbreviations: CBP, central blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; CPP, central pulse pressure; ED, ejection duration; PPA, pulse pressure amplification; SEVR%, subendocardial viability ratio. The P value shows the differences between age groups in men and women.

However, some studies<sup>22</sup> have found that among women and men with similar PBP, women have a higher cardiovascular risk, suggesting that this increased risk could be due to greater unrecognized CBP in women compared to men with similar PBP.<sup>21</sup> Therefore, CBP measurement, especially in women, may improve identification and management of patients with elevated cardiovascular risk.<sup>13,21</sup>

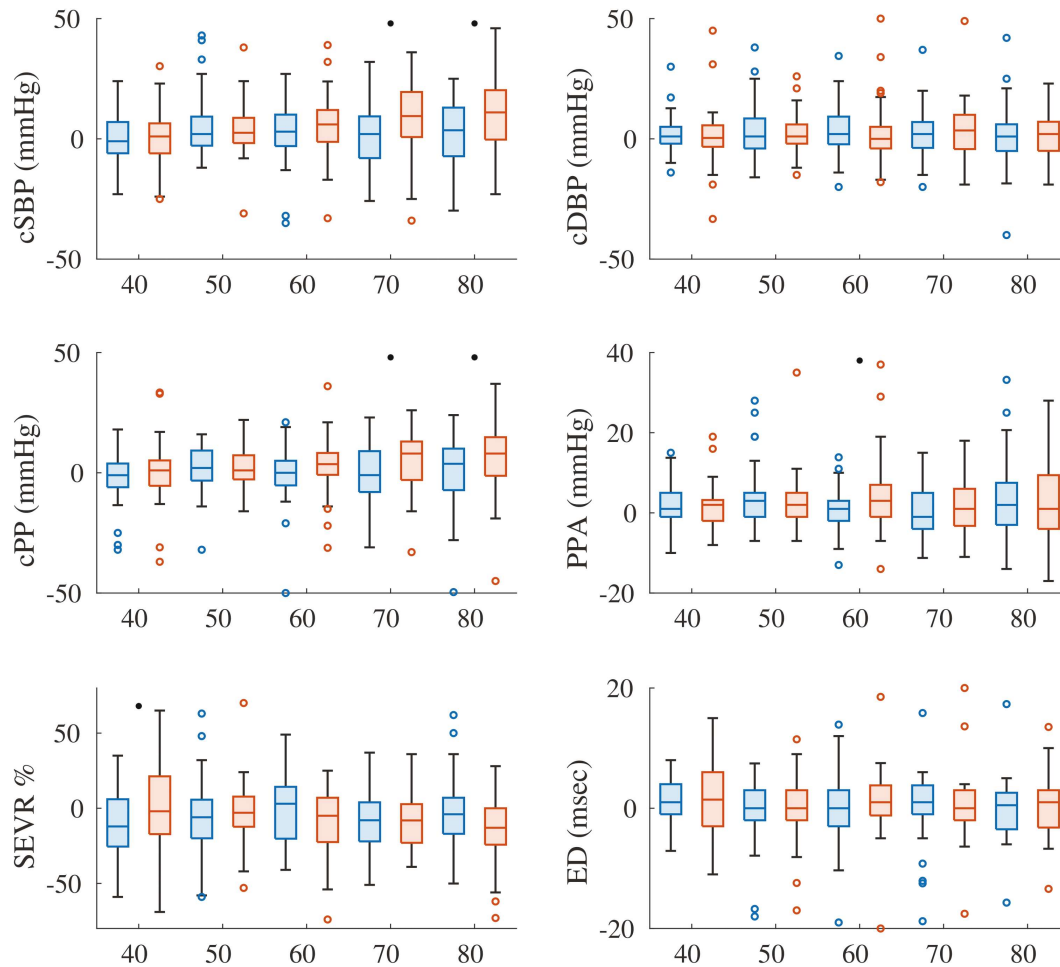
Increases in cSBP were higher in obese men and women with dyslipidemia. Differences are likely related in the former case to height differences and in the latter to lipid-lowering drugs.<sup>12</sup> However, only obesity in men was retained in the analysis of associations. Previous studies have shown sex differences between normotensive and hypertensive individuals in CBP. One study showed that male sex was associated with lower SBP in hypertensive individuals, while in normotensive individuals it was the opposite, suggesting a strong interaction between age, sex, and PBP value with CBP.<sup>11</sup>

This study shows a greater increase in PPA in men under 50 years of age and a greater increase in women over 60 years of age. The increase in PPA was higher in obese individuals and showed a positive association in overall analysis and in men but not in women. One possible explanation is that young men with hyperkinetic hearts may have greater reactivity to stress than young women. Additionally, PPA degree varies within and between individuals, influenced by factors such as age, sex, height, heart rate, and drugs.<sup>5</sup> The age–sex difference in PPA is consistent with previous studies indicating that PPA increases in menopausal women older than 55 years compared to younger women. Furthermore, at ages over 55 years, the impact of the evolution of PPA on cardiovascular (CV) mortality is three times greater in women than in men,<sup>23</sup> probably due to the loss of estrogenic action on the arterial wall. Contrary to other studies, we have not found an association

with hypertension or diabetes mellitus, which shows that hypertensive diabetic subjects can increase cardiovascular risk, regardless of age and sex.<sup>24</sup> These differences may be justified by different classes of antihypertensive drugs that have different effects on PPA; angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium blockers, and nitrates may have a more beneficial effect on PPA than diuretics and beta-blockers.<sup>4</sup> Pulse pressure amplification is a complex hemodynamic mechanism and is mainly related to heart rate and wave reflections, and we have not taken into account the heterogeneity between treatments with different beta-blockers. In fact, new beta-blocker treatments with peripheral vasodilatory effects could act differently on PPA and could reduce the reflection of pressure waves and partially counteract the effect of heart rate deceleration.<sup>24</sup> However, we must not forget that PPA amplification is probably one of the main measures of central hemodynamic evaluation and cardiovascular risk and can avoid the variations in calibration shown by other measures.<sup>1</sup> Furthermore, PPA is considered an independent cardiovascular risk and mortality factor and is a stronger predictor of cardiovascular risk in subjects with arterial hypertension.<sup>24–26</sup> On the other hand, PPA and aortic stiffness are partially independent and may appear as complementary CRF and are related to changes in aortic stiffness and reflection waves along the arterial tree.<sup>8,24</sup>

In this study, the increase in ED was lower in men than in women treated with antihypertensive drugs, probably due to greater diastolic ventricular dysfunction.<sup>20</sup> We did not find differences in this parameter by age group or sex. However, there are some studies<sup>20</sup> that have found an increase in ED with age and higher values in women.

The balance between SEVR and myocardial oxygen demand can be measured with precision using SEVR. In this study, it



**Figure 3.** Box plot of CBP s and different central parameters derived from the differences between baseline evaluation and after 5 years of the pulse wave analysis by age group according to sex: men and women. Abbreviations: CBP, central blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, pulse pressure amplification; SEVR%, subendocardial viability ratio; ED, ejection duration. \*Differences between sexes by age group with  $P$  value  $< 0.05$ .

decreases with age and is the only measure showing values lower than at baseline. Unlike studies that found an association with age and waist circumference, in this study, the relationship with waist circumference was not significant.<sup>20</sup>

In summary, there is still no consensus on which measurement we should use in clinical practice to estimate central arterial pressures and pulse wave parameters. Non-invasive measurements generally underestimate the true values of cSBP and PPA. Furthermore, the higher the invasive cSBP or PPA, the greater the underestimation.<sup>1,2</sup> On the other hand, PPA is a dimensionless parameter and overcomes the effect related to calibration.<sup>2</sup> The findings of this work show that over time the levels of CBP and peripheral blood pressure progress differently depending on sex and age. The data it provides suggest that central arterial pressures and pulse wave parameters could provide new information on the estimation of the risk of cardiovascular diseases.

### Strengths and limitations

As far as we know, this is the first prospective study to examine the rise in PBC and other pulse wave-derived hemodynamic parameters over a 5-year period in a sample of people without cardiovascular disease. The SphygmoCor device, type 1 device, was used for all measurements, by a consistent methodology. The results can be extrapolated to the reference population

because the sample was drawn at random from the population and was stratified by sex and age group. This study is not without limits, however. The first related to the limitations of non-invasive measurement of central arterial pressures and central hemodynamic parameters. Current evidence suggests that calibration with mean arterial pressure and DBP may provide a more accurate assessment of CBP than calibration with systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP)<sup>27</sup>, calibration form that is used by our device. On the other hand, the sample studied is small, as is the number of subjects with a diagnosis of hypertension, diabetes and subjects with pharmacological treatment, which precludes studies by different subgroups. Finally, the individuals are from an urban population and could not be entirely typical of all the Spanish population.

### CONCLUSIONS

At 5 years of follow-up, all CBP and measures generated from pulse waves increased, with the exception of SEVR, which declined. Progressions in CBP were inversely associated with peripheral blood pressure and positively associated with anthropometric measures and the number of cigarettes per day, with variations depending on sex.

**Table 2.** Differences between the two measurements (5 years—baseline) in central pressures and hemodynamic parameters in individuals who do and do not present CRF, in the total sample and by sex.

cSBP (mm Hg)	Overall (480)		Men (237)		Women (243)	
	MD 95% CI	P	MD 95% CI	P	MD 95% CI	P
Hypertension	-2.52 (-5.21 to 0.17)	0.066	-3.91 (-7.45 to -0.38)	0.030	-0.33 (-4.39 to 3.74)	0.875
Diabetes mellitus	-3.34 (-8.00 to 1.33)	0.161	-0.69 (-6.17 to 4.79)	0.804	-6.72 (-15.26 to 1.81)	0.122
Dyslipidemia	2.29 (-0.23 to 4.81)	0.075	0.40 (-3.06 to 3.86)	0.820	4.11 (0.49–7.74)	0.026
Smokers	-2.17 (-5.40 to 1.07)	0.188	1.25 (-3.04 to 5.53)	0.568	-5.61 (-10.41 to -0.80)	0.022
Obesity	3.70 (0.58–6.83)	0.020	5.39 (1.00–9.79)	0.016	1.93 (-2.47 to 6.33)	0.389
Abdominal Obesity	3.45 (0.98–5.92)	0.006	4.15 (0.69–7.61)	0.019	2.02 (-1.54 to 5.58)	0.264
<b>cDBP (mm Hg)</b>						
Hypertension	-3.00 (-5.22 to -0.78)	0.008	-4.49 (-7.48 to -1.49)	0.003	-1.40 (-4.73 to 1.93)	0.409
Diabetes mellitus	-2.43 (-6.30 to 1.45)	0.219	-3.48 (-8.14 to 1.18)	0.143	-0.45 (-7.48 to 6.59)	0.900
Dyslipidemia	-1.18 (-3.27 to 0.92)	0.270	-1.94 (-4.89 to 1.00)	0.195	-0.43 (-3.43 to 2.57)	0.777
Smokers	-0.32 (-3.01 to 2.37)	0.816	2.12 (-1.53 to 5.78)	0.254	-3.06 (-7.03 to 0.90)	0.129
Obesity	2.09 (-0.51 to 4.69)	0.115	0.46 (-3.34 to 4.26)	0.811	3.51 (-0.08 to 7.10)	0.056
Abdominal Obesity	1.23 (-0.83 to 3.29)	0.242	1.35 (-1.64 to 4.33)	0.375	1.23 (-1.69 to 4.15)	0.408
<b>cPP (mm Hg)</b>						
Hypertension	0.48 (-1.97 to 2.92)	0.703	0.57 (-2.54 to 3.69)	0.716	1.07 (-2.71 to 4.85)	0.576
Diabetes mellitus	-0.91 (-5.15 to 3.33)	0.673	2.79 (-1.98 to 7.55)	0.251	-6.28 (-14.21 to 1.66)	0.120
Dyslipidemia	3.47 (1.20–5.74)	0.003	2.34 (-0.66 to 5.35)	0.126	4.54 (1.19–7.90)	0.008
Smokers	-1.85 (-4.78 to 1.08)	0.216	-0.88 (-4.62 to 2.86)	0.644	-2.54 (-7.05 to 1.96)	0.267
Obesity	1.62 (-1.23 to 4.46)	0.265	4.93 (1.10–8.76)	0.012	-1.58 (-5.67 to 2.52)	0.449
Abdominal Obesity	2.22 (-0.02 to 4.47)	0.052	2.80 (-0.23 to 5.83)	0.070	0.79 (-2.52 to 4.10)	0.638
<b>PPA (mm Hg)</b>						
Hypertension	-0.65 (-3.04 to 1.75)	0.597	-1.52 (-4.57 to 1.54)	0.329	0.56 (-3.22 to 4.33)	0.772
Diabetes mellitus	-2.76 (-6.92 to 1.39)	0.191	-1.74 (-6.42 to 2.95)	0.466	-4.24 (-12.18 to 3.70)	0.294
Dyslipidemia	0.94 (-1.31 to 3.19)	0.413	1.25 (-1.71 to 4.21)	0.408	0.63 (-2.77 to 4.03)	0.715
Smokers	0.88 (-2.00 to 3.77)	0.547	4.03 (0.40–7.67)	0.030	-2.49 (-6.39 to 2.01)	0.277
Obesity	4.71 (1.95–7.48)	<0.001	4.35 (0.58–8.12)	0.024	4.92 (0.88–8.97)	0.017
Abdominal Obesity	1.80 (-0.40 to 4.01)	0.109	2.55 (-0.43 to 5.53)	0.093	0.88 (-2.43 to 4.18)	0.602
<b>ED (ms)</b>						
Hypertension	-1.68 (-11.10 to 7.73)	0.725	-7.65 (-19.48 to 4.18)	0.204	5.13 (-9.81 to 20.07)	0.499
Diabetes mellitus	-10.72 (-27.01 to 5.57)	0.196	-8.61 (-26.80 to 9.58)	0.352	-15.28 (-46.74 to 16.18)	0.340
Dyslipidemia	3.51 (-5.31 to 12.34)	0.435	-4.19 (-15.68 to 7.31)	0.474	11.00 (-2.39 to 24.38)	0.107
Smokers	3.30 (-8.01 to 14.60)	0.567	3.20 (-11.06 to 17.46)	0.659	3.48 (-14.37 to 21.32)	0.702
Obesity	-5.75 (-16.70 to 5.20)	0.303	-11.90 (-26.62 to 2.82)	0.112	-0.57 (-16.78 to 15.64)	0.945
Abdominal Obesity	-1.32 (-10.00 to 7.36)	0.765	-2.01 (-13.65 to 9.63)	0.734	-0.90 (-14.00 to 12.21)	0.893
<b>SEVR%</b>						
Hypertension	-0.45 (-7.57 to 6.68)	0.902	2.16 (-10.06 to 14.39)	0.728	-3.02 (-10.25 to 4.20)	0.411
Diabetes mellitus	-6.26 (-18.60 to 6.08)	0.319	0.36 (-18.41 to 19.13)	0.970	-19.28 (-34.34 to -4.23)	0.012
Dyslipidemia	-5.76 (-12.43 to 0.90)	0.090	-0.48 (-12.34 to 11.37)	0.936	-10.91 (-17.27 to -4.55)	<0.001
Smokers	-2.17 (-10.73 to 6.39)	0.618	-11.56 (-26.18 to 3.06)	0.121	8.48 (-0.09 to 17.05)	0.052
Obesity	-6.17 (-14.46 to 2.11)	0.144	-10.79 (-25.97 to 4.38)	0.162	-2.44 (-10.28 to 5.40)	0.540
Abdominal Obesity	4.53 (-2.03 to 11.09)	0.175	10.58 (-1.33 to 22.50)	0.081	-1.28 (-7.63 to 5.06)	0.690

The variables are shown as mean and the 95% confidence interval of the individuals with and without cardiovascular risk factor. Abbreviations: CRF, cardiovascular risk factors; MD, mean difference; cDBP, central DBP; cSBP, central SBP; cPP, central pulse pressure; ED, ejection duration; PPA, pulse pressure amplification; SEVR (%), subendocardial viability ratio. P value shows the difference between individuals with and without the CRF.

## SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary materials are available at *American Journal of Hypertension* (<http://ajh.oxfordjournals.org>).

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patient advisers who collaborated with the investigators, Raquel Pizarro-Juárez for reviewing the use of English and all the EVA investigator group (named in the [Supplementary Material](#)).

## FUNDING

This study was funded by different public entities: the Gerencia Regional de Salud de Castilla y León through research projects (GRS 1193/B/15; GRS2303/B/21), the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) of the Ministry of Science, through RD21/0016/0010 and INT22/00007, Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), Facility for Recovery and Resilience (MRR) and PI21/00454, Junta de Castilla y León (INT/M/02/17 and INT/M/04/15), the Instituto de Investigación Biomedica de Salamanca (IBSAL) (IBI21/00001). None of them

**Table 3.** Differences between the two measurements in central pressures and hemodynamic parameters in participants with and without antihypertensive drugs.

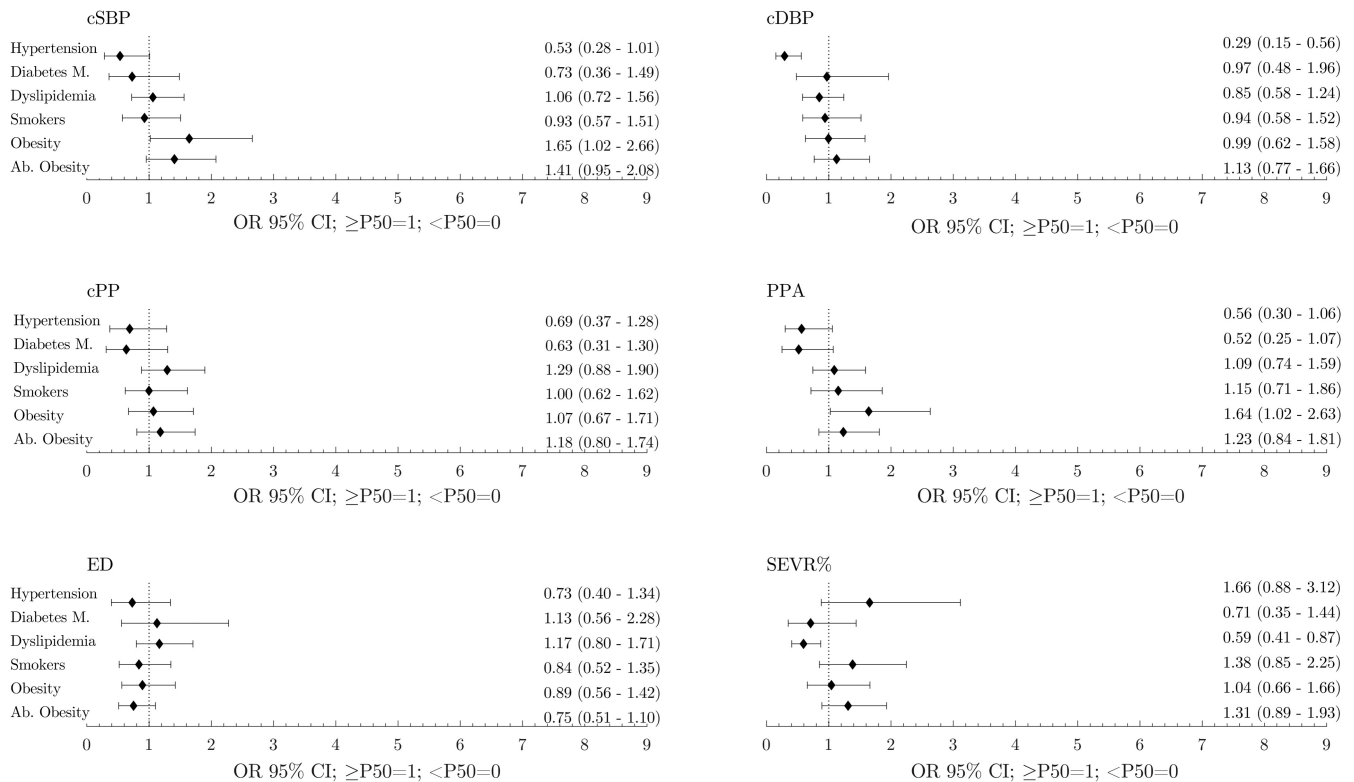
	Overall (480)		Men (237)		Women (243)	
	MD 95% CI	P	MD 95% CI	P	MD 95% CI	P
cSBP (mm Hg)	1.12 (-2.00 to 4.25)	0.481	-0.51 (-4.73 to 3.71)	0.813	2.95 (-1.63 to 7.52)	0.206
cDBP (mm Hg)	-1.35 (-3.94 to 1.24)	0.306	-4.30 (-7.86 to -0.73)	0.018	1.66 (-2.10 to 5.42)	0.385
cPP (mm Hg)	2.48 (-0.35 to 5.30)	0.086	3.79 (0.14-7.44)	0.042	1.28 (-2.98 to 5.55)	0.553
PPA (mm Hg)	1.23 (-1.55 to 4.01)	0.385	0.07 (-3.54 to 3.69)	0.968	2.47 (-1.77 to 6.72)	0.253
ED (ms)	-1.13 (-12.05 to 9.78)	0.838	-12.30 (-26.25 to 1.65)	0.084	10.36 (-6.45 to 27.18)	0.226
SEVR (%)	-3.15 (-11.41 to 5.11)	0.454	-0.10 (-14.56 to 14.36)	0.989	-6.19 (-14.32 to 1.93)	0.134

The variables are shown as mean  $\pm$  SD of the individuals with and without antihypertensive drugs. Abbreviations: MD, mean difference; cDBP, central DBP; cSBP, central SBP; cPP, central pulse pressure; ED, ejection duration; PPA, pulse pressure amplification; SEVR (%), subendocardial viability ratio. P value shows the differences between baseline evaluation and after 5 years in participants with and without antihypertensives drugs.

**Table 4.** Cardiovascular risk factors associated with the increase of vascular function parameters. Multiple regression analysis.

	Overall (480)		Men (237)		Women (243)	
	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	P	$\beta$ (95% CI)	P
<b>cSBP (mm Hg)</b>						
SBP (mm Hg)	-0.282 (-0.362 to -0.202)	<0.001	-0.300 (-0.407 to -0.193)	<0.001	-0.287 (-0.405 to -0.169)	<0.001
F glucose (mg/dl)	0.006 (-0.071-0.082)	0.884	0.009 (-0.086-0.104)	0.852	0.019 (-0.109-0.147)	0.771
Total-C (mg/dl)	0.014 (-0.024-0.052)	0.469	0.003 (-0.048-0.055)	0.896	0.009 (-0.047-0.066)	0.742
Day cigarettes	0.192 (0.008-0.376)	0.042	0.070 (-0.180-0.319)	0.586	0.277 (0.004-0.550)	0.050
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.476 (0.184-0.767)	0.001	0.845 (0.375-1.314)	<0.001	0.257 (-0.121-0.635)	0.185
WC (cm)	0.159 (0.041-0.276)	0.008	0.278 (0.104-0.452)	0.002	0.082 (-0.077-0.242)	0.310
<b>cDBP (mm Hg)</b>						
DBP (mm Hg)	-0.292 (-0.396 to -0.188)	<0.001	-0.278 (-0.432 to -0.124)	<0.001	-0.319 (-0.461 to -0.177)	<0.001
F glucose (mg/dl)	-0.014 (-0.079-0.050)	0.659	-0.027 (-0.107-0.053)	0.505	-0.005 (-0.113-0.102)	0.924
Total-C (mg/dl)	-0.012 (-0.043-0.020)	0.470	-0.014 (-0.057-0.030)	0.531	-0.015 (-0.062-0.033)	0.545
Day cigarettes	0.174 (0.040-0.308)	0.012	-0.046 (-0.239-0.147)	0.641	0.388 (0.206-0.569)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.145 (-0.102-0.393)	0.250	0.237 (-0.169-0.642)	0.254	0.035 (-0.284-0.353)	0.832
WC (cm)	0.082 (-0.017-0.181)	0.106	0.118 (-0.031-0.268)	0.122	0.040 (-0.094-0.174)	0.560
<b>cPP (mm Hg)</b>						
PP (mm Hg)	-0.262 (-0.370 to -0.155)	<0.001	-0.217 (-0.353 to -0.080)	0.002	-0.335 (-0.502 to -0.168)	<0.001
F glucose (mg/dl)	0.020 (-0.049-0.089)	0.567	0.036 (-0.046-0.118)	0.385	0.024 (-0.095-0.143)	0.691
Total-C (mg/dl)	0.026 (-0.008-0.060)	0.139	0.017 (-0.027-0.062)	0.445	0.024 (-0.028-0.076)	0.369
Day cigarettes	0.018 (-0.133-0.169)	0.814	0.116 (-0.073-0.304)	0.232	-0.111 (-0.349-0.127)	0.364
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.330 (0.066-0.594)	0.015	0.608 (0.199-1.017)	0.004	0.222 (-0.130-0.575)	0.218
WC (cm)	0.077 (-0.029-0.183)	0.157	0.160 (0.008-0.312)	0.041	0.043 (-0.106-0.191)	0.574
<b>PPA (mm Hg)</b>						
MBP (mm Hg)	-0.056 (-0.161-0.049)	0.300	-0.091 (-0.233-0.050)	0.208	-0.039 (-0.195-0.118)	0.629
F glucose (mg/dl)	0.008 (-0.061-0.077)	0.815	-0.001 (-0.082-0.080)	0.972	0.031 (-0.090-0.152)	0.617
Total-C (mg/dl)	0.019 (-0.015-0.053)	0.286	0.035 (-0.009-0.079)	0.120	-0.007 (-0.060-0.047)	0.811
Day cigarettes	0.281 (0.108-0.454)	0.002	-0.020 (-0.277-0.237)	0.878	0.569 (0.347-0.791)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.276 (0.012-0.540)	0.041	0.421 (0.013-0.829)	0.044	0.181 (-0.178-0.540)	0.324
WC (cm)	0.078 (-0.028-0.184)	0.152	0.143 (-0.007-0.294)	0.063	0.032 (-0.119-0.183)	0.680
<b>ED (ms)</b>						
MBP (mm Hg)	-0.164 (-0.577-0.250)	0.439	-0.097 (-0.646-0.452)	0.729	-0.260 (-0.877-0.358)	0.411
F glucose (mg/dl)	-0.286 (-0.555 to -0.016)	0.038	-0.220 (-0.532-0.092)	0.169	-0.450 (-0.927-0.028)	0.066
Total-C (mg/dl)	-0.018 (-0.152-0.116)	0.792	-0.112 (-0.282-0.057)	0.196	0.066 (-0.146-0.277)	0.544
Day cigarettes	0.231 (-0.199-0.661)	0.293	-0.106 (-0.731-0.520)	0.742	0.673 (0.072-1.273)	0.030
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.817 (-1.858-0.223)	0.124	-0.595 (-2.184-0.994)	0.464	-1.210 (-2.627-0.207)	0.095
WC (cm)	-0.386 (-0.803-0.030)	0.070	-0.109 (-0.696-0.478)	0.715	-0.661 (-1.254 to -0.069)	0.030
<b>SEVR (%)</b>						
MBP (mm Hg)	0.248 (-0.064-0.560)	0.120	0.006 (-0.561-0.574)	0.982	0.539 (0.253-0.825)	<0.001
F glucose (mg/dl)	0.043 (-0.161-0.248)	0.677	0.084 (-0.239-0.408)	0.610	-0.078 (-0.306-0.151)	0.506
Total-C (mg/dl)	-0.065 (-0.166-0.036)	0.206	-0.129 (-0.304-0.047)	0.151	0.043 (-0.057-0.144)	0.400
Day cigarettes	0.081 (-0.578-0.740)	0.810	0.655 (-0.549-1.859)	0.289	-0.384 (-0.938-0.171)	0.178
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.170 (-0.619-0.959)	0.673	-0.049 (-1.694-1.596)	0.953	0.340 (-0.336-1.016)	0.325
WC (cm)	0.191 (-0.125-0.507)	0.236	0.371 (-0.234-0.976)	0.231	0.034 (-0.250-0.319)	0.814

Multiple regression analysis using as dependent variables the differences between the baseline evaluation and after 5 years of (Abbreviations: CRF, cardiovascular risk factors; cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, pulse pressure amplification; ED, ejection duration; SEVR%, subendocardial viability ratio); as independent variables the CRF evaluated in the baseline (SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PP: pulse pressure; MBP: mean arterial pressure; F glucose: fasting glucose; Total-C: total cholesterol (mg/dl); BMI: body mass index (kg/m<sup>2</sup>); WC: waist circumference (cm)); and as adjustment variables age and antihypertensive.  $\beta$ : regression coefficient.



**Figure 4.** Association between CRF and progression of central hemodynamic parameters: logistic regression analysis. Dependent variable: presence of risk factor (1 = yes, 0 = no). Independent variable: progression of central hemodynamic parameters. Confounding variables: age, antihypertensive drugs (1 = yes, 0 = no) and sex (1 = man, 0 = woman). Abbreviations: CRF, cardiovascular risk factors; cDBP, central diastolic blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; CI, confidence interval; PPA, pulse pressure amplification; ED, ejection duration; OR, odds ratio; SEVR (%), subendocardial viability ratio.

played any role in the study design, data analysis, reporting results, or the decision to submit the manuscript for publication.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

## Data Availability Statement

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

## REFERENCES

1. Agnoletti D, Zhang Y, Salvi P, Borghi C, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Pulse pressure amplification, pressure waveform calibration and clinical applications. *Atherosclerosis* 2012; 224:108–112.
2. Zócalo Y, Bia D, Sánchez R, Lev G, Mendiz O, Ramirez A, Cabrera-Fischer EI. Central-to-peripheral blood pressure amplification: role of the recording site, technology, analysis approach, and calibration scheme in invasive and non-invasive data agreement. *Front Cardiovasc Med* 2023; 10:1256221.
3. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, Boutouyrie P, Chen CH, Chowienczyk P, Cockcroft JR, Cruickshank JK, Ferreira I, Ghiadoni L, Hughes A, Jankowski P, Laurent S, McDonnell BJ, McEniery C, Millasseau SC, Papaioannou TG, Vlachopoulos C. Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force

consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J* 2017; 38:2805–2812.

4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Kjeldsen SE. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41:1874.
5. Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Wu CC, Wang JJ, Hsu PF, Chao CL, Hwang JJ, Wang TD, Chen CH. 2019 Consensus of the Taiwan Hypertension Society and Taiwan Society of Cardiology on the clinical application of central blood pressure in the management of hypertension. *Acta Cardiol Sin* 2019; 35:234–243.
6. Li K, Gao L, Jiang Y, Jia J, Li J, Fan F, Zhang Y, Huo Y. Association of cardiovascular events with central systolic blood pressure: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2024; 26:747–756.
7. Kwon A, Kim GH, Kim MS. Clinical implications of central blood pressure measured by radial tonometry and automated office blood pressure measured using automatic devices in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:906021.
8. Sugiura T, Takase H, Machii M, Nonaka D, Ohno K, Ohte N, Dohi Y. Central blood pressure predicts the development of hypertension in the general population. *Hypertens Res* 2020; 43:1301–1308.
9. Matsumoto K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Mannina C, Lee TC, Yoshita M, DeCarli C, Wright GB, Sacco RL, Di Tullio MR. Association between central blood pressure and subclinical

- cerebrovascular disease in older adults. *Hypertension* 2020; 75:580–587.
10. Desbiens LC, Fortier C, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Hametner B, Wassertheurer S, Agharazii M, Goupil R. Prediction of cardiovascular events by pulse waveform parameters: analysis of CARTaGENE. *J Am Heart Assoc* 2022; 11:e026603.
  11. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014; 35:3122–3133.
  12. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, Feitosa ADM, Sposito AC, Nadruz W. Reference values of office central blood pressure, pulse wave velocity, and augmentation index recorded by means of the Mobil-O-Graph PWA monitor. *Hypertens Res* 2020; 43:1239–1248.
  13. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Moebus S, Pundt N, Mahabadi AA, Roggenbuck U, Lehmann N, Jöckel KH, Erbel R; Heinz Nixdorf Recall Investigative Group. 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; 37:2404–2413.
  14. Gómez-Sánchez M, Gómez-Sánchez L, Patino-Alonso C, Recio-Rodríguez JI, Alonso-Domínguez R, Sánchez-Aguadero N, Sánchez CL, Sánchez ER, García-Ortiz L, Gomez-Marcos, MA Reference values of central blood pressure and central haemodynamic parameters and their relationship with cardiovascular risk factors in a Spanish population: early vascular ageing study. *J Hypertens* 2021; 39:2147–2156.
  15. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, Argyris A, Aoun Bahous S, Banegas JR, Binder RK, Blacher J, Araujo Brandao A, Cruz JJ, Danninger K, Giannatasio C, Graciani A, Hametner B, Jankowski P, Li Y, Maloberti A, Mayer CC, McDonnell BJ, McEniery CM, Antonio Mota Gomes M, Machado Gomes A, Lorenza Muiesan M, Nemcsik J, Paini A, Rodilla E, Schutte AE, Sfrikakis PP, Terentes-Printzios D, Vallée A, Vlachopoulos C, Ware L, Wilkinson I, Zweiker R, Sharman JE, Wassertheurer S; International Academic 24-Hour Ambulatory Aortic Blood Pressure Consortium (i24abc.org). Twenty-Four-Hour Central (Aortic) systolic blood pressure: reference values and dipping patterns in untreated individuals. *Hypertension* 2022; 79:251–260.
  16. Gomez-Marcos MA, Martinez-Salgado C, Gonzalez-Sarmiento R, Hernandez-Rivas JM, Sanchez-Fernandez PL, Recio-Rodríguez JI, Rodriguez-Sanchez E, García-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.
  17. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827–1836.
  18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members: 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.
  19. Brand J, van Buuren S, le Cessie S, van den Hout W. Combining multiple imputation and bootstrap in the analysis of cost-effectiveness trial data. *Stat Med* 2019; 38:210–220.
  20. Namasivayam M, McEniery CM, Wilkinson IB, Yasmin, Cockcroft JR, McDonnell BJ, Adji A, O'Rourke MF. Different effects of vascular aging on ischemic predisposition in healthy men and women. *Hypertension* 2018; 72:1294–1300.
  21. Abbaoui Y, Fortier C, Desbiens LC, Kowalski C, Lamarche F, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Agharazii M, Goupil R. Accuracy difference of noninvasive blood pressure measurements by sex and height. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2215513.
  22. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States. *PLoS One* 2017; 12:e0170218.
  23. Rossi P, Francès Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens* 2011; 29:1023–1033.
  24. Vallée A, Yannoutsos A, Zhang Y, Henry-Bonniot G, Protogerou A, Topouchian J, Safar ME, Blacher J. Determinants of pulse pressure amplification in hypertensive and diabetic patients. *Hypertens Res* 2019; 42:374–384.
  25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31:1865–1871.
  26. Yannoutsos A, Ahouah M, Tubiana CD, Topouchian J, Touboul C, Safar ME, Blacher J. Hemodynamic parameters in hypertensive diabetic patients. *J Hypertens* 2016; 34:1123–1131.
  27. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, Barochiner J, Sheng CS, Yang WY, Niiranen TJ, Boggia J, Zhang ZY, Stolarz-Skrzypek K, Gilis-Malinowska N, Tikhonoff V, Wojciechowska W, Casiglia E, Narkiewicz K, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Wang J-G, Li Y, Staessen JA; International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) Investigators. Risk stratification by cross-classification of central and brachial systolic blood pressure. *Hypertension* 2022; 79:1101–1111.



# Limitaciones y fortalezas



## Limitaciones

La principal limitación del primer manuscrito es el análisis de datos transversales, lo que nos impide establecer la causalidad. Otra limitación es que tres de los cuatro estilos de vida analizados se han recogido de forma subjetiva mediante cuestionarios.

En los otros dos manuscritos del presente estudio se analizan el incremento de las medidas de rigidez arterial, de las presiones arteriales centrales y otros parámetros hemodinámicos derivados de la onda de pulso y su relación con los FRCV clásicos. La muestra no representa la población general ya que se reduce a 5 centros de salud urbanos limitando la generalización de los resultados a otras poblaciones, especialmente a aquellas con diferentes características étnicas o socioeconómicas o con condiciones de salud preexistentes. No incluye a menores de 35 ni mayores de 80 años.

Puede existir un sesgo debido a la imputación de algunos valores de rigidez arterial, de las presiones arteriales centrales y otros parámetros hemodinámicos derivados de la onda de pulso en la evaluación de seguimiento.

Los resultados de los análisis desglosados por sexos y sobre todo por edad hay que tomarlos con cautela ya que el tamaño muestral es pequeño (501 pacientes en la evaluación inicial y 480 en la evaluación de seguimiento), a pesar de haberse calculado correctamente: en un estudio longitudinal de medidas repetidas, aceptando un riesgo  $\alpha$  de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,9, en contraste bilateral y asumiendo un porcentaje de pérdidas del 10%, necesitamos 267 sujetos para detectar una diferencia  $\geq 0,25$  m/seg (DE 1,2) para la VOPcf 417 sujetos para una diferencia  $\geq 0,25$  m/seg (DE 1,5) para la VOPbt 218 sujetos para una diferencia  $\geq 0,2\%$  (DE 1) para CAVI y 417 sujetos para una diferencia  $\geq 2$  (DE 12) para IAC. Por ello, los 480 sujetos evaluados son suficientes para analizar los objetivos planteados.

Por último, el número de sujetos con diagnóstico de hipertensión, diabetes y sujetos con tratamiento farmacológico también es pequeño, lo que impide realizar estudios por diferentes subgrupos.

### **Fortalezas**

La selección de la muestra se realizó mediante muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad y sexo, por lo que los resultados pueden extrapolarse a la población de referencia, más de 43.000 sujetos.

El diseño longitudinal del estudio permite observar la evolución de la rigidez arterial y de las presiones arteriales centrales a lo largo de un periodo de cinco años, identificar cambios en dichos parámetros y establecer relaciones causales con los FRCV. A tal fin, se emplearon regresiones lineales múltiples y logísticas.

Las 4 medidas de rigidez arterial, las medidas de presiones arteriales centrales y la medición del GIM de arterias carótidas se obtuvieron con herramientas validadas, precisas y fiables en condiciones estandarizadas, por evaluadores experimentados. Su análisis proporciona una visión completa del árbol vascular.

Además, todas las mediciones analíticas se realizaron en laboratorios con controles de calidad adecuados.

# Conclusiones



1. Cuanto más tiempo estemos realizando actividad física y menos tiempo permanezcamos sentados, menor es el VAI y tendremos más probabilidad de ser clasificados en el grupo de sujetos que muestran EVS.

2. Las 4 medidas de rigidez arterial aumentan a lo largo de 5 años en global y por sexos. Dichos incrementos difieren según la medida utilizada, la edad, el sexo y los FRCV asociados. Los hipertensos presentan mayores incrementos de VOPbt en global y por sexo. La presión arterial media se asocia con incrementos de VOPcf y VOPbt en global y en hombres. El IMC se asocia de manera negativa con incrementos de VOPbt y CAVI en mujeres.

3. Todas las presiones arteriales centrales y medidas derivadas de la onda de pulso aumentaron a los 5 años de seguimiento, excepto el índice de viabilidad subendocárdica que disminuyó. Los incrementos de las presiones arteriales centrales mostraron asociación positiva con los parámetros antropométricos y el número de cigarrillos y negativa con las cifras de presión arterial periférica, aunque esta asociación fue diferente según el sexo.



# Bibliografía



1. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133–61.
2. Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, Ringor M, DiCaro MV, Lei K. Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2025 Feb 6;26(3):1364.
3. Khan AW, Jandeleit-Dahm KAM. Atherosclerosis in diabetes mellitus: novel mechanisms and mechanism-based therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Jan 13;
4. Nielsen RV, Fuster V, Bundgaard H, Fuster JJ, Johri AM, Kofoed KF, et al. Personalized Intervention Based on Early Detection of Atherosclerosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 28;83(21):2112–27.
5. Zanelli S, Agnoletti D, Alastruey J, Allen J, Bianchini E, Bikia V, et al. Developing technologies to assess vascular ageing: a roadmap from VascAgeNet. *Physiological Measurement*. 2024 Dec 30;45(12):121001.
6. Saba L, Cau R, Vergallo R, Kooi ME, Staub D, Faa G, et al. Carotid artery atherosclerosis: mechanisms of instability and clinical implications. *Eur Heart J*. 2025 Mar 7;46(10):904–21.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023 Dec;41(12):1874.
8. 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 Mar 21;113(11):e463-654.
9. Ling Y, Wan Y, Barinas-Mitchell E, Fujiyoshi A, Cui H, Maimaiti A, et al. Varying Definitions of Carotid Intima-Media Thickness and Future Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2023 Dec 5;12(23):e031217.

10. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1682–9.
11. 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 Aug;10(8):923–37.
12. Elosua-Bayés M, Martí-Lluch R, García-Gil MDM, Camós L, Comas-Cufí 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 Jun;71(6):458–65.
13. Bäck M, Topouchian J, Labat C, Gautier S, Blacher J, Cwynar M, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine*. 2024 May;103:105107.
14. 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 Mar 30;55(13):1318–27.
15. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A, et al. 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. *Hypertension*. 2024 Jan;81(1):183–92.
16. Giannattasio C, Salvi P, Valbusa F, Kearney-Schwartz A, Capra A, Amigoni M, et al. Simultaneous measurement of beat-to-beat carotid diameter and pressure changes to assess arterial mechanical properties. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):896–902.
17. Yu S, McEniery CM. Central Versus Peripheral Artery Stiffening and Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020 May;40(5):1028–33.
18. Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):108–18.
19. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nuñez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Jul 2;9(7):2080.
20. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):218–28.
21. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018 Mar;71(3):389–402.
22. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8–15.
23. 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 Dec;36(12):2340–9.
24. Fan Y, Yang S, Ruan L, Zhang C, Cao M. Association between Life's Essential 8 and estimated pulse wave velocity among adults in the US: a cross-sectional study of NHANES 2011-2018. *Front Public Health*. 2024;12:1388424.
  25. 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 Feb 25;63(7):636–46.
  26. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida 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 Jun;69(6):1045–52.
  27. Ikonomidis I, Thymis J, Georgiopoulos G, Pavlidis G, Katogiannis K, Kostelli G, et al. The incremental predictive value of arterial stiffness over SCORE2 in the setting of primary cardiovascular prevention: a 6-year follow-up study. *J Hypertens*. 2025 Feb 1;43(2):271–9.
  28. 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 Mar;30(3):445–8.
  29. 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 Oct;31(19):2338–50.
  30. 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 Jan;73(1):43–52.
  31. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in the Measurement of Arterial Stiffness: Recent Evidence and Clinical Applications. *CHYR*. 2014 Nov 11;10(1):49–57.
  32. 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. Bjornstad P, editor. *PLoS ONE*. 2017 Apr 12;12(4):e0171737.
  33. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, Huang Z, Yang G, et al. Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 3;75(8):870–80.
  34. Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. *Clin Res Cardiol*. 2018 Nov;107(11):1050–61.

35. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jul 26;20(15):3664.
36. 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 Aug;79(2):171.
37. 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.
38. 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. *American Journal of Hypertension*. 2015 Jan 1;28(1):121–6.
39. Valores de referencia de parámetros de rigidez arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en población española. Estudio EVA. *Revista Española de Cardiología*. 2020 Jan 1;73(1):43–52.
40. 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 Jan;39(1):10–5.
41. 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 May;37(5):1236–41.
42. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657–63.
43. Zhang C, Tao J, Cardiovascular Group, Society of Geriatrics, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging in China (2018). *Aging Med (Milton)*. 2018 Dec;1(3):228–37.
44. 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 Dec;36(12):2284–309.
45. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm 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 Jul;31(7):1281–357.
46. 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 Nov;27(21):2588–605.

47. Abrisham KP, Alipour K, Tarvirdizadeh B, Ghamari M. Advancing PPG-based cf-PWV estimation with an integrated CNN-BiLSTM-Attention model. *SIViP*. 2024 Dec 1;18(12):8621–33.
48. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016 May;32(5):669–79.
49. Li X, Chen Y, Liu B, Ye M, Liu B, Lu L, et al. Associations Between Estimated Pulse Wave Velocity and Five-Year All-Cause Mortality in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease with and without Standard Modifiable Risk Factors: Evidence From NHANES 1999-2016. *Clin Epidemiol*. 2024;16:367–77.
50. Shi Y, Yu C, Zhou W, Wang T, Zhu L, Bao H, et al. Estimated pulse wave velocity as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in patients with hypertension in China: a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1365344.
51. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, et al. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018 Aug;69(7):617–29.
52. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence. *Pulse (Basel)*. 2016 Apr;3(3–4):195–204.
53. 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 Oct;27(10):2022–7.
54. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, Galovcová M, Bruthans J, Filipovský J, et al. Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res*. 2013 Aug;36(8):718–24.
55. Tomiyama H, Shiina K. State of the Art Review: Brachial-Ankle PWV. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Jul 1;27(7):621–36.
56. Stone K, Veerasingam D, Meyer ML, Heffernan KS, Higgins S, Maria Bruno R, et al. Reimagining the Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Biomarker of Cardiovascular Disease Risk—A Call to Action on Behalf of VascAgeNet. *Hypertension*. 2023 Oct;80(10):1980–92.
57. 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 Aug;60(2):556–62.
58. Sang T, Lv N, Dang A, Cheng N, Zhang W. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021 Sep;44(9):1175–85.
59. Tomiyama H, Matsumoto C, Shiina K, Yamashina A. Brachial-Ankle PWV: Current Status and Future Directions as a Useful Marker in the Management of

- Cardiovascular Disease and/or Cardiovascular Risk Factors. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):128–46.
60. Yingchoncharoen T, Limpijankit T, Jongjirasiri S, Laothamatas J, Yamwong S, Sritara P. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia.* 2012;4(1):77–82.
  61. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 3;74(9):1237–63.
  62. 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 Jan;238(1):147–52.
  63. Wang H. Cardio-ankle vascular index: a new marker for vascular health evaluation (experience from China). *J Hum Hypertens.* 2015 Feb;29(2):136.
  64. 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 Jul 28;10(1):11.
  65. 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 May;17(5):517–25.
  66. 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.
  67. 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 Jul 1;25(7):621–33.
  68. Mayer L, Bacić-Vrca V, Sulentić P, Sisić I, Marić-Miholić V, Romovski S, et al. Correlation of cardio-ankle vascular index, ten-year risk assessment and other atherosclerosis risk factors. *Coll Antropol.* 2011 Mar;35(1):167–72.
  69. 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 Nov;72(11):1762–7.
  70. 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 Apr;72(4):598–604.
  71. 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.

72. 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 Jul;35(7):756–60.
73. Saravanan CR, Chowdhury SR, Inban P, Chandrasekaran SH, Pattani HH, Santoshi K, et al. Predictive significance of cardio ankle vascular index for the assessment of cardiovascular risk in hypertensive patients: A systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024 Aug 22;26(9):1005–14.
74. 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 Jan;21(1):16–24.
75. Bonfioli GB, Rodella L, Rosati R, Carrozza A, Metra M, Vizzardì E. Aortopathies: From Etiology to the Role of Arterial Stiffness. *J Clin Med.* 2023 Jun 9;12(12):3949.
76. 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 Aug;26(8):476–84.
77. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(15):1865–71.
78. McEniery CM, Yasmin null, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005 Nov 1;46(9):1753–60.
79. 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 Dec;20(6):1005–12.
80. 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 Aug;36(8):2359–65.
81. Kim HL. The Value of Serial Measurement of Arterial Stiffness in Cardiovascular Disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2024 Jan;25(1):7.
82. Kim HL, Joh HS, Lim WH, Seo JB, Kim SH, Zo JH, et al. One-month changes in blood pressure-adjusted pulse wave velocity for predicting long-term cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Hypertens.* 2023 Mar 1;41(3):437–42.
83. Zhou YF, Wang Y, Wang G, Zhou Z, Chen S, Geng T, et al. Association Between Statin Use and Progression of Arterial Stiffness Among Adults With High Atherosclerotic Risk. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 1;5(6):e2218323.

84. Nakamura T, Uematsu M, Horikoshi T, Yoshizaki T, Kobayashi T, Saito Y, et al. Improvement in Brachial Endothelial Vasomotor Function and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Reduces the Residual Risk for Cardiovascular Events after Optimal Medical Treatment in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Nov 1;28(11):1133–44.
85. Rueangjaroen P, Luewan S, Phrommintikul A, Leemasawat K, Tongsong T. The cardio-ankle vascular index as a predictor of adverse pregnancy outcomes. *J Hypertens*. 2021 Oct 1;39(10):2082–91.
86. Mandraffino G, Scicali R, Rodríguez-Carrio J, Savarino F, Mamone F, Scuruchi M, et al. Arterial stiffness improvement after adding on PCSK9 inhibitors or ezetimibe to high-intensity statins in patients with familial hypercholesterolemia: A Two-Lipid Center Real-World Experience. *J Clin Lipidol*. 2020;14(2):231–40.
87. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, Elder GJ, Pascoe EM, Badve SV, et al. A Randomized Trial on the Effect of Phosphate Reduction on Vascular End Points in CKD (IMPROVE-CKD). *J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov;31(11):2653–66.
88. Kim S, Lim HJ, Kim JR, Oh KJ, Hong JS, Suh JW. Longitudinal change in arterial stiffness after delivery in women with preeclampsia and normotension: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Nov 11;20(1):685.
89. Reshetnik A, Wrobel D, Wirtz G, Tölle M, Eckardt KU, van der Giet M. True Arterial Stiffness Does Not Change between Dialysis Sessions during 1 Week in Outpatients on Intermittent Hemodialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(1):51–60.
90. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, et al. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension*. 2019 Mar;73(3):578–86.
91. Kadoya M, Kurajoh M, Kakutani-Hatayama M, Morimoto A, Miyoshi A, Kosaka-Hamamoto K, et al. Low sleep quality is associated with progression of arterial stiffness in patients with cardiovascular risk factors: HSCAA study. *Atherosclerosis*. 2018 Mar;270:95–101.
92. Merlocco A, Lacro RV, Gauvreau K, Rabideau N, Singh MN, Prakash A. Longitudinal Changes in Segmental Aortic Stiffness Determined by Cardiac Magnetic Resonance in Children and Young Adults With Connective Tissue Disorders (the Marfan, Loeys-Dietz, and Ehlers-Danlos Syndromes, and Nonspecific Connective Tissue Disorders). *Am J Cardiol*. 2017 Oct 1;120(7):1214–9.
93. Kong X, Ma X, Tang L, Wang Z, Li W, Cui M, et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort. *Nephrology (Carlton)*. 2017 Mar;22(3):205–12.
94. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. 2017 Apr 1;30(4):400–8.

95. Yuan WX, Liu HB, Gao FS, Wang YX, Qin KR. Effects of 8-week swimming training on carotid arterial stiffness and hemodynamics in young overweight adults. *Biomed Eng Online*. 2016 Dec 28;15(Suppl 2):151.
96. Ro H, Kim AJ, Chang JH, Jung JY, Chung WK, Park YH, et al. Can Kidney Transplantation Improve Arterial Stiffness in End-Stage Renal Patients? *Transplant Proc*. 2016 Apr;48(3):884–6.
97. Seetho IW, Asher R, Parker RJ, Craig S, Duffy N, Hardy KJ, et al. Effect of CPAP on arterial stiffness in severely obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2015 Dec;19(4):1155–65.
98. Jochemsen HM, Muller M, Bots ML, Scheltens P, Vincken KL, Mali WPTM, et al. Arterial stiffness and progression of structural brain changes: The SMART-MR study. *Neurology*. 2015 Feb 3;84(5):448–55.
99. 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 Nov;37(11):1014–20.
100. Oberoi S, Schoepf UJ, Meyer M, Henzler T, Rowe GW, Costello P, et al. Progression of arterial stiffness and coronary atherosclerosis: longitudinal evaluation by cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Apr;200(4):798–804.
101. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013 Nov;62(5):934–41.
102. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J*. 2011 Jun;35(3):236–42.
103. Phillips LK, Peake JM, Zhang X, Hickman IJ, Kolade O, Sacre JW, et al. The effect of a high-fat meal on postprandial arterial stiffness in men with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4455–9.
104. Eryilmaz S, Aydinlar A, Senturk T, Ursavas A, Aydin Kaderli A, Ozdemir B. Continuous positive airway pressure therapy improves arterial elasticity in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2010 Oct;104(10):1571–6.
105. Yoon ES, Jung SJ, Cheun SK, Oh YS, Kim SH, Jae SY. Effects of acute resistance exercise on arterial stiffness in young men. *Korean Circ J*. 2010 Jan;40(1):16–22.
106. Yokoyama H, Kawasaki M, Ito Y, Minatoguchi S, Fujiwara H. Effects of fluvastatin on the carotid arterial media as assessed by integrated backscatter ultrasound compared with pulse-wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 6;46(11):2031–7.
107. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):439–44.

108. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study. *Hypertension*. 2022 Jan;79(1):159–69.
109. Agbaje AO, Zachariah JP, Tuomainen TP. Arterial stiffness but not carotid intima-media thickness progression precedes premature structural and functional cardiac damage in youth: A 7-year temporal and mediation longitudinal study. *Atherosclerosis*. 2023 Sep;380:117197.
110. Dangardt F, Charakida M, Georgiopoulos G, Chiesa ST, Rapala A, Wade KH, et al. Association between fat mass through adolescence and arterial stiffness: a population-based study from The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jul;3(7):474–81.
111. Li K, Gao L, Jiang Y, Jia J, Li J, Fan F, et al. Association of cardiovascular events with central systolic blood pressure: A systemic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024 Jul;26(7):747–56.
112. Hashimoto J. Pulse pressure amplification as a hemodynamic predictor of cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2024 Nov;47(11):3270–2.
113. Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Wu CC, Wang JJ, Hsu PF, et al. 2019 Consensus of the Taiwan Hypertension Society and Taiwan Society of Cardiology on the Clinical Application of Central Blood Pressure in the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2019 May;35(3):234–43.
114. Kesten S, Qasem A, Avolio A. Viewpoint: The Case for Non-Invasive Central Aortic Pressure Monitoring in the Management of Hypertension. *Artery Res*. 2022 Dec;28(4):128–39.
115. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, Cheng HM, Wu YW, Wu YJ, et al. 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2022 May;38(3):225–325.
116. Kwon A, Kim GH, Kim MS. Clinical implications of central blood pressure measured by radial tonometry and automated office blood pressure measured using automatic devices in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:906021.
117. Sugiura T, Takase H, Machii M, Nonaka D, Ohno K, Ohte N, et al. Central blood pressure predicts the development of hypertension in the general population. *Hypertens Res*. 2020 Nov;43(11):1301–8.
118. Matsumoto K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Mannina C, et al. Association Between Central Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease in Older Adults. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):580–7.
119. Desbiens LC, Fortier C, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Hametner B, Wassertheurer S, et al. Prediction of Cardiovascular Events by Pulse Waveform

- Parameters: Analysis of CARTaGENE. *J Am Heart Assoc.* 2022 Sep 6;11(17):e026603.
120. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* 2022 May;79(5):1101–11.
  121. Li WF, Huang YQ, Feng YQ. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019 Jul;33(7):531–41.
  122. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, Argyris A, Aoun Bahous S, Banegas JR, et al. Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertension.* 2022 Jan;79(1):251–60.
  123. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy. *Hypertension.* 2007 Jul;50(1):154–60.
  124. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. *Hypertension.* 2007 Jul;50(1):197–203.
  125. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1213–25.
  126. Williams B, Lacy PS. Central aortic pressure and clinical outcomes. *Journal of Hypertension.* 2009 Jun;27(6):1123.
  127. Gh O, Rtp O, Cf S, Jc L, Vhs M, Hb R, et al. Effects of High-Intensity Interval Training on Central Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arquivos brasileiros de cardiologia [Internet].* 2023 Mar [cited 2025 Apr 9];120(4). Available from: <https://pubmed.publicaciones.saludcastillayleon.es/37098987/>
  128. Mitchell E, Walker R. Global ageing: successes, challenges and opportunities. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020 Feb 2;81(2):1–9.
  129. Moreau KL, Clayton ZS, DuBose LE, Rosenberry R, Seals DR. Effects of regular exercise on vascular function with aging: Does sex matter? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024 Jan 1;326(1):H123–37.
  130. Weber T, Mayer CC. “Man Is as Old as His Arteries” Taken Literally. *Hypertension.* 2020 Nov;76(5):1425–7.
  131. Clayton ZS, Craighead DH, Darvish S, Coppock M, Ludwig KR, Brunt VE, et al. Promoting healthy cardiovascular aging: emerging topics. *J Cardiovasc Aging.* 2022;2:43.

132. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):518–22.
133. Ahmed B, Rahman AA, Lee S, Malhotra R. The Implications of Aging on Vascular Health. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 17;25(20):11188.
134. 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 Aug;70(2):267–74.
135. 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 Jul;60(1):123–8.
136. Oliveira AC, Cunha PMGM, Vitorino PV de O, Souza ALL, Deus GD, Feitosa A, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Oct;119(4):604–15.
137. 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 Mar;32(3):219–27.
138. 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 Jun;36(6):1391–8.
139. 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.
140. 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 Jun;38(6):1110–22.
141. 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)*. 2021 Oct;74(10):854–61.
142. 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 Apr 8;12(4):1025.
143. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2012 Jun;30 Suppl:S3-8.
144. 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 Jul;33(7):1438–45.

145. Bruno RM, Nilsson PM, Engström G, Wadström BN, Empana JP, Boutouyrie P, et al. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1616–24.
146. Nilsson Wadström B, Fatehali AAH, Engström G, Nilsson PM. A Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population. *Angiology*. 2019 Nov;70(10):929–37.
147. 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 May;2(1–4):11–7.
148. 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 Feb;27(1):32–40.
149. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):210–4.
150. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, Głuszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:725–39.
151. McNally RJ, Boguslavskyi A, Malek R, Floyd CN, Cecelja M, Douiri A, et al. Influence of Blood Pressure Reduction on Pulse Wave Velocity in Primary Hypertension: A Meta-Analysis and Comparison With an Acute Modulation of Transmural Pressure. *Hypertension*. 2024 Jul;81(7):1619–27.
152. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):756–64.
153. Aparicio LS, Huang QF, Melgarejo JD, Wei DM, Thijs L, Wei FF, et al. The International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification: Research Objectives and Baseline Characteristics of Participants. *American Journal of Hypertension*. 2022 Jan 5;35(1):54–64.
154. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016 Jun 1;102(11):825–31.
155. Lu Y, Kiechl SJ, Wang J, Xu Q, Kiechl S, Pechlaner R, et al. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants. *eBioMedicine*. 2023 Jun;92:104619.
156. 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 Jul;26(7):1411–9.
157. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodríguez 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 Jun 7;12:37.

158. 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. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015 Jan 1;29(1):38–43.
159. McEniery CM, Yasmin null, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnerly 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 Oct;56(4):591–7.
160. Ungvari A, Gulej R, Patai R, Papp Z, Toth A, Szabó AÁ, et al. Sex-specific mechanisms in vascular aging: exploring cellular and molecular pathways in the pathogenesis of age-related cardiovascular and cerebrovascular diseases. *GeroScience*. 2025 Jan 3;47(1):301–37.
161. Laporte MAL, Coutinho T. Vascular Aging in Women. *Can J Cardiol*. 2024 Aug;40(8):1493–5.
162. Ji H, Kwan AC, Chen MT, Ouyang D, Ebinger JE, Bell SP, et al. Sex Differences in Myocardial and Vascular Aging. *Circ Res*. 2022 Feb 18;130(4):566–77.
163. Austad SN. Sex differences in health and aging: a dialog between the brain and gonad? *Geroscience*. 2019 Jun;41(3):267–73.
164. Moreau KL. Modulatory influence of sex hormones on vascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019 Mar 1;316(3):H522–6.
165. Dela Justina V, Miguez JSG, Priviero F, Sullivan JC, Giachini FR, Webb RC. Sex Differences in Molecular Mechanisms of Cardiovascular Aging. *Front Aging*. 2021;2:725884.
166. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. 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 Dec 14;360(9349):1903–13.
167. Wilson J, Webb AJS. Systolic Blood Pressure and Longitudinal Progression of Arterial Stiffness: A Quantitative Meta-Analysis. *JAHA*. 2020 Sep;9(17):e017804.
168. 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.
169. 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 Feb;16(2):434–44.

170. 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 Jul;28(7):1588–93.
171. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L, Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):848–54.
172. 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 May 15;163(10):893–902.
173. 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 Feb;29(2):391–7.
174. 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 Aug 12;321(7258):405–12.
175. Prener SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):370–9.
176. 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 Oct 15;106(16):2085–90.
177. Cardoso CRL, Leite NC, Salles GF. Prognostic impact of changes in aortic stiffness for cardiovascular and mortality outcomes in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 14;21(1):76.
178. Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CRL, 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 May;38(5):897–904.
179. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009 Dec;54(6):1328–36.
180. 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.
181. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(3):120–5.

182. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Nov 13;376(9753):1670–81.
183. 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 Jan 30;115(4):450–8.
184. 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 Sep 27;357(13):1301–10.
185. 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 Oct 26;169(19):1775–80.
186. 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 Nov 17;102(10 Suppl):1K-34K.
187. GBD 2021 Adult BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10481):813–38.
188. Global BMI Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, 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 Aug 20;388(10046):776–86.
189. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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 Apr 2;387(10026):1377–96.
190. Hernández Á, Zomeño MD, Dégano 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 Nov;72(11):916–24.
191. 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.
192. 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 Aug;235(2):625–31.

193. Moh MC, Sum CF, Lam BCC, 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 Mar;12(2):111–8.
194. 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*. 2016 Dec 21;13:1–9.
195. Huisman HW, Schutte R, Venter HL, van Rooyen JM. Low BMI is inversely associated with arterial stiffness in Africans. *Br J Nutr*. 2015 May 28;113(10):1621–7.
196. 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 Sep;27(9):1209–17.
197. Teoh WL, Price JF, Williamson RM, Payne RA, Van Look LAF, 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 May;31(5):1010–7.
198. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L, et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Feb 1;12:3.
199. 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 Aug;66(2):294–300.
200. 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 Mar;129(2):224–30.
201. 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 Apr;93(4):684–8.
202. 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 Mar;91(3):535–46.
203. 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 Feb 18;362(7):590–9.
204. 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 Oct;136(10):2588–93.
205. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):320–6.

206. Martínez-Lacoba R, Pardo-García I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *Eur J Public Health*. 2018 Oct 1;28(5):955–61.
207. 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 Jun;67:1–55.
208. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*. 2019 Sep 2;11(9):2059.
209. 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 Mar 13;3(3):CD009825.
210. Serino A, Salazar G. Protective Role of Polyphenols against Vascular Inflammation, Aging and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2018 Dec 28;11(1):53.
211. 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 Jan;28(1):84–90.
212. 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.
213. Casado-Díaz A, Dorado G, Quesada-Gómez JM. Influence of olive oil and its components on mesenchymal stem cell biology. *World J Stem Cells*. 2019 Dec 26;11(12):1045–64.
214. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009 Mar;30(3):213–24.
215. Flynn KE, Piña 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 Apr 8;301(14):1451–9.
216. 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 Mar;101(3):613–21.
217. Murray KO, Mahoney SA, Venkatasubramanian R, Seals DR, Clayton ZS. Aging, aerobic exercise, and cardiovascular health: Barriers, alternative strategies and future directions. *Exp Gerontol*. 2023 Mar;173:112105.
218. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Physical exercise and health. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Sep;67(9):748–53.

219. Li Y, Hanssen H, Cordes M, Rossmeyssl A, Endes S, Schmidt-Trucksäss 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.
220. 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.
221. 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 Mar 19;4(3):e001528.
222. Wu RS, Zhang Y, Yuan XW, Yan X, Fu XL. Comparative effectiveness of exercise interventions on arterial stiffness in individuals at risk for cardiovascular disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1489382.
223. 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 Nov 30;7(1):16673.
224. 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 Dec;3(4):279–91.
225. 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 Apr 4;316(7137):1043–7.
226. 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 Jun;39(3):834–57.
227. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ.* 2009 Aug 18;339:b3060.
228. Chen LY, Leening MJG, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e002907.
229. Karimi L, Mattace-Raso FUS, 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 May;34(5):853–9.
230. 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 Dec;37(12):2404–13.

231. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Lugones-Sánchez C, Pozuelo-Carrascosa DP, Gómez-Sánchez L, López-Gil JF, et al. Comparative effect of antihypertensive drugs in improving arterial stiffness in adults with hypertension (RIGIPREV study). A network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1225795.
232. 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. *International Journal of Cardiology.* 2017 Jan 15;227:338–41.
233. 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 Dec 4;2018:1232583.
234. 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 Jun;6(6):e011031.
235. 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 Nov;71(11):1710–4.
236. 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 May;25(3):359–64.
237. Ato D. Brachial–ankle pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, and prognosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 Oct 24;14:321–48.
238. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circulation Journal.* 2017;81(10):1540–2.
239. Banegas JR, Townsend RR. Arterial stiffness and reference values. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Jan;73(1):11–3.
240. 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.
241. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sanchez L, Gómez-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 Sep;25(9):955–61.
242. 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 Apr;23(4):697–701.

243. 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 Jun;18(6):499–502.
244. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc).* 2007 Feb 10;128(5):184–96; quiz 1 p following 200.
245. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2024 para el control global del riesgo vascular. *Clin Investig Arterioscler.* 2024 May 1;36(3):133–94.
246. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós 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 Jun 21;378(25):e34.
247. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011 Jun;141(6):1140–5.
248. Melanson EL, Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Jun;27(6):934–40.
249. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 May;30(5):777–81.
250. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381–95.
251. 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 Jun;42(6):1094–102.
252. Brand J, van Buuren S, le Cessie S, van den Hout W. Combining multiple imputation and bootstrap in the analysis of cost-effectiveness trial data. *Stat Med.* 2019 Jan 30;38(2):210–20.
253. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191–4.



# Anexos



## **ANEXO 1. Material y métodos**



## Diseño

El estudio “*Factores determinantes del envejecimiento vascular acelerado*” (Estudio EVA, con número de registro: NCT02623894) (234) es un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo con seguimiento a los 5 años desde la inclusión de los participantes. El objetivo principal de este estudio fue identificar los factores que influyen en el envejecimiento vascular, evaluado a través de la VOPcf y el CAVI, así como determinar las diferencias entre sexos en la población general española sin antecedentes de ECV previas.

Los resultados mostrados en esta tesis doctoral surgen de los análisis de objetivos secundarios de los datos recogidos en la primera (Manuscrito 1) y en la segunda (Manuscritos 2 y 3) evaluación de los sujetos incluidos en este estudio, con un intervalo de 5 años entre ambas.

## Ámbito de estudio

Esta investigación se llevó a cabo en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. Las exploraciones realizadas a los participantes del estudio se efectuaron en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca, que contaba con la infraestructura adecuada para llevar a cabo este proyecto. El estudio 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), RD21/0016/0010 and INT22/00007, Junta de Castilla y León (INT/M/02/17 and INT/M/04/15), la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1193/B/15 y GRS 2303/B/21) y el Instituto de Investigación Biomedico de Salamanca (IBSAL) (IBI21/00001).

## Sujetos de estudio

### Generalidades

A través de un muestreo aleatorio simple estratificado por grupos de edad (35, 45, 55, 65 y 75 años) y por sexo, se seleccionaron 501 individuos, 100 en cada grupo (50 hombres y 50 mujeres), con edades entre 35 y 75 años, de una población de referencia de 43.946 personas. El muestreo se llevó a cabo a partir de la base de datos de tarjetas sanitarias de la Gerencia de Atención Primaria, utilizando los registros de cinco centros de salud urbanos en Salamanca. Se listaron todos los sujetos nacidos en los años 1941 (♂: 506, ♀: 718), 1951 (♂: 880, ♀: 1.125), 1961 (♂: 1.057, ♀: 1.310), 1971 (♂: 1.028, ♀: 1.274) y 1981 (♂: 1.091, ♀: 1.197), separados por sexo, como se aprecia en la fig. 10.

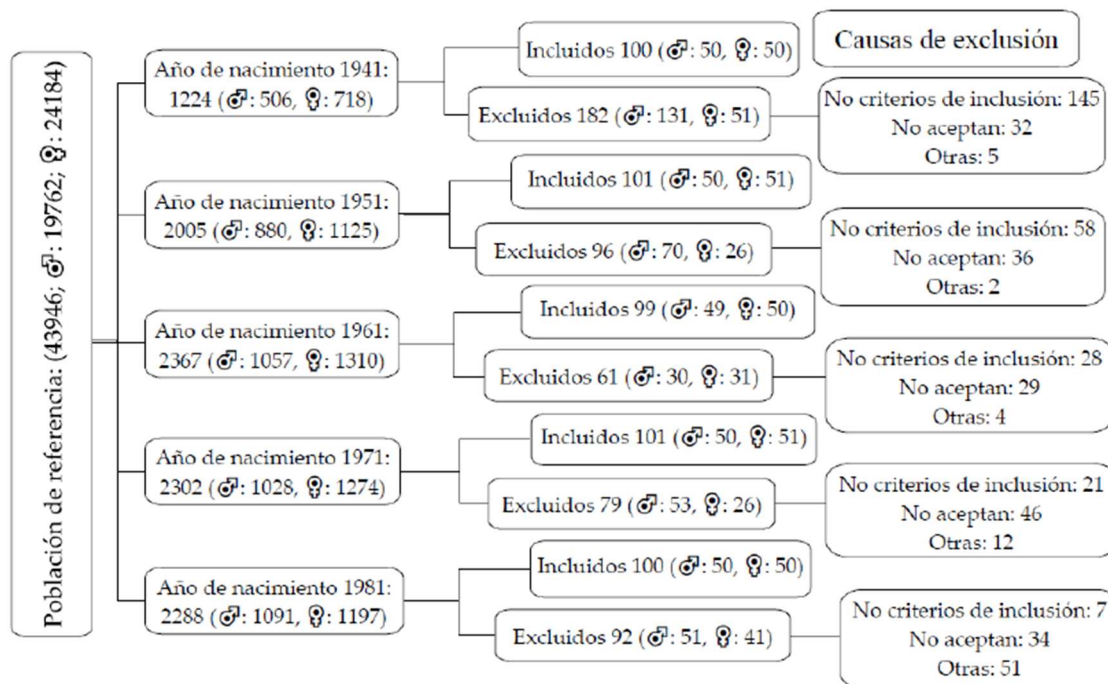


Figura 10. Diagrama de flujo del muestreo realizado antes de la evaluación inicial.

El reclutamiento de los participantes tuvo lugar entre junio de 2016 y noviembre de 2017. De los seleccionados, 259 no cumplían los criterios de inclusión, 177 no

aceptaron participar en el estudio y 74 no pudieron ser localizados debido a cambios de domicilio o de número telefónico. La tasa de reposición fue del 35,4% y la tasa de respuesta fue del 64,6%. El diagrama de flujo representado en la figura 7 muestra de manera detallada cómo se llevó a cabo el proceso de muestreo.

A los 5 años se realizó la evaluación de seguimiento a 480 pacientes de los 501 iniciales. No pudimos obtener datos de 21 pacientes debido a exitus o a no poder contactar con los mismos. Las causas de estas pérdidas se reflejan en la figura 11.

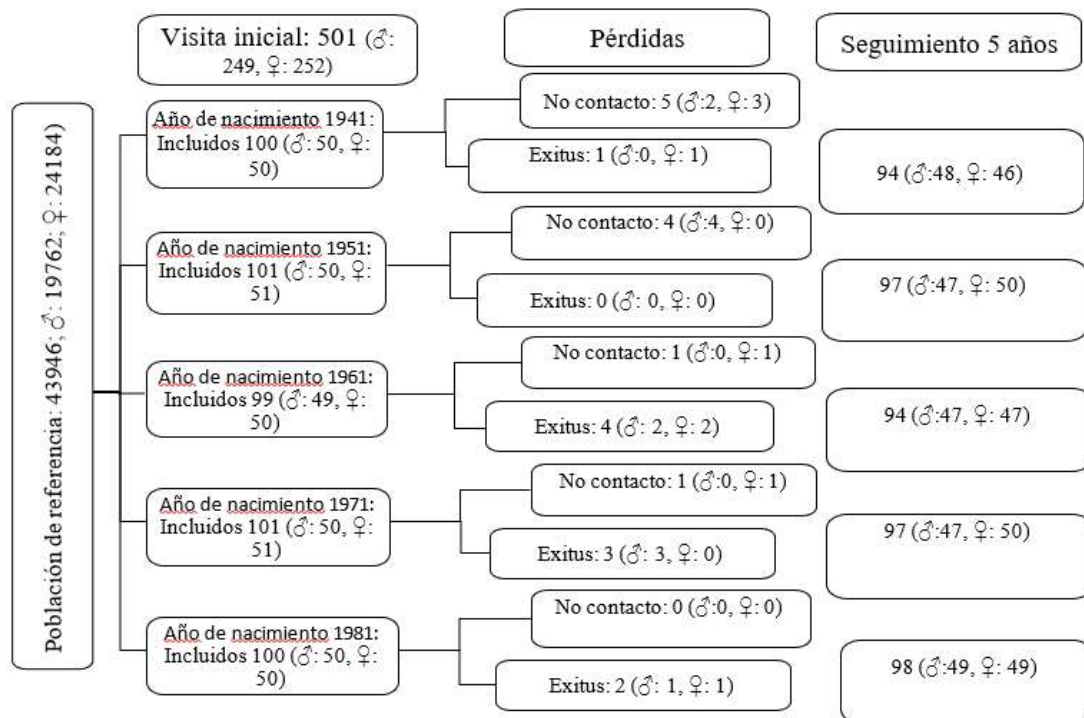


Figura 11. Diagrama de flujo de la evaluación de seguimiento.

### Criterios de inclusión

- Personas con edad entre los 35 y 75 años.
- Personas que aceptaron y firmaron el formulario de consentimiento.

## **Criterios de exclusión**

- Personas que padecían una enfermedad en fase terminal.
- Personas hospitalizadas que no podían asistir a la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca en el momento de la cita.
- Personas con antecedentes de trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o arteriopatía periférica).
- Personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Personas que sufrían de una enfermedad inflamatoria crónica o un proceso inflamatorio agudo.
- Personas en tratamiento con estrógenos, testosterona o hormona del crecimiento.

## **Tamaño de la muestra**

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

## **Fuentes de información**

Tras seleccionar los participantes, se les explicó de manera personalizada los objetivos del estudio, invitándolos a formar parte del mismo. Los participantes que aceptaron firmaron el consentimiento informado. La información fue recopilada por dos profesionales de la salud, quienes utilizaron la historia clínica del paciente, los datos

proporcionados por el propio paciente acerca de su salud, los resultados de los cuestionarios completados, los exámenes y analíticas adicionales realizados, así como la exploración física. Se creó un registro de datos, donde se anotaron todas las variables incluidas en el estudio. El cuestionario de recolección de datos, junto con los documentos de consentimiento informado firmados por los participantes antes de iniciar el estudio y las aprobaciones por parte del comité de ética de investigación con medicamentos de Salamanca, se encuentran en los **Anexos 2, 3 y 4**.

## **Variables recogidas y técnicas de medida**

### **Medidas de rigidez arterial**

#### **Cardio-ankle vascular index y velocidad de onda de pulso brazo tobillo**

El CAVI y la VOPbt se evaluaron mediante un equipo *VaSera VS-1500®* (*FukudaDenshi*).

Los valores de CAVI se calculan de manera automática al sustituir el parámetro  $\beta$  de rigidez en la siguiente fórmula para identificar la elasticidad arterial y la velocidad de la onda de pulso,  $\beta = 2\rho \times l / (Ps - Pd) \times \ln(Ps / Pd) \times VOP^2$ , siendo  $\rho$  la densidad sanguínea,  $Ps$  y  $Pd$  corresponden a la presión arterial sistólica y diastólica medidas en mmHg, respectivamente. La velocidad de la onda de pulso se obtiene entre la válvula aórtica y el tobillo (ver fig. 9) (35,37,235). El coeficiente de variación promedio en la medición del CAVI es inferior al 5%, lo cual es suficientemente bajo para su aplicación en entornos clínicos, lo que confirma que el CAVI tiene una adecuada reproducibilidad (37,235). La VOPbt se calculó utilizando la siguiente ecuación:  $VOPbt = (0,5934 \times \text{altura (cm)} + 14,4724) / TBA$  (TBA es el intervalo de tiempo entre las ondas de brazo y tobillo) (236).

El CAVI se clasifica en tres categorías: normal (CAVI < 8), borderline ( $8 \leq$  CAVI < 9) y anormal (CAVI  $\geq$  9). Un CAVI anormal indica presencia de aterosclerosis subclínica. Sin embargo, como se mencionó en la introducción, el umbral para definir la VOPbt como anormal no es uniforme y varía entre diferentes investigaciones (26,31,237,238). Para el análisis, se tomaron en cuenta los valores promedio de CAVI y VOPbt tanto para los lados izquierdo como derecho. La información proporcionada por el dispositivo *VaSera VS-1500*® se muestra en la fig. 12 (35).

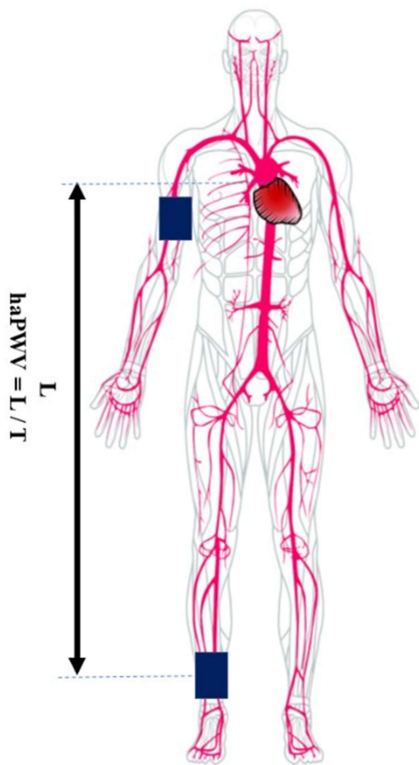


Figura 12. Principios del índice vascular cardio-tobillo (CAVI). El CAVI es un índice que se deriva del cambio volumétrico dentro de la arteria, al combinar el parámetro de resistencia y la ecuación de Bramwell-Hill. La velocidad de la onda de pulso corazón-tobillo (haPWV) se calcula dividiendo L (la distancia desde la aorta hasta el tobillo) por T (el tiempo necesario para que la onda de pulso se propague desde la válvula aórtica hasta el tobillo). CAVI: índice vascular cardio-tobillo, Ps: presión arterial sistólica, Pd: presión arterial diastólica,  $\Delta P$  es la presión del pulso (Ps-Pd),  $\rho$ : densidad sanguínea de 1.05 g/mL. Las letras a y b representan constantes. Adaptada de *Namba y col.* (35)

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

### **Velocidad de onda de pulso carótida femoral e índice de aumento central**

Estas medidas fueron evaluadas con el dispositivo *SphygmoCor*® (AtCor Medical Pty Ltd, Central office, West Ryde, Australia). Se evaluaron con el paciente sentado y el brazo dominante sobre una superficie rígida. Las presiones arteriales central y periférica se midieron mediante un sensor colocado en la arteria radial, lo que permitió estimar la morfología de la onda de pulso en la aorta. El IAC es un indicador que estima la onda

reflejada y el endurecimiento arterial. Considerando la forma de la onda aórtica, el IAC se definió como el porcentaje de aumento de la presión de pulso central, calculado con la fórmula  $[IAC = \text{Incremento de presión}/\text{presión del pulso} * 100]$  .

Las ondas de pulso carótida y femoral fueron analizadas con el paciente en posición supina, evaluando el tiempo de retardo en comparación con la onda de ECG y calculando la velocidad de la onda de pulso. Las mediciones de distancia se realizaron con una cinta métrica desde la muesca esternal hasta el punto de colocación del sensor en las arterias carótida y femoral (28). Se consideró patológica una VOPcf si era  $\geq 10$  m/seg.

En la fig. 13 se muestra la región arterial que evalúan las tres mediciones de rigidez arterial más utilizadas en la práctica clínica (239).

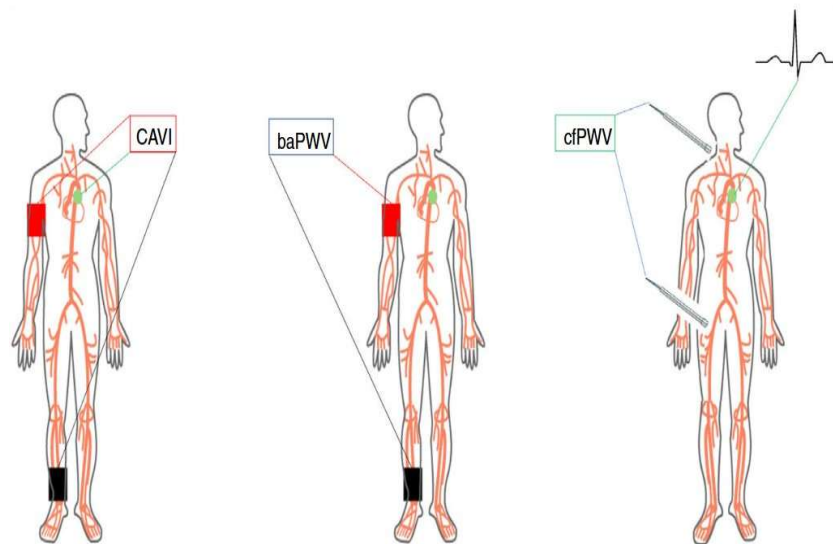


Figura 13. Los métodos más comunes para medir la rigidez arterial son: a la izquierda, CAVI; en el centro, la VOPbt; y a la derecha, la VOPcf. Adaptada de Banegas y col.(239).

## Medidas de estructura vascular

### Índice tobillo brazo

El índice tobillo-brazo se midió por la mañana, asegurándose de que el paciente no hubiera consumido café ni tabaco en las 8 horas previas, con una temperatura ambiental entre 22-24°C y después de 20 minutos de descanso. La medición se realizó

utilizando el dispositivo *VaSera VS-1500®* (*F. Denshi*), registrando la presión arterial en ambos brazos y en ambos tobillos. Posteriormente, se calculó el índice tobillo-brazo en cada extremidad utilizando la fórmula: índice tobillo-brazo = presión arterial sistólica máxima en tobillo / presión arterial sistólica máxima en brazo. Se consideró que había lesión de órgano diana si el índice tobillo-brazo era inferior a 0,9 o superior a 1,30 (45).

### **Grosor de la íntima media de la arteria carótida**

Utilizando un ecógrafo *Sonosite Micromax®* (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*) a través de un transductor lineal y multifrecuencia de 5-10 hertzios, dos investigadores, sin conocer información clínica adicional sobre el sujeto de estudio y capacitados previamente en la técnica, evaluaron el GIM siguiendo las directrices del consenso de *Mannheim* (240). Se empleó el software *Sonocal*, que realiza mediciones automáticas del GIM para mejorar la reproducibilidad.

La medición se efectuó con el sujeto en posición supina, con la cabeza extendida y ligeramente rotada hacia el lado contrario a la carótida que se iba a evaluar, realizando una ecografía longitudinal en modo B.

Se realizaron medidas en una sección longitudinal de 10 mm de la carótida primitiva, a un centímetro proximal a la bifurcación, evaluando tanto la pared proximal

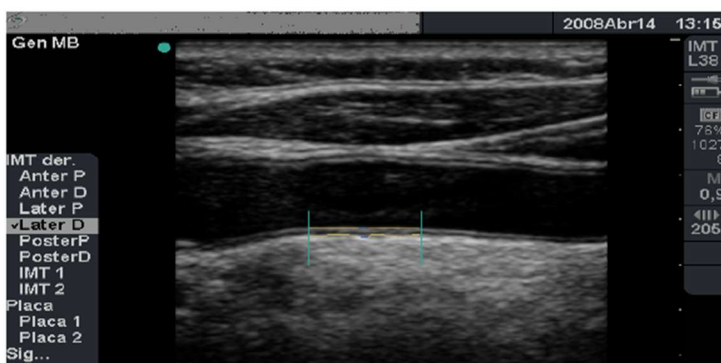


Figura 14. Medida del grosor íntima-media carotideo. Imagen de una medición realizada en la Unidad de Investigación de atención primaria de Salamanca.

como la distal. Las mediciones se realizaron en proyecciones lateral (90°), anterior (45°) y posterior (135°), siguiendo un eje perpendicular a la arteria (fig. 14). En cada sujeto se

efectuaron un total de 60 mediciones en la carótida derecha y 60 en la carótida izquierda, con diez mediciones por cada segmento analizado. Se utilizaron los valores promedio medios y máximos calculados automáticamente por el software. Este protocolo mostró una mejor correlación con la presencia de otras lesiones de órgano diana y con el RCV estimado mediante la escala de *Framingham* (241).

El GIM se definió como la distancia entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal de la carótida, expresada en milímetros. Se considera que hay lesión de órgano diana cuando se observa la presencia de placa, definida como un engrosamiento difuso superior a 1,5 mm, un aumento focal del GIM de al menos 0,5 mm o un aumento del 50% respecto al grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o cuando el GIM es superior a 0,90 mm (45).

## **Envejecimiento vascular y criterios de definición**

La referencia que hemos empleado para determinar el tipo de envejecimiento vascular de una persona ha sido fundamentalmente la siguiente:

### **Basada en la rigidez arterial medida con la VOPcf**

En uno de los manuscritos hemos usado el VAI. 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, y que reflejan rigidez arterial y arterioesclerosis subclínica. El VAI se ha estimado con la siguiente fórmula  $VAI = (\log(1,09) \times 10 \text{ GIM} + \log(1,14) \text{ VOPcf}) \times 39,1 + 4,76$ . (146).

En primer lugar, hemos categorizado como envejecimiento vascular no saludable a 59 individuos que mostraban daño vascular en la arteria carótida o arteriopatía

periférica, según los parámetros definidos en la Guía de Práctica Clínica de 2023 de las Sociedades Europeas de Cardiología e Hipertensión para el manejo de la hipertensión arterial (7).

En segundo lugar, la población estudiada se clasificó por edad y sexo utilizando los percentiles del VAI (146). Los sujetos con valores  $\leq$  percentil 25 se clasificaron como EVS, y los sujetos con valores  $>$  percentil 25 se clasificaron como envejecimiento vascular no saludable.

## **Factores de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular**

### **Medida de la presión arterial**

La presión arterial clínica fue medida en todos los sujetos del estudio por la enfermera encargada de la recolección de los datos. Se realizaron tres mediciones tanto de la presión arterial sistólica como de la presión arterial diastólica. Para ello, se utilizó un tensiómetro *OMRON M10®* (Omron Health Care, Kyoto, Japón), validado por la Sociedad Europea de Hipertensión (242). Las mediciones se tomaron en el brazo dominante de los participantes, en posición sentada, después de un descanso de al menos 5 minutos, utilizando un manguito adecuado al tamaño de la circunferencia del brazo, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (45). En este estudio, se consideró la media de las dos últimas mediciones como valores de referencia para la presión arterial clínica. La presión de pulso se estimó con los promedios de las mediciones de la segunda y tercera toma, usando la fórmula  $\text{Presión de pulso} = \text{presión arterial sistólica} - \text{presión arterial diastólica}$ . La presión arterial media se calculó con la fórmula  $\text{PAM} = [(2 \times \text{presión arterial diastólica}) + \text{presión arterial sistólica}] / 3$  (45).

### **Glucemia y perfil lipídico**

Entre las 08:00 y las 09:00 horas, se realizó una extracción de sangre venosa en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca, con los participantes en ayunas y sin haber consumido alcohol, cafeína ni haber fumado en las 12 horas previas. Las muestras fueron enviadas al laboratorio del hospital de referencia, el cual es común para todos los sujetos de este estudio. Se tomaron muestras para analizar: hemograma, función renal, glucemia plasmática, HbA1c (%), ácido úrico, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos, utilizando métodos enzimáticos automatizados estándar. El colesterol LDL se calculó con la fórmula de *Friedewald* (243). El índice aterogénico se determinó con la siguiente fórmula: índice aterogénico = Colesterol total / colesterol HDL.

### **Parámetros antropométricos**

A través de la exploración física se obtuvieron las siguientes variables antropométricas:

- **Peso:** Promedio de dos mediciones realizadas con una balanza *Seca-770* homologada y calibrada (precisión  $\pm 0,1$  kg), con el individuo descalzo y con ropa ligera.
- **Talla:** Promedio de dos mediciones realizadas con un tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en posición erguida, alineando su línea media sagital con la línea media del tallímetro.
- **IMC:** Calculado como el peso en kg dividido por la talla en metros cuadrados ( $m^2$ ).
- **Perímetro abdominal:** Se promediaron dos mediciones con una cinta métrica flexible, con el sujeto en posición erguida, sin ropa sobre la cintura y relajado. La cinta se colocó sobre el borde superior de las crestas ilíacas, paralela al suelo, ajustada pero sin comprimir la piel. La medición se realizó al final de una espiración normal (244).

### **Definición de los FRCV**

Los diagnósticos de hipertensión arterial, de diabetes mellitus y de dislipemia se llevaron a cabo de acuerdo con los criterios definidos en la tabla 2.

*Tabla 2.* Diagnóstico de los FRCV.

	<b>Hipertensión</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Dislipemia</b>
Diagnóstico previo	SI	SI	SI
Valores	PAS $\geq$ 140 mmHg o PAD $\geq$ 90 mmHg	Criterios de ADA	$\geq$ 240 mg/dL
Tratamiento con fármacos	SI	SI	SI

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; ADA: American Diabetes Association.

Se consideró obesidad general cuando el IMC era  $\geq$  30, y obesidad abdominal si el perímetro abdominal era  $\geq$  88 cm en mujeres o  $\geq$  102 cm en hombres (245).

## **Estilos de vida**

### **Tabaco**

El consumo de tabaco se evaluó preguntando a los participantes sobre su estatus como fumador, no fumador o ex fumador. Los fumadores incluyeron tanto a aquellos que fuman actualmente como a quienes han dejado de fumar en el último año. Además, se registraron los años de hábito de fumar.

### **Alcohol**

Se midió el consumo de alcohol mediante un cuestionario estructurado, en el cual se registraba la cantidad de alcohol y el tipo de bebida consumida en los últimos 7 días.

Los resultados se expresaron en gramos por semana.

### **Dieta mediterránea**

Se midió la adherencia a la dieta mediterránea a través del cuestionario “*Mediterranean Diet Adherence Screener*” (MEDAS) de 14 ítems, validado en España y utilizado en el estudio “PREvención con DIeta MEDiterránea” (PREDIMED) (246,247).

El cuestionario MEDAS es una herramienta válida para estimar de forma rápida la adherencia a la dieta mediterránea, siendo útil en la práctica clínica.

El cuestionario consta de 12 preguntas sobre la frecuencia de consumo de alimentos y dos preguntas relacionadas con alimentos típicos consumidos por población española. Cada ítem puntúa con cero o un punto. Se asigna un punto a aquellos que usan aceite de oliva como grasa principal para cocinar, consumen cuatro o más cucharadas de aceite de oliva al día (una cucharada = 13.5 g), consumen dos o más porciones de vegetales y tres o más piezas de fruta al día, consumen menos de una porción de carne roja o embutidos, menos de una porción de grasa animal y menos de 100 ml de bebidas azucaradas al día, además de preferir carne blanca sobre carne roja. También se otorga 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, dos o más porciones de sofrito (una salsa tradicional hecha con tomate, ajo, cebolla o puerros, salteada con aceite de oliva) y por consumir menos de dos pasteles u otros productos de repostería.

*Evolución de parámetros de rigidez arterial*

El intervalo va 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 3 se recogen las preguntas utilizadas en el cuestionario MEDAS.

*Tabla 3. Cuestionario MEDAS*

Nº	Pregunta	Valor	Punto
1	¿Usa el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si= 1 punto	
		No= 0 puntos	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume al día (incluyendo para freír, el de las comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)?	2 o más cucharadas = 1 punto	
		< de 2 cucharadas = 0 puntos	
3	¿Cuántas porciones de verdura u hortalizas consume al día (los 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 (incluye zumo natural) consume al día?	3 o más al día =1 punto	
		Menos de 3= 0 puntos	
5	¿Cuántas porciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una porción equivale a 100-150 gr)?	Menos de 1 al día = 1 punto	
		Más de 1 ración = 0 puntos	
6	¿Cuántas porciones 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 azucaradas y/o carbonatadas (refrescos, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de 1 al día = 1 punto	
		Más de 1 = 0 puntos	
8	¿Bebe usted 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 (una ración equivale a 100-	3 o más por semana = 1 punto	

	150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)?	< de 3 a la semana = 0 puntos	
11	¿Cuántas veces come repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces 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 come vegetales cocinados, pasta, arroz u otros platos aderezados con 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	

### Actividad física y sedentarismo

La actividad física se midió de manera objetiva utilizando el acelerómetro Actigraph GT3X® (Actigraph, Shalimar, Florida, EE. UU.) (fig. 15), un dispositivo previamente validado (248). Los participantes llevaron el acelerómetro sujeto con una correa elástica en el lado derecho de la cintura durante siete días consecutivos, excepto durante actividades acuáticas (como baño o natación). Los datos fueron registrados en intervalos de 1 minuto, y la actividad física total se midió en counts por minuto.



Figura 15. Acelerómetro Actigraph GT3X®

La intensidad de la actividad física se determinó según las recomendaciones de Freedson (249), clasificando a los sujetos como sedentarios si realizaban menos de 100 movimientos/min, actividad ligera entre 100 y 1952 pasos/min, actividad moderada entre 1.952 y 5.724 movimientos/min, actividad vigorosa entre 5.724 y 9.497 movimientos/min, y actividad muy vigorosa con más de 9.498 movimientos/min.

De manera subjetiva, la actividad física se recogió mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física, utilizando la versión breve (IPAQ-SF) con 9 ítems. Este cuestionario clasifica la actividad en cuatro niveles de intensidad: 1) actividad física intensa, como ejercicios aeróbicos; 2) actividad física moderada, como ciclismo de ocio; 3) actividad física leve, como caminar; y 4) tiempo de sedentarismo durante los 7 días previos. La actividad física se midió en “*Metabolic equivalent of task*” (METS)/min/semana (250).

Para analizar el tiempo que una persona permanece sentada, se utilizó el cuestionario de Marshall (251), que evalúa las horas que el individuo pasa sentado en su trabajo, desplazamientos y en casa, tanto durante la semana como el fin de semana.

### **Otras variables analizadas**

A través de la anamnesis, se recopilaban diversas variables demográficas, tales como la edad, sexo, estado civil, situación laboral, nivel educativo y clase social. Además, se registraron los antecedentes familiares de ECV prematuras y los antecedentes personales relacionados con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares. También se consignaron los medicamentos vinculados con enfermedades cardiovasculares, incluyendo antiagregantes, hipolipemiantes, antihipertensivos y antidiabéticos.

## Análisis estadístico

De los 501 sujetos incluidos en la evaluación basal, se realizó la evaluación de seguimiento a 480. Faltaban registros de las medidas de rigidez arterial a los cinco años, (20,21%, VOPcf; 18,12%, VOPbt; 18,33%, CAVI y 18,96% para IAC), así como en las variables de parámetros hemodinámicos centrales. Los valores se imputaron con métodos de regresiones logísticas (252), estimando los valores faltantes. Se probaron varias regresiones lineales y polinómicas en diez variables utilizadas como predictores, en función de la variable respectiva medida al inicio del estudio, la edad, el estilo de vida, los FRCV y los fármacos. La imputación se realizó por sexo y evaluamos su calidad mediante el error cuadrático medio obteniendo  $RMSE < 1,5$  y  $R^2 > 65\%$ .

**Estadística descriptiva:** Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar si seguían una distribución normal. En los casos con otra distribución, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentaron en términos de número y porcentaje.

**Pruebas bivariantes:** Para examinar la relación entre dos variables cualitativas independientes, se utilizó el test de chi cuadrado. Para comparar variables continuas entre dos grupos, se empleó la t de Student o la U de Mann-Whitney. En el caso de más de dos grupos, se recurrió al análisis de varianza (ANOVA), con la prueba post hoc de Bonferroni o LSD para determinar las diferencias entre los grupos. Para evaluar la relación entre variables cuantitativas, se emplearon las correlaciones de Pearson o Spearman, según corresponda, y la correlación parcial para ajustar por variables de confusión.

**Pruebas multivariantes:** Se aplicaron la regresión lineal múltiple y la regresión logística, ajustando según el tipo de variables. Además, si las variables dependientes podían estar relacionadas, se utilizó el análisis multivariante de la varianza (ANOVA).

**Contraste de hipótesis:** El nivel de significación estadística se fijó en un  $\alpha$  de 0,05. Los softwares estadísticos utilizados fueron SPSS/PC, versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y Matlab 2022b.

## **Aspectos éticos y legales**

La evaluación basal fue aprobada el 4/5/2015 y la de seguimiento el 13/11/2020 por el comité de ética de investigación con medicamentos de Salamanca (Ver Anexo 3).

Antes de ser incluidos en el estudio, los participantes fueron informados sobre los objetivos del proyecto, los posibles beneficios y riesgos de las pruebas que se realizarían, y se les proporcionó documentación escrita detallada sobre el estudio. Las exploraciones no implicaban ningún riesgo vital para los sujetos involucrados. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado, el cual fue requerido antes de su inclusión. Durante todo el proceso, se siguieron los principios éticos establecidos para la investigación en humanos, en conformidad con la Declaración de Helsinki (253). Asimismo, se garantizó que los participantes pudieran acceder a la información derivada de cualquier análisis realizado. Se respetaron las normas de confidencialidad y se notificó a los participantes, en cumplimiento con el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, sobre el tratamiento automatizado de sus datos personales, informándoles de sus derechos para consultar, modificar o eliminar sus datos del archivo.

## **Fases de estudio y cronograma**

- Recogida de información:
  - Evaluación basal: años 2016-2017.
  - Evaluación de seguimiento: años 2022-2023
- Elaboración del proyecto de tesis doctoral: año 2023.
- Análisis de resultados: año 2023.
- Publicación de los diferentes manuscritos: año 2024.
- Redacción de la memoria de tesis doctoral: años 2024-2025.
- Depósito y defensa de la tesis doctoral: año 2025.



## **ANEXO 2. Cuestionarios 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


*Evolución de parámetros de rigidez arterial*

 37847

  **Sacyl**  
SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN



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



### 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 sí, indicar edad y sexo. Indicar el más joven, si hay más de uno)

- sí edad  sexo  hombre  mujer                       no

2. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha sufrido un ataque cerebral (embolia, ictus)?

- sí                       no

3. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo arteriosclerosis en las piernas (claud. intermitente)?

- sí                       no

4. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) es o fue diabético/a?

- sí                       no

5. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo el colesterol elevado?

- sí                       no

6. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo la presión arterial elevada?

- sí                       no

### ANTECEDENTES PERSONALES

1. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol elevado?

- sí                       no

2. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga una elevación de la glucosa (azúcar) en sangre?

- sí                       no                       sí, solamente durante el embarazo

3. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que su presión arterial es alta?

- sí                       no



Sólo para mujeres

1. ¿Tiene aún su periodo menstrual?

- sí, normalmente     sí, pero irregularmente     no

Si la respuesta es SI, FECHA última regla     /  /   
día    mes    año

2. ¿Qué edad tenía cuando inició la regla?     años

3. ¿Qué edad tenía cuando inició la menopausia?     años

4. ¿Ha tomado durante el último mes terapia hormonal sustitutiva?

- sí     no

5. ¿Ha tomado durante los dos últimos meses anticonceptivos con píldoras o inyecciones?

- sí     no

**TABACO**

1. ¿Fuma usted actualmente?

- sí, 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]     ppm

Tiempo desde que fuma el último cigarillo



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

Diuréticos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Betabloqueantes	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
IECAS	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
ARA II	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Alfabloqueantes	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Otros	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>

Año inicio

Medicación para la diabetes:  No  Si

Insulina	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Metformina	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Sulfonilureas	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Glitazonas	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Inhibidores de alfa glucosidasas	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Metiglidinas	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Inhibidores DPP4	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
GLP-1	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Glucosúricos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>
Otros	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si	<input type="text"/>





**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	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Anter D	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Later P	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Later D	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Poster P	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Poster D	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>
	Placa 1 cm <input type="text"/>		Placa 1 cm <input type="text"/>	
	Placa 2 cm <input type="text"/>		Placa 2 cm <input type="text"/>	

*Evolución de parámetros de rigidez arterial*



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"/> <input type="text"/>	Eritrocitos (M/mcL)	<input type="text"/> , <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"/> <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"/>		



### 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



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"/>	<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"/>	<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"/>	<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"/>	<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



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



#### 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
- Ligero 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



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



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, borborriginos (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



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



<p>Escala de estrés percibido - Perceived Stress Scale (PSS)</p>
--

	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"/>

# Evolución de parámetros de rigidez arterial



## 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     
  Normal  
  Grado I  
  Grado II  
  Grado III  
  Grado IV  
 OJO IZQUIERDO     
  Normal  
  Grado I  
  Grado II  
  Grado III  
  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"/>



## ESTUDIO EVA SEGUIMIENTO

Fecha de inclusión en el estudio EVA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Centro de Salud al que pertenece: \_\_\_\_\_

ID PACIENTE _____	FECHA DE LA VISITA ____/____/____
Nombre _____ Apellidos _____	
Fecha de nacimiento: ____/____/____	
Teléfono de contacto _____/_____	
Dirección completa _____	
_____	

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PRUEBA	REALIZADA	FECHA
<b>1. ANALITICA DE SANGRE</b> (es valida si se ha realizado en últimos 6 meses y siempre que no falten mas de 2 parámetros).	CÓDIGO ANALITICA	
<b>2. VASERA</b> Sala: 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/>		
<b>3. ANALISIS DEL PULSO (SPHYGMOCOR)</b>		
<b>4. VELOCIDAD ONDA DE PULSO (SPHYGMOCOR)</b>		
<b>5. INBODY</b> Sala: 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>		
<b>OTRAS PRUEBAS</b>		

OBSERVACIONES:



**NIVEL SOCIOECONOMICO**

**ESTADO CIVIL:**

- Soltero
- Casado/Cohabita
- Separado/divorciado
- Viudo
- Otros (comunidades religiosas/colegios).

¿Cuántas personas viven con usted, incluyéndose usted mismo?

**SITUACIÓN LABORAL ACTUAL:**

- En activo
- Ama de casa
- Jubilado
- Baja laboral
- Paro
- Estudiante
- Incapacidad permanente

¿Que tarea concreta realiza o realizaba?

**NIVEL MAS ALTO DE ESCOLARIZACIÓN**

- Licenciado Universitario o Doctor
- Diplomado/Graduado Universitario, Máster Universitario
- Escuela Secundaria (4 años), Bachillerato (2 años), Formación Profesional (2 años)
- Escuela Primaria (6 años)
- No sabe leer ni escribir



### CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO

#### ESTADO VITAL

VIVO (EVENTOS CARDIOVASCULARES)	
CARDIOPATIA ISQUEMICA	<input type="checkbox"/>
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>
FIBRILACION AURICULAR	<input type="checkbox"/>
INSUFICIENCIA CARDIACA	<input type="checkbox"/>
INSUFICIENCIA RENAL	<input type="checkbox"/>

FALLECIMIENTO (FECHA DE LA DEFUNCIÓN) ____/____/____	
CAUSA DEL FALLECIMIENTO	
MUERTE POR CARDIOPATIA ISQUEMICA	<input type="checkbox"/>
MUERTE POR OTRA CAUSA CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>
MUERTE POR CAUSA NO CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>
MUERTE POR CAUSA DESCONOCIDA	<input type="checkbox"/>
MUERTE POR COVID-19	<input type="checkbox"/>

**OBSERVACIONES:**

#### INGRESOS

INGRESOS EN HOSPITAL DESDE ULTIMA VISITA		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
	FECHA DE INGRESO	FECHA DE ALTA	MOTIVO INGRESO	SERVICIO	EXITUS
INGRESO 1					
INGRESO 2					
INGRESO 3					

#### CAUSAS INGRESO

CAUSA	INGRESO 1	INGRESO 2	INGRESO 3
CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IAM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANGINA DE PECHO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TUMORES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COVID-19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OTRAS CAUSAS (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Los datos se recogen mediante entrevista con el sujeto, complementando la información con los datos de su historia clínica e informes hospitalarios



**TABAQUISMO**

¿HA ABANDONADO EL CONSUMO DE TABACO DESDE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	FECHA: ____/____/____
---	---	-----------------------

TALLA (cm)	PESO (kg)	PERIMETRO CINTURA (cm)	PERIMETRO CADERA (cm)

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (ppm)
TOMA 1			
TOMA 2			
TOMA 3			

**VASERA**

INDICE TOBILLO-BRAZO	R-ABI	ABI <0.9: Disminuido ABI 0.9-1.3: Normal ABI >1.3: No valorable
	L-ABI	
INDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL	R-CAVI	CAVI < 8: Normal CAVI 8-9: Valores límite CAVI ≥ 9: Posible arteriosclerosis
	L-CAVI	

**INBODY**

INBODY Sala: 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
CONTRAINDICACIONES:



### PARAMETROS HEMODINAMICOS

\*Parámetros obtenidos en mediciones del SPHYGMOCOR

Sístole(central)	_____mmHg
Diástole(central)	_____mmHg
AP	_____mmHg
Alx	_____%
Alx75	_____%
HR	_____Bpm
Duración de la eyección	_____%
SERV	_____%
Velocidad de la onda de pulso	_____, ____m/s

### ANALITICA DE SANGRE

Glucemia basal	mg/dl	Colesterol total	mg/dl
Creatinina	mg/dl	Colesterol HDL	mg/dl
Ácido úrico	mg/dl	Colesterol LDL	mg/dl
FG	mm/min/1,73 m <sup>2</sup>	Triglicéridos	mg/dl
HbA1c	%	Calcio	mg/dl
Vitamina D	ng/ml	Fósforo	mg/dl
TSH		Hematíes	
T4 Libre		Hg	
Insulinemia	mg/dl	Leucocitos	
PCR		Neutrófilos	
Fibrinógeno		Monocitos	
<b>ORINA</b>		Eosinófilos	
Albuminuria	mg/dl	Basófilos	
Cociente Album/creat	mg/g	Plaquetas	

\*Válidas analíticas realizadas en los 6 últimos meses (siempre que no falten 2 o mas parámetros). Para el resto hay que realizar una nueva



**TERAPIA FARMACOLÓGICA**

<b>MEDICACION CON EFECTO HIPOTENSOR</b>			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Año:
Diuréticos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Betabloqueantes	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
IECAS	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
ARA II	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Calcioantagonistas dihidropiridínicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Alfabloqueantes	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Otros	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

<b>MEDICACION PARA LA DIABETES</b>			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Año:
Insulina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Metformina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Sulfonilureas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Glitazonas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Inhibidores de alfa glucosidasas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Metiglinidas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Inhibidores DPP4	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
GLP-1	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Glucosúricos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Otros	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

<b>MEDICACION PARA HIPERLIPEMIA</b>			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Año:
Estatina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Fibratos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Ezetimiba	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
EPA/DHA	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

Medicación antiagregante	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Medicación anticoagulante (acenocumarol, warfarina, HBPM, dabigatram)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Medicación antiinflamatoria no esteroidea AINE (ibuprofeno, naproxeno, etc..)	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Medicación tiroidea	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
CORTICOIDES	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			

<b>OTRA MEDICACION RELEVANTE</b>		





**CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE**

**PHQ-9**

Indique con qué frecuencia le han afectado los siguientes problemas durante las últimas dos semanas. Por favor, entre las opciones de respuesta, elija aquella que más se adapte a su situación actual.

	Nunca	Varios días	Más de la mitad	Casi todos los días
<i>1. Poco interés o agrado al hacer las cosas.</i>	0	1	2	3
<i>2. Se ha sentido triste, deprimido o desesperado.</i>	0	1	2	3
<i>3. Ha tenido problemas para dormir, mantenerse despierto o duerme demasiado.</i>	0	1	2	3
<i>4. Se siente cansado o tiene poca energía.</i>	0	1	2	3
<i>5. Tiene poco o excesivo apetito.</i>	0	1	2	3
<i>6. Se ha sentido mal consigo mismo, ha sentido que usted es un fracaso o ha sentido que se ha fallado a sí mismo o a su familia.</i>	0	1	2	3
<i>7. Ha tenido problemas para concentrarse en actividades como leer el periódico o ver televisión.</i>	0	1	2	3
<i>8. Se mueve o habla tan despacio que otras personas pueden darse cuenta o por el contrario, está tan inquieto o intranquilo que da vueltas de un lugar a otro más que de costumbre.</i>	0	1	2	3
<i>9. Ha pensado que estaría mejor muerto o ha deseado hacerse daño de alguna forma.</i>	0	1	2	3

*10. Si puntuó 1, 2, o 3 en alguno de los problemas antes indicados en este cuestionario, ¿cuán difícil se le ha hecho cumplir con su trabajo, atender su casa o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?*

- Nada difícil   
  Un poco difícil   
  Muy difícil   
  Extremadamente difícil



### 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, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborismos, 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

**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/min, sacudidas energéticas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados

Ausente  Leve  Moderado  Grave  Muy grave/incapacitante



**ESCALA DE STRESS 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"/>



**ANEXO 3. Consentimiento informado e información al  
paciente**



## **Anexo 2. Información y consentimiento informado**

### **1 Información de participantes**

Estimado señor o señora: Esto es una invitación a participar en un estudio de investigación titulado: **Factores determinantes del envejecimiento vascular acelerado. Estudio EVA.**

Antes de decidir participar o no, por favor, tome un tiempo para leer la siguiente información y no dude en solicitar cualquier información adicional al equipo de investigación. Usted es completamente libre de decidir participar o no en esta investigación. Si decide aceptar, debe saber que en cualquier momento puede retirar el consentimiento sin necesidad de dar explicaciones. Sea cual sea su decisión no afectará a la relación con su médico o el cuidado de su salud.

Solicitamos su participación en este estudio, ya que puede tener algún factor de riesgo cardiovascular o enfermedad que necesitan ser evaluadas, principalmente en relación con la afectación del corazón, del riñón y de las arterias.

A continuación le vamos a ofrecer información sobre el estudio de investigación en el que se le solicita su participación. Es un estudio de observación, es decir su participación no va a cambiar su estilo de vida o la atención a su salud que está recibiendo. Este estudio se va a realizar en la Unidad de Investigación de la Alamedilla, en el servicio de hematología del hospital clínico, en el laboratorio de Fisiología y de genética de la Facultad de Medicina de Salamanca y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Salamanca.

El estudio tendrá una duración de tres años. Usted tendrá que acudir a la unidad de investigación 2 veces en total: al inicio del estudio, y a la semana. Una de las vistas tendrá una duración de unas 2 horas para realizarle todas las pruebas, y la otra de 10 minutos para retirar el acelerómetro. En la visita principal, el investigador le medirá la presión arterial y le realizará la evaluación arterial utilizando el CAVI (Vasera®) y los dispositivos de la VOP Sphygmocor®). Se evaluará la carótida y la retina y se hará una extracción de sangre congelando una muestra de suero para determinaciones biológicas posteriores. Además, algunos dispositivos son capaces de evaluar la presión arterial aórtica. Por último se le preguntará acerca de sus hábitos de alimentación y de ejercicio físico y le dejaremos un acelerómetro para medir la actividad física que realiza durante una semana. Mientras usted está participando en el estudio, es importante que asista a las visitas programadas y colabore con los investigadores.

Todos los datos personales recogidos durante el estudio se tratarán con estricta confidencialidad. Se utilizará únicamente para los fines de esta investigación de forma anónima. Los resultados generales del estudio se comunicarán a su médico al final del estudio. Si usted está interesado, puede preguntar a los investigadores para conocer los resultados.

El Comité de Ética y de las autoridades competentes ha aprobado este estudio.

Datos de contacto:



en el Biobanco del Hospital Clínico de Salamanca, perteneciente a la Red Nacional de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III ([www.redbiobancos.es](http://www.redbiobancos.es)), en las condiciones que marca la legislación vigente, en concreto: Ley14/2007 Investigación Biomédica y RD 1716/2011 por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de muestras biológicas de origen humano. Las muestras se conservarán de manera codificada.

Siempre antes de iniciarse, cada uno de los futuros estudios que pudieran realizarse será sometidos a la valoración por el Comité de Ética de la Investigación y sólo comenzarán una vez obtenido el dictamen favorable correspondiente.

Mi identidad no será revelada, y toda la información recopilada se mantendrá confidencial. Acepto que mis registros médicos y otros datos personales generados durante el estudio pueden ser examinados por las personas que trabajan en este estudio, los miembros del Comité de Ética los representantes de las autoridades de salud.

Estoy de acuerdo

No estoy de acuerdo

Fecha y firma de la persona ha  
informado

Fecha y firma del participante



## **ANEXO 4. Informes del comité de ética**



**HOSPITAL  
UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA**  
Paseo de San Vicente, 58-162  
37007 Salamanca  
Comité Ético de Investigación Clínica  
Teléfono: 923 29 15 15

  
Email: [comite.etica.husa@saludcastilayleon.es](mailto:comite.etica.husa@saludcastilayleon.es)

**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





**COMPLEJO  
ASISTENCIAL  
UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA**  
Paseo de San Vicente, 58-182  
37007 Salamanca  
Comité Ético de Investigación con  
Medicamentos  
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: [comite.etico.husa@saludcastilayleon.es](mailto:comite.etico.husa@saludcastilayleon.es)

**DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA  
DE SALUD DE SALAMANCA**

Dña. M<sup>a</sup> Belén Vidriales Vicente, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

**CERTIFICA**

Que el Proyecto de Investigación titulado

**FACTORES DETERMINANTES DEL ENVEJECIMIENTO VASCULAR FASE DE SEGUIMIENTO.  
ESTUDIO EVA.**

Código CEIm: PI 2020 10 569

del que es Investigador Principal Don Manuel Angel Gómez Marcos

del Servicio de Atención Primaria

Se ajusta a las normas éticas, legales y son correctos los aspectos metodológicos, por lo que esta secretaria

**INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio.

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 13 de noviembre de 2020

LA SECRETARIA

Fdo.: Dra.. Dña. M<sup>a</sup> Belén Vidriales Vicente



**ANEXO 5. Índice  
de calidad de las publicaciones aportadas**



## Índice de calidad de las publicaciones (JCR 2023)

<i>Revista</i>	<i>Categoría</i>	<i>Factor de impacto</i>	<i>Nº en la categoría</i>	<i>Cuartil</i>
<b>Nutrients</b>	Nutrition & dietetics	4,8	18/114	Q1
<b>Medicina clínica</b>	Medicine, general & internal	2,6	70/325	Q1
<b>American Journal of Hypertension</b>	Peripheral vascular disease	3,2	26/96	Q2



## **ANEXO 6. Otras publicaciones derivadas del estudio**



**XXIX CONGRESO nacional**  
**de Medicina General y de Familia**  
y V Jornada SEMG Andalucía

14-17 JUNIO  
2023



## La Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Certifica que:

Alberto Vicente Prieto, Sara María Vicente Gabriel, Leticia Gómez Sánchez, David González Falcon, Susana González Sánchez, Nuria Suarez Moreno

Ha/han presentado en el **XXIX Congreso Nacional de Medicina General y de Familia y V Jornada SEMG Andalucía**, celebrado en Granada del 14 al 17 de junio de 2023 la comunicación tipo **Trabajo Original - Comunicación Oral**

*Nº 273 Relación del tiempo sedentario y la actividad física medidos con acelerómetro con la estructura, función y el envejecimiento vascular en población española. Estudio EVA*

Granada, 17 de junio de 2023

Manuel Niño Camacho  
Presidente Comité Científico



Esta comunicación ha sido publicada con DOI. <https://doi.org/10.48158/SEMG23-273>

"Superando retos,  
construyendo futuro"

**Objetivo:**

Analizar la asociación de tiempo de sedentarismo y la actividad física con la rigidez arterial y el envejecimiento vascular evaluada de forma objetiva con acelerómetro, en una muestra de población española sin antecedentes de ECV.

**Métodos:**

Estudio descriptivo transversal. Se reclutaron 501 sujetos con edades entre 35-75 años. El tiempo que permanece sentado y la actividad física se midieron con acelerómetro (Actigraph GTX3) durante una semana. La VOPcf se midió con el dispositivo SphygmoCor®. El grosor de la íntima-media carotídea (cIMT) se midió con el ecógrafo Sonosite Micromax®. El índice de envejecimiento vascular se estimó con la siguiente fórmula:  $VAI = (\log (1.09) \times 10 \text{ cIMT} + \log (1.14) \text{ VOPcf}) \times 39.1 + 4.76$ . El envejecimiento vascular se definió teniendo en cuenta los percentiles 25 y 75 por edad y sexo del VAI, la presencia de lesión vascular y de diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial. Los sujetos se clasificaron en tres grupos, EVS, EVN y EVA.

**Resultados:**

La edad media fue  $55.9 \pm 14.24$  años; (50% mujeres). Las mujeres dedican más tiempo a realizar actividad física total y de baja intensidad, y los hombres dedican más tiempo a realizar actividad física de intensidad modera-vigorosa, a caminar y el tiempo sentado es mayor. La actividad física total muestra asociación negativa con el VAI ( $\beta = -1.982$ ). La actividad de intensidad moderada-vigorosa muestra asociación negativa con el VAI ( $\beta = -3.933$ ). El número de pasos día muestra asociación negativa con el VAI ( $\beta = -0.242$ ). El tiempo de sedentarismo muestra asociación positiva con el VAI ( $\beta = 0.117$ ). La OR de la actividad física total de los sujetos clasificados como EVN respecto a los clasificados como EVA fue para el VAI = 0,557. Respecto a la actividad física de intensidad moderada-vigorosa la OR fue para el VAI = 0,247. En el número de pasos la

OR fue para el VAI = 0,914. La OR del tiempo de sedentarismo fue para el VAI = 0,832.

No encontramos asociación con el tiempo dedicado a realizar actividad física de intensidad ligera.

### **Conclusiones:**

El incremento de la rigidez arterial es un buen predictor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Está asociada con la aparición de envejecimiento vascular, reflejando la disociación entre la edad cronológica y la biológica de las grandes arterias, precediendo su alteración a la aparición de eventos cardiovasculares. Los resultados de este estudio sugieren que cuanto más tiempo estamos realizando actividad física de intensidad moderada-intensa y menor tiempo estamos sentados menor es la probabilidad de presentar EVA.



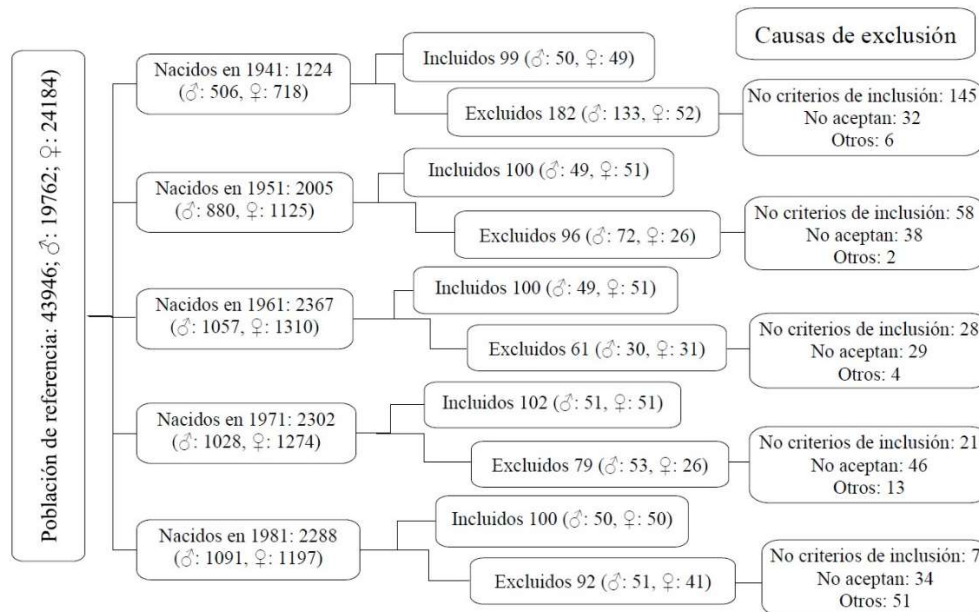
**ANEXO 7.**

**Material suplementario de los manuscritos publicados**

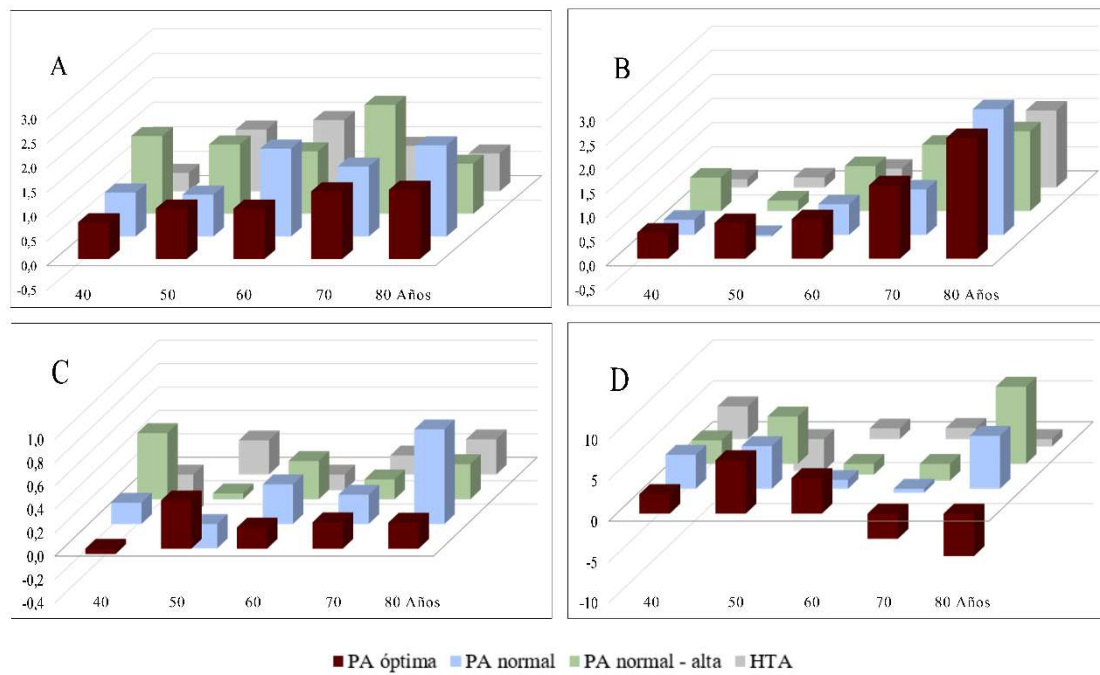


**7.1. Evolución de la rigidez arterial y asociación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.**

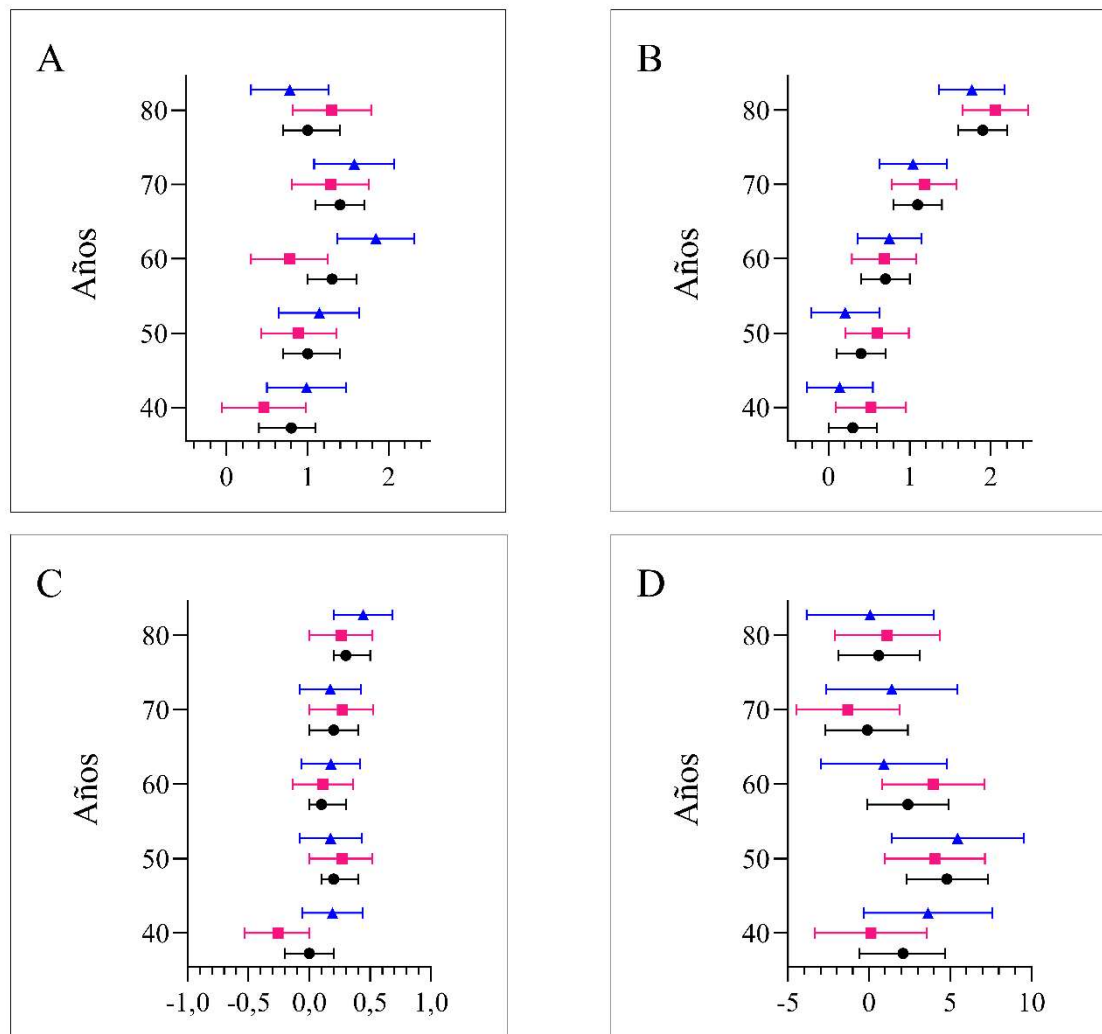




**Figura 1S.** Diagrama de flujo del estudio EVA. Indica la población de referencia por grupos de edad y por sexo, los sujetos incluidos y excluidos y las principales causas de exclusión. 259 sujetos no cumplieron con los criterios de inclusión. 177 no aceptaron participar en el estudio y 74 sujetos no pudieron ser contactados porque habían cambiado su dirección o número de teléfono. La tasa de reposición fue del 35,4% y la tasa de respuesta del 64,6%. ♂: hombres; ♀: mujeres.



**Figura 2S.** Diferencias medias por década de edad y cifras de presión arterial de las medidas de función vascular utilizadas. Categorías de presión arterial: Óptima:  $\leq 120/80$ , normal:  $>120/80$  y  $\leq 130/85$ , normal alta:  $> 130/85$  y  $\leq 140/90$ , Hipertensión:  $\geq 140/90$ . A: Diferencias de VOP-CF, B: Diferencias de VOP-BT, C: Diferencias de ICT, D: Diferencias de IAC. HTA, hipertensión arterial. 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.



**Figura 3S.** Incremento e intervalo de confianza (IC 95%) por décadas de edad de las cuatro medidas de rigidez arterial analizadas, ajustadas por la presión arterial media basal, en global (negro), en hombres (azul) y en mujeres (rosa). (A) VOP-CF, velocidad de la onda de pulso-carótida femoral, (B) VOP-BT, velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo, (C) índice vascular corazón-tobillo y (D) IAC, índice de aumento central.

**Tabla 1S**

Comparación de los sujetos evaluados con los sujetos fallecidos y perdidos durante el seguimiento

VARIABLES	Basal (n=480)	Fallecidos (n=10)	No contacto (n=11)	p
<b>Sociodemográficas</b>				
Edad, (años)	56,00 ± 14,30	64,85 ± 11,97	43,62 ± 9,82	
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>				
Fumadores, n (%)	84 (17,00%)	3 (0,60%)	3 (0,60%)	0,427
IMC, (kg/m <sup>2</sup> )	26,58 ± 4,25	26,53 ± 4,06	24,00 ± 2,22	0,136
Obesidad, n (%)	91 (18%)	3 (0,60%)	0 (0,00%)	0,184
PAS, (mmHg)	121,16 ± 24,31	127,05 ± 14,51	110,14 ± 13,79	0,217
PAD, (mmHg)	75,97 ± 9,77	77,65 ± 15,46	69,05 ± 10,07	0,081
Hipertensos, n (%)	142 (28,00%)	5 (1,00%)	0 (0,00%)	0,036
Colesterol total, (mg/dl)	194,89 ± 32,79	193,30 ± 28,04	181,55 ± 15,19	0,389
LDL Colesterol, (mg/dl)	115,51 ± 29,59	125,30 ± 32,72	105,36 ± 17,97	0,298
HDL Colesterol, (mg/dl)	58,87 ± 16,28	49,90 ± 15,95	58,73 ± 9,13	0,216
Triglicéridos, (mg/dl)	103,05 ± 53,09	115,00 ± 41,90	86,91 ± 25,52	0,468
Dislipémicos, n (%)	315 (63,00%)	8 (2,00%)	3 (0,6,00%)	0,018
Glucemia, (mg/dl)	88,05 ± 16,98	106,40 ± 35,34	79,55 ± 9,64	0,001
HbA1c, (%)	5,51 ± 0,58	5,73 ± 0,95	5,30 ± 0,24	0,207
Diabéticos, n (%)	36 (7,00%)	2 (0,4,00%)	0 (0,0,00%)	0,214
<b>Consumo de fármacos</b>				
Antihipertensivos, n (%)	92 (19,00%)	4 (0,80%)	0 (0,00%)	0,067
Hipolipemiantes, n (%)	100 (21,00%)	2 (0,40%)	0 (0,00%)	0,237
Antidiabéticos, n (%)	33 (7,00%)	2 (0,40%)	0 (0,00%)	0,179
<b>Medidas de rigidez arterial</b>				
VOP-CF, (m/s)	8,23 ± 2,54	7,64 ± 2,54	6,58 ± 1,18	0,090
VOP-BT, (m/s)	12,93 ± 2,67	16,37 ± 3,26	11,44 ± 2,63	0,001
ICT	8,00 ± 1,45	9,80 ± 1,04	7,19 ± 0,82	0,002
IAC	26,97 ± 12,70	35,38 ± 8,59	16,27 ± 10,60	0,001

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

IMC, índice de masa corporal. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. LDL, lipoproteínas de baja densidad. HDL, lipoproteínas de alta densidad. HbA1c, hemoglobina glicosilada.

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. IAC, índice de aumento central.

p valor: diferencias entre los sujetos que realizaron la visita de seguimiento, los fallecidos y los perdidos durante el seguimiento.

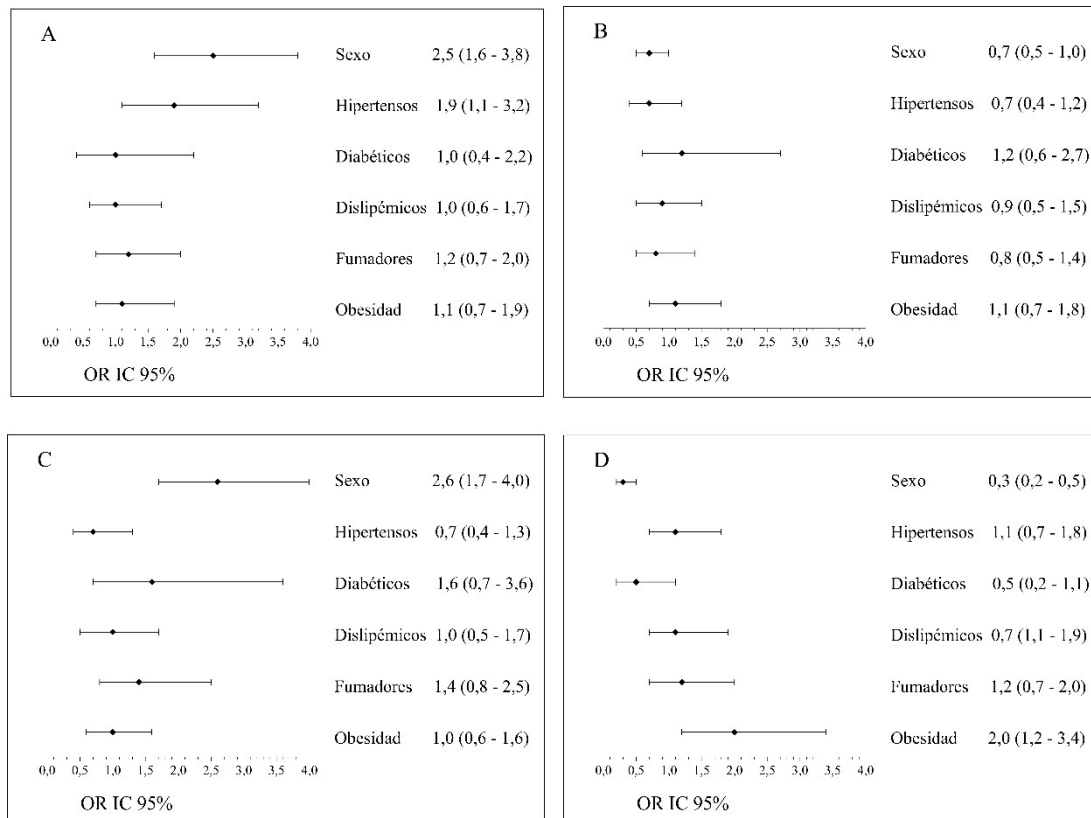
**Tabla 2S**

Número de factores de riesgo cardiovascular asociados con el incremento de los parámetros de rigidez arterial. Análisis de regresión múltiple.

	Total (480)		Hombres (237)		Mujeres (243)	
	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
<b><i>VOP-CF</i></b>						
<b>nFRCV</b>	0,16 (-0,02 a 0,33)	0,083	0,27 (0,02 a 0,52)	0,037	0,01 (-0,22 a 0,25)	0,907
<b><i>VOP-BT</i></b>						
<b>nFRCV</b>	-0,15 (-0,32 a 0,02)	0,082	-0,20 (-0,44 a 0,05)	0,111	-0,14 (-0,38 a 0,10)	0,258
<b><i>ICT</i></b>						
<b>nFRCV</b>	-0,01 (-0,09 a 0,08)	0,869	-0,06 (-0,17 a 0,06)	0,334	0,00 (-0,12 a 0,13)	0,961
<b><i>IAC</i></b>						
<b>nFRCV</b>	1,58 (0,36 a 2,80)	0,011	2,88 (1,12 a 4,65)	0,001	0,97 (-0,59 a 2,54)	0,221

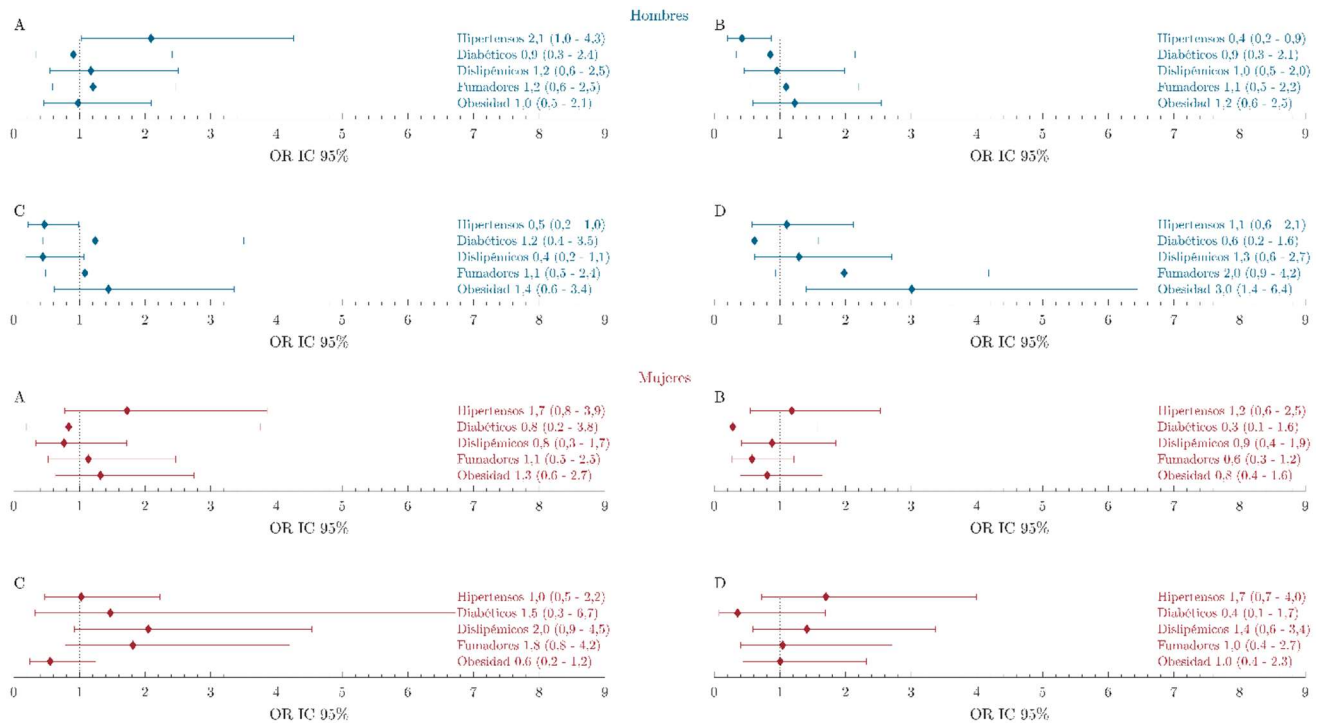
Análisis de regresión múltiple utilizando como variables dependientes el incremento de ICT, VOP-BT m/s, VOP-CF m/s e IAC, como variable independiente el número de FRCV (nFRCV) y como variables de ajuste la edad, los fármacos hipotensores, hipoglucemiantes e hipolipemiantes, y las medidas de rigidez arterial. Todas ellas recogidas en la evaluación basal.

$\beta$ : coeficiente de regresión; IAC: índice de aumento central; ICT: Índice vascular corazón-tobillo; IC 95%: intervalo de confianza al 95. VOP-BT: velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo; VOP-CF: velocidad de la onda de pulso carótida-femoral.



**Figura 4S.**

Asociación del incremento de las medidas de función vascular con los FRCV y el sexo. Análisis de regresión logística en global. (A): VOP-CF, velocidad de la onda de pulso carótida-femoral. (B): VOP-BT, velocidad de la onda de pulso brazo-tobillo. (C): ICT, índice vascular corazón-tobillo. (D): IAC, índice de aumento central. OR: *odds ratio*.



**Figura 5S.**

Asociación del incremento de las medidas de función vascular con los FRCV, Análisis de regresión logística en hombres y mujeres. (A): VOP-CF, velocidad de la onda de pulso carótida femoral. (B): VOP-BT, velocidad de la onda de pulso brazo tobillo. (C): ICT, índice vascular corazón tobillo. (D): IAC, índice de aumento central. OR: *odds ratio*.



**7.2. Progresión en presiones arteriales centrales y parámetros hemodinámicos y relación con factores de riesgo cardiovascular en población española. EVA seguimiento.**

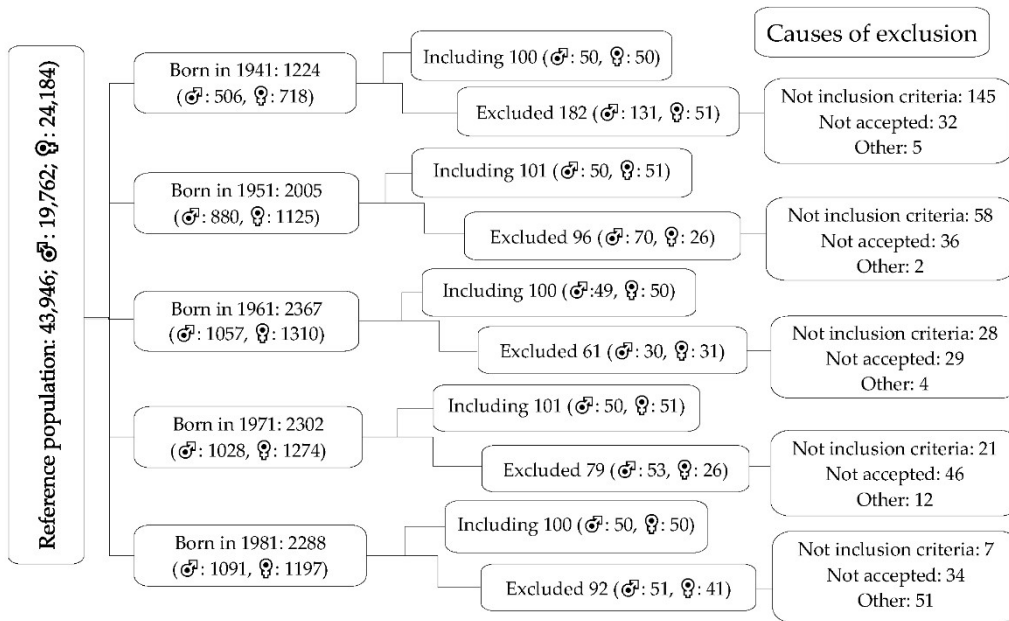


## Supplemental material

### *Table of Contents*

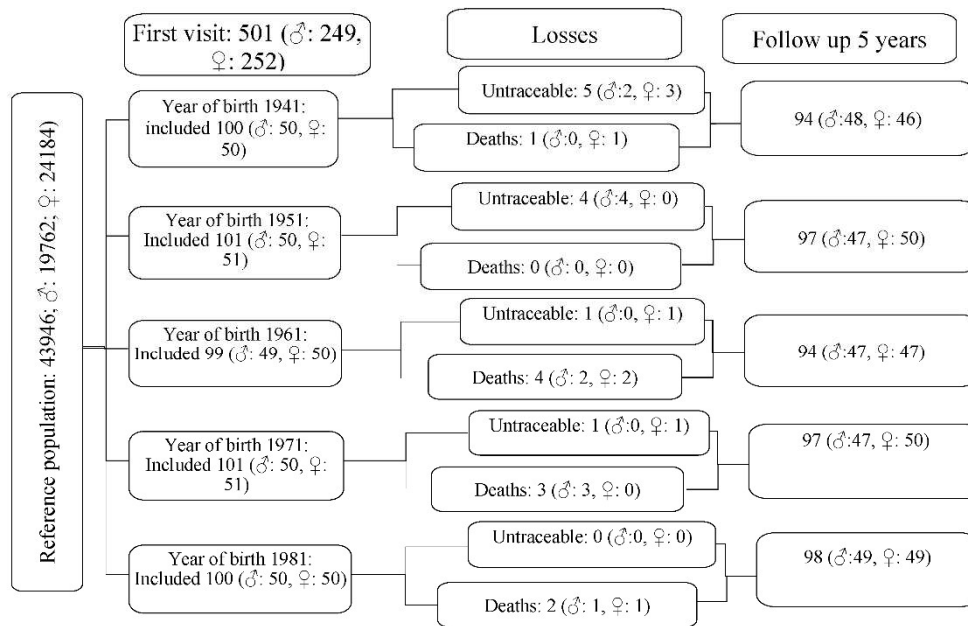
- **Figure S1:** EVA study flowchart.
- **Figure S2:** Flowchart of the follow-up phase of the EVA study.
- **Table S1:** Differences between the subjects analysed, those who died and those lost during follow-up.
- **Table S2:** General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years.
- **Table S3:** General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years in men.
- **Table S4:** General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years in women.
- **Table S5:** Differences in the increment of central blood pressure measurements and hemodynamic parameters between sex.
- **Table S6:** Percentiles of the differences between the two measurements in central pressures and hemodynamic parameters in participants by age group, overall, and by sex.
- **Table S7:** Differences between the two measurements in central pressures and haemodynamic parameters in participants by sex and age in total.
- **Figure S3:** Association of increased measurements of central blood pressure and parameters derived from the pulse wave with cardiovascular risk factors. Logistic regression analysis in men.
- **Figure S4:** Association of increased measurements of central blood pressure and parameters derived from the pulse wave with cardiovascular risk factors. Logistic regression analysis in women.
- **List of members of EVA investigators group**

Figure S1. EVA study flowchart.



It indicates the reference population by age group of the total population and by sex, the subjects included and excluded and the main causes of exclusion. 259 subjects did not meet inclusion criteria. 177 did not agree to participate in the study and 74 subjects could not be reached because they had changed their address or telephone number. The replenishment rate was 35.4 per cent and the response rate was 64.6 per cent. ♂: males; ♀: women.

Figure S2. Flowchart of the follow-up phase of the EVA study.



During the 5 years of follow-up, 10 subjects died (6♂: men; 4 ♀: women) and we were unable to contact 11 people (6 ♂: men; 5 ♀: women).

## *Evolución de parámetros de rigidez arterial*

Table S1. Differences between the subjects analysed, those who died and those lost during follow-up.

	<b>Global (n= 480)</b>	<b>Exitus (n=10)</b>	<b>Lost (n=11)</b>	<b>p value</b>
<b>Conventional risk factors</b>				
Age, (years)	56±14.20	65±11.97	44±9.82	0.002
SBP, (mmHg)	120.80±23.38	127.05±14.51	120.80±23.39	0.217
DBP, (mmHg)	75.63±9.93	77.65±15.46	69.05±10.07	0.081
Total cholesterol, (mg/dl)	195.10±32.84	193.30±28.04	181.55±15.19	0.389
LDL cholesterol, (mg/dl)	115.53±29.48	125.30±32.72	105.36±17.97	0.298
HDL cholesterol, (mg/dl)	58.94±16.26	49.90±15.95	58.73±9.13	0.216
Triglycerides, (mg/dl)	103.18±53.84	115.00±41.90	86.91±25.52	0.468
FPG, (mg/dl)	88.03±16.75	106.40±35.34	79.55±9.64	0.001
HbA1c, (%)	5.48±0.55	5.73±0.95	5.30±0.24	0.207
Height, cm	165.15±9.77	162.50±6.29	165.73±8.39	0.678
Weight, kg	62.71±13.78	69.75±8.84	65.82±6.51	0.216
BMI, (kg/m <sup>2</sup> )	26.57±4.25	26.53±4.06	24.00±2.22	0.136
<b>Central blood pressure measurements and hemodynamic parameters</b>				
cSBP (mmHg)	110.29 ± 16.19	116.88 ± 11.06	98.82 ± 11.19	0.032
cDBP (mmHg)	74.85 ± 11.80	74.38 ± 11.80	69.09 ± 10.31	0.279
cPP (mmHg)	35.45 ± 12.81	42.50 ± 16.89	29.72 ± 7.03	0.099
PPA (mmHg)	10.98 ± 6.95	14.13 ± 5.79	6.91 ± 3.75	0.066
ED (msec)	35.26 ± 7.31	36.50 ± 5.10	32.91 ± 4.25	0.500
SEVR %	167.02 ± 39.65	152.50 ± 31.08	180.73 ± 31.81	0.300

Values are means ± standard deviations for continuous data and number and proportions for categorical data. p value: differences between groups.

SBP. systolic blood pressure; DBP. diastolic blood pressure; LDL. low-density lipoprotein; HDL. high-density lipoprotein; FPG. fasting plasma glucosa; HbA1c. glycosylated hemoglobin; BMI. body mass index; cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, Pulse pressure amplification; ED, ejection duration; SEVR%, subendocardial viability ratio.

Table S2. General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years.

Conventional risk factors	Baseline (n= 480)	5 years (n=480)	Differences	p value
Age (years)	56.00 ± 14.20	60.46 ± 14.08	4.46 ± 1.19	<0.001
Smokers [n (%)]	84 (18)	71 (15)	-13 (-3)	0.254
Height (cm)	165.15 ± 9.77	164.51 ± 9.88	-0.64 ± 2.15	0.311
SBP (mmHg)	120.20 ± 17.50	122.99 ± 17.71	2.79 ± 13.85	0.027
DBP (mmHg)	76.20 ± 9.76	77.13 ± 9.95	0.93 ± 8.53	0.188
Hypertension [n (%)]	142 (30)	197 (41)	55 (11)	<0.001
Antihypertensive drugs [n (%)]	92 (19)	141 (29)	49 (10)	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	194.89 ± 32.79	189.19 ± 36.62	-5.70 ± 35.03	0.015
LDL cholesterol (mg/dl)	115.51 ± 29.59	115.08 ± 32.94	-0.43 ± 33.91	0.839
HDL cholesterol (mg/dl)	58.87 ± 16.28	54.61 ± 14.43	-4.26 ± 10.87	<0.001
Tryglicerides (mg/dl)	103.05 ± 53.09	111.39 ± 54.35	8.35 ± 48.44	0.022
Dyslipidemia [n (%)]	185 (39)	227 (47)	42 (9)	0.006
Lipid-lowering drugs [n (%)]	100 (21)	151 (31)	51 (11)	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	88.06 ± 16.98	92.80 ± 22.22	4.75 ± 20.00	<0.001
HbA1c (%)	5.51 ± 0.58	5.66 ± 0.63	0.15 ± 0.40	<0.001
Diabetes mellitus [n (%)]	36 (8)	49 (10)	13 (3)	0.140
Hypoglycaemic drugs [n (%)]	33 (7)	47 (10)	14 (3)	0.102
Weight (kg)	72.51 ± 13.56	73.07 ± 14.05	0.57 ± 5.46	0.563
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.58 ± 4.25	26.79 ± 3.94	0.21 ± 0.39	0.429

### *Evolución de parámetros de rigidez arterial*

Waist circumference (cm)	93.39 ± 12.18	94.07 ± 10.82	0.68 ± 2.77	0.363
Obesity [n (%)]	91 (19)	90 (19)	-1 (-0)	0.934
Abdominal obesity [n (%)]	207 (43)	221 (46)	14 (3)	0.363

Values continue variables are mean ± SD and Categorical variables are presented as number and percentage. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin. p value: differences between baseline evaluation and after 5 years.

Table S3. General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years in men.

Conventional risk factors	Baseline (n= 243)	5 years (n=243)	Differences	p value
Age (years)	55.97 ± 14.31	60.45 ± 14.20	4.48 ± 1.45	<0.001
Smoker [n (%)]	45 (19)	36 (15)	-9 (-4)	0.272
Height (cm)	171.80 ± 7.46	171.04 ± 7.66	-0.76 ± 1.89	0.274
SBP (mmHg)	125.10 ± 16.48	126.03 ± 16.16	0.93 ± 12.92	0.570
DBP (mmHg)	77.84 ± 8.89	79.25 ± 9.52	1.41 ± 8.30	0.128
Hypertension [n (%)]	79 (33)	104 (44)	25 (11)	0.018
Antihypertensive drugs [n (%)]	47 (20)	72 (30)	25 (11)	0.008
Total cholesterol (mg/dl)	192.48 ± 32.77	182.08 ± 35.14	-10.39 ± 34.70	0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	117.50 ± 30.17	112.15 ± 31.96	-5.35 ± 33.60	0.077
HDL cholesterol (mg/dl)	53.16 ± 14.19	48.89 ± 12.20	-4.27 ± 10.84	<0.001
Tryglicerides (mg/dl)	111.26 ± 55.39	118.36 ± 59.65	7.10 ± 57.33	0.198
Dyslipidemia [n (%)]	91 (38)	117 (49)	26 (11)	0.016
Lipid-lowering drugs [n (%)]	48 (20)	84 (35)	36 (15)	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	90.06 ± 18.84	94.94 ± 24.85	4.88 ± 25.67	0.019
HbA1c (%)	5.56 ± 0.66	5.70 ± 0.67	0.14 ± 0.45	0.038
Diabetes mellitus [n (%)]	25 (11)	29 (12)	4 (2)	0.563
Hypoglycaemic drugs [n (%)]	22 (9)	27 (11)	5 (2)	0.451
Weight (kg)	79.79 ± 11.17	80.07 ± 11.53	0.28 ± 5.75	0.805
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.01 ± 3.54	27.08 ± 3.29	0.08 ± 0.32	0.802
Waist circumference (cm)	98.97 ± 10.02	98.94 ± 8.75	-0.04 ± 2.68	0.967
Obesity [n (%)]	41 (17)	40 (17)	-1 (-0)	0.903
Abdominal obesity [n (%)]	86 (36)	87 (37)	1 (0)	0.924

Values continue variables are mean ± SD and Categorical variables are presented as number and percentage.

*Evolución de parámetros de rigidez arterial*

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL-cholesterol, low-density lipoproteincholesterol; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

p value: differences between baseline evaluation and after 5 years in men

Table S4. General characteristics of the subjects included in the baseline evaluation and after 5 years in women.

Conventional risk factors	Baseline (n= 243)	5 years (n=243)	Differences	p value
Age (years)	56.02 ± 14.13	60.46 ± 14.00	4.44 ± 0.87	<0.001
Smoker [n (%)]	39 (16)	35 (14)	-4 (-2)	0.614
Height (cm)	158.67 ± 7.02	158.14 ± 7.32	-0.53 ± 2.38	0.418
SBP (mmHg)	115.19 ± 17.12	119.88 ± 18.71	4.70 ± 14.52	0.010
DBP (mmHg)	74.52 ± 10.33	74.95 ± 9.93	0.43 ± 8.75	0.676
Hypertension [n (%)]	63 (26)	93 (38)	30 (12)	0.004
Antihypertensive drugs [n (%)]	45 (19)	69 (28)	24 (10)	0.010
Total cholesterol (mg/dl)	197.32 ± 32.70	196.33 ± 36.76	-0.99 ± 34.81	0.767
LDL cholesterol (mg/dl)	113.58 ± 28.96	117.93 ± 33.70	4.35 ± 33.59	0.149
HDL cholesterol (mg/dl)	64.42 ± 16.29	60.17 ± 14.28	-4.26 ± 10.91	0.004
Tryglicerides (mg/dl)	94.80 ± 49.44	104.39 ± 47.56	9.60 ± 37.55	0.039
Dyslipidemia [n (%)]	94 (39)	110 (45)	16 (7)	0.141
Lipid-lowering drugs [n (%)]	52 (21)	67 (28)	15 (6)	0.114
Fasting glucose (mg/dl)	86.10 ± 14.73	90.71 ± 19.13	4.61 ± 12.20	0.004
HbA1c (%)	5.46 ± 0.49	5.61 ± 0.59	0.15 ± 0.35	0.005
Diabetes mellitus [n (%)]	11 (5)	20 (8)	9 (4)	0.095
Hypoglycaemic drugs [n (%)]	11 (5)	20 (8)	9 (4)	0.095
Weight (kg)	65.00 ± 11.57	65.86 ± 12.72	0.86 ± 5.14	0.484
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.16 ± 4.82	26.49 ± 4.47	0.34 ± 0.41	0.426
Waist circumference (cm)	87.95 ± 11.64	89.32 ± 10.54	1.37 ± 2.69	0.174
Obesity [n (%)]	50 (21)	50 (21)	0 (0)	1.000
Abdominal obesity [n (%)]	121 (50)	134 (55)	13 (5)	0.238

Values continue variables are mean ± SD and Categorical variables are presented as number and percentage.

*Evolución de parámetros de rigidez arterial*

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LDL-cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

p value: differences between baseline evaluation and after 5 years in Women

Table S5. Differences in the increment central blood pressure measurements and hemodynamic parameters between sex.

	<b>Men (n=237)</b>	<b>Women (n=243)</b>	<b>p value</b>
cSBP (mmHg)	2.41 ± 13.13	5.87 ± 14.08	0.006
cDBP (mmHg)	2.57 ± 11.22	2.33 ± 11.55	0.822
cPP (mmHg)	-0.15 ± 11.45	3.54 ± 13.09	0.001
PPA (mmHg)	2.24 ± 11.24	3.45 ± 13.07	0.281
ED (msec)	6.72 ± 43.64	7.27 ± 51.75	0.898
SEVR %	-9.02 ± 44.95	-7.07 ± 25.04	0.557

Values continue variables are mean ± SD

cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, Pulse pressure amplification; ED, ejection duration; SEVR%, subendocardial viability ratio.

p value: differences between sex

Table S6. Percentiles of the differences between the two measurements in central pressures and hemodynamic parameters in participants by age group, globally, and by sex

Age group		DM 40 years	DM 50 years	DM 60 years	DM 70 years	DM 80 years
cSBP (mmHg)	G	0.5(-11.0,-6.0,7.0,14.1)	2.3(-7.0,-2.0,9.0,15.9)	4.8(-8.7,-2.0,11.0,19.0)	5.0(-14.3,-4.0,17.0,22.9)	9.0(-16.6,-4.1,18.0,24.2)
	M	-1.0(-10.1,-6.0,7.0,14.3)	2.0(-8.0,-2.8,9.2,16.0)	3.0(-7.0,-3.0,10.1,18.0)	2.0(-15.7,-8.0,9.3,21.7)	3.6(-18.7,-7.2,13.0,21.4)
	W	1.0(-11.0,-6.0,6.5,14.0)	2.5(-6.4,-1.8,8.8,18.2)	6.0(-10.8,-1.2,12.0,19.0)	9.5(-14.0,0.8,19.5,26.2)	11.0(-15.0,-0.3,20.2,27.0)
cDBP (mmHg)	G	0.7(-8.2,-3.0,5.0,9.4)	1.0(-8.0,-3.0,6.0,15.8)	1.0(-7.0,-3.0,8.0,17.3)	3.0(-11.0,-4.0,8.0,11.9)	1.0(-11.4,-5.0,7.0,15.0)
	M	1.0(-5.7,-2.0,5.0,10.4)	1.0(-8.0,-4.0,8.5,19.0)	2.0(-6.6,-2.2,9.2,18.2)	2.0(-10.4,-3.8,7.0,11.0)	1.0(-13.0,-5.0,6.1,15.7)
	W	0.4(-11.0,-3.3,5.6,9.0)	1.0(-6.4,-2.0,6.0,12.4)	0.0(-8.8,-4.0,5.0,15.6)	3.5(-11.6,-4.2,10.0,14.0)	2.0(-10.0,-5.0,7.1,13.7)
cPP (mmHg)	G	0.0(-11.0,-6.0,4.2,8.4)	1.0(-7.0,-3.0,8.0,12.9)	1.8(-10.1,-3.8,6.0,11.7)	3.0(-12.7,-6.9,11.0,17.0)	4.0(-11.0,-4.0,14.0,22.0)
	M	-1.0(-10.7,-6.0,3.9,7.0)	2.0(-7.0,-3.2,9.2,13.0)	0.0(-10.6,-5.2,5.0,9.2)	-1.0(-13.8,-8.0,9.0,13.8)	3.7(-22.1,-7.2,10.0,18.8)
	W	1.0(-11.0,-5.4,5.1,12.0)	1.0(-7.0,-2.8,7.3,12.5)	3.6(-6.8,-0.9,8.2,15.2)	8.0(-9.6,-3.0,13.0,17.1)	8.0(-8.2,-1.2,14.8,27.6)
PAA (mmHg)	G	1.1(-4.7,-1.2,4.0,8.6)	2.6(-3.0,-1.0,5.0,10.0)	1.5(-4.0,-1.6,5.5,10.0)	0.5(-7.0,-4.0,6.0,9.0)	2.0(-8.8,-3.0,9.0,15.0)
	M	1.0(-5.4,-1.0,5.0,13.0)	3.0(-3.0,-1.0,5.0,13.0)	1.0(-7.4,-2.0,3.0,8.8)	-1.0(-8.0,-4.0,5.0,9.0)	2.0(-8.7,-3.0,7.5,17.1)
	W	2.0(-4.6,-2.0,3.2,7.6)	2.0(-3.0,-1.0,5.0,8.9)	3.0(-3.1,-1.0,7.0,13.8)	1.0(-5.6,-3.2,6.0,9.6)	1.0(-9.0,-4.0,9.4,15.0)
ED (msec)	G	1.0(-6.1,-2.0,4.0,22.9)	0.0(-7.8,-2.0,3.0,5.9)	1.0(-4.0,-2.0,3.5,7.5)	0.0(-4.9,-2.0,3.0,5.9)	1.0(-6.6,-3.2,3.0,6.8)
	M	1.0(-2.7,-1.0,4.0,27.5)	0.0(-6.7,-2.0,3.0,5.0)	0.0(-5.2,-3.0,3.0,6.0)	1.0(-8.4,-1.0,3.8,22.8)	0.5(-27.4,-3.5,2.6,13.6)
	W	1.4(-8.0,-3.0,6.0,22.7)	0.0(-9.8,-2.0,3.0,6.7)	1.0(-3.6,-1.2,3.8,22.1)	0.0(-3.6,-2.0,3.0,4.0)	1.0(-6.0,-3.2,3.0,6.6)
SEVR %	G	-7.0(-36.6,-22.5,11.0,29.4)	-4.4(-37.0,-14.0,7.4,20.1)	-3.0(-33.2,-21.0,9.9,23.0)	-8.0(-30.6,-22.5,3.9,15.9)	-8.4(-35.8,-22.0,4.1,20.6)
	M	-12.1(-33.8,-25.5,6.0,19.0)	-6.0(-40.0,-20.0,5.7,26.0)	3.0(-33.6,-20.2,14.2,23.0)	-8.0(-30.0,-22.0,3.9,15.8)	-4.0(-34.4,-17.0,7.0,29.3)
	W	-2.0(-38.9,-17.2,21.2,37.0)	-3.0(-34.2,-12.3,7.8,19.0)	-5.0(-31.9,-22.5,7.0,22.2)	-8.1(-29.4,-23.0,2.8,14.4)	-13.0(-46.1,-24.2,0.0,19.0)

The values presented here are the 50th percentiles (10, 25, 75 and 90).

G, global; M, men; W, women; cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; PPA, pulse pressure amplification; ED, ejection duration; SEVR, subendocardial viability ratio.

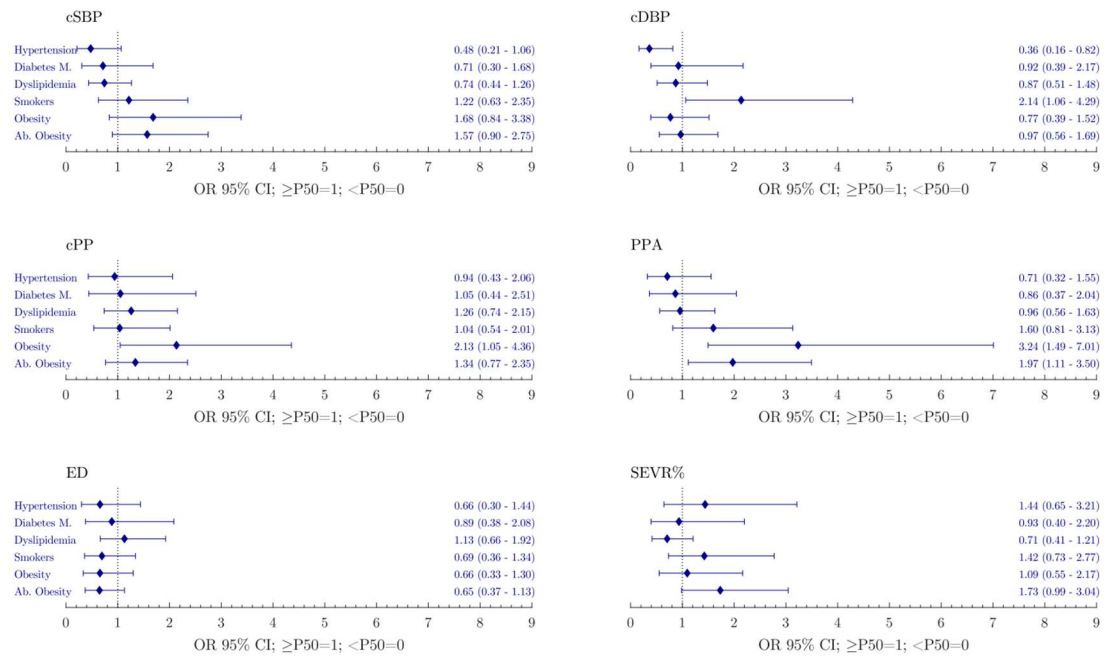
Table S7. Differences between the two measurements in central pressures and haemodynamic parameters in participants by sex and age in total

		DM 40 years	DM 50 years	DM 60 years	DM 70 years	DM 80 years
cSBP	M	0.66 ± 9.80	4.82 ± 12.11	3.40 ± 11.90	1.79 ± 13.93	1.79 ± 16.93
(mmHg)	W	0.90 ± 10.83	5.00 ± 14.00	5.20 ± 12.65	7.83 ± 15.63	7.83 ± 15.40
cDBP	M	2.68 ± 10.08	3.00 ± 11.20	4.40 ± 12.41	1.93 ± 9.43	1.93 ± 12.68
(mmHg)	W	1.77 ± 14.26	1.94 ± 7.79	2.07 ± 11.66	3.15 ± 11.36	3.15 ± 12.50
cPP	M	-2.03 ± 9.49	1.82 ± 9.19	-1.00 ± 10.73	-0.15 ± 11.77	-0.15 ± 15.07
(mmHg)	W	-0.87 ± 14.92	3.06 ± 12.34	3.13 ± 10.73	4.68 ± 11.67	4.68 ± 14.66
PAA	M	4.27 ± 17.92	3.81 ± 7.44	-0.33 ± 10.28	0.45 ± 6.87	0.45 ± 9.50
(mmHg)	W	1.54 ± 5.17	2.67 ± 6.26	6.29 ± 17.86	1.58 ± 6.41	1.58 ± 20.42
	M	11.91 ± 45.13	5.14 ± 47.49	4.80 ± 33.99	3.48 ± 18.70	3.48 ± 62.02
ED (msec)	W	1.62 ± 18.58	3.02 ± 36.94	16.51 ± 57.09	0.72 ± 6.02	0.72 ± 90.78
	M	-10.43 ± 20.77	-17.90 ± 90.88	-4.89 ± 31.41	-8.44 ± 18.17	-8.44 ± 23.06
SEVR %	W	0.70 ± 29.36	-3.54 ± 20.79	-7.91 ± 21.09	-11.11 ± 28.85	-11.11 ± 22.84

Values are or DM ± standard deviation. cDBP, central DBP, cSBP, central SBP; cPP, central pulse pressure; PPA, Pulse pressure amplification; ED, ejection duration; M, men; SEVR (%), subendocardial viability ratio; W, women.

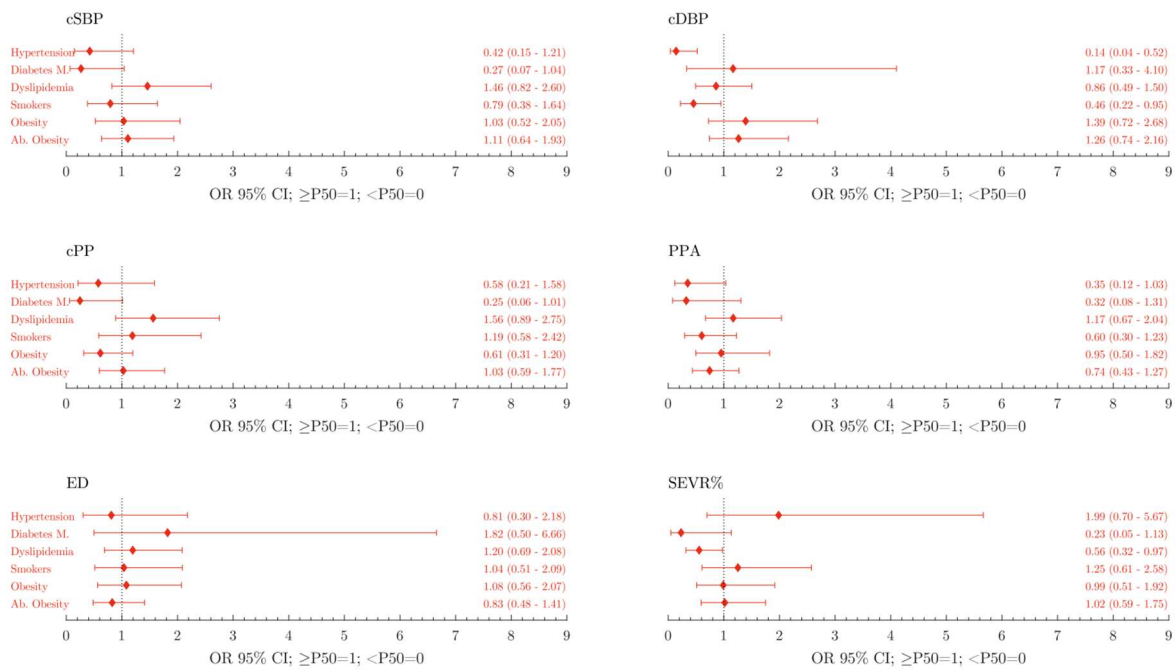
*Evolución de parámetros de rigidez arterial*

Figure S3. Association of the differences between baseline evaluation and after 5 years between cardiovascular risk factors and increase in central hemodynamic parameters: logistic regression analysis in men.



cDBP, central diastolic blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; CI, confidence interval; PPA, Pulse pressure amplification; ED, ejection duration; OR, odds ratio; PPA, pulse pressure amplification; SEVR (%), subendocardial viability ratio.

Figure S4. Association of the differences between baseline evaluation and after 5 years between cardiovascular risk factors and increase in central hemodynamic parameters: logistic regression analysis in women.



cDBP, central diastolic blood pressure; cSBP, central systolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; CI, confidence interval; PPA, Pulse pressure amplification; ED, ejection duration; OR, odds ratio; PPA, pulse pressure amplification; SEVR (%), subendocardial viability ratio.

**List of members of EVA investigators group**

Manuel A. Gomez-Marcos, Luis Garcia-Ortiz, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Maria C. Patino-Alonso, Jose A. Maderuelo-Fernandez, Leticia Gomez-Sanchez, Cristina Agudo-Conde, Cristina Lugones-Sanchez, Marta Gomez-Sanchez, Angela de Cabo-Laso, Benigna Sanchez-Salgado, Olaya Tamayo-Morales, Susana Gonzalez-Sánchez, Elena Navarro Matias, and Alicia Navarro Caceres.