

**Universidad de Salamanca**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



*Tesis Doctoral*



**ESTILOS DE VIDA Y FUNCIÓN VASCULAR.  
ESTUDIO EVIDENT**

**José Ignacio Recio Rodríguez**

**2015**



## **Directores**

### **Dr. D. Luis García Ortiz**

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

**Médico de Atención Primaria del Centro de Salud La Alamedilla. Salamanca.**

### **Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos**

**Profesor Asociado del Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.**

**Médico de Atención Primaria del Centro de Salud Garrido Sur. Salamanca**

### **Dra. Dña. M<sup>a</sup> Carmen Patino Alonso**

**Profesora del Departamento de Estadística. Universidad de Salamanca**



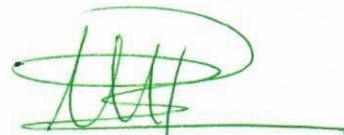
Los directores de la Tesis Doctoral titulada **"Estilos de vida y función vascular. Estudio EVIDENT"** presentada por el doctorando D. José Ignacio Recio Rodríguez, autorizan la presentación de esta Tesis en la modalidad de compendio de artículos:



Luis García Ortiz



Manuel A Gómez Marcos



María C Patino Alonso

En Salamanca a 14 Agosto 2015

La Tesis Doctoral titulada: “**Estilos de vida y función vascular. Estudio EVIDENT**”, realizada por D. José Ignacio Recio Rodríguez bajo la dirección del Dr. Luis García Ortiz, Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos y la Dra. M<sup>a</sup> Carmen Patino Alonso, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Magdalena Belio JF, Giné-Garriga M, Martínez Vizcaíno V, Fernández Alonso C, Arietaleanizbeaskoa MS, Galindo Villardón P, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Clustering of lifestyles characteristics and their association with cardio-metabolic health; the EVIDENT study. *British Journal of Nutrition* (2015). Aceptado, en prensa
2. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Rodrigo-De Pablo E, Cabrejas-Sánchez A, Arietaleanizbeaskoa MS, Repiso-Gento I, González-Viejo N, Maderuelo-Fernandez JA, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2015; 25,68-74
3. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Puigdomenech E, Notario-Pacheco B, Mendizabal-Gallastegui N, de la Cal de la Fuente A, Otegui-Illarduya L, Maderuelo-Fernandez JA, de Cabo Laso A, Agudo-Conde C y García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet. *Nutrition Journal* (2015). Aceptado, en prensa
4. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Romaguera-Bosch M, Grandes G, Menéndez-Suarez M, Lema-Bartolomé J, González-Viejo N, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Association of Television Viewing Time with Central Hemodynamic Parameters and the Radial Augmentation Index in Adults. *American Journal of Hypertension* 2013;26(4):488-94.
5. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino Alonso MC, Martin-Cantera C, Ibañez-Jalon E, Melguizo-Bejar A, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:1.

Los siguientes coautores declaran que el doctorando D. José Ignacio Recio Rodríguez, es el principal autor de la investigación recogida en los artículos que conforman la Tesis Doctoral titulada **“Estilos de vida y función vascular. Estudio EVIDENT”** y así lo aceptan por escrito y con su firma.

1. Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Magdalena Belio JF, Giné-Garriga M, Martínez Vizcaíno V, Fernández Alonso C, Arieteleanizbeaskoa MS, Galindo Villardón P, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Clustering of lifestyles characteristics and their association with cardiometabolic health; the EVIDENT study. *British Journal of Nutrition* (2015). Aceptado, en prensa
2. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Rodrigo-De Pablo E, Cabrejas-Sánchez A, Arieteleanizbeaskoa MS, Repiso-Gento I, González-Viejo N, Maderuelo-Fernandez JA, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2015; 25,68-74
3. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Puigdomenech E, Notario-Pacheco B, Mendizabal-Gallastegui N, de la Cal de la Fuente A, Otegui-Ilarduya L, Maderuelo-Fernandez JA, de Cabo Laso A, Agudo-Conde C y García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet. *Nutrition Journal* (2015). Aceptado, en prensa
4. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Romaguera-Bosch M, Grandes G, Menéndez-Suarez M, Lema-Bartolomé J, González-Viejo N, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Association of Television Viewing Time with Central Hemodynamic Parameters and the Radial Augmentation Index in Adults. *American Journal of Hypertension* 2013;26(4):488-94.
5. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino Alonso MC, Martin-Cantera C, Ibañez-Jalon E, Melguizo-Bejar A, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:1.

María C Patino Alonso

Alfredo Cabrejas

Ángela de Cabo Laso

José F Magdalena Belio

Irene Repiso Gento

Montserrat Romaguera

María Giné Garriga

Natividad González Viejo

Gonzalo Grandes

Vicente Martínez Vizcaino

José A Maderuelo

Marta Menéndez

Carmen Fernández Alonso

Cristina Agudo Conde

Jorge Lema

Mª S. Arietaleanizbeaskoa

Elisa Puigdomenech

Carlos Martin

Mª Purificación Galindo

Blanca Notario

Elisa Ibáñez

Manuel A Gómez Marcos

Nere Mendizábal

Amor Melguizo

Luis García Ortiz

Aventina de la Cal

E Rodrigo de Pablo

Luis Otegui

En Salamanca a 14 Agosto 2015



Los siguientes coautores de la Tesis Doctoral titulada: **“Estilos de vida y función vascular. Estudio EVIDENT”**, presentada por el doctorando D. José Ignacio Recio Rodríguez expresan su renuncia a presentar los trabajos presentados en esta Tesis Doctoral como parte de otra Tesis Doctoral:

1. Patino-Alonso MC, Recio-Rodríguez JI, Magdalena Belio JF, Giné-Garriga M, Martínez Vizcaíno V, Fernández Alonso C, Arietaleanizbeaskoa MS, Galindo Villardón P, Gómez-Marcos MA, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Clustering of lifestyles characteristics and their association with cardiometabolic health; the EVIDENT study. *British Journal of Nutrition* (2015). Aceptado, en prensa
2. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Rodrigo-De Pablo E, Cabrejas-Sánchez A, Arietaleanizbeaskoa MS, Repiso-Gento I, González-Viejo N, Maderuelo-Fernandez JA, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2015; 25,68-74
3. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Puigdomenech E, Notario-Pacheco B, Mendizabal-Gallastegui N, de la Cal de la Fuente A, Otegui-Ilarduya L, Maderuelo-Fernandez JA, de Cabo Laso A, Agudo-Conde C y García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet. *Nutrition Journal* (2015). Aceptado, en prensa
4. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Romaguera-Bosch M, Grandes G, Menéndez-Suarez M, Lema-Bartolomé J, González-Viejo N, Agudo-Conde C, García-Ortiz L, en representación del grupo EVIDENT. Association of Television Viewing Time with Central Hemodynamic Parameters and the Radial Augmentation Index in Adults. *American Journal of Hypertension* 2013;26(4):488-94.
5. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino Alonso MC, Martin-Cantera C, Ibañez-Jalon E, Melguizo-Bejar A, García-Ortiz L en representación del grupo EVIDENT. Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13:1.



José F Magdalena Belio



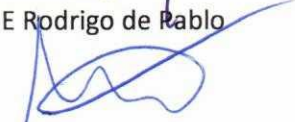
María Giné Garriga



M<sup>a</sup> S. Arietaleanizbeaskoa



E Rodrigo de Rablo



Alfredo Caprejas



Irene Repiso Gento



Natividad González Viejo



Cristina Agudo Conde

Elisa Puigdomenech



Nere Mendizábal



Aventura de la Cal



Luís Otegui



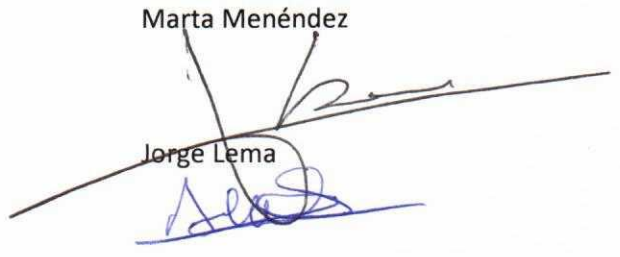
Ángela de Cabo Laso



Montserrat Romaguera



Marta Menéndez



Jorge Lema

Amor Melguizo

En Salamanca a 14 Agosto 2015



D. **Luis García Ortiz**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Universidad de Salamanca, D. **Manuel Ángel Gómez Marcos**, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, y Dña. **Mª Carmen Patino Alonso**, Profesora del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca.

## **Certifican:**

Que el trabajo titulado: ***“Estilos de vida y función vascular. Estudio EVIDENT”***, realizado bajo su dirección por D. José Ignacio Recio Rodríguez, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor.

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

Fdo. Dr. Luis García Ortiz

Fdo. Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos

Fdo. Mª Carmen Patino Alonso



## **Agradecimientos:**

A Luis García Ortiz, Manuel Ángel Gómez Marcos y a M<sup>a</sup> Carmen Patino Alonso por su ejemplo, dedicación, motivación, confianza y enseñanzas. Cada uno me aporta cosas diferentes y juntos formamos un gran equipo. Gracias a ellos soy lo que soy tanto a nivel profesional como personal. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación de La Alamedilla. A Cristina Agudo Conde, la mejor compañera que cualquier trabajador querría tener a su lado. Su ojo para predecir el futuro va más allá de la ciencia. A Ángel Maderuelo, Sara, Emiliano, Diana y Jaime (la banda de los miércoles). A Beni, Ángela, Carmela, Susana, María (el clan de las enfermeras), con ellas las conversaciones trascienden el ámbito sanitario y todos los días regresas a casa con una mochila llena de conocimientos. A Manoli por su trabajo como secretaria de la Unidad de Investigación y a todos los profesionales de los centros de salud de La Alamedilla y Garrido Sur que han participado desinteresadamente en este trabajo. A Natalia y a Rosa (yo siempre las llamaré “mis resis”), porque por profesionales como ellas merece la pena seguir luchando.

A la Junta de Castilla y León (GRS 498/A/10), al Instituto de Salud Carlos III (PS09/00233) y a la RedIAPP (RETICS RD06/0018) por su apoyo con la concesión de fondos para esta investigación.

A todos los participantes del estudio EVIDENT, ellos son la verdadera fuente de este trabajo. A todos los profesionales que componen el grupo EVIDENT, que son muchos. Cada aportación ha sido vital para llevar a cabo el trabajo.

A mis padres, por transmitirme desde pequeño el entusiasmo en cada proyecto que emprendía en la vida y por enseñarme a disfrutar de cada una de las cosas que me suceden. Es una característica única en ellos y que ha marcado mi personalidad, incluyendo mi disposición a abordar este trabajo. Y a Pedro, que se convirtió en amigo sin dejar de ser mi hermano mayor en el verano de 2014.



A mis amigos, a Lina, Willy, Jesús y María, por estar a mi lado cuando más lo necesitaba, porque sus gestos, sus bromas, sus risas y su complicidad me dejarán siempre el mejor de los recuerdos. A Lean, porque hablar con él es siempre tan interesante que puedes iniciar una conversación sobre la Liga Yahoo y acabar debatiendo de la noche triste de Hernán Cortés. A toda la chavalada por ser mis amigos. No entiendo mi vida sin ellos, a Cano y Ali, a Chefal y Cris, a Fer y Clara, a Cayus y Nadia, a Hector y Lore, a Sam y Nuri, a Santi y María, a Zorro y Sole, a Luci y Guti, a Elena, a Sara, a Javi, a Erni (a pesar de su cruzada anticencia), a Gorka. My old friends, Ivan y Alberto. A Ivan Martin, mi buen amigo de Quintanilla.

El trabajo de esta Tesis Doctoral requiere muchísimo tiempo delante de un ordenador. La música, fuente inspiradora en muchos casos, forma parte también de la autoría de este trabajo. La banda sonora de esta Tesis está compuesta, entre otros, por Yann Tiersen cuya banda sonora de la película “Amelié” amenizó muchas horas de trabajo. Al grupo “Love of Lesbian” por sus brillantes y conmovedoras canciones. Al grupo balear “BOC” por su fusión extraordinaria de melodías que te trasladan al firmamento. A Springsteen por ser una fenomenal fuente de motivación y por darme la posibilidad de escuchar siempre la canción que necesito escuchar. Al programa de radio “A vivir que son dos días” de la Cadena Ser por acompañarme en las largas mañanas del fin de semana. Tras un largo y duro día de trabajo, McNulty, Kim, Bunk o Freamon y todos los personajes de la serie “The Wire” me proporcionaron unos momentos mágicos y de auténtico relax. Suponían mi recompensa.

A todos, muchas gracias.





**Abreviaturas:**

CAIx: Índice de aumento central

CG: Carga glucémica

CRD: Cuestionario de recogida de datos

EAP: Enfermedad arterial periférica

EVIDENT: Estilos de vida y envejecimiento arterial

FV: Frutas y verduras

GIM: Grosor íntima media de la arteria carótida

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IG: Índice glucémico

ITB: Índice tobillo-brazo

LDL: Lipoproteína de baja densidad

MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

OMS: Organización mundial de la Salud

PAIx: Índice de aumento periférico

PAIx75: Índice de aumento periférico ajustado a 75 pulsaciones por minuto

PAS: Presión arterial sistólica

PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea

REDIAPP: Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud

VOP: Velocidad de la onda de pulso



# Índice



<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1. Estilos de vida en la población española</b> .....	5
<b>2. Envejecimiento y rigidez arterial</b> .....	8
2.1 Índice de aumento central y periférico .....	8
2.2 Velocidad de la onda de pulso .....	10
2.3 Grosor íntima media de la arteria carótida .....	10
2.4 Índice tobillo-brazo .....	11
<b>3. Estilos de vida y enfermedad cardiovascular</b> .....	12
3.1 Tabaco y función vascular .....	13
3.2 Alcohol y función vascular .....	15
3.3 Dieta y función vascular .....	17
3.4 Actividad física y función vascular .....	21
 <b>OBJETIVOS</b> .....	 25
 <b>METODOLOGÍA</b> .....	 29
<b>1. Diseño</b> .....	31
<b>2. Ámbito de estudio</b> .....	31
<b>3. Sujetos de estudio</b> .....	31
3.1 Generalidades .....	31
3.2 Criterios de inclusión .....	32
3.3 Criterios de exclusión .....	32
<b>4. Tamaño de la muestra</b> .....	32
<b>5. Fuentes de información</b> .....	33
<b>6. Variables recogidas y técnicas de medida</b> .....	34
6.1 Variables relacionadas con los estilos de vida .....	34
6.1.1 Actividad física .....	34
6.1.2 Alimentación .....	34
6.1.3 Tabaco .....	35
6.1.4 Alcohol .....	36
6.2 Variables relacionadas con la estructura y función vascular .....	36
6.2.1 Grosor íntima media carotideo .....	36
6.2.2 Velocidad de la onda de pulso .....	38
6.2.3 Índice tobillo brazo .....	39
6.2.4 Índice de aumento periférico y presión arterial central .....	39
6.3 Otras variables .....	41
6.3.1 Medida de la presión arterial clínica .....	41



6.3.2 Variables de laboratorio.....	41
6.3.3 Medidas antropométricas.....	41
<b>7. Análisis estadístico.....</b>	<b>42</b>
<b>8. Aspectos éticos y legales.....</b>	<b>43</b>
<b>9. Fases de estudio y cronograma.....</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
1. Características de la población del estudio EVIDENT.....	47
2. Agrupación de los estilos de vida y su asociación con la salud cardio- metabólica; el estudio EVIDENT .....	53
3. Índice glucémico, carga glucémica y reflexión de la onda de pulso en población adulta .....	83
4. Efectos del consumo de kiwi en los lípidos plasmáticos, fibrinógeno y resistencia a la insulina en el contexto de una dieta habitual .....	93
5. Asociación del tiempo viendo la televisión con parámetros hemodinámicos centrales y el índice de aumento periférico en adultos .....	119
6. Asociación entre el estatus en relación al consumo de tabaco y los parámetros de estructura y función vascular en población adulta; resultados del estudio EVIDENT.....	129
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>141</b>
1. Estilos de vida de los participantes el estudio EVIDENT .....	145
2. Hábitos de alimentación .....	147
3. Tabaco .....	152
4. Sedentarismo .....	154
5. Limitaciones .....	156
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>159</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>163</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>189</b>
I. Cuestionario de recogida de datos.....	191
II. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos .....	203
III. Consentimiento informado y hoja de información al paciente.....	211
IV. Comunicaciones presentadas a congresos .....	217
V. Índices de calidad de las publicaciones aportadas .....	223





# Introducción



En 1993, un estudio en Estados Unidos mostraba que al menos un 50% de las muertes ocurridas durante ese año eran prematuras y atribuibles a 9 factores, todos ellos modificables o prevenibles: tabaco, dieta, actividad física, alcohol, agentes microbianos, agentes tóxicos, armas de fuego, comportamiento sexual, accidentes de vehículo y abuso de drogas (1). Este trabajo sugería que las intervenciones preventivas que integren la mayor parte de estos factores de riesgo tienen el potencial de modificar o prevenir muchas muertes prematuras. Unos años antes, Marc Lalonde, ex ministro de Sanidad canadiense, en el informe “*A new perspective on the health of Canadians*” (2), afirmaba que un gran número de las muertes prematuras y de las incapacidades ocurridas en su país, podrían ser prevenidas. Según Lalonde, el nivel de salud de una comunidad estaría influido por cuatro grandes grupos de determinantes:

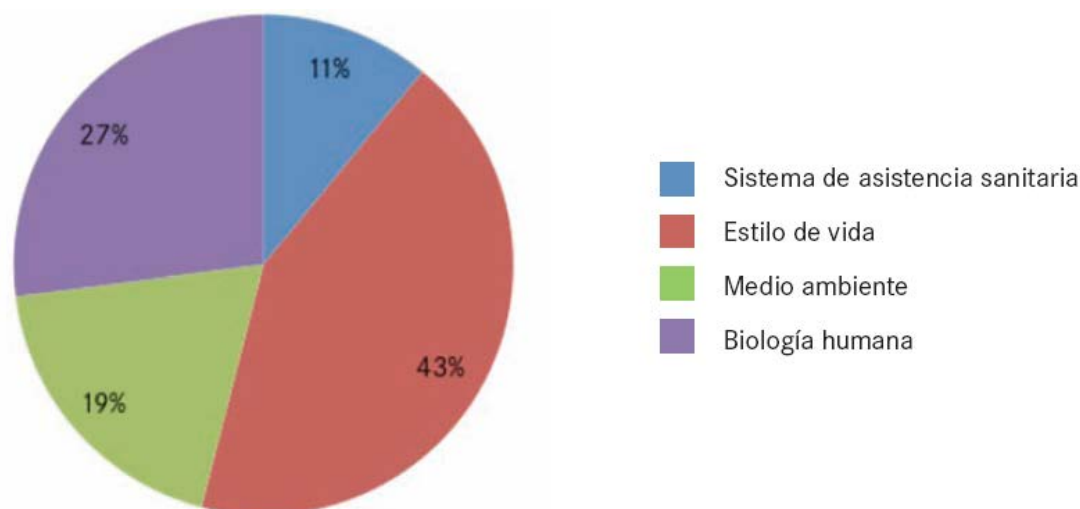
1) Biología humana: condicionada por la constitución, carga genética, crecimiento, desarrollo y envejecimiento. Este grupo de factores han sido considerados hasta finales del siglo XX, como aquellos que presentaban menor capacidad de modificación. Sin embargo, con los avances de la ingeniería genética y su implicación en el desarrollo preventivo de enfermedades crónicas, se dota al conjunto de factores asociados a la biología humana de una mayor responsabilidad como causa de salud.

2) Medio ambiente: contaminación física, química, biológica, psicosocial y sociocultural. La acción individual o colectiva de cada uno de ellos origina un gran número de patologías, por tanto, el control de sus efectos reduce la proporción de enfermedad y mortalidad.

3) Estilos de vida y conductas de salud: drogas, sedentarismo, alimentación, estrés, conducta sexual insana, conducción peligrosa y mala utilización de los servicios sociosanitarios. Se trata de comportamientos que actúan negativamente sobre la salud, a los que el sujeto se expone voluntariamente y sobre los que podría ejercer un mecanismo de control. Como veremos posteriormente, este es el grupo que más influencia tiene en la salud.

4) Sistema de cuidados de salud: beneficios de las intervenciones preventivas y terapéuticas, sucesos adversos producidos por la asistencia sanitaria, listas de espera excesivas y burocratización de la asistencia.

Según el informe Lalonde, la influencia de los determinantes de salud se distribuiría del siguiente modo (figura 1):



**Figura 1. Influencia de los determinantes de salud en la morbimortalidad (%).**

Fuente: Adaptación de Lalonde, M. (1974).

Precisamente, haciéndose eco de este planteamiento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró su Estrategia de Salud para todos en el año 2000 (3). Así, la promoción de la salud se plantea como el proceso de capacitar a los individuos y a las comunidades para que aumenten el control sobre los determinantes de su salud y puedan mejorarla. Esta nueva orientación de la salud pública va más allá de los elementos biológicos y reconoce la importancia de los aspectos sociales y de los problemas de salud ligados a los estilos de vida.

En este sentido, la OMS aportó una definición más concreta de estilo de vida relacionado con la salud, acordando, durante la XXXI Reunión del Comité Regional para Europa, que es "*una forma general de vida basada en la interacción entre las condiciones de vida en un sentido amplio y los patrones individuales de conducta determinados por factores socioculturales y características personales*".

De forma sinónima vienen a utilizarse los conceptos "hábitos de vida", "estilo de vida" y "estilo de vida relacionado con la salud" refiriéndose, esta última acepción, a aquellas conductas habituales que se ha demostrado que ejercen una influencia en la salud de los individuos (como el tabaquismo, la actividad física habitual, alimentación, etc...).

## 1. ESTILOS DE VIDA EN LA POBLACION ESPAÑOLA

En el año 2013, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publicó la tendencia de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas (4). Los principales resultados se señalan a continuación:

El porcentaje de **fumadores** en España era 34,5% en 2001 y 27,1% en 2011/12. El porcentaje de mujeres fumadoras se redujo de 27,3% en 2001 a 22,9% en 2011/12, mientras que en hombres disminuyó de 42,2% a 31,6%. El porcentaje de grandes fumadores (20 o más cigarrillos al día) experimentó un descenso paulatino entre 2001 y 2011/12: de 11,0% a 8,3%. Existen diferencias dependiendo de la Comunidad Autónoma, como se observa en la Tabla 1. Castilla y León se sitúa discretamente por debajo de la media nacional con una cifra de fumadores del 26%.

**Tabla 1. Porcentaje de personas de 16 años de edad y mayores que fuman, según la comunidad autónoma de residencia. España, 2001-2011/12.**

	2001	2003	2006	2009	2011/12
Andalucía	34,7	32,7	31,0	30,9	30,5
Aragón	31,7	30,2	28,5	26,7	27,2
Asturias	29,8	28,9	27,8	30,2	26,2
Baleares	35,3	33,0	30,3	30,7	25,8
Canarias	37,1	31,9	32,7	30,7	25,1
Cantabria	35,6	30,3	33,9	30,0	24,7
Castilla-La Mancha	32,5	27,9	29,7	32,8	27,3
Castilla y León	31,3	28,2	24,7	30,6	26,0
Cataluña	34,4	31,6	28,2	27,6	25,4
Comunidad Valenciana	36,2	33,5	34,0	32,9	30,2
Extremadura	33,1	30,6	26,9	31,6	27,8
Galicia	29,6	25,2	25,3	25,5	24,4
Madrid	38,2	31,3	30,0	28,7	24,3
Murcia	38,1	32,3	33,9	31,8	31,2
Navarra	32,8	31,6	28,4	30,2	26,1
País Vasco	34,7	30,5	24,3	30,5	27,3
La Rioja	33,0	29,2	30,1	33,3	26,9
Ceuta y Melilla	36,5	27,6	28,3	23,1	20,9

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

Según un informe del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del año 2014 (5), en España cuatro de cada diez personas se declaran sedentarias en su tiempo libre. El 44,4% de la población de 15 y más años afirma que no hace ejercicio y que ocupa su tiempo de ocio de forma casi completamente sedentaria. El **sedentarismo** está más extendido entre las mujeres (49,8%) que entre los hombres (38,8%). La diferencia por sexo desaparece en los grupos de edad intermedia -entre

los 45 y los 64 años apenas existe-, para reaparecer entre los de mayor edad. El sedentarismo aumenta con la edad, con patrones diferentes para hombres y para mujeres. El 21,4% de los hombres entre 15 y 24 años se declara sedentario, y este estilo de vida poco saludable se va extendiendo con la edad, llegando al 46,3% en la población masculina de 45 a 54 años. Entre los 65 y los 74 años los hombres retoman algo la actividad (36% de sedentarismo), para abandonarla de nuevo progresivamente a partir de los 75. En mujeres, el nivel de sedentarismo se mantiene elevado y relativamente estable (entre el 43% y el 50% de las mujeres se declaran sedentarias en los distintos grupos de edad) hasta los 75 años, edad en la que se observa un marcado incremento, hasta alcanzar el 82,6% entre las mayores (85 y más años). Los datos por Comunidad Autónoma se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2. Porcentaje de personas de 16 años de edad y mayores que declaran inactividad física, según la comunidad autónoma de residencia. España, 2001-2011/12.**

	2001	2003	2006	2011/12
Andalucía	55,4	69,7	46,3	49,6
Aragón	46,2	57,3	33,5	45,7
Asturias	38,2	69,4	34,8	37,4
Baleares	37,3	60,5	42,8	47,3
Canarias	49,0	59,6	40,5	38,5
Cantabria	42,8	52,2	41,1	64,3
Castilla-La Mancha	56,0	60,2	42,6	49,8
Castilla y León	43,0	50,7	34,1	43,9
Cataluña	41,0	48,9	37,2	45,2
Comunidad Valenciana	46,7	64,3	33,4	38,8
Extremadura	50,0	54,1	45,9	42,3
Galicia	54,4	63,2	40,5	50,1
Madrid	41,7	57,0	37,6	40,6
Murcia	55,9	61,1	48,7	54,1
Navarra	33,6	47,5	29,7	32,6
País Vasco	39,8	41,1	34,6	38,9
La Rioja	44,8	54,7	59,3	33,1
Ceuta y Melilla	56,0	63,7	60,1	43,3

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

El 28,6% de la población adulta española declaró un **consumo insuficiente de frutas y verduras** (FV) en el año 2011/12. Ese porcentaje fue del 30,5%, 22,4%, y 24,1% en 2001, 2003 y 2006 respectivamente. El consumo insuficiente de FV fue mayor en hombres que en mujeres en 2011/12, dicho consumo fue del 33,0% y del 24,4% en uno y otro sexo respectivamente. El consumo insuficiente de FV sigue un gradiente inverso con la edad, siendo casi del doble en los individuos de 16 a 24 años que en los de 65 y más años. En este caso, Castilla y León tiene una de las cifras más bajas con un 16.6%.

**Tabla 3. Porcentaje de personas de 16 años de edad y mayores con un consumo insuficiente de frutas y verduras, según la comunidad autónoma de residencia. España, 2001-2011/12.**

	2001	2003	2006	2011/12
Andalucía	33,0	24,4	26,8	35,0
Aragón	24,1	15,9	15,6	22,0
Asturias	37,1	26,4	26,2	24,6
Baleares	31,3	28,4	22,9	23,6
Canarias	43,0	39,1	33,2	37,3
Cantabria	37,5	33,6	34,0	23,6
Castilla-La Mancha	21,8	20,1	18,3	25,2
Castilla y León	23,4	15,9	15,3	16,6
Cataluña	26,5	18,5	26,7	39,1
Comunidad Valenciana	25,4	18,9	19,1	16,6
Extremadura	39,0	19,4	25,7	37,2
Galicia	41,2	25,4	30,1	28,5
Madrid	28,0	23,1	21,0	23,7
Murcia	25,6	22,0	27,9	39,6
Navarra	40,7	17,9	19,3	22,8
País Vasco	33,4	23,6	26,8	21,5
La Rioja	40,0	19,4	20,7	21,4
Ceuta y Melilla	33,3	38,2	29,4	32,0

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

Por último, el porcentaje de consumidores de una cantidad de **alcohol** que supone un riesgo crónico para la salud era 4,1% en 2003 y 1,2% en 2011/12. El porcentaje de mujeres bebedoras de riesgo se redujo de 1,5% en 2003 a 0,3% en 2011/12, mientras que en hombres esos porcentajes fueron 6,9% y 2,1%, respectivamente. En 2003, casi un 10% de los hombres de 45 a 64 años eran bebedores de riesgo, mientras que en 2011/12 esa cifra era el 3,0%.



## 2. ENVEJECIMIENTO Y RIGIDEZ ARTERIAL

El envejecimiento se asocia con un incremento de la rigidez arterial. La pérdida de elasticidad arterial o rigidez arterial se ha asociado a aumentos de morbimortalidad cardiovascular. El patrón oro aceptado actualmente para evaluar la rigidez arterial es la velocidad de la onda de pulso carotídeo femoral (6) que se ha relacionado con aumento de morbi-mortalidad tanto en sujetos con patología cardiovascular como en sujetos sanos (7, 8).

La estructura vascular se puede evaluar mediante diversos parámetros como son el grosor de la íntima media carotídeo y el índice tobillo-brazo. Por otro lado, la función vascular se valora a través de la velocidad de onda de pulso, la presión de pulso, el índice de rigidez arterial ambulatorio y los índices de aumento central y periférico.

### 2.1 Índice de aumento central y periférico

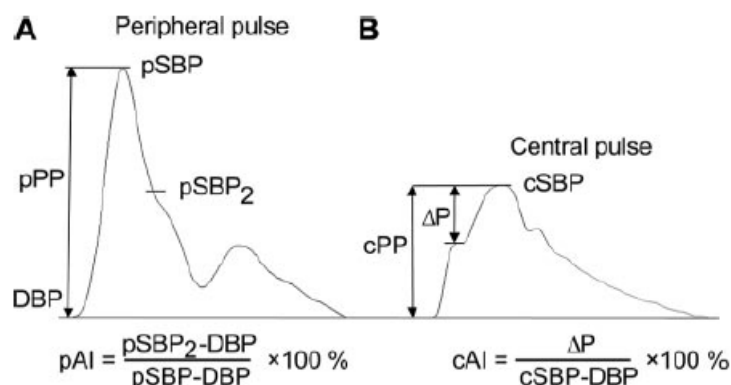
La onda de presión arterial central se compone de una onda propulsiva en el árbol arterial generada por la eyección ventricular izquierda y más tarde una onda refleja desde la periferia (9). Cuando la rigidez arterial central y periférica aumenta, la velocidad de transmisión de las ondas directa y refleja también lo hace. Esto implica que ésta última llegará antes a la aorta, produciendo un incremento en la presión sistólica (10).

El índice de aumento central (CAIx) se describe como un aumento en la presión arterial sistólica central como consecuencia de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos (11). El CAIx se ha asociado a un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad tanto en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado (10, 12) como en sujetos sanos (13). Además, ha demostrado un valor predictivo en pacientes con enfermedad renal terminal, en hipertensos y en sujetos con enfermedad coronaria (6).

El índice de aumento periférico (PAIx) se obtiene de la morfología de la onda de la arteria radial y resulta de la amplificación periférica que se produce como consecuencia de la propagación de la presión del pulso y de la onda refleja en las extremidades superiores. Es un parámetro que también se utiliza para realizar una valoración del envejecimiento arterial (14).

El concepto de índice de aumento periférico vs central está bien descrito en el manuscrito de Munir et al. (14). Basándose en la figura 2 adjunta, adaptada del

trabajo de Munir et al, el índice de aumento periférico se define como el ratio entre la diferencia del segundo pico y la presión diastólica y la diferencia del primer pico y la presión diastólica.



**Figura 2. Morfología de la onda de pulso arterial periférica (A) y central (B).**

Fuente: Munir et al. Hypertension (2008).

La propagación de la presión de pulso desde el ventrículo izquierdo a la circulación sistémica se acompaña de un reflejo de esta onda desde los lugares a los que llega. Estas ondas reflejas aumentan la presión en la raíz de la aorta, y da lugar a lo que se conoce como índice de aumento central (CAIx). Al mismo tiempo, la propagación de la presión de pulso y de la onda refleja en las extremidades superiores da como resultado una amplificación de la presión de pulso periférica de modo que la presión sistólica periférica medida en la arteria braquial, la arteria radial, o arteria digital excede la presión arterial sistólica central en la raíz aórtica (Figura 2).

Entre los principales determinantes del índice de aumento se han descrito la edad, el sexo, factores metabólicos como la obesidad abdominal o glucosa basal alterada y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible (15-18).

## 2.2 Velocidad de la onda de pulso

La velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral es considerada el “Gold Standard” en el diagnóstico de la rigidez arterial (6, 12). El método utilizado para su estimación es no invasivo, simple y reproducible (6).

La valoración de la rigidez arterial con la velocidad de la onda de pulso depende de la geometría de la arteria (espesor y radio), de las propiedades elásticas de la pared arterial y de la densidad de la sangre (19).

La velocidad de onda de pulso aumenta con la edad y la presión arterial. Las sociedades europeas de hipertensión y cardiología, en su guía de 2013 para el manejo de la hipertensión arterial, añaden la velocidad de la onda de pulso a la relación de factores que influyen en el pronóstico del riesgo cardiovascular, como indicador temprano de rigidez arterial (12).

El riesgo cardiovascular se duplica cuando la velocidad de onda de pulso está elevada (>12 m/seg) y por cada incremento en la velocidad de onda de pulso en 1 m/seg o 1 desviación estándar, aumenta en un 10% o 40% respectivamente (20).

## 2.3 Grosor íntima media de la arteria carótida

La evaluación de la afectación vascular medida ecográficamente valorando el grosor de la íntima media carotídeo (GIM) permite evaluar la estructura vascular y detectar lesiones subclínicas de órganos diana de forma precoz. El aumento del grosor íntima media de carótida supone un pronóstico adverso añadido a la elevación de la presión arterial (21).

Varios estudios prospectivos han demostrado que el GIM predice los eventos cardiovasculares independientemente de la presión arterial (ambulatoria y clínica) ocurriendo tanto en valores de GIM en la bifurcación carotídea como en la carótida común (22).

La evaluación del GIM permite detectar engrosamiento en las fases iniciales de la aterosclerosis y es un factor de riesgo independiente en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebrovascular (23-26). Por cada 0.1 mm que aumenta el GIM, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta un 15% y el de enfermedad cerebrovascular un 18% (22). Un GIM aumentado y/o la detección de placas de ateroma incrementa el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la arteriosclerosis hasta 4 veces en los individuos sin esta lesión (25, 27-29). El GIM en diabéticos tipo 2 es 0.13 mm mayor que en controles. Esto supone un aumento

de 10 años, asociándose al 40% más de riesgo cardiovascular (30). Los hipertensos, incluso en estados de presión normal alta, también tienen mayor GIM que los controles (31).

Los factores determinantes del GIM carotídeo son la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, la diabetes mellitus y el nivel de colesterol sérico (32).

Los valores normales del GIM se han definido en base a su distribución en la población general (33). El consenso de Mannheim (34) define el GIM como una estructura con una doble línea visualizada en la ecografía en ambas paredes de la carótida común en un corte longitudinal. Se considera que existe lesión cuando hay presencia de placa, un engrosamiento difuso superior al 1,5 mm, un aumento del grosor intima media focal de al menos, 0.5 mm o del 50% del grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o bien si se visualiza un grosor de la pared mayor de 1.5 mm (12).

Se han publicado datos que sugieren que el rango normal del GIM en la carótida común en adultos sanos de mediana edad se encuentra entre 0.6 y 0.7 mm. (35).

#### 2.4 Índice tobillo brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) es una medida muy utilizada en la valoración de la aterosclerosis de las extremidades inferiores por sus características no invasivas, su sencillez y su relativamente bajo coste. Un ITB disminuido ( $<0.9$ ) indica enfermedad arterial periférica y, por lo general, aterosclerosis avanzada (12). Cuando se ha comparado con la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, el ITB ha aportado información independiente de riesgo y, cuando se ha combinado con ella, un ITB bajo ( $\leq 0.9$ ) duplica el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos coronarios mayores en todas las categorías de riesgo de Framingham (36, 37).

El estudio de las extremidades inferiores valorado mediante el cálculo del ITB, guarda una buena relación con la incidencia de ictus y con la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa (38, 39).

La prevalencia de enfermedad periférica oscila entre el 4% y el 20%, según la población estudiada (40, 41).

### **3. ESTILOS DE VIDA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

En un reciente trabajo con la base poblacional de una cohorte suiza (42), la acumulación de cuatro factores de riesgo (consumo de tabaco, consumo elevado de alcohol, niveles bajos de actividad física en el tiempo libre y mala alimentación descrita por ningún consumo de frutas reportado el día anterior) aumentó la mortalidad por cualquier causa alrededor de 2,5 veces. Los cuatro comportamientos contribuyeron a este efecto general.

Otro estudio publicado en 2014 con población europea (Alemana) (43) confirma que la obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la dieta poco saludable y la inactividad son factores de riesgo importantes para el accidente cerebrovascular entre hombres y mujeres de mediana edad. Para un hombre de 42 años de edad, con un perfil de alto riesgo (fumador actual, obeso, con inactividad física, con alto consumo de alcohol y con una dieta poco saludable), que no hubiera tenido nunca un derrame cerebral hasta la fecha, el modelo predijo un riesgo absoluto del 13,1% de desarrollar ictus a la edad de 75 años. Del mismo modo, para una mujer de 38 años de edad, con un perfil de alto riesgo, el riesgo absoluto predicho fue de 17,2%. En comparación con un hombre o una mujer con un perfil saludable (no fumador nunca, peso corporal óptimo, activo físicamente, con un consumo moderado de alcohol y una dieta saludable), los riesgos relativos estimados de tener un accidente cerebrovascular a los 75 años de edad fueron 5,3% y 2,7%, respectivamente. En general, estas estimaciones indican que el 38% aproximadamente de los casos de accidente cerebrovascular podría haberse evitado si los participantes del estudio hubieran vivido con unos estilos de vida saludables (43).

Estos resultados se han confirmado con estudios en diferentes poblaciones del mundo como China, Estados Unidos o países mediterráneos como Italia (44-46). Por lo tanto, parece ser que entre los estilos de vida modificables, el tabaco, la inactividad física, la dieta no saludable y el consumo excesivo de alcohol, son los factores más influyentes para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

### 3.1 Tabaco y función vascular

Fumar es todavía un hábito común con un número creciente de fumadores en muchos lugares del mundo. Afecta a alrededor del 30% en los países europeos (47). Fumar tiene un gran impacto negativo en la salud teniendo una relación causal con el desarrollo de infarto de miocardio (48), accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, cáncer de pulmón y otras enfermedades. Además, su contribución a las enfermedades cardiovasculares, que son la primera causa de mortalidad y morbilidad, al menos en los países industrializados, es de suma importancia. En contraste con otros muchos determinantes de la aterosclerosis, el tabaquismo es un factor de riesgo modificable; por lo tanto, dejar de fumar es una cuestión clave en la medicina preventiva. Las estimaciones del tiempo requerido para los ex fumadores en igualar el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca coronaria al nivel de los fumadores varían de 2 a más de 30 años (49-51).

Se ha demostrado una relación consistente entre el tabaco y la calcificación en las arterias coronarias (52), la cual se asocia con aterosclerosis y enfermedad coronaria (53).

Estudios transversales han demostrado una relación entre el tabaquismo activo y la aterosclerosis carotídea, medida con el grosor de la íntima media (54, 55). Mientras que estudios longitudinales han demostrado la asociación del tabaquismo con la progresión de la aterosclerosis carotídea (56). En los sujetos de mayor edad, el tabaquismo se asocia con aumento de la rigidez de la arteria carótida (57) incluso en ausencia de la aterosclerosis del vaso. Sin embargo, el efecto del tabaquismo crónico en una arteria elástica, como la aorta ascendente no se ha caracterizado completamente.

El tabaquismo se ha asociado con un incremento en la rigidez arterial y también de los parámetros hemodinámicas centrales (15, 58-60). McVeigh et al. (61) demostró anomalías en las formas de la onda de presión de la arteria braquial en los fumadores crónicos. A pesar de una extensa investigación, los mecanismos fisiopatológicos que son responsables de daño vascular relacionado con el tabaquismo no se han dilucidado. Además de las alteraciones en factores hemostáticos, la función endotelial, y lípidos en la sangre, las propiedades dinámicas de la pared arterial pueden desempeñar un papel importante. Hay evidencia de que

la distensibilidad de las grandes y medianas arterias disminuye inmediatamente después de fumar 1 cigarrillo (62-64).

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y progresión de la enfermedad arterial periférica (65-68). Un meta-análisis de 17 estudios encontró una prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática 2,2 veces mayor en los fumadores en comparación con los no fumadores (7). Seguir fumando acelera la progresión de la claudicación estable y se relaciona con eventos cardiovasculares isquémicos (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular). Los pacientes con EAP que logran la abstinencia de fumar tienen tasas de supervivencia mucho más altas que los que no lo hacen (69, 70). Existe además evidencia de que el índice tobillo-brazo se relaciona inversamente con el tabaquismo (71, 72).

A pesar de toda esta evidencia, no hemos encontrado ningún estudio que evalúe en la misma base poblacional los efectos crónicos del consumo de tabaco en el envejecimiento vascular valorado con diferentes parámetros de estructura y función vascular.

### 3.2 Alcohol y función vascular

Desde la antigüedad el vino ha estado estrechamente asociado con la dieta, especialmente en los países mediterráneos (73), y durante muchos años, el consumo moderado y regular de vino se ha asociado con beneficios para la salud, sin ninguna base científica. Sin embargo, en las últimas dos décadas, varios estudios de todo el mundo han demostrado que la ingesta de bebidas alcohólicas produce efectos positivos en la capacidad antioxidante, perfil lipídico y el sistema de coagulación (74), que puede explicar la reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular (75, 76), mortalidad global (77) y otras enfermedades observadas en consumidores de alcohol moderados. Por el contrario, el abuso de alcohol o consumo excesivo de alcohol, se ha relacionado con un gran número de problemas médicos, sociales y relacionados con el trabajo (efectos negativos), incluyendo el desarrollo del síndrome de dependencia del alcohol, varias enfermedades crónicas (cirrosis hepática, cardiomiopatía, encefalopatías, polineuropatía, demencia) y accidentes de tráfico que pueden conducir a la muerte (78-80).

Varios estudios de cohortes han señalado que los consumidores ligero a moderado de alcohol tienen una mayor supervivencia en comparación con los abstemios (81). La evidencia actual sugiere también el efecto protector del consumo moderado de alcohol sobre los eventos cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria, ictus isquémico, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca congestiva (82-84). Se han descrito también los efectos positivos del consumo moderado de alcohol sobre el envejecimiento celular, la función cognitiva y la demencia. Estos efectos se han observado en una variedad de pacientes, incluyendo los diabéticos, los sujetos hipertensos y aquellos con enfermedad coronaria previa.

Los efectos beneficiosos del consumo moderado de alcohol frente a la aterosclerosis se han atribuido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios, así como a sus acciones en la función vascular. En este marco, parte de estos efectos se pueden atribuir a los polifenoles contenidos principalmente en el vino y la cerveza, ya que estos compuestos son antioxidantes, anticancerígenos, antiinflamatorios, hipotensores o con propiedades anticoagulantes (85-89).

Puesto que la paradoja francesa fue descrita hace dos décadas (90), varios estudios han centrado su atención en los componentes del vino tinto (principalmente polifenoles y especialmente resveratrol) con el fin de explicar la asociación inversa



observada entre el consumo moderado de vino y la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, así como los diferentes efectos de los diversos tipos de bebidas alcohólicas (con o sin polifenoles), abriendo así el debate acerca de cuál es la bebida alcohólica con mayor efecto cardioprotector.

Los mecanismos responsables de los efectos saludables del vino son complejos debido a las numerosas rutas metabólicas implicadas. Tanto el alcohol como los compuestos polifenólicos se han estudiado ampliamente, a pesar de que la controversia continúa en relación al componente considerado el más activo (91). Los mecanismos que subyacen en la explicación de estos efectos protectores contra la enfermedad coronaria incluyen un aumento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), una disminución en la agregación plaquetaria, una reducción en los niveles de fibrinógeno y un aumento en la sensibilidad a la insulina, que se han atribuido al etanol contenido en el vino. Otros estudios han proporcionado pruebas de que el vino tiene propiedades beneficiosas que son independientes de la presencia de alcohol, y deben ser atribuidas a su contenido en polifenoles (92, 93).

De manera similar, los compuestos encontrados en la cerveza tienen diferente actividad biológica demostrada en ensayos enzimáticos o cultivos de células, tales como antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, estrogénica y propiedades antivirales (94-98).

En conclusión, existe suficiente evidencia que apoya una asociación inversa entre el consumo regular y moderado de vino y el riesgo vascular, en especial el vino tinto, con una relación similar para el consumo de cerveza, mientras que una protección inferior se describe para el consumo de cualquier bebida espirituosa. Los estudios clínicos y epidemiológicos indican que es principalmente el vino tinto el que puede proteger contra las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la hipertensión, ciertos tipos de cáncer, la diabetes tipo 2, los trastornos neurológicos y el síndrome metabólico (99-102).

### 3.3 Dieta y función vascular

La evaluación de la relación entre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y los patrones dietéticos puede ser particularmente útil porque los efectos de los alimentos individuales son a menudo pequeños, y en realidad existe una alta correlación entre ellos (103). Además, los alimentos no se consumen de forma aislada, por lo que es más probable encontrar efectos cuando se trabaja con patrones dietéticos que con alimentos de forma independiente (104). En este sentido, trabajos como el de Nettleton et al. (105), con participantes del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), pueden ser de gran ayuda. En este estudio se estableció un patrón dietético saludable tras ponderar la frecuencia de consumo de una serie de alimentos clasificándolos como favorables (cereales integrales, frutas y frutos secos) o no favorables (grasas y aceites, carnes procesadas, y snacks). En el MESA, el patrón de dieta rica en grasa y carne roja (patrón de dieta occidental) se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Q5 vs. Q1: 1,82; IC95%: 0,99 - 3,35), mientras que el patrón saludable con cereales integrales y frutas se asoció con un menor riesgo (Q5 vs. Q1: 0,54; IC95%: 0,33 - 0,91) de enfermedad cardiovascular tras ajustar por factores de confusión demográficos y de estilos de vida (106). De la misma manera, en una cohorte de sujetos españoles con alto riesgo cardiovascular que se sometieron a una intervención nutricional en el ensayo PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) (107), se identificaron dos patrones dietéticos: patrón de dieta occidental y patrón de dieta mediterránea. Los resultados mostraron que una adherencia más cercana a la Dieta Mediterránea se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 47% en todas las causas de mortalidad a lo largo del período de seguimiento. También se observó una asociación inversa de magnitud similar entre la adherencia a la Dieta Mediterránea y los eventos cardiovasculares (108).

Una revisión sistemática clasificó la dieta mediterránea como modelo alimentario con más probabilidades de proporcionar protección contra la enfermedad cardíaca coronaria (109). Algunos ensayos clínicos más pequeños han descubierto los mecanismos biológicos plausibles que pueden explicar los efectos beneficiosos de este patrón alimentario (107, 110-112). La Dieta Mediterránea tradicional se caracteriza por un alto consumo de aceite de oliva, frutas, frutos secos, verduras y cereales; un consumo moderado de pescado y de carne de aves; una baja ingesta

de productos lácteos, carnes rojas, carnes procesadas y dulces; y consumo moderado de vino en las comidas (73). En estudios longitudinales observacionales (113, 114) y en un estudio de prevención secundaria (el Lyon Diet Heart Study (115)), una mayor adherencia a la dieta mediterránea se ha relacionado con menor riesgo cardiovascular (113-115). Hasta el estudio PREDIMED (107), no se había realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que hubiera valorado si los efectos de la dieta mediterránea eran superiores a los de una dieta baja en grasa en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. El estudio PREDIMED (107), pretendía averiguar si la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen o frutos secos evita la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores en sujetos de alto riesgo vascular, comparado con una dieta baja en grasa. Este estudio en su fase inicial, logró un incremento del score de 14 puntos que evalúa la adherencia de la dieta mediterránea de 1.8 puntos de media, frente a un incremento de 0.3 en el grupo control (116). Esto supuso, en el primer año una disminución en la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes y la incidencia de diabetes mellitus (116, 117) y a los 4 años de seguimiento, los sujetos de los grupos de intervención (dieta mediterránea) consiguieron reducir un 30% la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores respecto al grupo control (118).

La inflamación vascular es un componente importante de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (119), encontrándose concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios en personas con enfermedad cardiovascular (120-123). Varios componentes de la dieta se han propuesto como posibles influyentes en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, debido, en parte, a su potencial efecto sobre la inflamación vascular. Por ejemplo, los alimentos ricos en ácidos grasos polinsaturados omega 3, como las nueces, han demostrado mejorar la función endotelial y se han asociado inversamente con biomarcadores inflamatorios (124). El consumo de alcohol, vino y té han demostrado en diversos estudios por separado que se relacionan favorablemente con la inflamación, la salud vascular, o ambas (125-127), posiblemente debido a sus componentes antioxidantes, flavonoides u otros.

La investigación también sugiere que las dietas con alto contenido de antioxidantes ricos en frutas y verduras y cereales integrales pueden disminuir la inflamación y mejorar la función endotelial (110, 128). En este sentido, existen pruebas de que la dieta mediterránea podría tener un efecto positivo sobre la función

endotelial (129) y en la disminución de la presión sanguínea periférica (107). También se ha encontrado asociación con la estructura vascular, analizada a través del grosor íntima media de carótida (130), y a una menor mortalidad por cualquier causa (131) y más específicamente, por enfermedad coronaria (132).

Una reciente revisión sistemática sugiere que los consejos para aumentar la ingesta de frutas y verduras tiene efectos favorables sobre los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (133). Las recomendaciones para aumentar el consumo de frutas se basan principalmente en estudios que indican que el consumo de frutas puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares a través de la combinación beneficiosa de micronutrientes, polifenoles y fibra (134-136), muchos de los cuales tienen propiedades antioxidantes y anti-trombóticos (137). Entre las frutas, el kiwi es una de las más ricas en vitaminas y polifenoles y tiene potentes efectos anti-oxidantes (138-140). Los efectos anti-oxidantes del kiwi “*in vitro*” han sido descritos previamente (138), y el consumo de la fruta de kiwi ejerce efectos sobre las plaquetas y los lípidos plasmáticos, con el potencial de aumentar la eficacia de la profilaxis de la trombosis (141) y mejorar el tratamiento de la resistencia a la insulina y la diabetes (142). Sin embargo, los efectos del consumo de esta fruta sobre variables clínicas han sido mínimamente testados, por lo que se necesita mayor evidencia para establecer recomendaciones de consumo más concretas.

Cada vez está tomando más relevancia el estudio del efecto de los hidratos de carbono de la alimentación y su composición sobre la función endotelial y por ende sobre la estructura y función vascular. El índice glucémico (IG) es una medida de la rapidez con la que un hidrato de carbono es absorbido en comparación con un producto de referencia (glucosa pura) (143, 144). Debido a que el contenido de carbohidratos de los alimentos puede variar, la carga glucémica (CG) se utiliza para representar la cantidad y la calidad de los hidratos de carbono y se calcula multiplicando el IG de un alimento por su contenido de carbohidratos(145). Las dietas con un IG alto, alta CG, o ambos, aumentan el riesgo de enfermedades relacionadas con estilos de vida crónicos, como la diabetes mellitus tipo 2 (146, 147). Las dietas con alta CG, no IG, están asociadas con un aumento del riesgo del 19% para el accidente cerebrovascular (148), mientras que una reducción en el IG y CG puede afectar favorablemente la incidencia de enfermedad coronaria en mujeres (149). Un reciente meta-análisis de 14 estudios prospectivos ha encontrado que las

dietas altas en IG o CG se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (150). El efecto del índice glucémico de la dieta regular sobre marcadores intermedios de desarrollo de enfermedad cardiovascular no ha sido descrito en la literatura.

Hay pocos estudios que evalúen el consumo de determinados alimentos y marcadores de estructura y función vascular. En este sentido, un reciente trabajo de Petersen KS et al. (151) en una cohorte de diabéticos tipo 1 y tipo 2 encontró una relación inversa entre la ingesta de productos lácteos enteros, en particular, el consumo de yogur, y la velocidad de la onda de pulso, que persistió tras un análisis multivariante, junto a una asociación de la ingesta de vegetales con menores cifras de velocidad de la onda de pulso (VOP). No hubo resultados significativos cuando se relacionó con cifras de presión arterial central o de índice de aumento. Estos resultados, en lo referente a la relación de la VOP con la ingesta de lácteos enteros y desnatados, fueron similares a los encontrados por Recio-Rodríguez et al. (152) en sujetos sanos españoles donde un consumo de productos lácteos bajos en grasa se asoció con una reducción de la VOP, encontrando que por cada 100 g/d la VOP fue de 0,1 m/s más baja (IC 95% -0,18, -0,02),  $p=0,011$ ). El consumo de lácteos enteros se asoció con 0,1 m/s de aumento (95% CI 0,01, 0,21) en la VOP por 100 g/d.

Existe evidencia de que un mayor consumo de frutas, cereales integrales y fibra soluble y un menor consumo de grasa saturada se asocian con menor grosor íntima media de las arterias carótidas. Los datos de diferentes estudios sugieren que el GIM puede ser menor cuando existe un consumo  $>93$  g/día de fruta,  $>0,79$  raciones/día de cereales integrales y  $>25$  g/día de fibra. Además, la grasa saturada se asocia positivamente con la progresión del GIM, y por cada 10 g/día de incremento de grasa saturada, el GIM es 0,03 mm mayor. El aceite de oliva se asocia inversamente con el GIM cuando el consumo es  $>34$  g/día. Dos estudios de intervención demuestran que la Dieta Mediterránea puede reducir la progresión del GIM, especialmente en aquellos con mayor GIM basal. En conclusión, indican que una mejor calidad de la dieta puede estar asociada con inferior GIM (153).

### 3.4 Actividad física y función vascular

La actividad física ha cobrado mayor notoriedad por su papel en la prevención y mejora del pronóstico de un gran número de enfermedades, incluyendo el cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas (154). Se ha estimado (155, 156) que 150 min. de actividad física de moderada intensidad por semana puede reducir el riesgo de cardiopatía isquémica en aproximadamente un 30%, y de cáncer de mama y colon en un 21-25% respectivamente. Las pautas de actividad física actuales recomiendan al menos 30 min de actividad de intensidad moderada para adultos en la mayoría de los días de la semanas, aunque las recomendaciones basadas en estudios norteamericanos (157, 158), recomiendan al menos 150 minutos/semana de intensidad moderada o 75 minutos de actividad física intensa a la semana. Por otro lado, la esperanza de vida está fuertemente influenciada por la actividad física ya que los individuos físicamente activos tienen una reducción de riesgo del 30% estimado para todas las causas de muerte (159).

La falta de actividad física en el tiempo libre es un importante factor de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria, derrame cerebral, y el aumento de la mortalidad cardiovascular (160-163). Los seres humanos gastan cada vez más tiempo en conductas sedentarias, y esta tendencia mundial es probable que continúe, dada la creciente disponibilidad y la popularidad de los ordenadores personales y la televisión, la automatización de las tareas en el hogar, el aumento de las ocupaciones sedentarias, y las tendencias en el transporte (164, 165). El tiempo invertido en comportamientos sedentarios sustituye al tiempo dedicado a actividades de mayor intensidad, lo que contribuye a una reducción en el gasto total de energía (166).

El comportamiento sedentario tiene efectos independientes sobre el metabolismo, la función física, y potencialmente en otros resultados de salud. El sedentarismo es definido de diversas maneras (por ejemplo, media de tiempo en posición sentada, tiempo total delante de una pantalla de televisión u ordenador. El sedentarismo se ha asociado con mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y mortalidad por enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que el concepto de sedentarismo debe ser tratado como una constructo distinto de la actividad física (167, 168). Por lo tanto, incluso entre las personas que cumplen con las recomendaciones actuales de actividad física, el exceso de sedentarismo podría

tener efectos metabólicos adversos e implicaciones pronósticas, especialmente en los adultos mayores (169).

En un amplio estudio prospectivo de mujeres post-menopáusicas estadounidenses (170), el tiempo total en posición sentada se asoció con un mayor riesgo de incidencia de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular total, independientemente de la actividad física en el tiempo libre; sin embargo, bajos niveles de actividad física en el tiempo libre también se asociaron fuertemente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, después de ajustar por el tiempo sentado. Las mujeres que eran físicamente inactivas y que reportaron un tiempo sentado  $\geq 10$  h/día, tenían 63% más de probabilidad de tener riesgo cardiovascular alto que las mujeres que declararon un tiempo  $\leq 5$  h/día. Las asociaciones entre el tiempo sentado y el riesgo de enfermedad cardiovascular fueron más fuertes en mujeres con sobrepeso y obesas que en mujeres con peso normal y en mujeres de más de 70 años que en jóvenes.

Ver la televisión de manera prolongada es uno de los comportamientos más comunes asociados a un estilo de vida sedentario. Diversos estudios han puesto de manifiesto una relación dosis-respuesta entre el tiempo sentado y la mortalidad por todas las causas y enfermedad cardiovascular (171-175). Algunos autores han concluido que el tiempo viendo la televisión se asocia a factores de riesgo cardiovascular como la Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad, la lipoproteína de alta densidad y el colesterol total, el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios y los valores de presión arterial superiores (176-181). Sin embargo, no hemos encontrado descrita la relación entre el tiempo diario invertido delante de una pantalla de televisión u ordenador y el envejecimiento vascular en personas sanas.

El ejercicio aeróbico puede atenuar la rigidez arterial, como se evidencia en el estudio Baltimore, donde los atletas masculinos mayores tenían menor velocidad de la onda de pulso, índice de aumento y presión arterial sistólica que los sujetos sedentarios (182). La relación entre la actividad física y la rigidez arterial es controvertida, mientras que el ejercicio aeróbico se ha asociado con una reducción en la progresión de la aterosclerosis (183) y parece prevenir y revertir la rigidez arterial (184), por otro lado se ha descrito que el entrenamiento de resistencia de alta intensidad puede aumentar la rigidez arterial (185). Sin embargo, Hamer M. et al. no encontraron ninguna asociación entre la actividad física evaluada objetivamente y la calcificación de las arterias coronarias (186). Por otro lado, el tiempo pasado en

actividades sedentarias se ha asociado directamente con el grosor de la íntima media de la carótida, independientemente de la edad (187). Asimismo, la rigidez carotídea se redujo en sujetos sedentarios que se sometieron a un programa de actividad física (184).





# Objetivos



Explorar la existencia de agrupaciones de individuos en función de los estilos de vida, incluyendo actividad física, tabaco, consumo de alcohol y hábitos de alimentación en una muestra aleatoria de población adulta procedente del estudio EVIDENT.

Analizar la asociación del índice glucémico y la carga glucémica de la dieta habitual con el índice de aumento periférico en una muestra aleatoria de población adulta procedente del estudio EVIDENT.

Analizar la relación del consumo de kiwi con valores plasmáticos de lípidos, fibrinógeno y resistencia a la insulina en una muestra aleatoria de población adulta procedente del estudio EVIDENT en el contexto de una dieta y ejercicio físico habituales.

Evaluar la relación entre el consumo de tabaco y los parámetros de estructura y función vascular en una muestra aleatoria de población adulta procedente del estudio EVIDENT.

Explorar la relación del tiempo sentado viendo la televisión con el índice de aumento periférico y otros parámetros hemodinámicos centrales en una muestra aleatoria de población adulta procedente del estudio EVIDENT.



# Metodología



## **1. Diseño**

El estudio EVIDENT (estilos de vida y envejecimiento arterial) es un estudio observacional, descriptivo transversal cuyo objetivo fue evaluar la asociación de los estilos de vida con el perfil circadiano de la presión arterial, rigidez arterial y función endotelial en una cohorte ya establecida de sujetos sanos con diferentes niveles de actividad física. Es un estudio multicéntrico con seis subproyectos dirigidos por el grupo de Salamanca de la Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (redIAPP). Los resultados de esta Tesis Doctoral son un subanálisis de este estudio.

## **2. Ámbito de estudio**

Esta investigación está llevada a cabo íntegramente en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. Gracias a la redIAPP, financiada por el Instituto de Salud Carlos III, con nº de expediente (RD06/0018; RD12/0005), podemos contar con la colaboración de 6 centros de salud distribuidos por las diferentes comunidades autónomas y con la infraestructura necesaria para el desarrollo del proyecto.

La estructura organizativa de este estudio multicéntrico con 6 subproyectos es la siguiente:

Centro coordinador: Unidad de Investigación del Centro de Salud La Alamedilla de Salamanca.

Centros participantes: Centro de Salud La Alamedilla de Salamanca, Centro de Salud Casa del Barco de Valladolid, Centro de Salud Algorta de Bizkaia, Centro de Salud Passeig de Sant Joan de Barcelona, Centro de Salud Torraramona de Zaragoza, Centro de Salud Cuenca III de Cuenca.

## **3. Sujetos de estudio**

### **3.1 Generalidades**

Los sujetos fueron seleccionados de la cohorte del proyecto PEPAF (188, 189). Se trata de una cohorte fija, seleccionada por muestreo aleatorio de las consultas de Medicina de Familia, compuesta por 5.451 sujetos perfectamente identificados al inicio del estudio los cuales estaban divididos en tres niveles de exposición: A) 1.163 sedentarios en 2003, que pasaron a ser activos en 2006, B)



1.942 sedentarios persistentes durante los 24 meses de seguimiento del estudio PEPAF y C) 2.346 que fueron excluidos por ser activos al inicio del estudio PEPAF.

### 3.2 Criterios de inclusión

Fueron elegibles para el estudio EVIDENT, los participantes del proyecto PEPAF con una edad comprendida entre 20 y 80 años, que firmaran el consentimiento informado y que no hubieran sufrido enfermedades cardiovasculares desde la fecha de su inclusión en el estudio PEPAF.

### 3.3 Criterios de exclusión

- Enfermedad coronaria o cerebrovascular
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad músculo-esquelética que limitara la deambulaci3n
- Enfermedad respiratoria avanzada
- Enfermedad renal o hepática
- Enfermedad mental severa
- Enfermedad oncol3gica diagnosticada en los últimos 5 años
- Embarazo
- Enfermedad terminal

## **4. Tamaño de la muestra**

Para la estimaci3n del tamaño se utiliz3 el Índice de aumento (Alx), como indicador de rigidez arterial central. En el estudio CAFÉ (7) (sub estudio del ASCOT (190)) se encontró una diferencia entre los dos grupos de 6,5 (5,8-7,3) unidades porcentuales y eso se asoci3 con una diferencia en la morbi-mortalidad cardiovascular. Se pretendió obtener un tamaño de muestra suficiente para detectar una diferencia de 3 puntos porcentuales en el Alx entre sujetos sedentarios, sedentarios que se han hecho activos y activos. Se tenían entonces 3 grupos de estudio. Asumiendo una desviaci3n estándar de 11, teniendo un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, asumiendo una tasa de no respuesta del 20%, se precisaban 352 sujetos en cada grupo, en total 1.056, pero considerando una muestra proporcional a la poblaci3n de referencia se precisaban

1499 sujetos. Como fueron seis los grupos participantes, la muestra estimada fue de 250 sujetos por grupo, en total 1.500 sujetos, distribuidos en los grupos A,B y C.

Selección de la muestra: La muestra se obtuvo de los sujetos que permanecieron en el estudio PEPAF hasta la valoración del 2006. Se realizó un muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad y sexo y de tamaño proporcional a los sujetos del grupo A y B, con el objetivo de obtener una muestra equilibrada. Después de valorar los criterios de inclusión/exclusión, se les ofreció participar en el estudio hasta incluir 352 sujetos en el grupo A y 588 en el grupo B en cada grupo entre los centros participantes. Posteriormente se captaron también, por muestreo aleatorio estratificado por grupos de edad y sexo, otros 560 sujetos del grupo C, que habían sido excluidos inicialmente por activos (asumiendo una proporción de pérdidas similar a la que tuvieron los otros grupos durante el seguimiento).

En total se reclutaron 1.553 sujetos en el estudio EVIDENT. Para cada uno de los trabajos presentados en esta Tesis Doctoral, el tamaño muestral incluye los individuos que tenían todas las variables estudiadas en cada uno de los casos.

## 5. Fuentes de información

La información sobre antecedentes personales de enfermedades y tratamiento médico se ha obtenido de la anamnesis realizada a cada paciente y de los registros de la historia clínica previos, tanto historia clínica en papel como electrónica.

Se realizó una visita programada de aproximadamente una hora y media de duración por paciente en la que se realizaron las siguientes actividades: registro de variables generales como edad, sexo u ocupación, anamnesis, exploración física, determinaciones de laboratorio, evaluación de los hábitos/estilos de vida habituales (alimentación, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol), exploraciones complementarias: monitorización de la presión arterial 24 horas, análisis de la onda de pulso, determinación del índice tobillo-brazo, ecografía carotídea y determinación de la velocidad de la onda de pulso.

Los datos se recogieron a través de un cuestionario de recogida de datos (CRD) que se puede ver como **anexo I** de esta Tesis Doctoral.

## 6. Variables recogidas y técnicas de medida

### 6.1 Variables relacionadas con los estilos de vida

#### 6.1.1 Actividad física

La variable principal de medida de la actividad física fue la cantidad de actividad física expresada en counts/minuto medida a través de acelerómetro. También se determinó el tiempo dedicado a actividad ligera, moderada, intensa y muy intensa, además de las kilocalorías gastadas y el número de pasos. Se utilizaron acelerómetros Actigraph GT3X (ActiGraph, Shalimar, FL, USA), ya validados (191). ActiGraph (figura 3) es un monitor de actividad que utiliza un sensor de aceleración piezoeléctrico para filtrar y convertir las señales producidas



**Figura 3. Dispositivo de medida de la actividad física Actigraph GT3X.**

Fuente: Página web de Actigraph.

desde el sensor en muestras recogidas con una frecuencia preestablecida en hertzios. Los datos se suman en un intervalo de tiempo definido por el investigador denominado “epoch”. Los resultados del ActiGraph se expresan en “counts”, donde un count es equivalente a 16 milli-g por segundo, y donde g es igual a  $9.825 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$  (la aceleración de la gravedad). Los counts de actividad se registran en la

memoria interna de los acelerómetros mediante la conversión de unidades de aceleración a través de un epoch definido (192).

Todos los sujetos recibieron instrucciones verbales sobre cómo utilizar el acelerómetro y llevaron puesto el acelerómetro, en la parte derecha de la cintura sujeto con un cinturón elástico, durante siete días consecutivos excepto para el baño y la realización de actividades en el agua. Los datos fueron registrados minuto a minuto. Si durante 10 minutos el acelerómetro registraba 10 ceros consecutivos la

medición se consideraba nula. Los criterios de inclusión fueron un mínimo de 4 días de grabación, incluyendo al menos 1 día de fin de semana y por lo menos 600 minutos registrados por día.

La intensidad de la actividad física fue determinada según los puntos de corte propuestos por Freedson (193): sedentaria (<100 counts/minute), ligera (100-1952 counts/minute), moderada (1952-5724 counts/minute) intensa (>5724 counts/minute) y muy intensa (>9498 counts/minute).

### **6.1.2 Alimentación**

La ingesta habitual se valoró con el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos utilizado en el estudio PREDIMED (194) (Ver **anexo II**). Este cuestionario fue autoadministrado previo entrenamiento por personal del estudio. Se pregunta por la frecuencia de consumo de 137 alimentos habituales entre la población de referencia, y los participantes indican la frecuencia de consumo utilizando una escala con nueve niveles (nunca o casi nunca, 1-3 veces al mes, una vez a la semana, 2-4 veces a la semana, 5-6 veces a la semana, una vez al día, 2-3 veces al día, 4-6 veces al día o más de 6 veces al día). Esta frecuencia estimada es la correspondiente al año anterior del momento de la entrevista. Posteriormente, la frecuencia de consumo de alimentos es convertida al número de raciones diarias y multiplicado por el peso del tamaño de la porción indicada. Con todo ello se estima finalmente la ingesta energética diaria, principios inmediatos (carbohidratos, proteínas, grasas) y otros nutrientes (fibra, colesterol, vitaminas, minerales). Permite calcular también raciones diarias de grupos de alimentos como frutas, verduras, legumbres, carnes, pescados o lácteos y estimar el consumo medio diario de alimentos como sucede en el artículo titulado “Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance in the context of a normal diet”, incluido en esta Tesis Doctoral. A partir de este cuestionario se calcula el índice y la carga glucémica de los alimentos.

### **6.1.3 Tabaco**

Mediante entrevista clínica se recogió el historial de tabaquismo de cada participante mediante una pregunta que explora el status actual (fumador, exfumador o no fumador). En los casos de fumador o exfumador se preguntaba además la edad de inicio/fin y el número de cigarrillos/puros/pipas al día.

### **6.1.4 Alcohol**

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

## **6.2 Variables relacionadas con la estructura y función vascular**

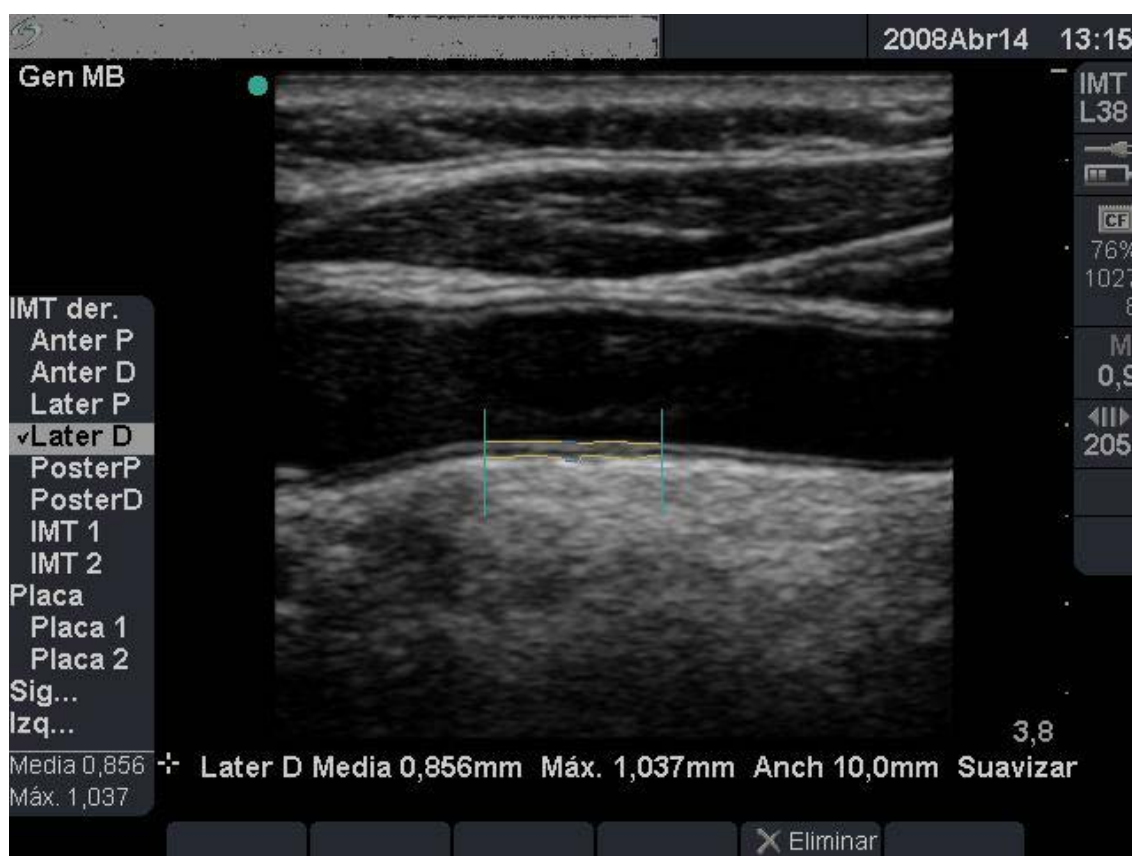
### **6.2.1 Grosor íntima-media carotídeo**

Mediante un ecógrafo digital *Sonosite Micromax* (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*) con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia de 5-10 MHz, dos investigadores, sin conocer ningún otro dato clínico del paciente y entrenados para la realización de esta técnica antes de iniciar el estudio, valoraron el grosor íntima-media según las indicaciones del consenso de Mannheim (34). Se utilizó el *software Sonocal* que realiza mediciones automáticas del grosor íntima-media para optimizar la reproducibilidad. La fiabilidad de las medidas fue evaluada antes de comenzar el estudio, utilizando el coeficiente de correlación intraclase, que mostró valores de 0,97 (IC 95%: 0,94 a 0,99) para el acuerdo intraobservador en mediciones repetidas en 20 sujetos, y 0,90 (IC 95%: 0,74 a 0,96) para el acuerdo interobservador. A su vez, siguiendo el análisis de Bland-Altman, el límite de un acuerdo interobservador fue de 0,02 (IC 95%:-0,05 a 0,10) y el límite de un acuerdo intraobservador fue de 0,01 (IC 95 %:-0,03 a 0,06).

Se realizó con el paciente en decúbito supino con extensión y ligera rotación cefálica controlateral a la carótida a medir, realizando una ecografía longitudinal en modo B. Cada imagen fue congelada en telediástole, sincronizados con los picos de la onda R del electrocardiograma para evitar que la deformidad causada por el pulso en la pared carotídea fuera un factor de confusión. Se realizaron mediciones en una sección longitudinal de 10 mm en la carótida primitiva a una distancia de un centímetro proximal a la bifurcación, realizando medidas en la pared proximal y distal, en proyecciones lateral (90°), anterior (45°) y posterior (135°), siguiendo un eje

perpendicular a la arteria (figura 4). En cada paciente se realizaron un total de 60 mediciones en carótida derecha y otras 60 en carótida izquierda, diez por cada segmento analizado. Se utilizaron los valores promedios y máximos calculados por el *software* automáticamente.

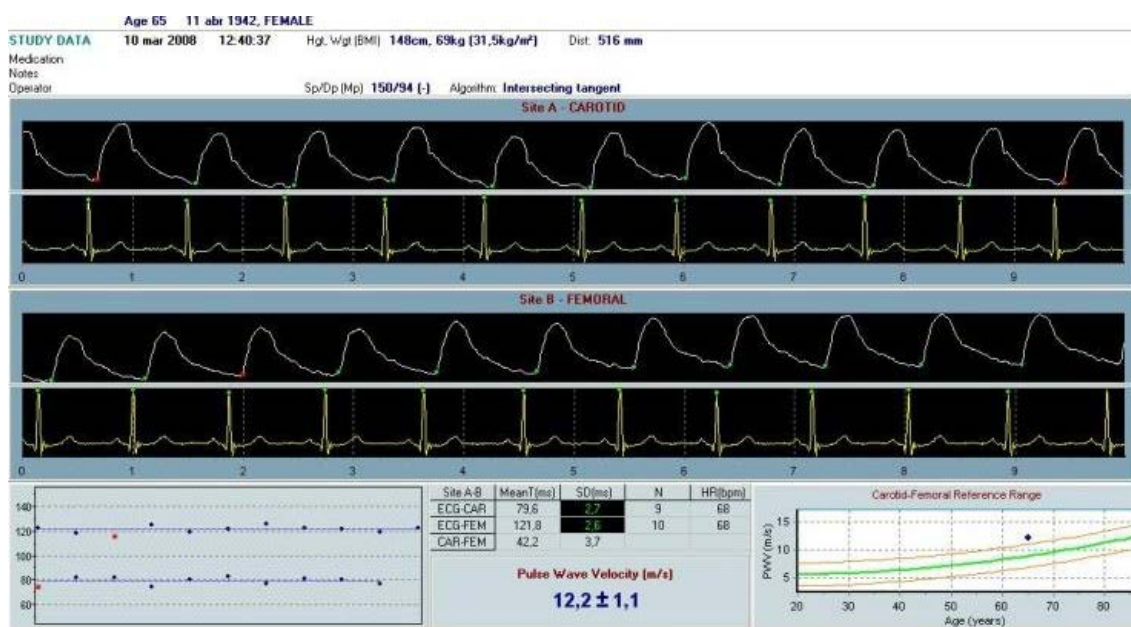
Este protocolo presenta la mejor asociación con la presencia de otras lesiones de órgano diana y con el riesgo cardiovascular estimado con la escala de Framingham (195). El grosor íntima-media se definió como la distancia existente entre la interfase luz-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal carotídea expresada en milímetros. Consideramos la presencia de placa cuando existe un engrosamiento difuso superior a 1,5 mm o un aumento del grosor íntima-media focal de al menos 0,5 mm o un 50% superior al de los segmentos adyacentes (12).



**Figura 4. Medida del grosor íntima-media carotídeo con ecógrafo digital Sonosite Micromax.** Fuente: Imagen extraída de una medición realizada en la Unidad de Investigación del C.S. La Alamedilla.

### 6.2.2 Velocidad de la onda de pulso

Mediante el *Sphygmocor System (Px Pulse Wave Analysis, Atcor Medical Pty Ltd Head Office, West Ryde, Australia)*, con el paciente en decúbito supino, se analizó la onda del pulso en las arterias carótida y femoral, estimando el retraso con respecto a la onda del ECG y calculando la velocidad de la onda de pulso (figura 5). Las medidas de espacio se tomaron con una cinta métrica desde la horquilla esternal hasta la localización del tonómetro en las arterias carótida y femoral (6). El documento de consenso de Van Bortel et al. (6) considera lesión de órgano diana si el valor es superior a 10 m/seg. La Guía Europea de Hipertensión del año 2013 (12) recomienda que para mejorar la precisión de la medida se multiplique la distancia medida con el metro por 0,8 y considerar patológico  $> 10$  m/seg.



**Figura 5. Medida de la velocidad de onda de pulso con Sphygmocor system.**

Fuente: Imagen extraída de una medición realizada en la Unidad de Investigación del C.S. La Alamedilla.

### 6.2.3 Índice tobillo brazo

Se realizó por la mañana sin haber consumido café o tabaco en las 8 horas previas y con temperatura ambiental de 22-24°C. Después de 20 minutos de descanso se midió la presión arterial sistólica en ambos brazos (2 medidas con un



**Figura 6. Medida del índice tobillo-brazo.**

Fuente: Imagen extraída de una medición realizada en la Unidad de Investigación del C.S. La Alamedilla.

intervalo de 3-5 minutos). En decúbito supino con el pie descubierto, se midió la presión en extremidades inferiores mediante un doppler portátil *Dopplex system Minidop Es-100Vx* (Hadeco, Inc. Arima, Miyamae-ku, Kawasaki, Japan,) aplicando la sonda en las arterias tibiales posteriores con un ángulo de aproximadamente 60° a la dirección del flujo sanguíneo (ver figura 6). El transductor de manguito se infla rápidamente en cada tobillo alrededor de 30 mmHg por encima de la presión sistólica y

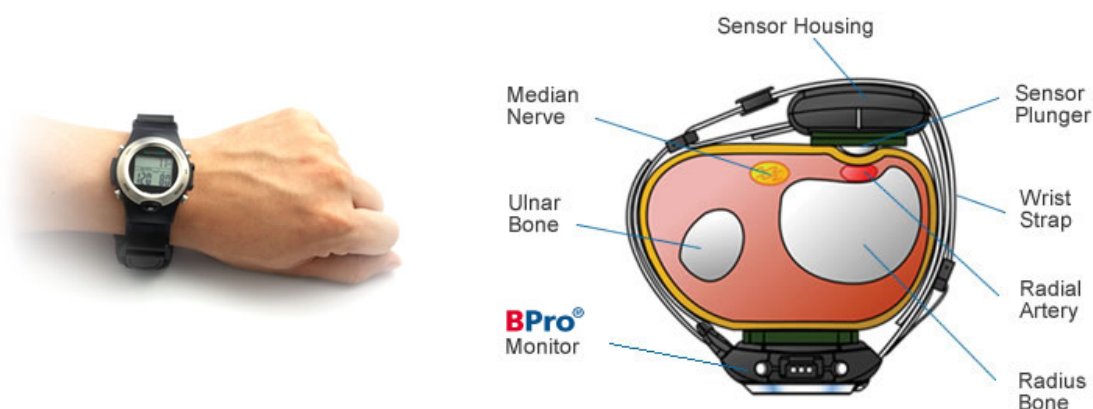
se deja que la presión descienda (alrededor de 2 mmHg por segundo) hasta que se oye el primer sonido correspondiente a la presión sistólica. Se calculó un índice tobillo brazo para cada extremidad inferior mediante la fórmula: ITB = Presión arterial sistólica máxima en tobillo/presión arterial sistólica máxima en brazo (196, 197). Se consideró que existía lesión de órgano diana si el índice tobillo brazo presentaba un valor inferior a 0,9 y no se incluyeron en el análisis aquellos casos que presentaban valores superiores o iguales a 1,30 (12).

### 6.2.4 Índice de aumento periférico y presión arterial central

La presión arterial central fue medida con el Pulse Wave Application Software (A-Pulse) (HealthSTATS International, New Industrial Road, Singapore). Mediante tonometría se captura el pulso radial y a través de una fórmula validada se estima la presión arterial central. El índice de aumento periférico (PAIx) se calcula por la siguiente ecuación: (Segundo pico de presión arterial sistólica [SBP2] – presión arterial diastólica [DBP]) / (Primer pico de presión arterial sistólica - DBP) × 100 (%).



Este dispositivo ha sido validado en hipertensos asiáticos (198) y en sujetos sanos de raza caucásica sin tratamiento antihipertensivo (199). La fiabilidad intraobservador de esta técnica se evaluó en 20 sujetos, antes de que comenzase el estudio, a través del coeficiente de correlación intraclase, que mostró valores de 0.971 (IC 95%: 0.923-0.989) para la presión arterial sistólica central y 0.952 (IC 95%: 0.871-0.982) para el PAIx. Utilizando el análisis de Bland-Altman, la diferencia de medias para el acuerdo entre observadores (con un 95% en los límites de acuerdo) fue -0.056 (IC 95%: -9.41-9.30) para la presión arterial central y 2.50 (IC 95%: -14.43-19.46) para el PAIx (199). Debido a que el PAIx se ve afectado por la frecuencia cardíaca (FC), sus valores fueron corregidos a una FC de 75 pulsaciones por minuto aplicando la siguiente ecuación:  $PAIx_{75} = PAIx * (FC/75)$ .



**Figura 7. Dispositivo de medida de la presión arterial central Pulse Wave Application Software (A-Pulse).**

Fuente: Página web de HealthSTATS

## **6.3 Otras variables**

### **6.3.1 Medida de la presión arterial clínica y frecuencia cardiaca**

Para cada sujeto de estudio se midió la presión arterial clínica y la frecuencia cardiaca, realizando 3 tomas con al menos un minuto de separación entre ambas, obteniendo la media de las dos últimas medidas como cifras de referencia de la presión arterial clínica. Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M7® (Omron Health Care, Kyoto, Japan)* validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión (200). Se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión para realizar una correcta medición (201, 202).

### **6.3.2 Variables de laboratorio**

Las determinaciones analíticas incluyeron perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), ácido úrico, iones, creatinina sérica, fibrinógeno, proteína C reactiva ultrasensible, insulinemia, microalbuminuria y creatinina en orina.

La extracción de sangre se realizó por punción de la vena cubital en condiciones estandarizadas, entre las 8:00 y las 9:00 horas, tras al menos 12 horas de ayuno. Las muestras fueron analizadas en los laboratorios de referencia de cada uno de los centros de salud participantes.

### **6.3.3 Medidas antropométricas**

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

Talla: media de dos determinaciones con tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en bipedestación y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.

Índice de masa corporal: calculado como peso en kg/talla en m<sup>2</sup>.

Perímetro de cintura: media de dos mediciones con una cinta métrica flexible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado. Se rodea la cintura con la cinta métrica por encima del borde superior de las crestas ilíacas, de manera paralela al suelo, asegurando que esté ajustada pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (203).

## 7. Análisis estadístico

### Estadística descriptiva

En todos los casos se ha comprobado la normalidad de las variables con el Test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en los que fue necesario se realizó una transformación logarítmica en las variables no paramétricas.

Las variables cuantitativas con distribución normal fueron expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y las variables no paramétricas como mediana y rango intercuartilico (25-75). Las variables cualitativas fueron expresadas como número y porcentaje.

### Análisis bivariante

Para analizar la asociación entre variables cualitativas se usó el Test chi cuadrado o test exacto de Fischer. La comparación de medias entre dos grupos se estudió con la prueba t de Student o U de Mann Whitney y en el caso de que el número de grupos fuera mayor se aplicó un análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba post hoc Least significant difference (LSD) o test de Kruskal-Wallis. Para analizar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la Correlación de Pearson o Spearman en función de la normalidad de cada variable y la correlación parcial para realizar los ajustes por factores de confusión.

### Análisis multivariante

En el análisis multivariante se ha utilizado el análisis de regresión lineal múltiple y regresión logística, con los ajustes necesarios según el modelo a estimar.

En todos los casos, para los contrastes de hipótesis se fijó un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado fue el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

La descripción de los análisis estadísticos específicos utilizados en cada trabajo incluido en esta Tesis Doctoral se puede ver en el apartado de Metodología correspondiente.

## **8. Aspectos éticos y legales**

El estudio se realizó tras la autorización del Comité ético correspondiente, previo consentimiento informado de los sujetos de estudio (**ver anexo III**) y en concordancia con la Declaración de Helsinki (204). Los participantes fueron informados de los objetivos del proyecto y de los riesgos y beneficios de las exploraciones que se fueran a realizar. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para el tipo de sujetos que se iban a incluir en el estudio. Por todo lo anterior, se ha garantizado en todo momento la confidencialidad de los sujetos incluidos conforme lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 del 13 de Diciembre, LOPD), y en las condiciones que marca la Ley14/2007 de investigación biomédica.

## **9. Fases de estudio y cronograma**

Elaboración de proyecto de Tesis Doctoral: Año 2010

Trabajo de campo, recogida de datos: Junio 2010- Junio 2012

Análisis de resultados: A partir de Julio 2012

Elaboración de publicaciones: A partir de Julio 2012

Redacción de la memoria de Tesis Doctoral: Octubre 2014 a Julio 2015

Presentación y defensa de la Tesis Doctoral: Noviembre 2015



# Resultados



Las características clínicas y sociodemográficas de los sujetos incluidos en el estudio EVIDENT se muestran en la tabla 1. La muestra está compuesta por 1553 individuos con una edad media de 55,6 años siendo un 60,3% mujeres. Entre los participantes, un 11,7% estaba diagnosticado de Diabetes Mellitus tipo 2, 21,7% de obesidad, 41,9% de hipertensión y 42,2% de dislipemia. Las cifras medias de todos los parámetros antropométricos, variables de laboratorio y medidas de presión arterial pueden ser observadas en la tabla 1.

Las variables relacionadas con los estilos de vida se muestran en la tabla 2. El 33,7% de los participantes tenía una buena adherencia a la dieta mediterránea. La cantidad de actividad física fue de 237 counts/minuto. El 21% eran fumadores y el consumo medio de alcohol fue de 10 g/semana.

La tabla 3 muestra la media de los parámetros de estructura y función vascular analizados observándose un PAIx75 del 85%, un grosor íntima media de la arteria carótida de 0,68 mm, una velocidad de la onda de pulso de 7,1 m/segundo y un índice tobillo brazo de 1,17.



Tabla I. Características de los pacientes incluidos en el estudio EVIDENT (n=1553)		
	Media/Mediana/Número	DE/RIC/ (%)
Edad (años)	55,7	45,2-65,8
Sexo n (%)		
Varones	616	39,7
Mujeres	937	60,3
<b>Parámetros antropométricos</b>		
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	26,6	24,0-29,6
Perímetro de la cintura (cm)	93	85-101
Porcentaje de grasa corporal (%)	34,6	7,5
Obesidad n (%)	337	21,7
<b>FRCV</b>		
Diabetes n (%)	182	11,7
Hipertensión n (%)	650	41,9
Dislipemia n (%)	656	42,2
<b>Variables de laboratorio</b>		
Glucosa (mg/dL)	89	83-98
Hemoglobina glicosilada (%)	5,5	5,3-5,8
Colesterol total (mg/dL)	213,8	39,0
Triglicéridos (mg/dL)	97	72-136
HDL-colesterol (mg/dL)	57	48-68
LDL-colesterol (mg/dL)	133,3	36,2
Creatinina sérica (mg/dL)	0,8	0,7-0,9
Índice albúmina-creatinina	2,61	0,92-6,11
Fibrinógeno (mg/dL)	362,5	316,0-415,0
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/dL)	0,16	0,09-0,32
Índice de resistencia a la insulina	1,54	0,89-2,44
<b>Variables relacionadas con la presión arterial</b>		
Presión arterial sistólica (mmHg)	123,5	112,5-134,5
Presión arterial diastólica (mmHg)	76,5	70,0-83,0
Frecuencia cardíaca (lpm)	71,5	64,5-79,0
Profundidad sistólica (%)	11,3	7,3-14,6
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, lpm: latidos por minuto, DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad.		

Tabla 2. Estilos de vida de los participantes del estudio EVIDENT(n=1553)		
	Media/Mediana/Número	DE/RIC/ (%)
<b>DIETA</b>		
Ingesta calórica (Kcal/día)	2329,1	1899,4-2841,9
Hidratos de carbono (g/día)	248,2	192,5-316,1
Proteínas (g/día)	101,2	83,2-121,5
Grasas (g/día)	95,1	74,3-119,4
Colesterol (mg/día)	435,1	347,1-540,6
Fibra (g/día)	23,6	17,6-31,1
Frutas (g/día)	332,1	196,6-497,0
Vegetales (g/día)	272,3	186,7-389,2
Frutos secos (g/day)	4,0	2,0-14,9
Carnes (g/día)	92,9	60,5-133,8
Pescados (g/día)	112,4	74,0-154,7
Lácteos (g/día)	336,3	235,2-563,4
Farináceos (g/día)	171,5	119,7-254,4
Aceite de oliva (g/día)	20,0	10,0-29,3
Vino tinto (g/día)	13,3	0,0-49,5
Adherencia a la dieta mediterránea (score)	8,0	6,0-9,0
Cumplimiento de dieta mediterránea (%)	523,0	33,7
<b>ACTIVIDAD FISICA</b>		
Actividad física (Counts/minuto)	236,8	175,1-307,8
Actividad sedentaria (minutos/día)	1067,7	1012,7-1118,4
Actividad ligera (minutos/día)	326,6	277,1-365,0
Actividad moderada (minutos/día)	45,1	27,3-65,4
Actividad vigorosa (minutos/día)	0,0	0,0-0,4
Actividad muy vigorosa (minutos/día)	0,0	0,0-0,0
<b>ALCOHOL</b>		
Consumo de alcohol (g/semana)	10,0	0,0-70,0
<b>TABACO</b>		
Historial tabaquismo		
Fumador actual	337	21,7
Ex fumador	469	30,2
No fumador	746	48,0
Cantidad (cigarrillos/día)	10,0	4,3-15,0
DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil.		
Actividad física sedentaria (<100 counts/minuto), ligera (100-1952 counts/minuto), moderada (1952-5724 counts/minuto), vigorosa (>5724 counts/minuto) y muy vigorosa (>9498 counts/minuto)		

Tabla 3. Parámetros de estructura y función vascular en los pacientes del estudio EVIDENT (n=1553)		
	Media/Mediana/Número	DE/RIC/ (%)
Presión arterial sistólica central (mmHg)	116	106-126
Índice de aumento periférico, PAIx (%)	88	81-96
Índice de aumento periférico ajustado a 75 ppm PAIx75 (%)	85,3	74,2-98,6
Índice de aumento central ajustado a 75 ppm CAIx75 (%)	27,9	11,5
Grosor íntima media (mm) n=265	0,68	0,10
Velocidad de la onda de pulso (m/s) n=265	7,1	6,2-8,6
Índice tobillo brazo	1,17	0,14

DE: Desviación estándar, RIC: Rango intercuartil.





## ***Agrupación de los estilos de vida y su asociación con la salud cardio-metabólica; el estudio EVIDENT.***

*María C. Patino-Alonso, José I Recio-Rodríguez, José Félix Magdalena Belio, María Giné, Vicente Martínez Vizcaíno, Carmen Fernández Alonso, María Soledad Arietaleanizbeaskoa, Manuel A Gómez-Marcos y Luis García-Ortiz en representación del grupo EVIDENT*

*British Journal of Nutrition (2015). Aceptado, en prensa*

---

Se conoce poco sobre la agrupación de patrones de comportamiento de estilos de vida en población adulta. Hemos explorado la agrupación en función de los estilos de vida que incluyeron actividad física, tabaco, consumo de alcohol y hábitos de alimentación en una muestra de población adulta. Se realizó un estudio multi-céntrico descriptivo observacional con la participación de seis grupos distribuidos por toda la geografía española. Los participantes (n=1.327) formaban parte del estudio EVIDENT con una edad comprendida entre los 20 y 80 años. Los estilos de vida y el riesgo cardiovascular fueron analizados con el método basado en las coordenadas del HJ-biplot para entender las variables que subyacen a estas agrupaciones. Se identificaron tres agrupaciones. Grupo 1: No saludable, 677 sujetos (51%) con una ligera mayoría de hombres (58,7%) que eran más sedentarios, fumadores y con mayor consumo de lácteos grasos, mayor perímetro de la cintura así como mayor cifra de triglicéridos, presión arterial sistólica y riesgo cardiovascular. Grupo 2: Sanos/actividad física: 265 sujetos (20%) que incluyeron 24% de los varones con alta actividad física. Grupo 3: Sanos/dieta que incluyeron al 29% de los participantes con un alto consumo de aceite de oliva, pescado, fruta, frutos secos, vegetales y un bajo consumo de alcohol. Utilizando el grupo no saludable como referencia y ajustando por la edad y sexo, el análisis de regresión múltiple mostró que pertenecer al grupo sano/actividad física se asoció con un menor perímetro de la cintura, porcentaje de grasa corporal, presión arterial sistólica y riesgo cardiovascular. En conclusión, se identificaron tres grupos en función de los estilos de vida. El grupo “no saludable” tenía los parámetros clínicos más desfavorables, el grupo “sano/actividad física” tenía mayor HDL-colesterol y menor presión arterial sistólica y el grupo “sano/dieta” tenía menor LDL-colesterol y presión arterial clínica.



**BRITISH JOURNAL**  
*of* **NUTRITION**



**CAMBRIDGE**  
UNIVERSITY PRESS

**Clustering of lifestyles characteristics and their association  
with cardio-metabolic health; the EVIDENT study**

Journal:	<i>British Journal of Nutrition</i>
Manuscript ID:	BJN-RA-15-0078.R2
Manuscript Type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	01-Jun-2015
Complete List of Authors:	Patino-Alonso, María; University of Salamanca, Department of Statistics Recio-Rodríguez, José; The Alamedilla Health Center, Castilla y León Health Service-SACYL Magdalena Belio, José; Torre Ramona Health Center, Health Service Giné-Garriga, María; Passeig de Sant Joan Health Centre, Catalan Health Service-CS Martinez-Vizcaino, Vicente; Social and Health Care Research Center, University of Castilla-La Ma Fernandez-Alonso, Carmen; Casa de Barco Health Center, Castilla y León Health Service Arietaleanizbeaskoa, Maria; Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Servi Galindo-Villardón, María Purificación; University of Salamanca, Department of Statistics Gómez-Marcos, Manuel; Primary Care Research Unit, La Alamedilla Health Center García-Ortiz, Luis; Primary Care Research Unit, La Alamedilla Health Center
Keywords:	Lifestyle, risk factors, cardiovascular, multicenter, cluster
Subject Category:	Dietary Surveys and Nutritional Epidemiology



SCHOLARONE™  
Manuscripts

For Review Only

**TITLE: Clustering of lifestyles characteristics and their association with cardio-metabolic health; the EVIDENT study**

**Running title:** Clustering of lifestyles in adults

**Authors:**

Maria C. Patino-Alonso<sup>1,2</sup>, José I Recio-Rodríguez<sup>1</sup>, José Felix Magdalena Belio<sup>3</sup>, María Giné-Garriga<sup>4</sup>, Vicente Martínez Vizcaino<sup>5</sup>, Carmen Fernández Alonso<sup>6</sup>, María Soledad Arietaleanizbeaskoa<sup>7</sup>, María Purificación Galindo Villardon<sup>2</sup>, Manuel A Gómez-Marcos<sup>\*1, 8</sup> and Luis García-Ortiz<sup>\*1, 9</sup> for the EVIDENT Group<sup>10</sup>

1. The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service–SACYL, IBSAL, Salamanca, Spain.
2. Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain.
3. Torre Ramona Health Center, Aragón Health Service – Salud, Zaragoza, Spain.
4. Passeig de Sant Joan Health Centre. Catalan Health Service-CS. Barcelona. Spain. REDIAPP.
5. Social and Health Care Research Center, University of Castilla-La Mancha, Cuenca, Spain
6. Casa de Barco Health Center, Castilla and León Health Service–SACYL, Valladolid, Spain.
7. Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service-Osakidetza, Bilbao, Spain.
8. Department of Medicine. University of Salamanca, Salamanca, Spain.
9. Department of Biomedical and diagnostic sciences. University of Salamanca, Salamanca, Spain.
10. EVIDENT Group. redIAPP: Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (Research Network on Preventive Activities and Health Promotion), Spain.

\*Both authors contributed equally.

**E-mail:**

MPA: [carpatino@usal.es](mailto:carpatino@usal.es)

JIR: [donrecio@gmail.com](mailto:donrecio@gmail.com)

JMB: [natigonviejo@gmail.com](mailto:natigonviejo@gmail.com)

MG: [MaríaGG@blanquerna.url.edu](mailto:MaríaGG@blanquerna.url.edu)

VMV: [Vicente.Martinez@uclm.es](mailto:Vicente.Martinez@uclm.es)

CFA: [carfernandez@gmail.com](mailto:carfernandez@gmail.com)

MSA: [MARIASOLEDAD.ARIETALEANIZBEASCOASARABIA@osakidetza.net](mailto:MARIASOLEDAD.ARIETALEANIZBEASCOASARABIA@osakidetza.net)

MPG: [pgalindo@usal.es](mailto:pgalindo@usal.es)

MGM: [magomez@usal.es](mailto:magomez@usal.es)

LGO: [Lgarciao@usal.es](mailto:Lgarciao@usal.es)

**Corresponding author:**

Maria C. Patino-Alonso, Unidad de Investigación, Centro de Salud La Alamedilla.

37003 Salamanca. Spain. Tel:+34 923 231859; fax +34 923 123644

e-mail: [carpatino@usal.es](mailto:carpatino@usal.es)

**Keywords:** Lifestyle, risk factors, cardiovascular, multicenter, cluster

Trial is registered with Clinical Trials.gov Identifier: NCT01083082

**ABSTRACT**

Little is known about the clustering patterns of lifestyle behaviors in adult populations. We explore clusters in multiple lifestyle behaviors including physical activity, smoking, alcohol use and eating habits in a sample of adult population. A cross-sectional and multi-center study was performed with six participating groups distributed throughout Spain. Participants (n=1327) were part of the EVIDENT study and were aged 20-80 years. The lifestyle and cardiovascular risk factors were analyzed by a clustering method based on the HJ-biplot coordinates to understand the variables underlying these groupings. Three clusters were identified. Cluster 1: unhealthy, 677 subjects (51%) with a slight majority of men (58.7%) who are more sedentary and smokers with higher consumption of whole-fat dairy, bigger waist circumference as well as higher triglycerides, systolic blood pressure and cardiovascular risk. Cluster 2: healthy/physical activity, 265 subjects (20%) including 24.0% of the males with high physical activity. Cluster 3: healthy/diet including 29% of the participants with a higher consumption of olive oil, fish, fruits, nuts, vegetables, lower alcohol consumption. Using the unhealthy cluster as a reference and after adjusting for age and gender, the multiple regression analysis showed that belonging to the healthy/physical activity cluster is associated with a lower waist circumference, body fat percentage, systolic blood pressure and cardiovascular risk. In summary, three clusters were identified according to lifestyles. The "unhealthy" had the least favorable clinical parameters, the "healthy/physical activity" had good HDL-cholesterol levels and low systolic blood pressure, and the "healthy/diet" had a lower LDL-cholesterol and clinical blood pressure.

1 **TITLE: Clustering of lifestyles characteristics and their association with cardio-metabolic**  
2 **health; the EVIDENT study**

3  
4 **ABSTRACT**

5 Little is known about the clustering patterns of lifestyle behaviors in adult populations. We explore  
6 clusters in multiple lifestyle behaviors including physical activity, smoking, alcohol use and eating  
7 habits in a sample of adult population. A cross-sectional and multi-center study was performed  
8 with six participating groups distributed throughout Spain. Participants (n=1327) were part of the  
9 EVIDENT study and were aged 20-80 years. The lifestyle and cardiovascular risk factors were  
10 analyzed by a clustering method based on the HJ-biplot coordinates to understand the variables  
11 underlying these groupings. Three clusters were identified. Cluster 1: unhealthy, 677 subjects  
12 (51%) with a slight majority of men (58.7%) who are more sedentary and smokers with higher  
13 consumption of whole-fat dairy, bigger waist circumference as well as higher triglycerides, systolic  
14 blood pressure and cardiovascular risk. Cluster 2: healthy/physical activity, 265 subjects (20%)  
15 including 24.0% of the males with high physical activity. Cluster 3: healthy/diet including 29% of  
16 the participants with a higher consumption of olive oil, fish, fruits, nuts, vegetables, lower alcohol  
17 consumption. Using the unhealthy cluster as a reference and after adjusting for age and gender, the  
18 multiple regression analysis showed that belonging to the healthy/physical activity cluster is  
19 associated with a lower waist circumference, body fat percentage, systolic blood pressure and  
20 cardiovascular risk. In summary, three clusters were identified according to lifestyles. The  
21 "unhealthy" had the least favorable clinical parameters, the "healthy/physical activity" had good  
22 HDL-cholesterol levels and low systolic blood pressure, and the "healthy/diet" had a lower LDL-  
23 cholesterol and clinical blood pressure.

## 36 Introduction

37 Lifestyles integrate a set of habits and behaviors that modulate daily living<sup>8</sup>. They are the strongest  
38 determinant of health. The term healthy lifestyle refers to a set of behavioral patterns that are  
39 beneficial for health<sup>3</sup>.

40 Lifestyles are associated with the presence of classic cardiovascular (CVD) risk factors, i.e.  
41 hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity<sup>46</sup>. Tobacco consumption, an unhealthy diet, and  
42 sedentary behavior are the main causes of morbidity and mortality in industrialized countries<sup>21</sup>.

43 Changing these by adopting healthy lifestyles offers significant health benefits. According to the  
44 World Health Organization, 75% of cardiovascular diseases and 40% of all cancer cases could be  
45 prevented if the unhealthy lifestyles were modified<sup>57</sup>.

46 Tobacco consumption is one of the main cardiovascular and cancer risk factors. It is responsible for  
47 at least 30% of cancer deaths and 80% of deaths from lung cancer<sup>23</sup>. In fact, unhealthy lifestyles  
48 cause 10% of cardiovascular diseases and are the second leading cause of CVD after high blood  
49 pressure<sup>1</sup>.

50 Moderate alcohol consumption may favorably impact metabolic health<sup>12</sup>. These findings parallel  
51 the relationship between alcohol consumption and cardiovascular disease prevalence<sup>58</sup>. Excessive  
52 consumption is harmful and causes dependence, liver disease, and cancer. It is one of the top five  
53 risk factors for death and disability globally<sup>53</sup>.

54 The biological and psychological benefits of physical activity have extensive scientific evidence<sup>54</sup>.  
55 A low cardiorespiratory fitness is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and  
56 mortality. Better fitness is associated with reduced mortality risk<sup>42</sup>. There is also an association  
57 between sitting time and mortality<sup>47</sup>.

58 Diet influences the development of obesity and associated diseases such as hypertension,  
59 hypercholesterolemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. It predisposes the individual to  
60 certain types of tumors<sup>52; 40; 22</sup>. Bamia et al.<sup>4</sup> found that the Mediterranean diet may have a modest  
61 beneficial effect on colorectal cancer risk. Smokers and heavy drinkers are more likely to strongly  
62 prefer the fat and salt sensation versus non-smokers and abstainers or infrequent alcohol consumers  
63<sup>30</sup>. Participants with high fat and salt intakes consume more calories and have more sodium and  
64 drink more alcoholic beverages. They do not as much total and simple carbohydrates, fruit, and  
65 vegetables than persons who do not like fats and sweets<sup>38</sup>.

66 Although previous studies have shown that patients often have sufficient knowledge about the risks  
67 connected to their lifestyles<sup>9; 24; 6</sup>, little is known about the clustering patterns of lifestyle behaviors  
68 in adult populations<sup>51 45; 35</sup>. Martin et al.<sup>36</sup> examined the combined effect of four behavioral risk  
69 factors (physical inactivity, smoking, poor diet and alcohol use) on mortality in Swiss  
70 epidemiological datasets. They found a significant increase in the likelihood of all-cause mortality,

71 cardiovascular mortality or cancer mortality for people with all four risk factors versus those with  
72 none. Physical activity is among the biggest contributors to death of these risk factors.  
73 The identification of lifestyle clusters can be helpful for medical advice and health education  
74 because lifestyle compliance can impact health and behavior. The goal of this study was to explore  
75 the existence multiple lifestyle clusters including physical activity, smoking status, alcohol  
76 consumption, and dietary habits in an adult population. This study also investigated whether the  
77 groups could be characterized by age, gender and clinical variables.

78

## 79 **Methods**

### 80 **Design**

81 A cross-sectional and multi-center study was performed with six participating groups distributed  
82 throughout Spain. These were previously published in the EVIDENT study (NCT01083082)<sup>19</sup>.

### 83 **Study participants**

84 The EVIDENT study included 1553 patients aged 20-80 years. They were selected by randomly  
85 sampling the population from 6 Spanish health centers. Study participants were excluded based on  
86 known coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease, heart failure, moderate or severe COPD  
87 (chronic obstructive pulmonary disease), walking-limiting musculoskeletal disease, advanced  
88 respiratory, renal or hepatic disease, severe mental diseases, cancer in the past 5 years, terminal  
89 illness and pregnancy. We excluded subjects who did not lifestyle data available. In 84 individuals,  
90 the food frequency questionnaire (FFQ) was missing, 154 had missing accelerometer data, 11 had  
91 missing alcohol consumption data and one subject had no smoking data. In total, there were 226  
92 subjects who lack one or more data so we used the remaining 1,327 subjects.

93 The sample size calculation indicated that the 1,327 patients offered the ability to detect a difference  
94 of 3 points between two of the three clusters as defined in the Framingham cardiovascular risk score  
95<sup>13</sup>. This calculation assumed a common standard deviation (SD) of 13.4 points with a significance  
96 level of 95% and a power of 80%. The study has been approved by the clinical research ethics  
97 committee (CEIC) of Salamanca, which was the coordinating center as well as by the ethics  
98 committees of the collaborating centers. All participants provided written informed consent  
99 according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki<sup>2</sup>.

### 100 **Measurements and Lifestyles:**

101 We evaluated physical activity, smoking, alcohol and eating habits as lifestyle criteria.

102 **Nutrition:** Food intake and total calories for each participant's diet was calculated from data  
103 obtained in a previously validated, semi-quantitative, 137-item FFQ collected during the interview  
104<sup>14</sup>. The participants indicated the frequencies of consuming various food items using an incremental  
105 scale across nine levels: never or almost never, 1–3 times per month, once per week, 2–4 times per

106 week, 5–6 times per week, once per day, 2–3 times per day, 4–6 times per day, and more than six  
107 times per day. The reported frequency of food consumption was converted to the number of daily  
108 intake and was multiplied by the weight (g) of the indicated portion size. We detailed the average  
109 daily consumption of olive oil, pastries, fish, red meat, nuts fruits, vegetable, grains, eggs, whole-fat  
110 dairy and low-fat dairy.

111 **Tobacco:** Smoking history was assessed by asking questions about the participant's smoking status  
112 (smoker/non smoker) and the number of cigarettes/day on the smokers. We considered smokers to  
113 be subjects who currently smoke or who have stopped smoking less than a year ago.

114 **Alcohol:** Alcohol consumption was assessed through a structured questionnaire "FFQ" and was  
115 expressed in grams per week. In a 137-item food list including alcoholic and non-alcoholic  
116 beverages (typical foods in Spain), participants indicated their usual consumption and chose from  
117 ten frequency categories ranging from never or <1 time/month to  $\geq 6$  times/day.

118 **Physical activity:** Physical activity was measured with ActiGraph GT3X accelerometers  
119 (ActiGraph, Shalimar, FL, USA)<sup>39; 49; 37</sup>. ActiGraph uses a piezoelectric acceleration sensor to filter  
120 and convert the signals produced from the sensor at a preset frequency in hertz. The samples are  
121 summed over a user-specified time sampling interval called an "epoch". Output from the ActiGraph  
122 is in the form of activity "counts," where one count is equivalent to 16 milli-g per second; 1 g is  
123 equal to  $9.825 \text{ m}\cdot\text{s}^{-2}$ , the acceleration of gravity. Activity "counts" are recorded to the internal  
124 memory of accelerometers by converting acceleration units over a given epoch<sup>10</sup>.

125 Subjects wore the accelerometer fastened with an elastic strap to the right side of the waist for seven  
126 consecutive days with habitual physical activity except for bathing and other wet activities. All  
127 subjects were verbally instructed on how to use the accelerometer. The accelerometer was set to  
128 record physical activity data every minute. The intensity of the physical activity was determined  
129 according to cut-off points proposed by Freedson<sup>16</sup>, sedentary activity (<100 counts/minute), light  
130 (100-1952 counts/minute), moderate (1952-5724 counts/minute) vigorous (>5724 counts/minute)  
131 and very vigorous (>9498 counts/minute). Moderate-vigorous activity was defined as activity  
132 accumulated from all bouts lasting at least 1 min.

133 We also measured clinical variables are related to cardiovascular risk factors. Anthropometric  
134 variables, variables related to blood pressure, laboratory variables, as well as inflammatory factors  
135 such as fibrinogen and PAIx.

136 **Anthropometric variables:** Patients wearing light clothing and no shoes were weighed on two  
137 occasions using a homologated electronic scale (Seca 770, Hamburg, Germany) following  
138 calibration (precision  $\pm 0.1 \text{ kg}$ ). The height was measured with a portable system (Seca 222,  
139 Hamburg, Germany) by recording the average of two readings. The body mass index (BMI) was  
140 calculated by dividing the weight (kg) by the height squared ( $\text{m}^2$ ). A value of  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  indicated

141 obesity. The waist circumference was measured as follows: the upper margins of the iliac crests  
142 were located, and the tape was wrapped around the body above this point parallel to the floor  
143 without compressing the skin. A measurement of less than 102 cm in males and 88 cm in females  
144 was characterized as normal<sup>34</sup>. The body fat percentage was measured using a body fat monitor  
145 (OMRON, model BF306).

146 **Office or clinical BP.** Office BP measurement involves 3 measurements of SBP and diastolic BP  
147 (DBP) using the average of the last 2 with a validated sphygmomanometer (OMRON model M10-  
148 IT; Omron Health Care, Kyoto, Japan) following the recommendations of the European Society of  
149 Hypertension<sup>44</sup>.

150 **Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM):** ABPM was performed on a day of standard  
151 activity with a radial tonometer. We used a radial pulse wave acquisition device (BPro)  
152 (HealthSTATS International, Singapore) that was validated according to the protocol of the  
153 European Society of Hypertension, the Association for the Advancement of Medical  
154 Instrumentation, and the British Hypertension Society<sup>43; 27</sup>. Valid registries were required to fulfill  
155 a series of pre-established criteria including  $\geq 80\%$  successful SBP and DBP recordings during the  
156 daytime and nighttime periods, 24-hour duration, and  $\geq 1$  BP measurement per hour. The monitor  
157 was scheduled to obtain BP measurements every 15 min during the daytime and nighttime. The  
158 patients were classified according to circadian patterns estimated by the sleep/wake ratio of SBP:  
159 dipper  $< 0.9$ , non-dipper  $0.9-1$ , and riser  $> 1$ . The nocturnal SBP dipping was defined as the  
160 difference between the mean waking BP and the mean sleeping BP expressed as a percentage (SBP  
161 dipping % =  $100 \times (\text{mean SBP}_{\text{day}} - \text{mean SBP}_{\text{night}}) / \text{mean SBP}_{\text{day}}$ ).

162 **Peripheral augmentation index (PAIx):** The PAIx was measured with Pulse Wave Application  
163 Software (B-pro (A-Pulse)) (HealthSTATS International) using tonometry to capture the radial  
164 pulse; the central BP (CASP) was estimated with a calculation. This device has been validated in  
165 hypertensive Asians and healthy Caucasians<sup>56; 18</sup>. Specific aspects of the validity and reliability of  
166 the measurement in arterial stiffness and augmentation indexes have been reported elsewhere<sup>18</sup>.

167 In brief, the intra-observer reliability was evaluated in 20 subjects using the intraclass correlation  
168 coefficient (ICC) at the start of the study. The value of  $r$  was 0.952 (95% CI: 0.871 to 0.982) for  
169 PAIx. According to the Bland-Altman analysis, the mean differences for intraobserver agreement  
170 (95% limits of agreement) were 2.50 (-14.43 and 19.46) for PAIx. PAIx is a measurement taken  
171 directly from the late systolic shoulder of the peripheral arterial waveform. It is defined as the ratio  
172 of the difference between the 2<sup>nd</sup> peak and the diastolic pressure to the difference between the 1<sup>st</sup>  
173 peak and diastolic pressure<sup>41</sup>. PAIx is age-dependent and could be a useful index of vascular aging  
174 <sup>26</sup>. PAIx was calculated as follows: (Second peak systolic blood pressure [SBP2] - diastolic blood  
175 pressure [DBP]) / (first peak SBP - DBP)  $\times 100$  (%).



176 **Laboratory determinations:** Venous blood sampling was performed between 08:00 and 09:00  
177 hours after the individuals fasted and abstained from smoking, alcohol, and caffeinated beverages  
178 for the previous 12 hours. Fasting plasma glucose, serum total cholesterol, high-density lipoprotein  
179 cholesterol (HDL-cholesterol) concentrations and triglyceride concentrations were measured using  
180 standard automated enzymatic methods. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol)  
181 was estimated by the Friedewald equation when the direct parameter was not available. Blood  
182 samples were collected in each primary care health center and analyzed at the reference hospitals.  
183 These laboratories were certified by the external quality assurance programs of the Spanish Society  
184 of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

185 **Cardiovascular risk (CVR):** Cardiovascular morbidity and mortality risk was estimated using the  
186 published risk equation based on the Framingham study<sup>13</sup>. Risk factors for morbidity and mortality  
187 used by the Framingham Risk Score include age, total cholesterol, high-density lipoprotein  
188 cholesterol, and SBP as quantitative variables. Sex, drug treatment for hypertension, smoking status  
189 and diabetes mellitus were dichotomous variables.

#### 190 **Statistical analysis**

191 The continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation for normally distributed  
192 continuous data. These were given as the median (interquartile range, IQR) for asymmetrically  
193 distributed continuous data. Categorical data were given as a distribution frequency. Statistical  
194 normality was tested using the Kolmogorov–Smirnov test.

195 In this analysis, we considered a matrix of 1.327 rows (samples) and 16 columns (variables) to  
196 search for clusters (associations of samples). From the 16 lifestyle variables, eleven are related to  
197 diet and are referred to the consumption of olive oil, pastries, fish, red meat, nuts, fruits, vegetables,  
198 starches (cereals, legumes and pasta), eggs, whole milk and skim milk. Physical activity was  
199 assessed by the total activity (counts/minute) and time spent on sedentary and very vigorous  
200 activity. The remaining two variables are referred to the consumption of alcohol (gr/week) and  
201 smoking (number cigarettes /day).

202 An HJ-biplot analysis<sup>17</sup> was conducted to study the associations between all variables that make up  
203 the different lifestyles (physical activity, smoking, alcohol and eating habits). Using as a basis the  
204 information yielded by the multidimensional geometric representation HJ-biplot (biplot  
205 coordinates) from the different possible clusters, it is possible to choose those that are conceptually  
206 interpretable. The clusters were obtained with a k-means method and Euclidean distance. This  
207 allows us to know which variables are responsible for the classification of the different  
208 representations obtained by the HJ-biplot.

209 ANOVA with Tukey post hoc comparisons tested for differences across the clusters. Differences in  
210 sex distribution were assessed by a Chi-square test.

211 A multivariable linear regression analysis was performed to study the associations between clinical  
212 variables with lifestyles clusters using the unhealthy cluster as a reference (dummy variables). A  
213 model for each clinical variable was significant when groups were compared in the initial analysis.  
214 The data were analyzed using the MultiBiplot software developed by Vicente-Villardón<sup>55</sup> and  
215 SPSS version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically  
216 significant.

217

## 218 **Results**

219 The mean age of the 1327 patients was 55 years with 806 women (60.7%) . Table 1 shows the  
220 baseline characteristics of the study participants.

221 Figure 1 shows the factorial graph of the HJ-biplot with the selected variables related to lifestyles  
222 represented by vectors. The individuals are indicated by points. The covariance structure of the  
223 indices shows a high positive correlation between counts per minute and vigorous activity. In  
224 contrast, the time (minutes) spent in sedentary activities forms an  $180^\circ$  angle with these variables  
225 and therefore exhibits a high inverse correlation. With regard to diet, a strong and direct relationship  
226 is observed with the consumption of fruits and vegetables and an inverse correlation is observed  
227 with alcohol consumption and the number of cigarettes consumed. These variables otherwise show  
228 a strong correlation. The consumption of whole-fat dairy is positively associated with alcohol  
229 consumption and the number of cigarettes; it is inversely associated with low-fat dairy, fruits, and  
230 vegetables.

231 The clusters were calculated using the biplot coordinates including method K-means and Euclidean  
232 distances. These differentiated the three groups. Table 2 shows a general description of the clusters  
233 according to the selected variables.

234 Cluster 1 (unhealthy) consists of 677 subjects and includes the majority of individuals (51.0%) and  
235 a slightly larger majority of men (58.7%). In this cluster, there is more sedentary behavior  
236 ( $1100.8 \pm 69.8$  minutes/day,  $p < 0.001$ ) and higher consumption of whole-fat dairy ( $103.4 \pm 158.2$   
237 gr/day,  $p < 0.001$ ) and tobacco ( $3.7 \pm 7.7$  cigarettes per day,  $p < 0.001$ ). Cluster 2 (healthy/physical  
238 activity) contained 265 subjects (24.0% of the men in the sample). This group had the highest  
239 overall physical activity at  $389.2 \pm 87.1$  counts minute ( $p < 0.01$ ) and vigorous activity ( $6.9 \pm 11.0$   
240 minutes/day,  $p < 0.001$ ). Cluster 3 (healthy/diet) represents 29% of the participants including a larger  
241 fraction of the women (36.6%) than the men (17.3%). This cluster reflects a high consumption of  
242 olive oil ( $30.8 \pm 17.0$  gr/day,  $p < 0.001$ ), fish ( $160.3 \pm 81.4$  gr/day,  $p < 0.001$ ) as well as fruits, nuts, and  
243 vegetables. Cluster 3 has the lowest consumption of alcohol ( $20.2 \pm 37.7$  gr/week,  $p < 0.001$ ).

244 The relationships of these clusters with clinical variables is shown in Table 3. Members of cluster 1  
245 have higher values for waist circumference, triglycerides, systolic blood pressure, and

246 cardiovascular risk. Cluster 2 is characterized by the highest levels of HDL-cholesterol, a larger  
247 nocturnal decline in blood pressure, and lower overall cardiovascular risk. Cluster 3 has the lowest  
248 values for waist circumference and systolic blood pressure.

249 Using unhealthy cluster as the reference and after adjusting for age and gender, the multiple  
250 regression analysis showed that belonging to the Healthy/Physical Activity cluster is associated  
251 with a lower waist circumference, body fat percentage, systolic blood pressure and cardiovascular  
252 risk as well as higher high-density lipoprotein cholesterol levels and systolic blood pressure drops.  
253 The Healthy and Diet clusters have similar results except for body fat percentage, high-density  
254 lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure changes (Table 4).

255

## 256 **Discussion**

257 The results classify subjects included in the EVIDENT study according to their modifiable  
258 lifestyles. It is the first study that uses the HJ-biplot to look for different lifestyle patterns in terms  
259 of physical activity assessed by accelerometry, eating habits with a FFQ questionnaire, smoking  
260 status (cigarettes per day) and alcohol consumption (gr/week). This technique allows a  
261 comprehensive analysis of all variables and reveals three clusters that are different to each other in a  
262 random sample from health centers across a wide age range (20-80 years) including healthy subjects  
263 and subjects with different levels of cardiovascular risk. These clusters have been subsequently  
264 characterized by age, gender and clinical variables.

265 We found that cluster 1 (**unhealthy**) included more than half of the men in the sample. These  
266 subjects spend substantial time in sedentary activities, smoking, and consuming alcohol. A second  
267 cluster (**healthy/physical activity**) also includes a high percentage of men who have high physical  
268 activity and greater time dedicated to vigorous activities. Cluster 3 (**healthy/diet**) is mostly women  
269 who have a high intake of fruits, nuts, and vegetables as well as low alcohol consumption.

270 Until now in the EVIDENT study, modifiable lifestyles were analyzed separately<sup>50; 20; 48</sup>; however,  
271 with this work we studied how they relate to one another and their association with clinical  
272 variables. Although there is increasing interest in examining the combined effects of lifestyle  
273 factors such as smoking, dietary habits, physical activity, and alcohol consumption on disease risk  
274 and mortality<sup>28, 15</sup>, few studies have investigated the combined impact of these factors<sup>31; 33</sup> by  
275 analyzing the relationship of modifiable lifestyles to clinical variables.

276 We observed gender differences in the modifiable lifestyles with women showing healthier eating  
277 habits. These findings are supported by other studies performed in the elderly<sup>11; 32</sup> and the adult  
278 population<sup>25</sup>.

279 Robinson et al.<sup>51</sup> analyzed the relationship between a number of lifestyle risk factors (low physical  
280 activity, poor diet, obesity, smoking, etc.) and physical function in 59-73 year old, community-

281 dwelling men and women. They found that these modifiable lifestyle risk factors are linked to  
282 marked differences in risk of poor physical function in older adults as well as a modest difference in  
283 activity scores between men and women. The women were slightly less active (35.3% vs. 30.3%).  
284 These results are similar to our findings where we found a cluster formed mostly by males who  
285 develop increased physical activity. However, unlike this study, they do not consider the alcohol  
286 consumption into the lifestyles. Indeed, Ottevaere et al.<sup>45</sup> studied 2084 adolescents and identified  
287 five clusters that are consistent with this study in that males were highly presented in the cluster  
288 with high levels of moderate to vigorous physical activity and low-quality diets. In terms of  
289 lifestyle, they only considered physical activity and diet in contrast to our work that measured  
290 alcohol consumption and smoking.

291 Marques et al.<sup>35</sup> enrolled 636 Portuguese students and analyzed how health-related variables (BMI,  
292 MVPA, CRF, and HDL-cholesterol) are clustered and associated with children's sedentary time.  
293 Similar to their results, we found that the clusters called unhealthy also shows the lowest levels of  
294 vigorous activity and the highest values of anthropometric parameters. This may be because the age  
295 of the subjects is different in the two studies.

296 The association of the different groups with clinical variables is an important finding. When  
297 healthier food is eaten, more exercise is performed and less alcohol and cigarettes are consumed.  
298 These subjects also have more reasonable blood pressure, cholesterol, and LDL-cholesterol levels,  
299 which reduces cardiovascular risk. These results are consistent with the findings of Martin-Diener et  
300 al.<sup>36</sup>, in which the accumulation of four behavioral NCD (non-communicable disease) risk  
301 factors—tobacco smoking, high alcohol consumption, low levels of leisure time physical activity,  
302 and poor diet—as indicated by no reported fruit consumption on the previous day increased all-  
303 cause mortality by approximately 2.5-fold. Along this line, Carlsson et al.<sup>7</sup> used a cohort study of  
304 60 year old people with seven healthy lifestyle factors including alcohol consumption, fish intake,  
305 fruit and vegetable consumption, physical activity, processed meat, and tobacco smoking. They  
306 investigated whether healthy lifestyle factors can predict incident cardiovascular disease (CVD) and  
307 all-cause mortality. They concluded that it was possible to identify men and women with  
308 substantially lower relative risks of incident CVD and death. Recently, Kyroziis et al.<sup>29</sup> in a study  
309 regarding the identification lifestyle variables associated with the development of Parkinson's  
310 disease, found an inverse association with smoking.

311 A study by Bel-Serrat et al.<sup>5</sup> in a sample of 4,619 children from eight European countries analyzed  
312 clustered lifestyle behaviors (dietary, physical activity (PA) and sedentary indicators) to examine  
313 their association with CVD risk factors. They found a positive association between CVD risk score  
314 and the cluster identified as sedentary. These results are consistent with our study where cluster 1

315 (unhealthy) is the group of subjects with more sedentary activity who are associated with higher  
316 RCV values. There were significant differences between this group and the other two ( $p < 0.005$ ).

317 This study has certain limitations. It is a descriptive observational study that only reports  
318 associations and cannot establish causal relationships between the defined clusters and clinical  
319 variables. However, it describes patterns of association of lifestyles and their relationship with  
320 biological parameters and cardiovascular risk.

321 In conclusion, three groups were identified according to lifestyles: “**cluster unhealthy**” with the  
322 least healthy lifestyles and most unfavorable clinical parameters; “**cluster healthy/physical  
323 activity**” characterized by increased physical activity, good HDL-cholesterol levels, and an  
324 increased systolic dipping; and “**cluster healthy/diet**” characterized by good eating habits and  
325 lower LDL-cholesterol and clinical blood pressure values.

326

### 327 **Acknowledgments**

328 Members of the EVIDENT group are as follows: Coordinating center: L. Garcia Ortiz, MA Gómez  
329 Marcos, JI Recio Rodriguez, and MC Patino Alonso of the Primary Care Research Unit of La  
330 Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain. Participating centers: La Alamedilla Health Center,  
331 (Health Service of Castilla y León): MC Castaño Sánchez, C. Rodríguez Martín, Y. Castaño  
332 Sánchez, C. Agudo Conde, E. Rodríguez Sánchez, LJ González Elena, C. Herrero Rodríguez, B.  
333 Sánchez Salgado, A. de Cabo Laso, JA Maderuelo Fernández. Passeig de Sant Joan Health Center,  
334 (Catalan Health Service): C. Martín Cantera, J. Canales Reina, E. Rodrigo de Pablo, M L. Lasaosa  
335 Medina, MJ. Calvo Aponte, A. Rodríguez Franco, E.Briones Carrio, C. Martin Borrás, A. Puig  
336 Ribera, R. Colominas Garrido. Poble Sec Health Center, (Catalán Health Service): J. Anton  
337 Alvarez, M<sup>a</sup>T. Vidal Sarmiento, Á. Viaplana Serra, S. Bermúdez Chillida, A. Tanasa. Ca N’Oriac  
338 Health Center, (Catalan Health Service): M. Romaguera Bosch. Sant Roc Health Center, (Catalán  
339 Health Service): MM. Domingo, A. Girona, N. Curos, FJ Mezquiriz, L. Torrent. Cuenca III Health  
340 Center, (Health Service of Castilla-La Mancha): A.Cabrejas Sánchez, MT Pérez Rodríguez, ML.  
341 García García, JL. Bartolomé, F. Salcedo Aguilar. Casa de Barco Health Center, (Health Service of  
342 Castilla y León): C. Fernández Alonso, A. Gómez Arranz, E. Ibáñez Jalón, A. de la Cal de la  
343 Fuente, N. Gutiérrez, L. Muñoz, M. Menéndez, I. Repiso, R.Sanz Cantalapiedra, LM. Quintero  
344 González, S. de Francisco Velasco, M<sup>a</sup>. Díez García, E. Sierra Quintana, M.Cáceres. Torre  
345 Ramona Health Center, (Health Service of Aragon): N. González Viejo, JF. Magdalena Belio, L.  
346 Otegui Ilarduya, FJa. Rubio Galán, A. Melguizo Bejar, CI. Sauras Yera, M<sup>a</sup>J. Gil Train, M. Iribarne  
347 Ferrer, M<sup>a</sup>. Lafuente Ripolles. Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service-  
348 Osakidetza: G. Grandes, A. Sanchez, N. Guenaga, V. Arce, MS. Arietaleanizbealoea, E.Iturregui San  
349 Nicolás, RA. Martín Santidrián, A Zuazagoitia.

350 **Financial support**

351 The project has been funded by the Instituto de Salud Carlos III (Institute of Health Carlos III,  
352 ISCiii) of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain) through the Network for  
353 Prevention and Health Promotion in Primary Care (redIAPP, RD12/0005), by a grant for research  
354 projects on health from ISCiii (PS09/00233, PS09/01057, PS09/01972, PS09/01376, PS09/0164,  
355 PS09/01458), co-financed with European Union ERDF and the Autonomous Government of  
356 Castilla and León (SAN/1778/2009) and intensification of research program.

357 The funders had no role in the design, analysis or writing of this article.

358 **Conflicts of interest**

359 The authors declare that they have no competing interests.

360 **Authorship**

361 MCPA, designed the study, participated in fund raising, interpreted the results, prepared the  
362 manuscript draft, and corrected the final version of the manuscript. JIRR and JFMB participated in  
363 the study design, data collection, and manuscript review. MG, VMV, CFA and MSA participated in  
364 the study design, interpretation of results, and manuscript review. MAGM and LGO participated in  
365 the protocol design, fund raising, analysis of results, and final review of the manuscript. Finally, all  
366 authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

367

368 **References**

- 369 1. (2011) Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. . Mendis S, Puska P,  
370 Norrving B editors. World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation  
371 and World Stroke Organization). Geneva.
- 372 2. (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical  
373 research involving human subjects. *JAMA* **310**, 2191-2194.
- 374 3. Abel T (1991) Measuring health lifestyles in a comparative analysis: theoretical issues and  
375 empirical findings. *Soc Sci Med* **32**, 899-908.
- 376 4. Bamia C, Lagiou P, Buckland G *et al.* (2013) Mediterranean diet and colorectal cancer risk:  
377 results from a European cohort. *Eur J Epidemiol* **28**, 317-328.
- 378 5. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Santaliestra-Pasias AM *et al.* (2013) Clustering of multiple lifestyle  
379 behaviours and its association to cardiovascular risk factors in children: the IDEFICS study. *Eur J*  
380 *Clin Nutr* **67**, 848-854.
- 381 6. Brobeck E, Odenrants S, Bergh H *et al.* (2014) Patients' experiences of lifestyle discussions  
382 based on motivational interviewing: a qualitative study. *BMC Nurs* **13**, 13.
- 383 7. Carlsson AC, Wandell PE, Gigante B *et al.* (2013) Seven modifiable lifestyle factors predict  
384 reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass  
385 index: a cohort study. *Int J Cardiol* **168**, 946-952.
- 386 8. Cockerham WC (2007) New directions in health lifestyle research. *Int J Public Health* **52**, 327-  
387 328.
- 388 9. Condon C & McCarthy G (2006) Lifestyle changes following acute myocardial infarction:  
389 patients perspectives. *Eur J Cardiovasc Nurs* **5**, 37-44.
- 390 10. Chen KY & Bassett DR, Jr. (2005) The technology of accelerometry-based activity monitors:  
391 current and future. *Med Sci Sports Exerc* **37**, S490-500.
- 392 11. Chou KL (2008) The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in Hong  
393 Kong Chinese older adults. *J Aging Health* **20**, 788-803.
- 394 12. Churilla JR, Johnson TM, Curls R *et al.* (2014) Association between alcohol consumption  
395 patterns and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* **8**, 119-123.
- 396 13. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ *et al.* (2008) General cardiovascular risk profile for  
397 use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* **117**, 743-753.
- 398 14. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I *et al.* (2010) Relative validity of a semi-quantitative  
399 food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* **103**, 1808-  
400 1816.
- 401 15. Ford ES, Bergmann MM, Boeing H *et al.* (2012) Healthy lifestyle behaviors and all-cause  
402 mortality among adults in the United States. *Prev Med* **55**, 23-27.

- 403 16. Freedson PS, Melanson E & Sirard J (1998) Calibration of the Computer Science and  
404 Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* **30**, 777-781.
- 405 17. Galindo P (1986) Una alternativa de representaci3n simult3nea: HJ-Biplot. *Qüestió* **10**, 13-23.
- 406 18. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Canales-Reina JJ *et al.* (2012) Comparison of two  
407 measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic  
408 blood pressure and radial augmentation index. *Hypertens Res* **35**, 617-623.
- 409 19. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C *et al.* (2010) Physical exercise, fitness  
410 and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index  
411 and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol. *BMC Public Health* **10**,  
412 233.
- 413 20. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Puig-Ribera A *et al.* (2014) Blood pressure circadian  
414 pattern and physical exercise assessment by accelerometer and 7-day physical activity recall scale.  
415 *Am J Hypertens* **27**, 665-673.
- 416 21. Gendron S (2001) Transformative alliance between qualitative and quantitative approaches in  
417 health promotion research. *WHO Reg Publ Eur Ser*, 107-121.
- 418 22. Greene CM & Fernandez ML (2007) The role of nutrition in the prevention of coronary heart  
419 disease in women of the developed world. *Asia Pac J Clin Nutr* **16**, 1-9.
- 420 23. Hatlen P, Langhammer A, Carlsen SM *et al.* (2014) Self-Reported Cardiovascular Disease and  
421 the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *J Thorac Oncol*.
- 422 24. Jallinoja P, Absetz P, Kuronen R *et al.* (2007) The dilemma of patient responsibility for lifestyle  
423 change: perceptions among primary care physicians and nurses. *Scand J Prim Health Care* **25**, 244-  
424 249.
- 425 25. Kang K, Sung J & Kim CY (2010) [High risk groups in health behavior defined by clustering of  
426 smoking, alcohol, and exercise habits: National Health and Nutrition Examination Survey]. *J Prev*  
427 *Med Public Health* **43**, 73-83.
- 428 26. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A *et al.* (2005) Radial augmentation index: a useful and easily  
429 obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens* **18**, 11S-14S.
- 430 27. Komori T, Eguchi K, Hoshida S *et al.* (2013) Comparison of wrist-type and arm-type 24-h  
431 blood pressure monitoring devices for ambulatory use. *Blood Press Monit* **18**, 57-62.
- 432 28. Kvaavik E, Batty GD, Ursin G *et al.* (2010) Influence of individual and combined health  
433 behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and  
434 lifestyle survey. *Arch Intern Med* **170**, 711-718.
- 435 29. Kyrozis A, Ghika A, Stathopoulos P *et al.* (2013) Dietary and lifestyle variables in relation to  
436 incidence of Parkinson's disease in Greece. *Eur J Epidemiol* **28**, 67-77.
- 437 30. Lampure A, Deglaire A, Schlich P *et al.* (2014) Liking for fat is associated with  
438 sociodemographic, psychological, lifestyle and health characteristics. *Br J Nutr* **112**, 1353-1363.



- 439 31. Lee CD, Sui X, Hooker SP *et al.* (2011) Combined impact of lifestyle factors on cancer  
440 mortality in men. *Ann Epidemiol* **21**, 749-754.
- 441 32. Liao WC, Li CR, Lin YC *et al.* (2011) Healthy behaviors and onset of functional disability in  
442 older adults: results of a national longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* **59**, 200-206.
- 443 33. Lin CC, Li CI, Liu CS *et al.* (2012) Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-  
444 specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care* **35**,  
445 105-112.
- 446 34. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A *et al.* (2007) 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for  
447 the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial  
448 Hypertension. *J Hypertens* **25**, 1751-1762.
- 449 35. Marques EA, Pizarro AN, Figueiredo P *et al.* (2013) Modifiable lifestyle behavior patterns,  
450 sedentary time and physical activity contexts: a cluster analysis among middle school boys and girls  
451 in the SALTA study. *Prev Med* **56**, 413-415.
- 452 36. Martin-Diener E, Meyer J, Braun J *et al.* (2014) The combined effect on survival of four main  
453 behavioural risk factors for non-communicable diseases. *Prev Med* **65**, 148-152.
- 454 37. Matthews CE, Keadle SK, Sampson J *et al.* (2013) Validation of a previous-day recall measure  
455 of active and sedentary behaviors. *Med Sci Sports Exerc* **45**, 1629-1638.
- 456 38. Mejean C, Deglaire A, Kesse-Guyot E *et al.* (2014) Association between intake of nutrients and  
457 food groups and liking for fat (The Nutrinet-Sante Study). *Appetite* **78**, 147-155.
- 458 39. Melanson EL, Jr. & Freedson PS (1995) Validity of the Computer Science and Applications,  
459 Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc* **27**, 934-940.
- 460 40. Milner JA (2006) Diet and cancer: facts and controversies. *Nutr Cancer* **56**, 216-224.
- 461 41. Munir S, Guilcher A, Kamallesh T *et al.* (2008) Peripheral augmentation index defines the  
462 relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* **51**, 112-118.
- 463 42. Myers J, Prakash M, Froelicher V *et al.* (2002) Exercise capacity and mortality among men  
464 referred for exercise testing. *N Engl J Med* **346**, 793-801.
- 465 43. Nair D, Tan SY, Gan HW *et al.* (2008) The use of ambulatory tonometric radial arterial wave  
466 capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in  
467 adults. *J Hum Hypertens* **22**, 220-222.
- 468 44. O'Brien E, Asmar R, Beilin L *et al.* (2005) Practice guidelines of the European Society of  
469 Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* **23**, 697-701.
- 470 45. Ottevaere C, Huybrechts I, Benser J *et al.* (2011) Clustering patterns of physical activity,  
471 sedentary and dietary behavior among European adolescents: The HELENA study. *BMC Public*  
472 *Health* **11**, 328.
- 473 46. Pastor Y, Balaguer, I., & García-Merita, M.L. ((1998a) Una revisión sobre las variables de  
474 estilos de vida saludable. *Revista de Psicología de la Salud* **10**, 15-52.

- 475 47. Patel AV, Bernstein L, Deka A *et al.* (2010) Leisure time spent sitting in relation to total  
476 mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* **172**, 419-429.
- 477 48. Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Belio JF *et al.* (2014) Factors associated with  
478 adherence to the Mediterranean diet in the adult population. *J Acad Nutr Diet* **114**, 583-589.
- 479 49. Plasqui G & Westerterp KR (2007) Physical activity assessment with accelerometers: an  
480 evaluation against doubly labeled water. *Obesity (Silver Spring)* **15**, 2371-2379.
- 481 50. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino Alonso MC *et al.* (2013) Association between  
482 smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the  
483 EVIDENT study. *BMC Cardiovasc Disord* **13**, 109.
- 484 51. Robinson SM, Jameson KA, Syddall HE *et al.* (2013) Clustering of lifestyle risk factors and  
485 poor physical function in older adults: the Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc* **61**, 1684-  
486 1691.
- 487 52. Roche HM, Phillips C & Gibney MJ (2005) The metabolic syndrome: the crossroads of diet and  
488 genetics. *Proc Nutr Soc* **64**, 371-377.
- 489 53. Torruellas C, French SW & Medici V (2014) Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J*  
490 *Gastroenterol* **20**, 11684-11699.
- 491 54. Varo Cenarruzabeitia JJ, Martinez Hernandez JA & Martinez-Gonzalez MA (2003) [Benefits of  
492 physical activity and harms of inactivity]. *Med Clin (Barc)* **121**, 665-672.
- 493 55. Vicente Villardón JL (2014) A package for Multivariate Analysis using Biplots. Departamento  
494 de Estadística. Universidad de Salamanca.
- 495 56. Williams B, Lacy PS, Yan P *et al.* (2011) Development and validation of a novel method to  
496 derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an n-point moving  
497 average method. *J Am Coll Cardiol* **57**, 951-961.
- 498 57. World-Health-Organization (2013) Global action plan for the prevention and control of  
499 noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva.
- 500 58. Yousaf H, Rodeheffer RJ, Paterick TE *et al.* (2014) Association between alcohol consumption  
501 and systolic ventricular function: A population-based study. *Am Heart J* **167**, 861-868.
- 502
- 503
- 504
- 505

506 **Legend of figures**

507

508 **Fig1:** Factorial representation of HJ by cluster

509

510

511

For Review Only

**TABLES:****Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics of the patients

	<b>Mean/Median/Number n=1327</b>	<b>SD/IQR/ (%)</b>
Age, (years)	54.8	45.2-65.6
Gender, n (%)		
Male	521	(39.3)
Female	806	(60.7)
Body mass index, (kg/m <sup>2</sup> )	27.0	23.9-29.5
Waist circumference, (cm)	93	85-100
Obesity, n (%)	280	(21.1)
Body fat percentage, (%)	34.7	7.5
Alcohol consumption, (g/week)	4.4	0.0-7.0
Smoking, n (%)	287	21.6
Number of cigarettes	11.2	4.0-16
Counts/minute	248.7	176.0-306.9
Diabetes, n (%)	144	(10.9)
Hypertension, n (%)	542	(40.8)
Serum glucose, (mg/dL)	93.7	83-98
Total cholesterol, (mg/dL)	213.7	38.7
Triglycerides, (mg/dL)	120.8	71-14
HDL-cholesterol, (mg/dL)	59.2	48-69
LDL-cholesterol, (mg/dL)	132.7	35.34
Glycosylated hemoglobin, (%)	5.6	5.3-5.8
Fibrinogen, (mg/dL)	374.7	318-415
Office SBP, (mmHg)	125	113-135
Office DBP, (mmHg)	77	70-83
Systolic dipping, (%)	11.0	7.3-14.7
Peripheral augmentation index, (%)	92.5	81.0-97.5

Values are means (standard deviations (SD)) for normally distributed continuous data and medians (interquartile range (IQR)) for asymmetrically distributed continuous data and number and proportions for categorical data.

SBP: Systolic Blood Pressure. DBP: Diastolic Blood Pressure. HDL: High Density Lipoprotein. LDL: Low Density Lipoprotein.

**Table 2.** Characteristics of subjects according to lifestyles by clusters

	<b>CLUSTER 1</b> (Unhealthy) <b>n=677</b>	<b>CLUSTER 2</b> (Healthy/ physical Activity) <b>n=265</b>	<b>CLUSTER 3</b> (Healthy/ diet) <b>n=385</b>	
	<b>Mean±SD</b>	<b>Mean±SD</b>	<b>Mean±SD</b>	<b>p-value</b>
Age, years <sup>#¥</sup>	54.4±14.5	52.8±11.7	57.1±13.3	<0.001
Gender, n (%)				<0.001
Female	371 (46.0)	140 (17.4)	295 (36.6)	
Male	306 (58.7)	125 (24.0)	90 (17.3)	
<b>DIET</b>				
Olive oil, (g/day) <sup>#¥</sup>	20 (10-25)	20 (10-25)	25 (20-50)	<0.001
Pastries, (g/day) <sup>*#</sup>	30.62 (13.12-59.74)	51.29 (23.71-76.24)	53.33 (25.40-87.67)	<0.001
Fish, (g/day) <sup>*#¥</sup>	91.81 (60.57-129.62)	113.52 (77.90-153.67)	146.67 (110.86-193.02)	<0.001
Red Meat, (g/day)	89.52 (57.71-128.10)	90.48 (60.48-137.50)	99.14 (62.43-136.05)	<0.001
Nuts, (g/day) <sup>*#¥</sup>	4 (2.00-8.57)	4.29 (2.00-17.14)	14.86 (4.00-30.00)	<0.001
Fruits, (g/day) <sup>*#¥</sup>	250.95 (144.86-386.29)	332.14 (207.86-493.21)	495.67 (349.76-694.62)	<0.001
Vegetables, (g/day) <sup>*#¥</sup>	222.33 (154.00-304.33)	257.00 (190.17-368.33)	393.00(291.50-528.33)	<0.001
Grains, (g/day) <sup>*#¥</sup>	145.86 (104.63-220.08)	176.90 (128.77-267.98)	229.55 (147.81-303.75)	<0.001
Eggs <sup>¥</sup>	25.71 (8.57-25.71)	25.71 (8.57-25.71)	25.71 (8.57-25.71)	0.001
Whole-fat dairy, (g/day) <sup>#</sup>	29.76 (7.14-125.00)	25.00 (11.67-91.07)	21.43 (3.33-58.33)	<0.001
Low-fat dairy, (g/day) <sup>*#¥</sup>	21.43 (3.33-132.14)	56.90 (7.14-218.33)	146.43 (21.43-346.43)	<0.001
<b>PHYSICAL ACTIVITY</b>				
Counts/minute <sup>*#¥</sup>	201.80 (151.32-250.16)	367.93 (330.98-431.27)	229.05 (184.95-275.70)	<0.001
Sedentary activity, (minutes/day) <sup>*#¥</sup>	1091.29 (1059.02-1145.21)	966.29 (901.68-1019.18)	1067.09 (1022.86-1107.78)	<0.001
Very vigorous activity, (minutes/day) <sup>*#¥</sup>	0.00 (0.00-0.14)	1.33 (0.00-10.74)	0.00 (0.00-0.14)	<0.001
<b>TOXIC HABITS</b>				
Alcohol, (g/week) <sup>#¥</sup>	20 (0-70)	20 (0-70)	0 (0-20)	<0.001
Smoking, (n cigarettes /day) <sup>*#</sup>	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001

P-values are for comparison of subgroups by ANOVA test with Tukey post hoc comparisons, and by *Kruskal-Wallis* test with post hoc comparisons.

Abbreviations: SD, standard deviation.

\*p<0.05 between cluster 1 and cluster 2; # p<0.05 between cluster 1 and cluster 3; ¥ p<0.05 between cluster 2 and cluster 3.

**Table 3.** Characteristics of subjects according to clinical variables by clusters

	<b>CLUSTER 1</b> (Unhealthy)  n=677	<b>CLUSTER 2</b> (Healthy/ physical Activity)  n=265	<b>CLUSTER 3</b> (Healthy/ diet)  n=385	
	<b>Mean/Median±SD/ IQR</b>	<b>Mean/Median±S D/ IQR</b>	<b>Mean/Median±SD/ IQR</b>	<b>p- value</b>
Body mass index, (kg/m <sup>2</sup> )*#¥	26.90 (24.21-29.94)	26.45 (23.86- 28.60)	26.22 (23.73-29.22)	0.057
Waist circumference, (cm) <sup>#</sup>	93 (86-102)	91 (84.5-99)	91 (84-98)	<0.001
Body fat percentage, (%)*#¥	34.5±7.6	32.9±7.2	36.5±7.1	<0.001
Total cholesterol, (mg/dL)	213.0±39.3	216.8±38.9	212.9±37.5	0.350
HDL- cholesterol, (mg/dL)*#	55 (46-66)	61 (51-71.25)	59 (50-70)	<0.001
LDL- cholesterol,(mg/dL)	132.9±37.6	134.9±32.4	130.9±33.1	0.365
Triglycerides, (mg/dL)*#	104 (73-147)	86 (66-118)	92 (72.5-127.5)	0.001
Office SBP, (mm Hg)*	125 (115.25-137)	122 (114-132.5)	121 (110-132)	0.001
Office DBP, (mm Hg)	76.5 (70.25-83.5)	77 (70-83.5)	76.5 (70.5-83)	0.710
SBP dipping, (%)*#	11.11 (6.67-14.18)	12.77 (9.11-16.24)	11.11 (6.86-14.40)	<0.001
Serum glucose, (mg/dL)	90 (83-99)	87 (81-95.5)	90 (83-98)	0.016
Fibrinogen, (mg/dL)	366.5 (315.75-420)	356 (309-404.75)	372 (324-415)	0.060
PAIx, (%)	88 (79-98)	93 (78-103)	91 (85-104.5)	0.254
CVR, (%) *#	10.72 (3.82-21.24)	7.17 (3.32-13.99)	7.94 (3.25-15.27)	<0.001

P-values are for comparison of subgroups by ANOVA test with Tukey post hoc comparisons, and by *Kruskal-Wallis* test with post hoc comparisons.

Abbreviations: DBP: diastolic blood pressure; HDL: high-density lipoprotein; IQR: interquartile range; LDL: low-density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation. PAIx: Peripheral augmentation index. CVR: Cardiovascular Risk by Framingham D'Agostino SCORE.

\*p<0.05 between cluster 1 and cluster 2; # p<0.05 between cluster 1 and cluster 3; ¥ p<0.05 between cluster 2 and cluster 3.

**Table 4.** Multiple Linear Regression Analysis: Relationship between clusters and clinical variables

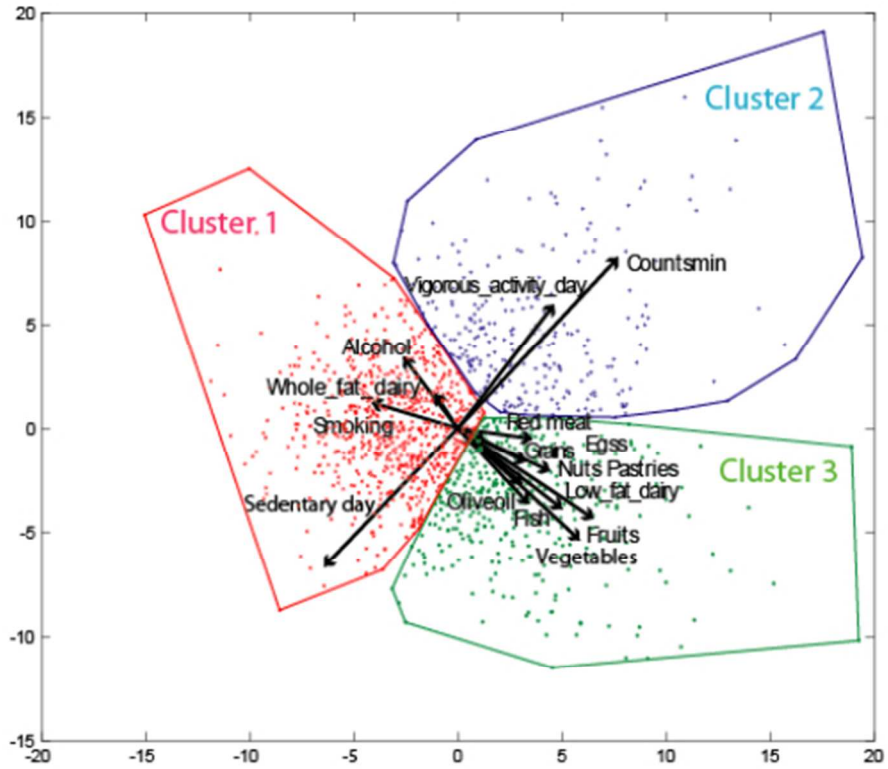
<b>Dependent variable: Waist circumference</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	-1.762	-3.319 to -0.205	0.027
Healthy/ Diet cluster	-1.584	-2.989 to -0.179	0.027
<b>Dependent variable: Body fat percentage</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	-1.099	-1.955 to -0.243	0.012
Healthy/ Diet cluster	-0.303	-1.083 to 0.476	0.446
<b>Dependent variable: HDL cholesterol</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	4.356	2.278 to 6.433	<0.01
Healthy/ Diet cluster	0.516	-1.351 to 2.383	0.588
<b>Dependent variable: Triglyceridos</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	-26.036	-41.769 to -10.303	0.001
Healthy/ Diet cluster	-19.271	-33.461 to -5.082	0.008
<b>Dependent variable: Office SBP</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	-1.855	-4.047 to 0.336	0.097
Healthy/ Diet cluster	-3.520	-5.499 to -1.541	0.001
<b>Dependent variable: SBP dipping</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	2.059	1.098 to 3.021	<0.01
Healthy/ Diet cluster	0.371	-0.504 to 1.246	0.406
<b>Dependent variable: CVR</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p value</b>
Healthy/ Physical Activity cluster	-.3375	-4.630 to -2.120	<0.01
Healthy/ Diet cluster	-1.925	-3.054 to -0.795	0.001

Abbreviations: HDL: high-density lipoprotein; SBP: systolic blood pressure; CVR: Cardiovascular Risk by Framingham D'Agostino SCORE.

Dependent variable: Waist circumference, Body fat percentage, HDL cholesterol, Triglyceridos, Office SBP, SBP dipping, CVR.

Independent variable: clusters (1= Unhealthy; 2=Healthy/physical Activity; 3=Healthy/diet).

Adjusted by: Age, gender.



148x143mm (96 x 96 DPI)





## Supplementary material

The rules for the interpretation of HJ-biplot are:

- 1) The distances among row markers are interpreted as an inverse function of similarities, in such a way that closer markers are more similar. This property allows the identification of clusters of participants with similar profiles.
- 2) The lengths of the column markers (vectors) approximate the standard deviation of the variables.
- 3) The cosines of the angles among the column vectors approximate the correlations among variables in such a way that small acute angles are associated with variables with high positive correlations; obtuse angles close to a right angle are associated with variables with high negative correlations, and right angles are associated with non-correlated variables. In the same way, the cosines of the angles among the variable markers and the axes (Principal Components) approximate the correlations between them.
- 4) The order of the orthogonal projections of the row markers (points) onto a column marker (vector) approximates the order of the row elements (values) in that column. The larger the projection of an individual point onto a variable vector, the more this center deviates from the mean of that variable.







## ***Índice glucémico, carga glucémica y reflexión de la onda de pulso en adultos***

*J.I. Recio-Rodríguez, M.A. Gómez-Marcos, M.-C. Patino-Alonso, E. Rodrigo-De Pablo, A. Cabrejas-Sánchez, M.S. Arietaleanizbeaskoa, I. Repiso-Gento, N. González-Viejo, J.A. Maderuelo-Fernandez, C. Agudo-Conde, L. García-Ortiz, en representación del grupo EVIDENT*

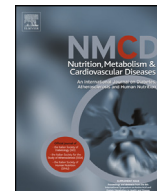
*Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2015) 25, 68-74*

**Antecedentes y objetivos:** Dietas con un alto índice glucémico (IG), alta carga glucémica (CG), o ambos, incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Este estudio examina la asociación del IG y la CG en la dieta habitual con el índice de aumento periférico (marcador de envejecimiento vascular) en una muestra de adultos.

**Métodos y Resultados:** Estudio descriptivo observacional. Los hallazgos presentados en este manuscrito son un subanálisis del estudio EVIDENT cuyo propósito fue analizar la relación entre los estilos de vida y el envejecimiento arterial. La población de estudio, 1.553 individuos con un rango de edad entre 20-80 años, fueron seleccionados a través de muestreo aleatorio desde las consultas de seis centros de salud en España. El IG y la CG de cada paciente se calcularon con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, de 137 preguntas, semicuantitativo y previamente validado. El índice de aumento periférico corregido a una frecuencia cardíaca de 75 pulsaciones/minuto (PAIx75) fue medido con el software (A-Pulse CASP). Basándose en un modelo de regresión ajustado por factores de riesgo, por cada 5 unidades de incremento en el IG, el PAIx75 se incrementó en 0,11 unidades (IC95%: 0,04-0,19). De la misma manera, por cada incremento de 10 unidades en la CG, el PAIx75 se incrementó en 1,13 (IC95%: 0,21-2,05). Valores elevados del PAIx75 se observaron en individuos con dietas en el tercer tertil del índice glucémico (el mayor), y menores valores de PAIx75 en aquellos con dietas en el primer tertil (el menor), (93,1 vs. 87,5, respectivamente,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El IG y la CG se asociaron directamente con los valores de PAIx75 en adultos sin enfermedad cardiovascular independientemente de la edad, sexo, actividad física habitual y otros factores de confusión.





## Glycemic index, glycemic load, and pulse wave reflection in adults



J.I. Recio-Rodriguez <sup>a,\*</sup>, M.A. Gomez-Marcos <sup>a</sup>, M.-C. Patino-Alonso <sup>b</sup>,  
E. Rodrigo-De Pablo <sup>c</sup>, A. Cabrejas-Sánchez <sup>d</sup>, M.S. Arieteleanizbeaskoa <sup>e</sup>,  
I. Repiso-Gento <sup>f</sup>, N. Gonzalez-Viejo <sup>g</sup>, J.A. Maderuelo-Fernandez <sup>a</sup>, C. Agudo-Conde <sup>a</sup>,  
L. Garcia-Ortiz <sup>a</sup>, on behalf of the EVIDENT Group

<sup>a</sup> La Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service—SACYL, redIAPP, IBSAL, Salamanca, Spain

<sup>b</sup> Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain

<sup>c</sup> Passeig de Sant Joan Health Center, Catalan Health Center, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Cuenca III Health Centre, Castilla La Mancha Health Service—SESCAM, Cuenca, Spain

<sup>e</sup> Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Care Service—Osakidetza, Bilbao, Spain

<sup>f</sup> Casa del Barco Health Center, Castilla and León Health Service—SACYL, Valladolid, Spain

<sup>g</sup> Torre Ramona Health Center, Aragón Health Service—Salud, Zaragoza, Spain

Received 4 February 2014; received in revised form 28 August 2014; accepted 29 August 2014

Available online 16 September 2014

**KEYWORDS**

Glycemic index;  
Glycemic load;  
Arterial  
physiopathology

**Abstract** *Background and aims:* Diets with a high glycemic index (GI), high glycemic load (GL), or both, increase the risk of cardiovascular disease. This study examined the association of GI and GL in a regular diet with the peripheral augmentation index (i.e., a marker of vascular aging) in a sample of adults.

*Methods and Results:* Cross-sectional study. The findings presented in this manuscript are a sub-analysis of the EVIDENT study whose purpose was to analyze the relationship between lifestyle and arterial aging. For the sample population, 1553 individuals aged 20–80 years were selected through random sampling from the patients of general practitioners at six health centers in Spain. GI and GL for each patient's diet were calculated from a previously validated, semi-quantitative, 137-item food frequency questionnaire. The peripheral augmentation index corrected for a heart rate of 75 bpm (PAIx75) was measured with pulse-wave application software (A-Pulse CASP). Based on a risk factor adjusted regression model, for every 5 unit increase in GI, the PAIx75 increased by 0.11 units (95% CI: 0.04–0.19). Similarly, for every increase in 10 units in GL, the PAIx75 increased by 1.13 (95% CI: 0.21–2.05). High PAIx75 values were observed in individuals with diets in the third GI tertile (i.e., the highest), and lower PAIx75 values in those with diets in the first tertile (i.e., the lowest), (93.1 vs. 87.5, respectively,  $p = 0.001$ ).

*Conclusions:* GI and GL were directly associated with PAIx75 values in adults without cardiovascular diseases regardless of age, gender, physical activity, and other confounders.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Introduction**

Glycemic index (GI) measures how a carbohydrate-containing food raises blood glucose. Foods are ranked based on how they are compared to a reference food — glucose [1,2]. Glycemic load (GL) estimates the impact of carbohydrate consumption using the GI while taking into account the amount of carbohydrate that is consumed. It is

\* Corresponding author. Unidad de Investigación, Centro de Salud La Alamedilla, Avda. Comunerros 27-31, 37003 Salamanca. Spain. Tel.: +34 923 290900x53550; fax: +34 923 123644.

E-mail address: [donrecio@gmail.com](mailto:donrecio@gmail.com) (J.I. Recio-Rodriguez).

calculated by multiplying the GI of a food by its carbohydrate content and represents both quality and quantity of carbohydrates [3].

Diets with a high GI, high GL, or both increase the risk of chronic lifestyle-related diseases, such as type 2 diabetes mellitus [4–6]. Diets with high GL, not GI, are associated with a 19% increased risk for stroke [7], while a reduction in the GI and GL may favorably affect coronary heart disease outcomes in women and overweight [8,9]. A recent meta-analysis of 14 prospective studies found that high GL or GI diets are associated with an increased risk of cardiovascular disease [10].

The augmentation index is a ratio calculated from the blood pressure waveform, it is a measure of wave reflection and arterial stiffness and it has been shown to be a predictor of both future cardiovascular events and all-cause mortality and can be used to predict clinical events [11]. To date, the literature does not contain studies that link parameters of vascular aging with GI and GL in the regular diet. In our study, we analyzed the peripheral augmentation index (PAIx) (i.e., also known as the radial augmentation index), which is a marker of vascular aging and pulse wave reflection [12]. We hypothesized that diets with increased GI and GL are associated with worsening vascular function after adjusting for potential confounders. Several authors have proposed that age, sex, blood pressure, and the presence of obesity, hypertension, diabetes and dyslipidemia are the main determinants of the parameters that assess vascular function [13–15]. Moreover, the effects of diets with high GI may be either reduced or magnified due to other conditions, such as adiposity and physical activity [16].

The findings presented in this manuscript are a sub-analysis of the EVIDENT study. The main results were published recently [17,18]. The purpose of the EVIDENT study was to analyze the relationship between lifestyle and arterial aging in a cohort of healthy patients.

The aim of this work was to analyze the association of GI and GL in regular diets with the PAIx in a sample of adults with no cardiovascular disease.

## Methods

### Study design and population

A cross-sectional study was conducted. The protocol for the EVIDENT study (NCT01083082) can be found in a previously published study [19]. For the sample population, 1553 subjects aged 20–80 years were selected through random sampling from the patients of general practitioners at 6 health centers in Spain. The exclusion criteria for the study included the following factors: known coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease; heart failure; moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease; musculoskeletal disease that limited walking; advanced respiratory, renal, or hepatic disease; severe mental disease; treated oncological disease diagnosed in the 5 years before the beginning of the study; terminal illness; and pregnancy. The recruitment and data

collection period for the study was June of 2010 to June of 2012. A sample-size calculation indicated that the population of 1553 patients included in the study was sufficient sample for detecting a correlation coefficient of 0.10 between GI and PAIx in a two-sided test with a 95% level of significance and a power of 95% (EPIDAT 4.0). The study was approved by the independent ethics committee of Salamanca University Hospital, and all participants gave written informed consent for the study according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki.

### Variables and measurement instruments

#### Glycemic index and glycemic load

GI, GL, and total calories for each participant's diet was calculated from data obtained in a previously validated, semi-quantitative, 137-item food frequency questionnaire (FFQ) collected at the time of the interview [20]. The FFQ included 137 food items, and the participants indicated the frequencies of consuming the food items using an incremental scale with nine levels (i.e., never or almost never, 1–3 times per month, once per week, 2–4 times per week, 5–6 times per week, once per day, 2–3 times per day, 4–6 times per day, and more than six times per day). The reported frequencies of food consumption were converted to number of daily intakes and multiplied by the weight of the portion size indicated. GI is expressed as a percentage and represents the relative rate at which blood glucose levels rise after consuming 1 g of the food in question as compared to pure glucose. GL is calculated from the GI and reflects the whole day's intake on expected postprandial blood glucose changes. The mean dietary GL for each participant was calculated by summing the products of the carbohydrate content per serving of each consumed food, the average number of servings of that food per day, and the GI for that food. The overall GI for each participant was computed by dividing the GL by the total carbohydrate intake per day [21].

#### Peripheral or radial augmentation index

Central blood pressure (BP) was measured using pulse-wave application software (A-Pulse, HealthSTATS International, Singapore) tonometry to capture the radial-artery pulse, and a patented equation to estimate central BP. This determination is based on the N-point moving-average method and derives central aortic pressures from the waveform of the radial-artery pressure, thereby eliminating the effects of the relative timings of incidents and reflected pressure waves and thus of non-uniform elasticity and viscous damping within the arterial system; ultimately, this reveals the amplitude of the original signal and therefore the central aortic systolic pressure [22]. The PAIx is a measurement taken directly from the late systolic shoulder of the peripheral arterial waveform and is defined as the ratio of the difference in amplitude between the second peak and diastolic pressure to the difference between the first peak and diastolic pressure [23]. PAIx was calculated as the second peak of systolic blood pressure (SBP2) – diastolic blood pressure (DBP)/first peak SBP

– DBP  $\times$  100, thus yielding a percent (%) value. This device has been validated in hypertensive Asian subjects [22] and healthy white subjects not receiving drug treatments [24]. The intraobserver reliability of this technique was evaluated in 20 subjects before the present study began via the intraclass correlation coefficient, which showed values of 0.971 (95% CI: 0.923–0.989) for the central aortic systolic pressure and 0.952 (95% CI: 0.871–0.982) for the PAIx. Using the Bland–Altman analysis, the mean difference for intraobserver agreement (i.e., with 95% limits of agreement) were  $-0.056$  (95% CI:  $-9.41$ – $9.30$ ) for the central aortic systolic pressure and  $2.50$  (95% CI:  $-14.43$ – $19.46$ ) for PAIx [24]. Because PAIx is affected by heart rate (HR), its values were corrected to a HR of 75 bpm according to the following equation:  $PAIx_{75} = PAIx * (HR/75)$ .

### Clinical blood pressure

The clinical blood pressure measurement involved 3 measurements of SBP and DBP with a validated sphygmomanometer (OMRON model M7; Omron Health Care, Kyoto, Japan), and an average of the last two readings were reported following the recommendations of the European Society of Hypertension [25].

### Physical activity

Physical activity was estimated by accelerometry. Subjects wore accelerometers (Actigraph GT3X; Actigraph, Shalimar, FL, USA) that had previously been validated [26] fastened with an elastic strap to the right side of the waist for 7 consecutive days, except while bathing and performing activities in the water. The data were recorded at 1 min intervals. Total physical activity was expressed in counts/minute. The intensity of the physical activity (low, moderate, or high) was determined according to the cutoff points proposed by Freedson et al. [27].

### Definition of hypertension, diabetes mellitus 2 and dyslipidemia

According to the 2013 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines, hypertension was defined as values  $\geq 140$  mm Hg SBP and/or  $\geq 90$  mm Hg DBP or the presence of antihypertensive treatment. Diabetes mellitus 2 was defined according to the guidelines of the American Diabetes Association, as the presence of HbA1c  $\geq 6.5\%$  or fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dl or 2 h plasma glucose  $\geq 200$  mg/dl during an oral glucose tolerance test or in a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose  $\geq 200$  mg/dl or the presence of antidiabetic treatment. According to the American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis, dyslipidemia was defined as the presence of total cholesterol  $\geq 240$  mg/dl or triglycerides  $\geq 200$  mg/dl or the presence of lipid-lowering drugs.

### Other measurements

A previous study includes a detailed description of how the clinical data were collected, the anthropometric

measurements were made, and the analytical parameters were obtained [19].

The visit of each patient was performed under standard conditions with at least 10 h fast for laboratory analysis and for the measurement of Alx.

### Statistical analysis

Statistical normality was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Non-normally distributed variables were presented as the median and the 25th–75th percentile. The frequency distribution was used to present the categorical variables. To analyze the relationship between GI, GL, and the PAIx75, we performed a Spearman correlation and multiple linear regression analysis with PAIx75 as the dependent variable and GI and GL as the independent variables in four models. The first model was adjusted for age and gender. The second model was adjusted for age and gender, physical activity according to the accelerometer data (counts/min), and total energy intake. The third model included the same variables as model 2 and the smoking status, SBP, and body mass index (BMI). Finally, in the fourth model, we included the variables of model 3 and the presence of dyslipidemia, diabetes, hypertension, and treatment with antihypertensive, antidiabetic, and lipid-lowering drugs. From a clinical viewpoint, to facilitate the interpretation of the results, we considered the GI multiplied by 5 and GL multiplied by 10.

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

The study sample included individuals who were free of cardiovascular disease; the median age of the sample group was 55.7 years, and the 39.7% of the participants were male. Of the 1553 participants, 32.6%, 31.9%, and 12.4% were hypertensive, dyslipidemic, and Type 2 diabetics, respectively, at the baseline. Physical activity measured by accelerometry during a 7 day period resulted in a median of 236.8 counts/min. More relevant clinical characteristics and cardiovascular risk factors of the study population are shown in Table 1.

Central and peripheral blood pressures are presented in Table 2. The median of the PAIx75 was 88.0% (77.0–100.6).

Median energy intake was 2329.1 kcal/day with an average composition of 42.62% carbohydrates, 17.3% proteins, and 36.7% fats. The average total fiber intake was 23.6 g/day. The consumption of other relevant food groups, such as dairy, fish, vegetables, fruits, and nuts, is showed in Table 3.

The correlation between PAIx75 and GI and GL was  $r = 0.077$ ,  $p = 0.003$  and  $r = -0.066$ ,  $p = 0.824$ , respectively.

In a multiple regression linear analysis after adjusting for age and sex (i.e., model 1), GI was significantly associated with PAIx75. In an adjusted model including age,



**Table 1** Clinical characteristics of the study population.

	Median or number (N)	IQR or %
Age	55.7	45.2–65.8
Gender, male (n,%)	616	39.7
Hypertension (n, %)	507	32.6
Diabetes (n, %)	178	12.4
Dyslipidemia (n, %)	495	31.9
Peripheral vascular disease (n, %)	50	3.2
Smoking (n, %)	337	21.7
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.6	24.0–29.6
Antihypertensive drugs (n, %)	451	29.0
Antidiabetic drugs (n, %)	123	7.9
Lipid-lowering drugs (n, %)	296	19.1
Physical activity, counts/min	236.8	175.1–307.8

BMI: Body mass index.

Values are medians (interquartile range (IQR)) for asymmetrically distributed continuous data and number and proportions for categorical data.

**Table 2** Blood pressure and central hemodynamics.

	Median	IQR
Office SBP (mm Hg)	123.5	112.5–134.5
Office DBP (mm Hg)	76.5	70–83
Office heart rate (bpm)	71.5	64.5–79.0
Central SBP (mm Hg)	116	106–126
Central DBP (mm Hg)	76	69–83
PAIx 75 (%)	88.0	77.0–100.6

SBP: Systolic blood pressure. DBP: Diastolic blood pressure. PAIx75: Peripheral augmentation index standardized at 75 bpm.

Values are medians (interquartile range (IQR)) for asymmetrically distributed continuous data.

sex, total energy and physical activity (i.e., model 2), both GI and GL were significantly associated with PAIx75. These associations remained significant when smoking status, SBP, and BMI were included in the model (i.e., model 3). In a final model, the variables included in the third model and the presence of hypertension, diabetes, dyslipidemia

and its treatments were included. With every increase of 5 GI units, the PAIx75 values increased by 0.11 units (95% CI: 0.04–0.19). Similarly, with every increase of 10 GL units, the PAIx75 values increased by 1.13 (95% CI: 0.21–2.05) (Table 4).

As illustrated by Fig. 1, high PAIx75 values were observed in individuals in the third tertile of GI (i.e., the highest), and lower PAIx75 values were observed in individuals with diets in the first tertile of GI (i.e., the lowest) (93.1 vs. 87.5,  $p = 0.001$ ).

## Discussion

The findings of our study indicate that GI and GL were directly associated with PAIx75 in a large randomized sample of adults who were free of cardiovascular disease regardless of age, gender, physical activity, and other confounders. From a clinical viewpoint, these results are relevant because they are the first to associate an intermediate marker for the development of atherosclerosis with GI and GL.

The relationship between GI and GL and cardiovascular disease has recently been studied by Ma et al. [10] in a meta-analysis of fourteen studies involving 229,213 participants; this study concluded that diets with a high GL or GI are associated with a 23% and 13%, respectively, increased risk of Cardiovascular disease.

In a review of fifteen prospective studies with a total of 438,073 participants, Fan et al. [7] analyzed the relationship between dietary GI, GL, and the risk of coronary heart disease and stroke. High GI was associated with increased risk for coronary heart disease, while GL was associated with both increased risk for coronary heart disease and stroke. Similar results were found by Hardy et al. [28] in study with middle-aged participants and 17 years of follow-up; in this study, a diet with a high GI at baseline significantly increased the risk of coronary heart disease in African Americans, while a high GL diet was associated with an increased risk of coronary heart disease in Caucasians.

**Table 3** Glycemic load and nutrient composition by glycemic index tertiles

	Tertil 1 (<48.4)		Tertil 2 (48.4–53.2)		Tertil 3 (>53.2)		p-value
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Glycemic load <sup>*#¥</sup>	95.1	69.9–119.1	123.4	98.1–157.0	166.0	131.0–205.2	<0.001
Total energy (Kcal/day) <sup>*#¥</sup>	2177.3	1754.2–2635.9	2283.5	1890.4–2824.9	2522.1	2094.6–3079.1	<0.001
Carbohydrates (g/day) <sup>*#¥</sup>	212.2	160.2–269.9	241.2	191.3–308.2	291.0	237.0–360.9	<0.001
Protein (g/day) <sup>¥</sup>	99.2	81.2–119.6	101.0	82.7–120.4	102.7	85.5–124.6	0.032
Total fat (g/day)	92.6	70.8–115.8	96.7	75.1–119.7	96.0	77.6–122.0	0.076
Fiber (g/day) <sup>¥</sup>	22.6	16.4–30.4	23.4	17.6–31.2	24.8	19.5–32.2	0.001
Dairy (g/day) <sup>#¥</sup>	355.7	249.8–587.7	349.2	246.0–571.4	297.3	218.7–531.9	<0.001
Fish (g/day)	116.9	73.9–158.1	111.1	74.8–154.0	108.9	71.9–148.0	0.108
Vegetables (g/day) <sup>#</sup>	295.3	206.9–413.7	266.3	187.3–393.7	253.7	168.3–355.8	<0.001
Fresh fruits (g/day)	328.6	191.3–467.3	339.0	207.1–528.5	331.5	194.1–499.6	0.433
Nuts (g/day)	4.0	2.0–17.1	4.3	2.0–14.9	4.0	2.0–14.9	0.900
Olive oil (g/day) <sup># ¥</sup>	20.0	10.0–25.7	20.0	10.0–25.7	25.0	11.4–35.0	<0.001

Values are medians (interquartile range (IQR)) for asymmetrically distributed continuous data.

p-values are for overall comparison all subgroups by Kuskall–Wallis test. Post-hoc contrasts were performed by Bonferroni test.

\* $p < 0.05$  between 1T and 2T; # $p < 0.05$  between 2T and 3T; ¥ $p < 0.05$  between 1T and 3T.

**Table 4** Multiple linear regression analysis: Relationship between PAIx75 with glycemic index and glycemic load.

	PAIx75 (%)		
	Unstandardized $\beta$	95% CI	<i>p</i>
<i>Glycemic Index</i>			
Model 1: <i>p</i> for trend adjusted	0.103	0.030–0.075	0.005
Model 2: <i>p</i> for trend adjusted	0.108	0.034–0.183	0.004
Model 3: <i>p</i> for trend adjusted	0.106	0.030–0.181	0.006
Model 4: <i>p</i> for trend adjusted	0.114	0.036–0.192	0.004
<i>Glycemic load</i>			
Model 1: <i>p</i> for trend adjusted	0.275	–1.428–1.978	0.752
Model 2: <i>p</i> for trend adjusted	0.985	0.096–1.873	0.030
Model 3: <i>p</i> for trend adjusted	1.111	0.209–2.013	0.016
Model 4: <i>p</i> for trend adjusted	1.131	0.212–2.050	0.016

PAIx75: Peripheral augmentation index standardized at 75 bpm.

*p*: statistically significant differences ( $p < 0.05$ ).

Model 1: Adjusted for age and gender; Model 2: Adjusted for age, gender, physical activity (counts/min) and total energy intake(kcal); Model 3: Adjusted for age, gender, physical activity (counts/min) and total energy intake(kcal), smoking status, systolic blood pressure and body mass index; Model 4: Adjusted for age, gender, physical activity (counts/min), total energy intake(kcal), smoking status, systolic blood pressure, body mass index, the presence of dyslipidemia, diabetes, hypertension, and treatment of antihypertensive, antidiabetics and lipid-lowering drugs.

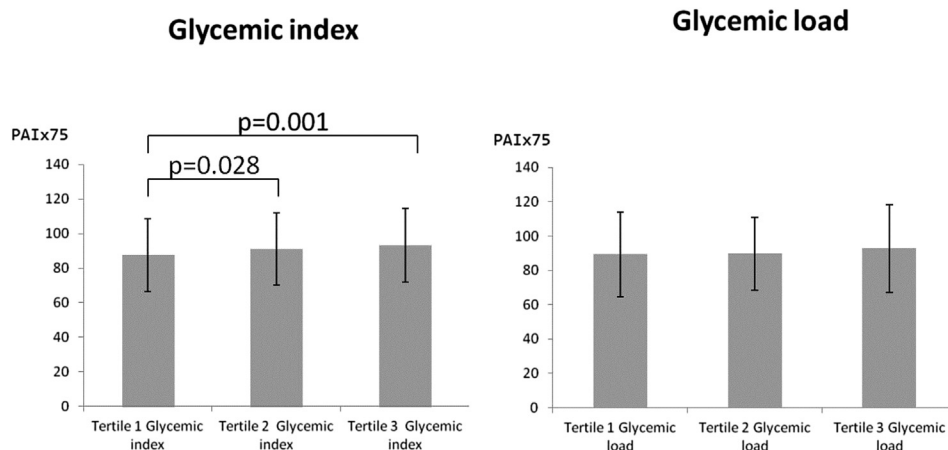
To facilitate the interpretation, we considered the Glycemic index\*5 and Glycemic load\*10.

In a review of 8 prospective studies with 220,050 participants, Dong et al. [29] found similar results to that of Miharrimi et al. [8] in other meta-analysis; i.e., high dietary GL and GI significantly increased coronary heart

disease risk in women but not in men. They suggested that a decrease in high-density lipoprotein cholesterol and an increase in triglyceride concentration in response to a high glycemic diet were greater in women than in men. Their findings concluded that BMI may serve as an effect modifier in the association of dietary GL with coronary heart disease. The relationship between PAIx75 and GI and GL may be determined by factors that can affect PAIx75 values (e.g., age, SBP, smoking, or hypertension, diabetes or dyslipidemia) and also by factors that can affect the GI and GL (e.g., gender, BMI, caloric intake, or physical activity level). In our results, the effect of all these factors has been controlled, and the relationship remains significant.

As a possible explanation for these results, Barclay et al. [30] suggested that diets with low GI and GL reduce postprandial glycemia with different metabolic effects, including differences in cell function [31], triglyceride concentrations [31], free fatty acid concentrations [32], and effects on satiety [33]. These conclusions are similar to those provided by Motton et al. [34] who suggests that consumption of high GL diets have been implicated in obesity, insulin sensitivity, circulating lipid concentrations, endothelial function, and presumable increased risk of cardiovascular disease.

Motton et al. [34] provided a link between the GL of a test meal and some well-accepted markers of inflammation that are important in the initiation of atherosclerotic plaque formation and propagation; the researchers concluded that the GL of a meal or a diet might influence the inflammatory response in persons who are more sensitive to the carbohydrate content of the diet. The PAIx75 is a marker of vascular aging and arterial wave reflection and is widely used as a method for assessing vascular function. Moreover, the augmentation index has a high predictive value for the development of cardiovascular disease [11]. Therefore, the results of this study are important because they are the starting point for novel hypotheses about the effects of GI and GL as determinants of vascular function.



**Figure 1** Peripheral augmentation index by tertiles of glycemic index and glycemic load. Bargraphs represents marginal means and standard deviation adjusted for age; gender; physical activity (counts/min); total energy intake (kcal); smoking status; systolic blood pressure; body mass index; and antihypertensive, antidiabetic, and lipid-lowering drugs. Tertiles (T) GI: T1: (Lowest through 48.4) T2: (48.4 through 53.2) T3: (53.2 through Highest). Tertiles (T) GL: T1: (Lowest through 103.5) T2: (103.5 through 151.7) T3: (151.7 through Highest). Kruskal Wallis Test between tertiles: Glycemic index:  $p = 0.001$ ; Glycemic load:  $p = 0.119$ ; Post-hoc contrasts were performed by Bonferroni test.

The main limitation of this study is the cross-sectional design that prevents the establishment of causal relationships between GI, GL, and vascular function assessed by PAIx75. Second, the assessment of GL and GI were mainly based on food frequency questionnaires, which were designed to assess the habitual diet by asking about the frequency of a limited number of food items; in other words, these questionnaires were not specifically developed to assess GL or GI. Another limitation is that the formula used in this paper to correct the HR at 75 bpm may overestimate the effect of glycemic index on the augmentation index. Finally, we controlled the effect of potential confounders on the results, but there may be other factors that affect the relationship between GI and GL and PAIx75.

In conclusion, GI and GL were directly associated with PAIx75 in adults free of cardiovascular disease regardless of age, gender, physical activity, and other confounders. Further intervention studies are needed to define the role that diets that are high in terms of these indices can play in overall vascular structure and function.

## Disclosures

Authors have no potential conflicts of interest.

## Acknowledgments

We are grateful to all professionals participating in the EVIDENT study.

Coordinating center (Primary Care Research Unit, La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain): L. Garcia Ortiz, MA Gómez Marcos, JI Recio Rodriguez, and MC Patino Alonso.

Participating centers: La Alamedilla Health Center (Health Service of Castilla y León): MC Castaño Sánchez, C. Rodríguez Martín, Y. Castaño Sánchez, C. Agudo Conde, E. Rodríguez Sánchez, LJ González Elena, C. Herrero Rodríguez, B. Sánchez Salgado, A. de Cabo Laso, JA Maderuelo Fernández. Passeig de Sant Joan Health Center (Catalan Health Service): C. Martín Cantera, J. Canales Reina, E. Rodrigo de Pablo, M L. Lasaosa Medina, MJ. Calvo Aponte, A. Rodríguez Franco, E. Briones Carrio, C. Martin Borrás, A. Puig Ribera, R. Colominas Garrido. Poble Sec Health Center (Catalán Health Service): J. Anton Alvarez, M<sup>a</sup>T. Vidal Sarmiento, Á. Viaplana Serra, S. Bermúdez Chillida, A. Tanasa. Ca N'Oriac Health Center (Catalan Health Service): M. Romaguera Bosch. Sant Roc Health Center (Catalán Health Service): MM. Domingo, A. Girona, N. Curos, FJ Mezquiriz, L. Torrent. Cuenca III Health Center (Health Service of Castilla-La Mancha): A.Cabrejas Sánchez, MT Pérez Rodríguez, ML. García García, JL. Bartolomé, F. Salcedo Aguilar. Casa del Barco Health Center (Health Service of Castilla y León): C. Fernández Alonso, A. Gómez Arranz, E. Ibáñez Jalón, A. de la Cal de la Fuente, N. Gutiérrez, L. Muñoz, M. Menéndez, I. Repiso, R. Sanz Cantalapiedra, LM. Quintero González, S. de Francisco Velasco, MA. DiezGarcía, E. Sierra Quintana, M.Cáceres. Torre Ramona Health Center (Health

Service of Aragon): N. González Viejo, JF. Magdalena Belio, L. Oteguillarduya, FJa. Rubio Galán, A. Melguizo Bejar, CI. SaurasYera, M<sup>a</sup>J. Gil Train, M. Iribarne Ferrer, MA. Lafuente Ripolles. Primary Care Research Unit of Bizkaia (Basque Health Service-Osakidetza): G. Grandes, A. Sanchez, N. Guenaga, V. Arce, MS. Arietaleanizbeaskoa, E.Iturregui San Nicolás, RA. Martín Santidrián, A Zuazagoitia.

Authors contributions: Designed research: Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos, Alfredo Cabrejas-Sanchez, Natividad Gonzalez-Viejo, Luis Garcia-Ortiz; Conducted research: Jose I Recio-Rodriguez, Cristina Agudo-Conde, Maria Soledad Arietaleanizbeaskoa, Epifania Rodrigo-de Pablo, Irene Repiso-Gento; Provided essential reagents or materials: Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos, Luis Garcia-Ortiz; Analyzed data: Jose I Recio-Rodriguez, Maria C Patino-Alonso, Jose A Maderuelo-Fernandez; Wrote paper: Jose I Recio-Rodriguez; Had primary responsibility for final content: Jose I Recio-Rodriguez. All the authors read carefully the draft of the manuscript and approved the text.

This project was financed by the Carlos III Health Institute of the Ministry of Health of Spain (FIS: PS09/00233, PS09/01057, PS09/01972, PS09/01376, PS09/0164, PS09/01458, RETICS RD12/0005) and the Autonomous Government of Castilla and León (SAN/1778/2009).

## References

- [1] Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362–6.
- [2] Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002; 2002(76):5–56.
- [3] Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *J Am Med Assoc* 1997;277:472–7.
- [4] Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36:4166–71.
- [5] Klemsdal TO, Holme I, Nerland H, Pedersen TR, Tonstad S. Effects of a low glycemic load diet versus a low-fat diet in subjects with and without the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:195–201.
- [6] Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:699–706.
- [7] Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2012;7. e52182.
- [8] Mirrahimi A, de Souza RJ, Chivaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2012;1. e000752.
- [9] Mursu J, Virtanen JK, Rissanen TH, Tuomainen TP, Nykanen I, Laukkanen JA, et al. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21: 144–9.
- [10] Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis* 2012;223:491–6.
- [11] 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;31:1865–71.
- [12] Heffernan KS, Patvardhan EA, Kapur NK, Karas RH, Kuvin JT. Peripheral augmentation index as a biomarker of vascular aging: an invasive hemodynamics approach. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2871–9.
- [13] Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:3.
- [14] Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. *Hypertension* 2011;57:1108–16.
- [15] Liao CF, Cheng HM, Sung SH, Yu WC, Chen CH. Determinants of pressure wave reflection: characterization by the transit time-independent reflected wave amplitude. *J Hum Hypertens* 2011;25:665–71.
- [16] Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:274S–80S.
- [17] Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Schmidt-Trucksass A, Puigdomenech-Puig E, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Alonso C, et al. Relationship between objectively measured physical activity and cardiovascular aging in the general population—the EVIDENT trial. *Atherosclerosis* 2014;233:434–40.
- [18] Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Belio JF, Colominas-Garrido R, Lema-Bartolome J, Arranz AG, et al. Factors associated with adherence to the Mediterranean diet in the adult population. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:583–9.
- [19] Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, et al. Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol. *BMC Public Health* 2010;10:233.
- [20] Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 2010;103:1808–16.
- [21] Monro JA, Shaw M. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr* 2008;87:237S–43S.
- [22] Williams B, Lacy PS, Yan P, Hwee CN, Liang C, Ting CM. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an n-point moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:951–61.
- [23] Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2008;51:112–8.
- [24] Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Canales-Reina JJ, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Magdalena-Belio JF, et al. Comparison of two measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. *Hypertens Res* 2012;35:617–23.
- [25] O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
- [26] Melanson Jr EL, Freedson PS. Validity of the computer science and applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:934–40.
- [27] Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:777–81.
- [28] Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, Stevens J, Steffen LM, Pankow JS, et al. Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Epidemiol* 2010;20:610–6.
- [29] Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012;109:1608–13.
- [30] Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008;87:627–37.
- [31] Wolever TM, Mehling C. High-carbohydrate-low-glycaemic index dietary advice improves glucose disposition index in subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr* 2002;87:477–87.
- [32] Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003;77:612–21.
- [33] Ball SD, Keller KR, Moyer-Mileur LJ, Ding YW, Donaldson D, Jackson WD. Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics* 2003;111:488–94.
- [34] Motton DD, Keim NL, Tenorio FA, Horn WF, Rutledge JC. Postprandial monocyte activation in response to meals with high and low glycemic loads in overweight women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:60–5.



## ***Efectos del consumo de kiwi en los lípidos plasmáticos, fibrinógeno y resistencia a la insulina en el contexto de una dieta habitual.***

*José I Recio-Rodríguez, Manuel A Gómez-Marcos, María-C Patino-Alonso, Elisa Puigdomenech, Blanca Notario-Pacheco, Nere Mendizabal-Gallastegui, Aventina de la Cal de la Fuente, Luis Otegui-Illarduya, José A Maderuelo-Fernandez, Ángela de Cabo Laso, Cristina Agudo-Conde and Luis García-Ortiz en representación del grupo EVIDENT*

*Nutrition Journal (2015) Aceptado. En prensa*

---

**Antecedentes y objetivo:** Entre las frutas, el kiwi es una de las más ricas en vitaminas y polifenoles y tiene un fuerte efecto antioxidante. Nuestro objetivo es analizar la relación entre el consumo de kiwi y los valores plasmáticos de lípidos, fibrinógeno y resistencia a la insulina en adultos, en el contexto de la dieta y ejercicio habituales.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal. Los participantes (n=1.469), que no tenían enfermedad cardiovascular, completaron una visita que incluyó la recolección de datos sobre la dieta habitual y el consumo de kiwi utilizando un cuestionario semicuantitativo, con 137 ítems, de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado. Las determinaciones de laboratorio se realizaron en ayunas e incluyeron los lípidos plasmáticos, el fibrinógeno y la resistencia a la insulina. La actividad física habitual se determinó mediante acelerometría.

**Resultados:** Los consumidores de al menos 1 kiwi/semana presentaron mayores valores de HDL-colesterol (diferencia de media 4,50 [IC95%: 2,63 a 6,36]) y menores cifras de triglicéridos (diferencia de media -20,03 [IC95%: -6,77 a -33,29]), fibrinógeno (diferencia de media -13,22 [IC95%: -2,18 a -24,26]) y valores del índice HOMA (diferencia de media -0.30 [IC95%: -0,09 a -0,50]) ( $p < 0,05$ , para todas las comparaciones), que aquellos que consumían menos de 1 kiwi/semana. En un análisis de regresión logística ajustado por factores de confusión, este grupo tuvo menor odds ratio para presentar concentraciones plasmáticas de fibrinógeno por encima de 400 mg/dL (OR=0,68, IC95% 0,49 a 0,95), cifras de HDL-Colesterol por debajo de 45 mg/dL (OR=0,57, IC95% 0,36 a 0,91) y un índice HOMA por encima de 3 (OR=0,61, IC95% 0,37 a 1,00).

**Conclusiones:** El consumo de al menos 1 kiwi/semana se asoció con menores concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, un mejor perfil lipídico y resistencia a la insulina en el contexto de una dieta y ejercicio habituales.



**Title: Effects of kiwi consumption on plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance  
in the context of a normal diet**

Jose I Recio-Rodriguez<sup>1</sup>, Manuel A Gomez-Marcos<sup>1</sup>, Maria-C Patino-Alonso<sup>2</sup>, Elisa Puigdomenech<sup>3</sup>, Blanca Notario-Pacheco<sup>4</sup>, Nere Mendizabal-Gallastegui<sup>5</sup>, Aventina de la Cal de la Fuente<sup>6</sup>, Luis Otegui-Illarduya<sup>7</sup>, Jose A Maderuelo-Fernandez<sup>1</sup>, Angela de Cabo Laso<sup>1</sup>, Cristina Agudo-Conde<sup>1</sup> and Luis Garcia-Ortiz<sup>1</sup> on behalf of the EVIDENT Group

1. La Alamedilla Health Centre, Castilla and León Health Service–SACYL, redIAPP, IBSAL, Salamanca, Spain.
2. Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain.
3. Passeig de Sant Joan Health Center, Catalan Health Center, Barcelona, Spain.
4. Cuenca III Health Centre, Castilla La Mancha Health Service–SESCAM, Cuenca, Spain
5. Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Care Service-Osakidetza, Bilbao, Spain.
6. Casa del Barco Health Center, Castilla and León Health Service–SACYL, Valladolid, Spain.
7. Torre Ramona Health Center, Aragón Health Service–Salud, Zaragoza, Spain.

**Corresponding author:**

José-Ignacio Recio Rodríguez,

Unidad de Investigación, Centro de Salud La Alamedilla. Avda. Comuneros 27-31

37003 Salamanca. Spain.

Tel:+34 923 290900 ext. 53550; Fax +34 923 123644; E-mail: donrecio@gmail.com



## ABSTRACT

Background and aims: Among fruits, kiwi is one of the richest in vitamins and polyphenols and has strong anti-oxidant effects. We aimed to analyze the relationship between the consumption of kiwi and plasma lipid values, fibrinogen, and insulin resistance in adults within the context of a normal diet and physical-activity.

Methods: Cross-sectional study. Participants (N=1,469), who were free of cardiovascular diseases, completed a visit, which included the collection of information concerning the participant's usual diet and kiwi consumption using a previously validated, semi-quantitative, 137-item food-frequency-questionnaire. Fasting laboratory determinations included plasma lipids, fibrinogen and insulin resistance. Regular physical-activity was determined using accelerometry.

Results: Consumers of at least 1 kiwi/week presented higher plasma values of HDL-cholesterol (mean difference 4.50 [95%CI: 2.63 to 6.36]) and lower triglyceride values (mean difference -20.03 [95%CI: -6.77 to -33.29]), fibrinogen values (mean difference -13.22 [95%CI: -2.18 to -24.26]) and HOMA<sub>ir</sub> values (mean difference -0.30 [95%CI: -0.09 to -0.50]) ( $p < 0.05$ , for all comparisons) than those who consumed less than 1 kiwi per week. In an adjusted logistic regression analysis, this group had a lower odds-ratio for presenting plasmatic fibrinogen concentrations above 400 mg/dL (OR=0.68, 95%CI 0.49 to 0.95), HDL-Cholesterol plasma values below 45 mg/dL (OR=0.57, 95%CI 0.36 to 0.91) and a HOMA<sub>ir</sub> above 3 (OR=0.61, 95%CI 0.37 to 1.00).

Conclusions: Consumption of at least one kiwi/week is associated with lower plasma concentrations of fibrinogen, an improved plasma lipid profile and insulin resistance in the context of a normal diet and regular exercise.

**Keywords:**

Actinidia; fibrinogen; Cholesterol, HDL; Insulin resistance

## Background

A recent systematic review suggests that the advice to increase fruit and vegetable intake as a single intervention has favorable effects on cardiovascular disease (CVD) risk factors[1]. Recommendations to increase the consumption of fruit are based primarily on studies that indicate that fruit intake may reduce CVD risk through the beneficial combination of micronutrients, polyphenols and fiber [2-4], many of which have antioxidant and anti-thrombotic properties [5].

Among fruits, kiwi is one of the richest in vitamins and polyphenols and has strong anti-oxidant effects[6-8]. The *in vitro* anti-oxidant effects of kiwi fruit have been reported [6], and the consumption of kiwi fruit exerts effects on platelets and plasma lipids, with the potential to increase the effectiveness of thrombosis prophylaxis[9] and improve the treatment of insulin resistance and diabetes [10].

Increasing evidence from epidemiological studies suggests that elevated plasma fibrinogen concentrations are associated with an increased risk of cardiovascular disorders, including ischemic heart disease, stroke and other thromboembolic events[11]. Similarly, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations are a strong inverse predictor of cardiovascular events[12] and elevated blood triglyceride (TG) concentrations and insulin resistance predict CVD and all-cause mortality in the general population[13, 14].

Despite all of these findings, we found no studies that evaluated the association between kiwi consumption and plasma lipid and fibrinogen values or markers of insulin resistance in a large and heterogeneous population within the context of a regular diet

and taking into account factors such as regular physical activity, alcohol consumption, body mass index (BMI) and the presence of lipid-lowering drugs.

The aim of this paper is to analyze the relationship between the consumption of kiwi and plasma lipid values, fibrinogen, and HOMA<sub>1c</sub> in a large and heterogeneous sample of adults in the context of a usual diet and regular physical activity and taking into account the consumption of alcohol and other confounding factors.

## **Methods**

### Study design and population

A cross-sectional study was conducted. The findings presented in this manuscript represent a subanalysis of the EVIDENT study, whose purpose was to analyze the relationship between lifestyle and arterial aging in a cohort of healthy patients. The principal results were recently published elsewhere [15, 16], and the protocol (NCT01083082) can be found in a previously published study [17]. For the sample population, 1,553 subjects aged 20 to 80 years (both sexes) were selected via random sampling from the patients of general practitioners at 6 health centers in Spain distributed throughout the geography of Spain. The exclusion criteria for the study included the following factors: known coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease; heart failure; moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease; musculoskeletal disease that limited walking; advanced respiratory, renal, or hepatic disease; severe mental disease; treated oncological disease diagnosed in the 5 years prior to the beginning of the study; terminal illness; and pregnancy. More details about inclusion/exclusion criteria are showed in the study protocol [17]. The recruitment and data collection period for the study was June 2010 to June 2012. For this purpose, we selected the 1,469 individuals for whom kiwi consumption data was collected. A

sample-size of 1,469 patients was a sufficient sample for recognizing as statistically significant a difference in fibrinogen greater than or equal to 15 mg/dL between the two groups, assuming an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. These groups were divided according to their consumption of kiwi (i.e., greater than or equal to 1 unit/week or less than 1 unit/week) with a ratio 1:3. According to this calculation, 353 subjects are necessary in the first group and 1,059 subjects are necessary in the second group. The common standard deviation is assumed to be 87 mg/dL. The study was approved by the independent ethics committee of the Health Area of Salamanca, and all participants gave written informed consent for the study, according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki.

#### Variables and measurement instruments

##### **Laboratory determinations**

Venous blood sampling was performed between 08:00 and 09:00 a.m., after the individuals fasted and abstained from smoking and the consumption of alcohol and caffeinated beverages for the previous 12 hours. The blood samples were collected in the respective health centers and were analyzed at the hospital of the city participating in the external quality assurance programs of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology. Serum total cholesterol, HDL-cholesterol and triglyceride concentrations were measured using standard automated enzymatic methods. LDL cholesterol was estimated using the Friedewald equation when the direct parameter was not available. Fibrinogen concentrations were determined using an immunoturbidimetric assay. The insulin sensitivity was determined using the Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA<sub>IR</sub>) [18] in combination with the following formula: fasting glucose (mmol/l) X fasting insulin (mU/ml)/22.5.

### **Assessment of the normal diet and the consumption of kiwi**

The regular consumption of kiwi, fruits and total calories in each participant's diet was calculated from data obtained using a previously validated, semi-quantitative, 137-item food frequency questionnaire (FFQ) that was collected at the time of the interview[19].The FFQ included 137 food items (**S1 Supporting information**), and the participants indicated the frequencies of consuming the food items using an incremental scale with nine levels (i.e., never or almost never, 1–3 times per month, once per week, 2–4 times per week, 5–6 times per week, once per day, 2–3 times per day, 4–6 times per day, and more than 6 times per day). The reported frequencies of food consumption were converted to the number of daily intakes and multiplied by the weight of the portion size indicated. Kiwi consumption and other fruits are expressed in g / week. For statistical analysis, the sample was divided into two groups according to the weekly consumption of kiwi (i.e., greater than or equal to 1 unit/week or less than 1 unit/week).

### **Physical activity**

Physical activity was estimated using accelerometry. The subjects wore Actigraph GT3X accelerometers (Actigraph, Shalimar, FL, USA) that had been validated previously [20]. The accelerometers were fastened with an elastic strap to the right side of the waist for 7 consecutive days, except while bathing and performing activities in the water. The data were recorded at 1-minute intervals. Total physical activity was expressed in counts/minute. The intensity of the physical activity (i.e., low, moderate, or high) was determined according to the cutoff points proposed by Freedson et al.[21].

### **Anthropometric measurements**

Body weight was determined on two occasions using a Seca770 homologated electronic scale (Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom) after calibration, with the patient wearing light clothing and no shoes. These readings were rounded to 100 g. Height was measured using a Seca 222 portable system (Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom), which recorded the average of two readings; each patient was shoeless in the standing position. The values were rounded to the closest centimeter. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m<sup>2</sup>).

### **Other measurements**

A detailed description of the process by which the clinical data were collected was published previously[17], including an assessment of lifestyle habits, such as alcohol consumption and smoking.

According to the American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for the management of dyslipidemia and the prevention of atherosclerosis, dyslipidemia was defined as the presence of total cholesterol  $\geq 240$  mg/dL or triglycerides  $\geq 200$ mg/dl or the use of lipid-lowering drugs [22].

### **Statistical analysis**

Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation, and categorical data were expressed as the frequency distribution. The difference in the means between 2-category quantitative variables was analyzed using the independent samples Student's t-test. The  $\chi^2$  test was used to compare categorical data. We performed two different analyses: an ANCOVA and a logistic regression model. In both analyses, we considered the following parameters as dependent variables: fibrinogen,

HDL-Cholesterol, triglycerides and HOMA<sub>1c</sub>; the consumption of at least 1 kiwi fruit per week was considered as the independent variable. All models were adjusted for potential confounders, and the variables exhibited statistically significant differences between the two kiwi consumption categories (i.e., age, gender, total energy intake-kcal, total fruit consumption, BMI, alcohol consumption and physical activity). Plasma lipids were also adjusted for the presence of lipid-lowering drugs. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS), version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Of the 1,469 individuals (892 women, 577 men) included in this work, 355 (24.2%) had a mean kiwi consumption of 1 kiwi or more per week (30.8% of women and 13.9% of men).

The mean age of the sample was  $54.9 \pm 13.8$  years, with no differences in terms of kiwi consumption. With respect to the dependent variables of this study, the consumers of at least 1 kiwi per week presented higher plasma values of HDL-cholesterol (mean difference 4.50 [95% CI: 2.63 to 6.36]) and lower triglyceride values (mean difference -20.03 [95% CI: -6.77 to -33.29]), fibrinogen values (mean difference -13.22 [95% CI: -2.18 to -24.26]) and HOMA<sub>1c</sub> values (mean difference -0.30 [95% CI: -0.09 to -0.50])( $p < 0.05$  for all comparisons) than the subjects who consumed less than 1 kiwi per week. No differences in total cholesterol, LDL cholesterol and the percentage of individuals with diabetes or lipid-lowering treatment were observed (**Table 1**).

Among the modifiable lifestyle-related parameters, the consumers of at least 1 kiwi per week have a higher energy intake (mean difference 153.81 [95% CI: 53.46, 254.17])



and a higher total fruit consumption (mean difference 211.53 [95% CI: 183.93, 239.12]) ( $p < 0.05$  both) than those who consume less than 1 kiwi per week. This group of individuals has a lower number of smokers (14.1%), a lower alcohol intake (27.1 g/week) and lower mean BMI values (26.4 Kg/m<sup>2</sup>). In contrast, these individuals undergo more physical activity (268.3 counts/min) (**Table 2**).

In the ANCOVA analysis that was adjusted for confounders, the consumers of at least 1 kiwi per week had lower mean values of fibrinogen (363.1±5.4 vs. 378.2±2.9 mg/dL,  $p = 0.018$ ) and triglycerides (105.7±6.5 vs. 125.4±3.5 mg/dL,  $p = 0.010$ ) than those who consumed less than 1 kiwi per week. In contrast, the HDL-cholesterol values of this group are higher than those of the group that did not consume kiwi (61.0±0.8 vs. 58.6±0.4 mg/dL,  $p = 0.018$ ). The observed differences in HOMA<sub>air</sub> failed to reach statistical significance (1.93±0.05 vs. 1.80±0.09) (**Figure 1**).

In the adjusted logistic regression analysis (**Table 3**), the consumers of at least 1 kiwi per week had a lower odds ratio for presenting plasmatic fibrinogen concentrations above 400 mg/dL (OR=0.68, 95% CI 0.49 to 0.95), HDL-Cholesterol plasma values below 45mg/dL (OR=0.57, 95% CI 0.36 to 0.91) and a HOMA<sub>air</sub> above 3 (OR=0.61, 95% CI 0.37 to 1.00) than those who consumed less than 1 kiwi per week. The consumption of at least one kiwi per week was not significantly associated with the odds of having high triglyceride plasma concentrations.

## **Discussion**

The consumption of at least one kiwi per week is associated with lower plasma concentrations of fibrinogen and triglycerides and higher HDL-cholesterol values in a large sample of adults. Similarly, the probability of having a HOMA<sub>air</sub> below 3 is lower

among frequent users of kiwi. These results support the hypothesis that the particular characteristics of this fruit mediate anti-inflammatory and hypolipidemic effects and impact insulin resistance.

Fibrinogen plays a vital role in a number of pathophysiological processes in the body, including inflammation, atherogenesis and thrombogenesis [23]. A novel aspect of our results is the clear association between the intake of kiwi and plasma concentrations of fibrinogen. This relationship has not been described previously. Furthermore, this association is independent of the main determinants of fibrinogen concentrations (i.e., age, sex, obesity, an objective measurement of physical activity regularity, and alcohol consumption)[23] and remains significant after controlling for the total amount of calories and fruit per day. In addition, these results are only observed for kiwi consumption and not for the consumption of other fruits. The effects of kiwi consumption on platelet aggregation were studied previously by Duttaroy et al. [9] in a clinical trial that concluded that consuming two or three kiwi fruit per day for 28 days reduced the platelet aggregation response to collagen and ADP by 18% compared to the controls ( $P < 0.05$ ). Our results reinforce this relationship between the consumption of kiwi and platelet aggregation but take into account possible confounding factors that were not previously analyzed in a representative sample of the general population; this aspect was not considered in the study performed by Duttaroy et al [9]. The proposed mechanisms of this effect include the infiltration of the vessel wall by fibrinogen, hemorheological effects caused by an increase in blood viscosity, increased platelet aggregation and thrombus formation. Furthermore, plasma fibrinogen is also a prominent acute-phase reactant. Elevated concentrations of

fibrinogen, which may occur secondarily to inflammation and are implicated in cardiovascular risk, may operate in part by increasing the reactivity of platelets[24].

Kiwi consumption is related to higher plasma concentrations of HDL-cholesterol. This aspect is an important finding compared to the study of Duttaroy et al[9] and reinforces the findings of Gammon et al.[25]. Moreover, this relationship is maintained in models after adjusting for important confounding factors, such as regular physical activity and the presence of lipid-lowering drugs. Further studies [26, 27] have analyzed the hypolipidemic role of kiwi fruit extract in patients concluding that the consumption of two green kiwi fruits a day had favourable effects on plasma HDL-Cholesterol. Both studies suggest that the most likely constituent to exert the observed effects are polyphenols and other components as vitamin C. Also, the green kiwifruit intervention significantly increased apoA1 (the main structural protein component of HDL) concentrations. The association with plasma triglyceride concentrations, which was reported by Duttaroy et al. [9] and was also found in our study, appears to be more uncertain. From a clinical viewpoint, after adjusting for confounding factors, the difference in mean plasma triglyceride values between the two kiwi consumption groups appears to be relevant. However, the differences in the frequency of consumption between the study performed by Duttaroy et al. and our study (i.e., 2-3 kiwis per day vs. at least 1 per week, respectively) may explain the different results obtained in the two studies. A regular diet typically includes a variety of fruits, including seasonal fruits. This variety in fruit consumption is the reason why we divided our study population into two major kiwi consumer groups: frequent consumers (i.e., at least 1 item per week) and occasional consumers or nonconsumers (i.e., less than once per week).The results of our study indicate an association of HDL-cholesterol and

triglycerides with kiwi consumption within the context of a regular diet and in a large and heterogeneous sample, regardless of the intake of other fruits. However, like other studies, no association was observed with total cholesterol and LDL-cholesterol. This finding is consistent with other studies where none of the subjects who consumed kiwifruit exhibited a significant change in the mean of the serum LDL-Cholesterol compared with the control diet [26, 27]. Gammon et al. concluded that the difference in total fibre between the kiwifruit and control interventions may not have been sufficient to affect LDL-Cholesterol concentrations.

The acute effects of fresh fruit consumption on the values of insulin resistance has been examined previously [28]. However, the relationship between kiwi consumption in the context of a regular diet and insulin resistance, as measured by HOMA<sub>IR</sub>, has not been previously evaluated. Abe et al. [10] tested in an “in vivo” experiment the effect of a kiwi fruit methanol fraction on interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 mRNA levels. These molecules are proinflammatory adipocytokines that are induced by insulin resistance. We found a relationship between insulin resistance and occasional and frequent consumption of kiwi when we established a cutoff point of three in the HOMA<sub>IR</sub>. This cutoff was chosen because it is representative of the general population that visits health centers, including diabetics and individuals who meet the criteria for metabolic syndrome.

The main limitation of this study is the cross-sectional design, which prevents the establishment of causal relationships between the consumption of kiwi and fibrinogen and plasma lipids. Second, the kiwi intake data was based primarily on a food frequency questionnaire, which was designed to assess the habitual diet by asking about the frequency of a limited number of food items. Finally, we controlled the

effect of potential confounders on the results, but other factors may affect the relationship between kiwi consumption and fibrinogen and plasma lipids.

## **Conclusions**

In conclusion, the consumption of at least one kiwi per week is associated with lower plasma concentrations of fibrinogen, an improved plasma lipid profile and improved insulin resistance in the context of a normal diet and regular exercise. Further interventional studies are needed to define the effects of kiwi consumption on cardiovascular outcomes.

## **Availability of supporting data**

The data set supporting the results of this article are included within the article and its additional files.

## **Competing interests**

The author(s) declare that they have no competing interests

## **Authors' contributions:**

Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos, Alfredo Cabrejas-Sanchez, Natividad Gonzalez-Viejo, and Luis Garcia-Ortiz designed the research. Jose I Recio-Rodriguez, Cristina Agudo-Conde, Maria Soledad Arietaleanizbeaskoa, Epifania Rodrigo-de Pablo, and Irene Repiso-Gento conducted the research. Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos, and Luis Garcia-Ortiz provided essential reagents or materials. Jose I Recio-Rodriguez, Maria C Patino-Alonso, and Jose A Maderuelo-Fernandez analyzed the data. Jose I Recio-Rodriguez wrote the paper. Jose I Recio-Rodriguez had primary

responsibility for the final content. All of the authors carefully read the final manuscript and approved the text.

### **Acknowledgments**

We are grateful to all of the professionals who participated in the EVIDENT study.

Coordinating center (Primary Care Research Unit, La Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain): L. Garcia Ortiz, MA Gómez Marcos, JI Recio Rodriguez, and MC Patino Alonso.

Participating centers: La Alamedilla Health Center (Health Service of Castilla y León): MC Castaño Sánchez, C. Rodríguez Martín, Y. Castaño Sánchez, C. Agudo Conde, E. Rodríguez Sánchez, LJ González Elena, C. Herrero Rodríguez, B. Sánchez Salgado, A. de Cabo Laso, JA Maderuelo Fernández. Passeig de Sant Joan Health Center (Catalan Health Service): C. Martín Cantera, J. Canales Reina, E. Rodrigo de Pablo, M L. Lasaosa Medina, MJ. Calvo Aponte, A. Rodríguez Franco, E. Briones Carrio, C. Martin Borrás, A. Puig Ribera, R. Colominas Garrido. Poble Sec Health Center (Catalán Health Service): J. Anton Alvarez, M<sup>ª</sup>T. Vidal Sarmiento, Á. Viaplana Serra, S. Bermúdez Chillida, A. Tanasa. Ca N'Oriac Health Center (Catalan Health Service): M. Romaguera Bosch. Sant Roc Health Center (Catalán Health Service): MM. Domingo, A. Girona, N. Curos, FJ Mezquiriz, L. Torrent. Cuenca III Health Center (Health Service of Castilla-La Mancha): A.Cabrejas Sánchez, MT Pérez Rodríguez, ML. García, JL. Bartolomé, F. Salcedo Aguilar. Casa del Barco Health Center (Health Service of Castilla y León): C. Fernández Alonso, A. Gómez Arranz, E. Ibáñez Jalón, A. de la Cal de la Fuente, N. Gutiérrez, L. Muñoz, M. Menéndez, I. Repiso, R. Sanz Cantalapiedra, LM. Quintero González, S. de Francisco Velasco, MA. Diez García, E. Sierra Quintana, M.Cáceres. Torre Ramona Health Center

(Health Service of Aragon): N. González Viejo, JF. Magdalena Belio, L. Otegui Ilarduya, FJa. Rubio Galán, A. Melguizo Bejar, Cl. Sauras Yera, M<sup>a</sup>J. Gil Train, M. Iribarne Ferrer, MA. Lafuente Ripolles. Primary Care Research Unit of Bizkaia (Basque Health Service-Osakidetza): G. Grandes, A. Sanchez, N. Guenaga, V. Arce, MS. Arietaleanizbeaskoa, E.Iturregui San Nicolás, RA. Martín Santidrián, A Zuazagoitia.

Funding: The project has been funded by the Institute of Health Carlos III of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (redIAPP, RD12/0005 FIS: PS09/00233, PS09/01057, PS09/01972, PS09/01376, PS09/0164, PS09/01458, RETICS RD12/0005), co-financed with European Union ERDF, the Autonomous Government of Castilla and León (SAN/1778/2009).

## REFERENCES

1. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, Stranges S, Hooper L, Rees K: **Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **6**:CD009874.
2. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D: **Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study.** *Lancet* 1993, **342**(8878):1007-1011.
3. Macready AL, George TW, Chong MF, Alimbetov DS, Jin Y, Vidal A, Spencer JP, Kennedy OB, Tuohy KM, Minihane AM *et al*: **Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease--FLAVURS: a randomized controlled trial.** *Am J Clin Nutr* 2014, **99**(3):479-489.
4. Toh JY, Tan VM, Lim PC, Lim ST, Chong MF: **Flavonoids from fruit and vegetables: a focus on cardiovascular risk factors.** *Curr Atheroscler Rep* 2013, **15**(12):368.
5. Beretz A, Cazenave JP, Anton R: **Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: structure-activity relationships.** *Agents Actions* 1982, **12**(3):382-387.
6. Iwasawa H, Morita E, Yui S, Yamazaki M: **Anti-oxidant effects of kiwi fruit in vitro and in vivo.** *Biol Pharm Bull* 2011, **34**(1):128-134.
7. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, Wold AB, Haffner K, Baugerod H, Andersen LF *et al*: **A systematic screening of total antioxidants in dietary plants.** *J Nutr* 2002, **132**(3):461-471.
8. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Del Rio D, Salvatore S, Bianchi M, Brighenti F: **Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays.** *J Nutr* 2003, **133**(9):2812-2819.
9. Duttaroy AK, Jorgensen A: **Effects of kiwi fruit consumption on platelet aggregation and plasma lipids in healthy human volunteers.** *Platelets* 2004, **15**(5):287-292.
10. Abe D, Saito T, Kubo Y, Nakamura Y, Sekiya K: **A fraction of unripe kiwi fruit extract regulates adipocyte differentiation and function in 3T3-L1 cells.** *Biofactors* 2010, **36**(1):52-59.
11. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G: **Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction.** *N Engl J Med* 1984, **311**(8):501-505.
12. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC: **HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events.** *N Engl J Med* 2007, **357**(13):1301-1310.
13. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM: **Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies.** *Lipids Health Dis* 2013, **12**:159.
14. Hellgren MI, Daka B, Jansson PA, Lindblad U, Larsson CA: **Insulin resistance predicts early cardiovascular morbidity in men without diabetes mellitus, with effect modification by physical activity.** *Eur J Prev Cardiol* 2014.
15. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Schmidt-Trucksass A, Puigdomenech-Puig E, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Alonso C, Rubio-Galan J, Agudo-Conde C, Patino-Alonso MC, Rodriguez-Sanchez E *et al*: **Relationship between objectively measured physical activity and cardiovascular aging in the general population--the EVIDENT trial.** *Atherosclerosis* 2014, **233**(2):434-440.
16. Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Belio JF, Colominas-Garrido R, Lema-Bartolome J, Arranz AG, Agudo-Conde C, Gomez-Marcos MA, Garcia-Ortiz L: **Factors associated with adherence to the Mediterranean diet in the adult population.** *J Acad Nutr Diet* 2014, **114**(4):583-589.



17. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, Iturregui-San Nicolas E, Patino-Alonso MC, Gomez-Marcos MA: **Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol.** *BMC Public Health* 2010, **10**:233.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412-419.
19. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, Perez-Bauer M, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Martin-Moreno JM: **Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain.** *Br J Nutr* 2010, **103**(12):1808-1816.
20. Melanson EL, Jr., Freedson PS: **Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor.** *Med Sci Sports Exerc* 1995, **27**(6):934-940.
21. Freedson PS, Melanson E, Sirard J: **Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer.** *Med Sci Sports Exerc* 1998, **30**(5):777-781.
22. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, Shepherd MD, Seibel JA: **American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis.** *Endocr Pract* 2012, **18 Suppl 1**:1-78.
23. Kamath S, Lip GY: **Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants.** *QJM* 2003, **96**(10):711-729.
24. Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB, Sobel BE: **Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein: a potential contributor to cardiovascular risk.** *J Am Coll Cardiol* 1999, **33**(1):261-266.
25. Gammon CS, Kruger R, Conlon CA, von Hurst PR, Jones B, Stonehouse W: **Inflammatory status modulates plasma lipid and inflammatory marker responses to kiwifruit consumption in hypercholesterolaemic men.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014, **24**(1):91-99.
26. Chang WH, Liu JF: **Effects of kiwifruit consumption on serum lipid profiles and antioxidative status in hyperlipidemic subjects.** *Int J Food Sci Nutr* 2009, **60**(8):709-716.
27. Gammon CS, Kruger R, Minihane AM, Conlon CA, von Hurst PR, Stonehouse W: **Kiwifruit consumption favourably affects plasma lipids in a randomised controlled trial in hypercholesterolaemic men.** *Br J Nutr* 2013, **109**(12):2208-2218.
28. Wang B, Liu K, Mi M, Wang J: **Effect of fruit juice on glucose control and insulin sensitivity in adults: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials.** *PLoS One* 2014, **9**(4):e95323.

### **Figure legend**

Figure 1: Fibrinogen, HDL-cholesterol, triglycerides and HOMA<sub>1c</sub> according to kiwifruit consumption group. The bar graphs represent the marginal means and standard deviations adjusted for age; gender; physical activity (counts/min); total energy intake (kcal); total fruit consumption (gr/week), alcohol consumption (gr/week), body mass index and the presence of lipid-lowering drugs.

**Table 1. Clinical characteristics and laboratory determinations of the study population**

	Less than 1 kiwi/week		More or equal than 1 kiwi/week		p value
	N= 1114 (75.2%)		N= 355 (24.2%)		
	Mean or Number (N)	SD or %	Mean or Number (N)	SD or %	
Age (years)	54.7	14.0	55.7	12.6	0.203
Gender, male (n, %)	497	44.6	80	22.5	<0.01
Total cholesterol (mg/dL)	213.1	39.8	214.9	35.1	0.414
HDL-Cholesterol (mg/dL)	57.8	15.6	62.3	14.3	<0.01
LDL-Cholesterol (mg/dL)	133.0	36.4	132.7	31.9	0.894
Triglycerides (mg/dL)	125.7	118.9	105.7	75.5	<0.01
Fibrinogen (mg/dL)	376.3	89.9	363.0	82.0	0.019
HOMA <sub>ir</sub>	1.97	1.69	1.67	1.19	<0.01
Diabetes (n, %)	88	7.9	28	7.9	0.992
Lipid-lowering drugs (n, %)	213	19.1	68	19.2	0.988

**Table 2. Total energy, fruit consumption and variables related to lifestyles in individuals according to their weekly consumption of kiwi.**

	Less than 1 kiwi/week N= 1114 (75.2%)		More or equal than 1 kiwi/week N= 355 (24.2%)		p value
	Mean	SD	Mean	SD	
Total energy (Kcal/day)	2405.5	857.6	2559.3	779.6	0.003
Total fruits (gr/week)	326.8	223.0	538.3	253.8	<0.01
Kiwi (g/week)	32.70	39.37	532.96	365.42	<0.01
Kiwi (g/week/weight)	0.47	0.59	7.90	5.49	<0.01
Vitamin C (mg/day)	191.0	105.6	284.9	113.5	<0.01
Smoking status (n,%)					
Smoker	267	24.0	50	14.1	<0.01
Exsmoker	343	30.8	103	29.0	
Non smoker	503	45.2	202	56.9	
Alcohol consumption (gr/week)	48.0	83.5	27.1	51.4	<0.01
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27.2	4.6	26.4	4.4	0.005
Physical activity (counts/min)	246.4	137.1	268.3	121.1	0.011

BMI: Body mass index

**Table 3. Logistic regression analysis considering fibrinogen, HDL cholesterol, triglycerides and HOMA<sub>1c</sub> as dependent variables and consumption of kiwis as the independent variables.**

<b>Dependent Variable:</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI: OR</b>	<b>p</b>
Fibrinogen *	0.682	0.490 to 0.950	0.024
HDL-Cholesterol #	0.572	0.359 to 0.913	0.019
Triglycerides #	0.675	0.375 to 1.217	0.192
HOMA <sub>1c</sub> ¥	0.609	0.371 to 1.001	0.050

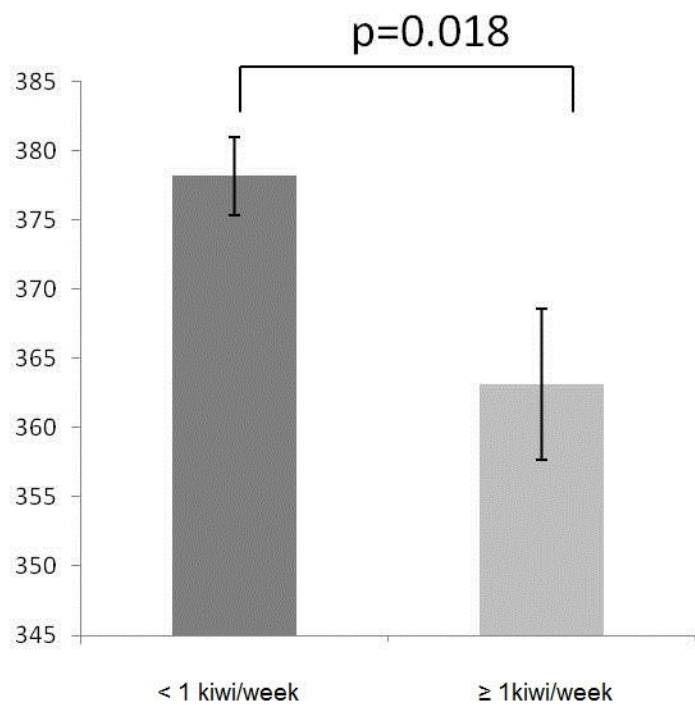
Dependent variable: Fibrinogen (<400 mg/dL or ≥ 400 mg/dL); HDL-cholesterol (<45 mg/dL or ≥ 45 mg/dL); Triglycerides (<200 mg/dL or ≥ 200 mg/dL); HOMA<sub>1c</sub> (<3 or ≥ 3).

\* Model adjusted for age, gender (male=1; female=0), Total energy intake (Kcal/day), Total fruits consumption (gr/week), Alcohol consumption (gr/week), body mass index and physical activity (counts/min).

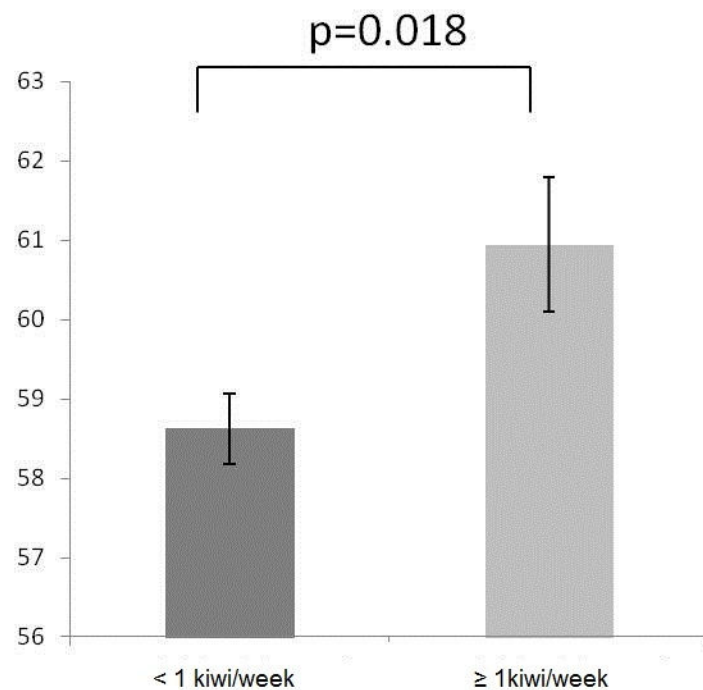
# Model adjusted for age, gender (male=1; female=0), Total energy intake (Kcal/day), Total fruits consumption (gr/week), Alcohol consumption (gr/week), body mass index and physical activity (counts/min) and lipid-lowering drugs.

¥ Model adjusted for age, gender (male=1; female=0), Total energy intake (Kcal/day), Total fruits consumption (gr/week), Alcohol consumption (gr/week), body mass index and physical activity (counts/min), lipid-lowering drugs and presence of diabetes.

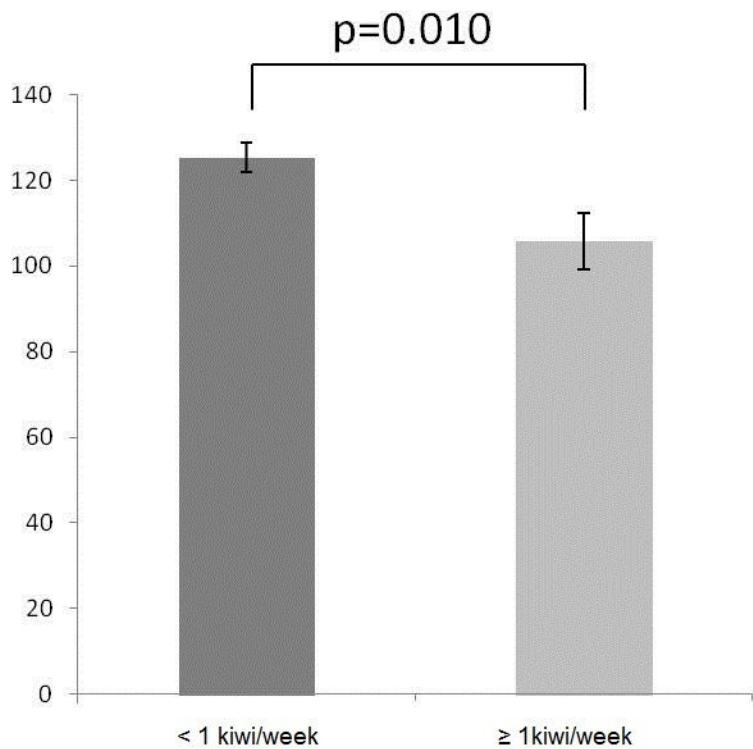
## FIBRINOGEN



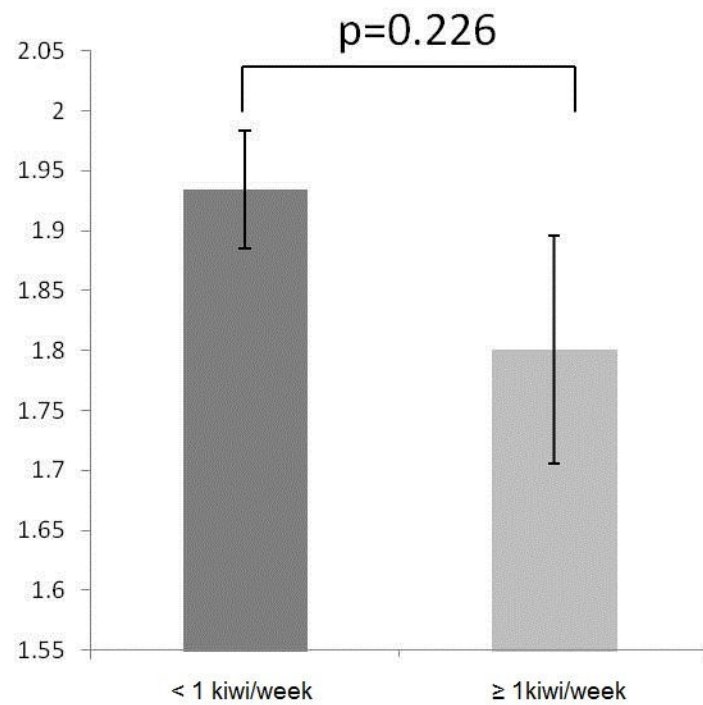
## HDL CHOLESTEROL



## TRIGLYCERIDES



## HOMA<sub>1c</sub>





## ***Asociación del tiempo viendo la televisión con parámetros hemodinámicos centrales y el índice de aumento periférico en adultos.***

*José I. Recio-Rodríguez, Manuel A. Gómez-Marcos, María C. Patino-Alonso, Montserrat Romaguera-Bosch, Gonzalo Grandes, Marta Menéndez-Suarez, Jorge Lema-Bartolomé, Natividad González-Viejo, Cristina Agudo-Conde, y Luis García-Ortiz, en representación del grupo EVIDENT*

*American Journal of Hypertension 2013 Apr;26(4):488-94.*

---

**Objetivo:** Explorar la relación del tiempo viendo la televisión con los parámetros hemodinámicos centrales y el índice de aumento periférico (PAIx) en adultos.

**Métodos:** Muestreo aleatorio de 732 individuos que consultaron a su médico de familia. El tiempo viendo la televisión fue auto-reportado a través de un cuestionario e incluyó el número de horas que cada individuo empleaba en ver la televisión mientras estaba sentado o tumbado. La actividad física regular fue estimada a través de un acelerómetro colocado en la cintura. Los parámetros hemodinámicos centrales y el índice de aumento periférico ajustado a una frecuencia cardíaca de 75 pulsaciones (PAIx75) se midió con el dispositivo B-Pro y el software (A-Pulse CASP).

**Resultados:** La presión arterial sistólica central y periférica, la presión de pulso y el índice de aumento periférico mostraron diferencias significativas entre tertiles de sujetos en función del tiempo estimado viendo la televisión, con los valores más bajos en el primer tercil ( $p < 0,01$ ). Tras el ajuste por edad y sexo, el análisis de regresión lineal múltiple mostró una asociación del tiempo viendo la televisión con la presión arterial sistólica. Aunque la presión arterial sistólica central mostró la misma tendencia, no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Después de ajustar por edad, sexo, índice cintura-altura, actividad física, HDL-colesterol, tabaco y presencia de tratamiento antihipertensivo, antidiabético e hipolipemiante, se estimó un incremento en el PAIx75 de 0,22 por cada hora de incremento viendo la televisión ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** El tiempo viendo la televisión se relacionó directamente con el PAIx75 en población adulta. Esta correlación se mantuvo incluso tras el ajuste por la actividad física habitual, la edad, el sexo y otros factores de riesgo cardiovascular.





# Association of Television Viewing Time With Central Hemodynamic Parameters and the Radial Augmentation Index in Adults

Jose I. Recio-Rodriguez,<sup>1</sup> Manuel A. Gomez-Marcos,<sup>1</sup> Maria C. Patino-Alonso,<sup>1</sup> Montserrat Romaguera-Bosch,<sup>2</sup> Gonzalo Grandes,<sup>3</sup> Marta Menendez-Suarez,<sup>4</sup> Jorge Lema-Bartolome,<sup>5</sup> Natividad Gonzalez-Viejo,<sup>6</sup> Cristina Agudo-Conde,<sup>1</sup> and Luis Garcia-Ortiz,<sup>1</sup> on behalf of the EVIDENT Group

## BACKGROUND

We conducted a study to explore the relationship between television viewing time and central hemodynamic parameters and the radial augmentation index (AIx) in adults.

## METHODS

Random sampling was used to select 732 individuals who attended primary-care centers as subjects for the study. The self-reported time that these individuals spent in viewing television was elicited with a questionnaire and included the number of hours that they spent watching television while sitting or lying down. The subjects' physical activity was estimated through accelerometers attached to their waists. Central hemodynamic parameters and the peripheral augmentation index adjusted for a heart rate of 75 bpm (PAIx75) were measured with pulse-wave application software (A-Pulse CASP).

## RESULTS

The subjects' systolic blood pressure (SBP) (central and peripheral), pulse pressure, and radial AIx showed significant differences between tertiles of television viewing time, with the lowest values in the first

tertile ( $P < 0.01$ ). After adjustment for age and sex, a multiple linear regression analysis showed an association of television viewing time with office SBP. Although the association of television viewing time with central SBP followed the same trend as for office BP, it did not reach statistical significance. After adjustment for age, sex, waist-to-height ratio, physical activity reflected by accelerometer data (counts/min), high-density lipoprotein cholesterol, smoking, antihypertensive and antidiabetic medication, and the use of lipid-lowering drugs, an increase in PAIx75 of 0.22 was estimated for each hour of increase in television viewing time ( $P < 0.01$ ).

## CONCLUSIONS

Television viewing time was directly correlated with PAIx75 in an adult population. This correlation was maintained even after adjustment for physical activity, age, sex, and other cardiovascular risk factors.

**Keywords:** arterial physiopathology; blood pressure; exercise; hypertension; sedentary lifestyle.

doi:10.1093/ajh/hps071

Prolonged television viewing is one of the most common behaviors associated with a sedentary lifestyle. Different studies have revealed a dose–response relationship between sitting time and all-cause mortality and mortality from cardiovascular disease.<sup>1–5</sup> Some authors have concluded that television viewing time is associated with cardiovascular risk factors such as type 2 diabetes mellitus, obesity, levels of high-density lipoprotein (HDL) and total cholesterol, increased levels of inflammatory markers, and higher blood pressure (BP) values.<sup>6–11</sup>

At the vascular level, studies have been done of the association between television viewing time and retinal vascular

caliber, with subjects in the highest quartile of television viewing time showing a greater retinal venular caliber than those in the lowest quartile.<sup>12–14</sup> Central hemodynamic indices are independent predictors of both future cardiovascular events and all-cause mortality, and the augmentation index (AIx) predicts clinical events independently of peripheral BPs.<sup>15</sup> However, we have found no studies of the relationship between television viewing time, central hemodynamic parameters, and the peripheral augmentation index adjusted for a heart rate of 75 bpm (PAIx75). We hypothesized that increased television viewing time is associated with worsened vascular function. The present study was done to explore the

Correspondence: Jose-Ignacio Recio Rodriguez ([donrecio@gmail.com](mailto:donrecio@gmail.com)).

Initially submitted May 29, 2012; date of first revision October 08, 2012; accepted for publication November 13, 2012; online publication January 7, 2013.

<sup>1</sup>La Alamedilla Health Centre, Castilla y León Health Service–SACYL, redIAPP, IBSAL, Salamanca, Spain; <sup>2</sup>Ca N'Oriac Health Centre. Catalan Health Service. Spain; <sup>3</sup>Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service–Osakidetza, Bilbao, Spain; <sup>4</sup>Casa de Barco Health Centre, Castilla y León Health Service–SACYL, Valladolid, Spain; <sup>5</sup>Cuenca III Health Centre, Castilla La Mancha Health Service–SESCAM, Cuenca, Spain; <sup>6</sup>Torre Ramona Health Centre, Aragón Health Service, Zaragoza, Spain

© American Journal of Hypertension, Ltd 2013. All rights reserved. For Permissions, please email: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

relationship of television viewing time to central hemodynamic parameters and PAIx75 in a random sample of adults.

## METHODS

The EVIDENT study is a cross-sectional, multicenter study with participation by six study groups distributed throughout Spain with the purpose of increasing the sample size to increase the external validity of the study.<sup>16</sup> Subjects for the study were selected by stratified random sampling, and included individuals ranging from 20–80 years of age who agree to participate. The exclusion criteria for the study were known coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease; heart failure; moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease; musculoskeletal disease that limited walking; advanced respiratory, renal, or hepatic disease; severe mental disease; treated oncological disease diagnosed in the 5 years before the beginning of the study; terminal disease; and pregnancy. The recruitment and data collection for the study were done from January 2011 to December 2011.

A sample-size calculation indicated that the 732 patients included in the study constituted a sufficient sample for detecting a minimum intertertile difference in PAIx75 of 6.2 in three tertiles of television viewing time with a standard deviation (SD) of 21.5 in a two-sided test, with a level of significance of 95% and a power of 80%. The study was approved by an independent ethics committee of Salamanca University Hospital, and all participants gave written informed consent for the study according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki.<sup>17</sup>

### Variables and measurement instruments

The question used to obtain television viewing time from each study subject was phrased as: “In a usual week, how many hours do you spend watching television while sitting or lying down?”

### Anthropometric measurements

Body weight was determined on two occasions with a homologated electronic scale (Seca 770, Seca, Hamburg, Germany) following a designated calibration procedure (precision  $\pm 0.1$  kg), with the patient wearing light clothing and no shoes. The weight readings were rounded to the nearest 100 g. Height was measured with a portable system (Seca 222), recording the average of two readings, and with the patient shoeless in the standing position. The values were rounded to the nearest centimeter. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), with values above  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$  considered to represent obesity. Waist circumference was measured by locating the upper border of the iliac crests and wrapping the measuring tape around the body immediately above this point and parallel to the floor, without compressing the skin. The readings (in centimeters) of waist circumference were taken at the end of a normal breath, according to the recommendations of the 2007 Spanish Society for the study of the obesity (SEEDO) Conference,<sup>18</sup> and were considered normal when the value

was below 102 cm in men and 88 cm in women. The waist-to-height ratio was calculated as waist circumference divided by height, with normal values being below 0.5.<sup>19</sup> Body-fat percentage was measured with a body fat monitor (Model BF306, OMRON Health Care, Kyoto, Japan).

### Office blood pressure

Office BP was calculated as the average of the last two of three measurements of SDP and diastolic blood pressure (DBP) made with a validated sphygmomanometer (OMRON Model M10-IT). Measurements were made on the right upper arm of participants in the seated position after at least 5 minutes of rest, with a cuff of appropriate size as determined by measurement of the upper-arm circumference and following the recommendations of the European Society of Hypertension.<sup>20</sup> Pulse pressure (PP) was estimated from the mean values of the second and third BP measurements.

### Ambulatory blood pressure monitoring

Ambulatory BP monitoring (ABPM) was done through radial-artery tonometry on a day of each subject's standard activity. The instrument used for this was a radial-artery pulse-wave acquisition device (BPro, HealthSTATS International, Singapore, Republic of Singapore) validated according to the protocol of the European Society of Hypertension, Association for the Advancement of Medical Instrumentation, and British Hypertension Society.<sup>21</sup> Records in which valid readings constituted  $\geq 66\%$  of all readings were considered acceptable. Acceptable records also had to include at least 14 measurements of ambulatory BP made during the day or at least 7 measurements made during the night or during rest periods. The BP monitor used for ABPM was programmed to make BP measurements at 15-minute intervals during the day and during rest periods. The average and dispersion estimators of SBP and DBP were calculated during the 24-hour, daytime, and night-time time periods on the basis of the diary kept by each subject.

### Central blood pressure and peripheral or radial augmentation index

Central BP was measured with pulse-wave application software (A-Pulse, HealthSTATS International) and tonometry to capture the radial-artery pulse and a patented equation to estimate central BP. This determination is based on the N-point moving-average method, and derives central aortic pressures from the waveform of the radial-artery pressure, eliminating the effects of the relative timings of incident and reflected pressure waves and thus of nonuniform elasticity and viscous damping within the arterial system, and revealing the amplitude of the original signal and therefore the central aortic systolic pressure.<sup>22</sup> The peripheral augmentation index (PAIx) is a measurement taken directly from the late systolic shoulder of the peripheral arterial waveform, and is defined as the ratio of the difference in amplitude between the second peak and diastolic pressure to the difference between the first peak and diastolic pressure.<sup>23</sup>

The PAIx was calculated as: second peak SBP (SBP2) – DBP/first peak SBP – DBP  $\times$  100, to yield a percent (%) value. This device has been validated in hypertensive Asian subjects<sup>22</sup> and healthy white subjects not receiving drug treatment<sup>24</sup>. The intraobserver reliability of this technique was evaluated in 20 subjects before the present study began, using the intraclass correlation coefficient, which showed values of 0.971 (95% CI, 0.923 to 0.989) for central aortic systolic pressure and 0.952 (95% CI, 0.871 to 0.982) for PAIx. Bland–Altman analysis in turn yielded a limit of agreement of  $-0.056$  (95% CI, 9.41 to 9.30) for central aortic systolic pressure and 2.50 (95% CI,  $-14.43$  to 19.46) for PAIx.<sup>24</sup> Because PAIx is affected by heart rate (HR), its values were standardized to an HR of 75 bpm according to the following equation:  $PAIx_{75} = PAIx \cdot (HR/75)$ .

### Physical activity

Physical activity was estimated with Actigraph GT3X accelerometers (Actigraph, Shalimar, FL), which have been previously validated.<sup>25</sup> Subjects wore the accelerometers fastened with an elastic strap to the right side of waist for seven consecutive days, except when bathing and performing activities in the water. The accelerometers recorded data at 1-minute intervals. Physical activity was expressed in counts per minute. The intensity of physical activity (low, moderate, or high) was classified according to the cutoff points proposed by Freedson.<sup>26</sup>

Other variables measured were age, sex, and personal history of cardiovascular risk factors. Smoking history was assessed through questions on smoking status. Study participants were classified as current smokers or nonsmokers (never or more than 1 year without smoking). Diabetes was defined as a hemoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  or fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 126$  mg/dl, or a 2-hour plasma glucose  $\geq 200$  mg/dl during an oral glucose tolerance test, or from classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis or a random plasma glucose  $\geq 200$  mg/dl.<sup>27</sup> Hypertension was defined as the use of antihypertensive medication or when the mean of three BP recordings in the clinic, under basal conditions and separated in time, was  $\geq 140$  mm Hg for SBP or  $\geq 90$  mm Hg for DBP, or both.<sup>28</sup> Dyslipidemia was defined as a total cholesterol  $\geq 240$  mg/dl, serum triglycerides  $\geq 200$  mg/dl, or the use of lipid-lowering drugs.<sup>29</sup> Laboratory tests to assess lipids and serum glucose were conducted after the subject had fasted for at least 10 hours.

### Statistical analysis

Statistical normality was checked with the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD and non-normally distributed variables were presented as the median and 75th–25th percentile.

Frequency distribution was used to assess the normality of categorical variables.

The differences in means of continuous variables among tertiles of television viewing time (with T1 the least viewing

time and T3 the greatest time) was analyzed through one-way analysis of variance (ANOVA) for independent samples, using the Scheffé method in post hoc contrasts, with alpha less than 0.05, and through the Kruskal–Wallis test for non-normal variables. Chi-squared tests were used to compare differences in categorical variables. We performed multiple linear regression analysis with the radial AIX and central and peripheral SBP as dependent variables and television viewing time as a predictor according to three models. The first model had no adjustments. The second model included adjustment variables for age and sex (male = 1, female = 0), and the third model included adjustments for age; sex; waist-to-height ratio; physical activity according to accelerometer data (counts/min); HDL-cholesterol; smoking; and use of an antihypertensive drug, antidiabetic drug, or lipid-lowering drug. The data were analyzed with SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL). A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

Of the 732 subjects included in the study, 302 were males (41.3%), and the global mean age was  $54.8 \pm 13.5$  years. The demographic and clinical data of the subjects, and their distribution into tertiles according to television viewing time, are shown in [Table 1](#). Central SBP, central PP, and PAIx<sub>75</sub> showed significant differences in tertile 1 vs. tertile 3 and in tertile 2 vs. tertile 3, with the lowest values in the first tertile ( $P < 0.01$ ). Participants reporting longer television viewing times had greater anthropometric measurements (BMI, waist circumference, waist-to-height ratio, and percent body fat), SBP (office and ambulatory) and central BP.

[Figure 1](#) shows the PAIx<sub>75</sub> in the different tertiles of television viewing time with respect to age. For the three defined age groups in the study (younger than 50 years, 50–63 years, and older than 63 years), the mean values of PAIx<sub>75</sub> were higher for participants in the third tertile of television viewing time than for those in the first tertile.

Television viewing time was positively correlated with SBP (central ( $r = 0.15$ ;  $P < 0.01$ ) and peripheral ( $r = 0.17$ ;  $P < 0.01$ )), pulse pressure (central ( $r = 0.14$ ;  $P < 0.01$ ) and peripheral ( $r = 0.15$ ;  $P < 0.01$ )), and PAIx<sub>75</sub> ( $r = 0.17$ ;  $P < 0.01$ ), and was negatively correlated with physical activity as assessed through accelerometry ( $r = -0.08$ ;  $P < 0.05$ ).

In the multiple linear regression analysis ([Table 2](#)), after adjustment for age; sex; waist-to-height ratio; physical activity assessed by accelerometry (counts/min); HDL cholesterol; smoking; use of antihypertensive, antidiabetic, or lipid-lowering drugs, an increase in PAIx<sub>75</sub> of 0.22 was estimated for each hour of increase in television viewing time ( $P < 0.01$ ). Details of data for all of the covariates in the PAIx<sub>75</sub> models are presented on the AJH Website ([supplementary Table 1](#), online). After adjustment for age and sex, the association of television viewing time with office SBP was preserved. Although it followed the same trend, the association of television viewing time with central SBP did not reach statistical significance. An analysis of men and women separately was done without any changes in the results obtained ([Supplementary Table 2](#), online).

**Table 1.** Clinical characteristics of study population in tertiles of television viewing time<sup>a</sup>

	Global (n = 732)	T1 (≤ 10.1 hours/ week)	T2 (10.1–21.0 hours/ week)	T3 (≥ 21.0 hours/ week)	P value
Age <sup>c,d</sup>	56.5 (64.8–44.9)	51.9 (63.3–40.1)	54.9 (63.5–44.9)	62.2 (68.6–52.6)	< 0.01
Male, n (%)	302 (41.3)	94 (38.5)	120 (44.8)	88 (40.0)	0.32
Hypertension, n (%)	220 (30.1)	56 (23.3)	71 (26.9)	93 (42.7)	< 0.01
Diabetes, n (%)	92 (13.5)	26 (11.5)	32 (12.9)	34 (16.3)	0.33
Dyslipidemia, n (%)	211 (28.7)	60 (24.9)	71 (27.0)	80 (36.7)	0.01
Smoking, n (%)	156 (21.3)	53 (21.7)	59 (22.1)	44 (20.0)	0.93
BMI, kg/m <sup>2b,c</sup>	26.5 (29.4–23.9)	25.6 (28.4–22.8)	26.6 (29.4–24.1)	27.3 (30.3–24.8)	< 0.01
Waist circumference, cm <sup>b,c</sup>	93.2 ± 12.2	90.7 ± 12.5	93.7 ± 12.0	95.3 ± 11.7	< 0.01
Body fat percentage <sup>b,d</sup>	34.6 ± 7.5	33.6 ± 8.0	34.1 ± 7.0	36.4 ± 7.1	< 0.01
Waist-to-height ratio <sup>b,c,d</sup>	0.57 ± 0.07	0.55 ± 0.08	0.57 ± 0.07	0.59 ± 0.07	< 0.01
Serum glucose, mg/dl <sup>c</sup>	90 (99–83)	88 (96–82)	90 (100–84)	92 (103–83)	0.01
Total cholesterol, mg/dl	213 ± 39	210 ± 41	214 ± 38	216 ± 38	0.39
HDL-cholesterol, mg/dl	57 (67–48)	57 (70–48)	56 (65–47)	58 (67–48)	0.24
LDL-cholesterol, mg/dl	133 ± 34	131 ± 36	134 ± 33	134 ± 33	0.46
Triglycerides, mg/dl <sup>c</sup>	96 (136–71)	88 (124–66)	100 (138–72)	99 (151–77)	< 0.01
Antihypertensive drugs, n (%)	236 (32.2)	61 (25.0)	78 (29.1)	97 (44.1)	< 0.01
Antidiabetic drugs, n (%)	133 (18.2)	33 (13.5)	45 (16.8)	55 (25.0)	< 0.01
Lipid-lowering drugs, n (%)	59 (8.1)	17 (7.0)	17 (6.3)	25 (11.4)	0.09
Office SBP, mm Hg <sup>b,d</sup>	124 ± 18	122 ± 18	123 ± 15	128 ± 18	< 0.01
Office DBP, mm Hg	76 (83–71)	76 (83–70)	77 (83–71)	77 (85–71)	0.17
Peripheral pulse pressure, mm Hg <sup>c</sup>	45 (54–38)	44 (52–36)	45 (54–39)	47 (58–40)	< 0.01
Office heart rate, bpm	71 ± 11	71 ± 12	70 ± 11	72 ± 11	0.15
24-Hour SBP, mm Hg <sup>d</sup>	121 ± 18	121 ± 19	119 ± 18	124 ± 18	0.04
24-Hour DBP, mm Hg	77 (85–69)	75 (85–68)	77 (84–69)	77 (85–69)	0.67
24-Hour pulse pressure, mm Hg <sup>d</sup>	42 (50–36)	43 (51–34)	41 (48–35)	44 (53–38)	0.01
Central SBP, mm Hg <sup>c,d</sup>	115 (126–106)	113 (125–104)	114 (124–105)	118 (130–110)	< 0.01
Central DBP, mm Hg	76 (84–70)	75 (82–69)	76 (83–70)	78 (86–71)	0.09
Central Pulse pressure, mm Hg <sup>c,d</sup>	38 (46–31)	36 (45–30)	37 (46–31)	39 (49–34)	< 0.01
PAIx, % <sup>c</sup>	89 (98–81)	87 (95–79)	89 (97–81)	90 (108–83)	< 0.01
PAIx75, % <sup>c,d</sup>	88 (100–77)	86 (97–76)	87 (99–74)	93 (103–82)	< 0.01
Physical activity by accelerometer data, counts/min	235.9 (312.4–182.5)	247.9 (321.5–192.7)	236.3 (311.7–180.1)	221.6 (286.4–170.6)	0.49
Television viewing time, <sup>b,c,d</sup> hours/week	15.0 (25.0–7.0)	4.5 (7.0–0.1)	15.5 (18.0–14.0)	31 (42–27)	< 0.01

Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; PAIx, peripheral augmentation index; PAIx75, peripheral augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm; SBP, systolic blood pressure; T, tertile of television viewing time

Categorical variables are expressed as n (%) and continuous variables as mean ± SD or median and 75th–25th percentile.

P, statistically significant differences (P < 0.05).

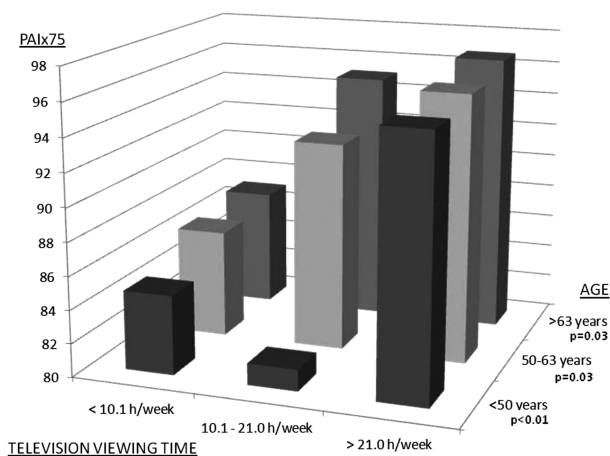
<sup>a</sup>In hours per week

<sup>b</sup>Difference between T1 and T2 < 0.05; <sup>c</sup>Difference between T1 and T3 < 0.05; <sup>d</sup>Difference between T2 and T3 < 0.05

## DISCUSSION

The findings of our study indicate that television viewing time was directly associated with PAIx75 in a large, randomized sample of an adult population, regardless of physical activity, age, sex, or other cardiovascular risk factors.

The importance of physical activity in relation to cardiovascular health has been extensively documented.<sup>30</sup> Kozakova *et al.*,<sup>31</sup> in a series of 432 healthy individuals, explored the relationship between physical activity as measured through accelerometry and arterial stiffness. They found arterial stiffness, as evaluated according to the  $\beta$ -stiffness index (which



**Figure 1.** Radial augmentation index in tertiles of age and television viewing time (hours/week). For age < 50 years,  $P < 0.01$  between tertiles of television viewing time; for age 50–63 years and > 63 years,  $P = 0.03$  between tertiles of television viewing time. PAIx75, peripheral augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm.

**Table 2.** Multiple linear regression analysis for relationship between central hemodynamics, radial augmentation index, and television viewing time

Dependent variables		Television viewing time (independent variable)			
		R <sup>2</sup>	Unstandardized β	95% CI	P value
Office SBP, mm Hg	Model 1	0.027	0.209	0.118 to 0.299	< 0.01
	Model 2	0.204	0.096	0.011 to 0.181	0.03
	Model 3	0.270	0.030	−0.061 to 0.121	0.51
24-Hour SBP, mm Hg	Model 1	0.006	0.103	0.007 to 0.199	0.04
	Model 2	0.114	0.012	−0.082 to 0.106	0.81
	Model 3	0.128	−0.025	−0.131 to 0.081	0.64
Central SBP, mm Hg	Model 1	0.023	0.177	0.092 to 0.263	< 0.01
	Model 2	0.168	0.072	−0.010 to 0.153	0.08
	Model 3	0.222	0.041	−0.049 to 0.130	0.37
PAIx75, %	Model 1	0.030	0.288	0.168 to 0.408	< 0.01
	Model 2	0.106	0.221	0.102 to 0.340	< 0.01
	Model 3	0.121	0.217	0.082 to 0.352	< 0.01

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; PAIx75, peripheral augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm.

$P$ , statistically significant difference ( $P < 0.05$ ).

Model 1: Model constructed with television viewing time as predictor variable; model was unadjusted

Model 2: Model constructed with television viewing time as predictor variable; adjusted by age and sex

Model 3: Model constructed with television viewing time as predictor variable adjusted by age; sex; waist-to-height ratio; physical activity by accelerometry (counts/min); HDL cholesterol; smoking; and use of antihypertensive, antidiabetic, or lipid-lowering drugs

reflects changes in arterial diameter adjusted for distending pressure) to be inversely correlated with physical activity in both males ( $\beta = -0.18 \pm 0.07$ ) and females ( $\beta = -0.15 \pm 0.06$ ). In contrast, Sugawara *et al.*<sup>32</sup> observed an association of physical activity with the  $\beta$ -stiffness index only in subjects performing moderate and vigorous exercise. Gando *et al.*,<sup>33</sup> in a sample of 538 adults (sex categories: 172 men and 366 women; age categories: under the age of 40 years (young), 40 to 59 years of age (middle aged), and over the age of 60 years (older)), identified a relationship between arterial stiffness as measured through the carotid–femoral

pulse-wave velocity and physical activity based on the median value of the daily time spent in light physical activity in each of the age and sex categories in their study. In the older group, pulse-wave velocity was higher in the group with a low level of physical activity than in the group with a high level of physical activity ( $P < 0.01$ ). On the basis of our results, age and gender do not seem to participate in the relationship between the number of hours spent watching television and PAIx75.

Another mechanism, apart from a sedentary lifestyle, that could explain this relationship is the nature of what individuals watch on television. There are studies pointing to

an asverse effect of stress-inducing programmes on endothelial function and peripheral/central hemodynamics. Vlachopoulos *et al.*<sup>34,35</sup> reported an acute effect of mental stress, such as viewing a stressful movie, on pulse-wave velocity, aortic BPs, and AIx. In contrast, viewing a comedy film resulted in a decreased response of these indices.

In relation to the association between television viewing time and cardiovascular risk factors, our findings are consistent with those reported by Stamatakis *et al.*<sup>8</sup> These authors reported associations between the frequency of television viewing and adverse cardiometabolic profiles related to SBP and DBP and to anthropometric measurements in early middle age. However, in contrast to Stamatakis *et al.*, who recorded the frequency of television viewing, we registered the total hours per week spent by each of the subjects in our study in viewing television. Pettee *et al.*<sup>11</sup> reported a positive association between television viewing (hours/week) and anthropometric measurements such as BMI and percent body fat. The mean television viewing time in their study was 8 hours/week, vs. a global 17.80 hours/week in our series, which is in greater accord with the results reported by other investigators.<sup>36</sup>

There is sufficient evidence that increased pulse-wave reflection predicts cardiovascular mortality independently of arterial stiffness in men and women.<sup>37</sup> Our findings confirm the hypothesis that television viewing time, one of several common behaviors that involve prolonged sitting, are related to higher values of PAIx75.

The main limitation of our study is that it had a cross-sectional design and therefore allowed only the detection of an association between television viewing time and PAIx, and not causal relationship between the two. Another limitation was the reliance on self-reported television viewing time, although the questionnaires used for this have previously demonstrated their validity for group comparisons with regard to television viewing time.<sup>38</sup>

We found that television viewing time was directly correlated with PAIx75 in an adult population. This relation was maintained even after adjustment for physical activity, age, sex, and other cardiovascular risk factors.

## ACKNOWLEDGMENTS

This project has been supported by the Castilla y León Health Service (SAN/1778/2009), Carlos III Institute of Health of the Ministry of Health of Spain (PS09/00233, PS09/01057, PS09/01972, PS09/01376, PS09/0164, PS09/01458, RETICS RD06/0018/0027), and Infosalud Foundation. The following centers have participated in the study: La Alamedilla Health Center, Servicio de Salud de Castilla y León SACYL: Carmen Castaño Sánchez, Carmela Rodríguez Martín, Yolanda Castaño Sánchez, Cristina Agudo Conde, Emiliano Rodríguez Sánchez, Luis J Gonzalez Elena, Carmen Herrero Rodríguez, Benigna Sánchez Salgado, Angela de Cabo Laso and Jose A Maderuelo Fernández. Passeig de Sant Joan Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Carlos Martín Cantera, Joan Canales Reina, Epifania Rodrigo de Pablo, Maria Lourdes Lasosa Medina, Maria Jose Calvo Aponte,

Amalia Rodriguez Franco, Elena Briones Carrio, Carme Martin Borrás, Anna Puig Ribera and Ruben Colominas Garrido. Poble Sec Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Juanjo Anton Alvarez, M<sup>a</sup> Teresa Vidal Sarmiento, Ángela Viaplana Serra, Susanna Bermúdez Chillida, Aida Tanasa.

Ca N'Orriac Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Montserrat Romaguera Bosch.

Sant Roc Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Maria Mar Domingo, Anna Girona, Nuria Curos, Francisco Javier Mezquiriz, Laura Torrent. Cuenca III Health Centre, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha SESCAM: Alfredo Cabrejas Sánchez, María Teresa Pérez Rodríguez, María Luz García García, Jorge Lema Bartolomé and Fernando Salcedo Aguilar. Casa de Barco Health Centre, Servicio de Salud de Castilla y León SACYL: Carmen Fernandez Alonso, Amparo Gómez Arranz, Elisa Ibáñez Jalón, Aventina de la Cal de la Fuente, Laura Muñoz Beneitez, Natalia Gutiérrez, Ruperto Sanz Cantalapiedra, Luis M Quintero Gonzalez, Sara de Francisco Velasco, Miguel Ángel Diez Garcia, Eva Sierra Quintana and Maria Cáceres. Torre Ramona Health Centre, Servicio de Salud de Aragon: Natividad González Viejo, José Felix Magdalena Belio, Luis Otegui Ilduaya, Francisco Javier Rubio Galán, Amor Melguizo Bejar, Cristina Inés Sauras Yera, M<sup>a</sup> Jesus Gil Train, Marta Iribarne Ferrer and Miguel Angel Lafuente Ripolles. Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service-Osakidetza: Gonzalo Grandes, Alvaro Sanchez, Nahia Guenaga, Veronica Arce, Maria Soledad Arietealanizbealoea, Eguskiñe Iturregui San Nicolás, Rosa Amaia Martín Santidrián and Ana Zuazagoitia.

## DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Veerman JL, Healy GN, Cobiac LJ, Vos T, Winkler EA, Owen N, Dunstan DW. Television viewing time and reduced life expectancy: a life table analysis. *Br J Sports Med* 2011 doi:10.1136/bjism.2011.085662
2. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, Colditz GA, Thun MJ. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2010;172:419–429.
3. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Ekelund U. Television viewing time independently predicts all-cause and cardiovascular mortality: the EPIC Norfolk study. *Int J Epidemiol* 2011;40:150–159.
4. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:998–1005.
5. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, Bhaniani A, Wareham NJ, Ekelund U. Television viewing and incident cardiovascular disease: prospective associations and mediation analysis in the EPIC Norfolk Study. *PLoS One* 2011;6:e20058.
6. Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448–2455.
7. Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:292–299.
8. Stamatakis E, Hamer M, Mishra GD. Early adulthood television viewing and cardiometabolic risk profiles in early middle age: results from

- a population, prospective cohort study. *Diabetologia* 2012;55:311–320. Epub 2011 Nov 6.
9. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785–1791.
  10. Aadahl M, Kjaer M, Jorgensen T. Influence of time spent on TV viewing and vigorous intensity physical activity on cardiovascular biomarkers. The Inter 99 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:660–665.
  11. Pettee KK, Ham SA, Macera CA, Ainsworth BE. The reliability of a survey question on television viewing and associations with health risk factors in US adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:487–493.
  12. Anuradha S, Healy GN, Dunstan DW, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Wong TY, Owen N. Physical activity, television viewing time, and retinal microvascular caliber: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011;173:518–525.
  13. Anuradha S, Healy GN, Dunstan DW, Tai ES, Van Dam RM, Lee J, Nang EE, Owen N, Wong TY. Associations of physical activity and television viewing time with retinal vascular caliber in a multiethnic Asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6522–6528.
  14. Gopinath B, Baur LA, Wang JJ, Hardy LL, Teber E, Kifley A, Wong TY, Mitchell P. Influence of physical activity and screen time on the retinal microvasculature in young children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1233–1239.
  15. 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.
  16. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, Iturregui-San Nicolas E, Patino-Alonso MC, Gomez-Marcos MA. Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol. *BMC Public Health* 2010;10:233.
  17. World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277:925–926.
  18. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184–196; quiz: 181 following 200.
  19. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247–269.
  20. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
  21. Nair D, Tan SY, Gan HW, Lim SF, Tan J, Zhu M, Gao H, Chua NH, Peh WL, Mak KH. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. *J Hum Hypertens* 2008;22:220–222.
  22. Williams B, Lacy PS, Yan P, Hwee C-N, Liang C, Ting C-M. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an N-point moving average method. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:951–961.
  23. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, Chowienczyk P. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension* 2007;51:112–118.
  24. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Canales-Reina JJ, Cabrejas-Sánchez A, Gomez-Arranz A, Magdalena-Belio JF, Guenaga-Saenz N, Agudo-Conde C, Gomez-Marcos MA. Comparison of two measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. *Hypertens Res* 2012;35:617–623.
  25. Melanson EL Jr, Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:934–940.
  26. Freedson PS, Melanson E, Sirard J. Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:777–781.
  27. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1: S62–69.
  28. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallon JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. Management of Arterial Hypertension of the European Society of H, European Society of C. 2007 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* 2007;25:1105–1187.
  29. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
  30. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010;122:743–752.
  31. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L, Konrad T, Nilsson P, Staehr PB, Paterni M, Balkau B. Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. *Stroke* 2007;38:2549–2555.
  32. Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2006;19:1032–1036.
  33. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension* 2010;56(3): 540–546.
  34. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Baou K, Stefanadi E, Stefanadis C. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosom Med* 2009;71:446–453.
  35. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Alexopoulos N, Ioakeimidis N, Siasos G, Stefanadis C. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections. *Psychosom Med* 2006;68:231–237.
  36. Dunstan DW, Barr EL, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, Magliano DJ, Cameron AJ, Zimmet PZ, Owen N. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2010;121: 384–391.
  37. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, Ting CT, Najjar SS, Lakatta EG, Yin FC, Chou P, Chen CH. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 2010;55:799–805.
  38. Schmitz KH, Harnack L, Fulton JE, Jacobs DR, Jr., Gao S, Lytle LA, Van Coevering P. Reliability and validity of a brief questionnaire to assess television viewing and computer use by middle school children. *J School Health* 2004;74:370–377.





***Asociación entre el estatus en relación al consumo de tabaco y los parámetros de estructura y función vascular en adultos: resultados del estudio EVIDENT.***

*José I Recio-Rodríguez, Manuel A Gómez-Marcos, María C Patino Alonso, Carlos Martin-Cantera, Elisa Ibañez-Jalon, Amor Melguizo-Bejar, Luis García-Ortiz en representación del grupo EVIDENT*

*BMC Cardiovascular Disorders 2013, 13:109*

---

**Objetivo:** El presente estudio analiza la relación entre el estatus en relación con el consumo de tabaco y los parámetros utilizados para evaluar la estructura y función vascular.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal, multicéntrico que incluyó a 1.553 participantes del estudio EVIDENT. Medidas: El estatus en relación al consumo de tabaco, el índice de aumento periférico y el índice tobillo-brazo fue medido en todos los participantes. En una submuestra de la población de estudio (265 participantes), se midió la íntima media de la arteria carótida y la velocidad de la onda de pulso.

**Resultados:** Tras controlar por el efecto de la edad, sexo y otros factores de riesgo, los fumadores actuales tienen mayores valores de la íntima media de la carótida ( $p = 0,011$ ). De la misma manera, este grupo tiene mayores valores de velocidad de la onda de pulso y menores cifras de índice tobillo-brazo, pero sin alcanzar la significación estadística en ambos casos.

**Conclusiones:** Entre los parámetros de estructura y función vascular analizados, solo el grosor íntima media de la carótida muestra asociación con el estatus en relación al consumo de tabaco, tras ajustar por factores de confusión.



RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study

Jose I Recio-Rodriguez<sup>1\*</sup>, Manuel A Gomez-Marcos<sup>1</sup>, Maria C Patino Alonso<sup>2</sup>, Carlos Martin-Cantera<sup>3</sup>, Elisa Ibañez-Jalon<sup>4</sup>, Amor Melguizo-Bejar<sup>5</sup>, Luis Garcia-Ortiz<sup>1</sup> and on behalf of the EVIDENT Group

## Abstract

**Background:** The present study analyses the relation between smoking status and the parameters used to assess vascular structure and function.

**Methods:** This cross-sectional, multi-centre study involved a random sample of 1553 participants from the EVIDENT study. Measurements: The smoking status, peripheral augmentation index and ankle-brachial index were measured in all participants. In a small subset of the main population (265 participants), the carotid intima-media thickness and pulse wave velocity were also measured.

**Results:** After controlling for the effect of age, sex and other risk factors, present smokers have higher values of carotid intima-media thickness ( $p = 0.011$ ). Along the same lines, current smokers have higher values of pulse wave velocity and lower mean values of ankle-brachial index but without statistical significance in both cases.

**Conclusions:** Among the parameters of vascular structure and function analysed, only the IMT shows association with the smoking status, after adjusting for confounders.

**Keywords:** Smoking, Carotid intima-media thickness, Vascular stiffness

## Background

A consistent relationship has been demonstrated between cigarette smoke exposure and the progression of carotid atherosclerosis [1], with a strong positive association with coronary artery calcium burden [2]. Smoking has been associated with increased arterial stiffness and central hemodynamic indices [3-6]. There is evidence that the ankle-brachial index inversely and linearly correlates with cigarette smoking [7,8]. Nevertheless, when evaluating vascular structure and function, every test has different accessibility and costs [9]. Several authors have proposed that the patient's age, sex, blood pressure and heart rate, and the presence of obesity, diabetes and vascular drugs, are the main determinants of the parameters that assess arterial stiffness and vascular function [10-13]. The aim of this study was to assess the relationship between smoking

status and vascular structure and function in a random sample of the adult population from the EVIDENT study.

## Methods

### Study design and population

The EVIDENT study is a cross-sectional and multi-centre study of six patient groups distributed throughout Spain. Participants, aged 20–80 years, were selected by stratified random sampling. The following exclusion criteria were applied: known coronary or cerebrovascular atherosclerotic disease, heart failure, moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease, walking-limiting musculoskeletal disease, advanced respiratory, renal or hepatic disease, severe mental disease, treated oncological disease diagnosed in the past 5 years and terminal illness. The study was approved by an independent ethics committee from Salamanca University Hospital (Spain), and all participants provided written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki. The recruitment and data collection were conducted between

\* Correspondence: donrecio@gmail.com

<sup>1</sup>La Alamedilla Health Centre, Castilla y León Health Service–SACYL, redIAPP, IBSAL, Salamanca, Spain

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

2011 and 2012. A total of 1553 individuals were included in the study. The sample size calculation indicated that this number was sufficient to detect a difference of 5 units in the peripheral augmentation index between 3 smoking statuses (i.e., smoker, former smoker and non-smoker) in a two-sided test, assuming a common standard deviation (SD) of 21 units with a significance level of 95% and a power of 90%. The IMT and PWV were measured in only 265 participants, but this number was sufficient to detect a 0.05 mm difference in the IMT between the 3 groups, assuming a SD of 0.1, a significance level of 95% and a power of 80%. The findings presented in this manuscript are a subanalysis of the EVIDENT study, the main results of which were recently published [14].

### Variables and measurement instruments

Smoking history was assessed by asking questions about the participant's smoking status. For the analyses, the participants were classified as non-smokers, former (>1 year without smoking) or present smokers. Carotid ultrasonography to assess intima-media thickness of the common carotid artery (C-IMT) was performed with the Sonosite Micromax ultrasound device (Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA) paired with a 5–10 MHz multi-frequency high-resolution linear transducer. Sonocal software was used to perform automatic IMT measurements. Six measurements were performed on each carotid artery using average values (average IMT) and maximum values (maximum IMT) automatically calculated by the software. The measurements were taken following the recommendations of the Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus [15]. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was estimated using the SphygmoCor System (AtCor Medical Pty Ltd., Head Office, West Ryde, Australia), according to the expert consensus document on arterial stiffness by Van Bortel et al. [16]. The central blood pressure and radial or peripheral augmentation index (PAIx) were measured with the Pulse Wave Application Software (A Pulse) (HealthSTATS International, Singapore) using tonometry to capture the radial pulse and to estimate the central blood pressure using a patented equation. The PAIx was calculated as follows: (second peak systolic blood pressure [SBP2] - diastolic blood pressure [DBP]) / (first peak SBP - DBP) × 100 (%). The PAIx was standardised to a heart rate of 75 bpm. The ankle-brachial index (ABI) was measured using a portable WatchBP Office ABI (Microlife AG Swiss Corporation). The ABI was calculated automatically dividing the higher of the two ankle systolic pressures by the highest measurement of the two systolic pressures in the arm [17]. All measurements (IMT, PWV, PAIx75 and ABI) were performed in the morning. Smoking was not allowed within the 3 h prior to the measurements. Further details on the EVIDENT study design have been published elsewhere [18].

### Statistical analysis

Statistical normality was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables were expressed as the mean ± standard deviation, while non-normally distributed variables were presented as median and 75–25th percentile. Frequency distribution was used for the categorical variables. The difference in means in continuous variables between the smoking categories was analysed using a one-way analysis of variance for independent samples and the post-hoc Scheffé contrast, with alpha <0.05 and the Kruskal–Wallis test when the variables were not normal. Chi-squared tests were used to compare the differences in categorical variables.

Age, sex, blood pressure, heart rate, and the presence of obesity, diabetes and vascular drugs have shown to affect the PWV, IMT or augmentation index values. Therefore, it is necessary to control the effect of these variables in the relationship between smoking status and the parameters of vascular structure and function. To analyse the relationship between the vascular structure and function (IMT, PAIx75, PWV or ABI) and smoking status (non-smoker = 0, present smoker = 1, former smoker = 2), a general linear model (GLM) analysis was performed, including age, sex, systolic blood pressure, heart rate, body mass index, HDL cholesterol, diabetes and the presence of antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering drugs as the adjustment variables. The non-normal variables were modelled as continuous variables with log transformation to achieve normality in the multivariate analysis. Data were analysed using the SPSS version 18.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

### Results

Table 1 shows the clinic characteristics of each group according to its smoking status. Current smokers are younger and have the lowest prevalence of hypertension, obesity and dyslipidemia. PWV, IMT and ABI are lower in present smokers, while PAIx75 are higher in these individuals. An analysis of the 265 individuals for whom the IMT and PWV were performed is shown in Additional file 1: Table S1. The results showed that the demographic and biological characteristics, according to smoking status, were similar to the overall analysed sample. The mean package year in the present smokers was  $16.78 \pm 16.31$ , and the average smoking history was  $30.39 \pm 12.57$  years. In an age-adjusted correlation, we found a positive correlation between the package years and the PAIx75 ( $r = 0.332$ ,  $p = 0.015$ ) and a negative correlation with the ABI ( $r = -0.289$ ;  $p = 0.036$ ). The PWV and IMT showed no significant correlations.

Table 2 shows the IMT, PWV, PAIx75 and ABI values according to patient sex; the presence of diabetes, anti-hypertensive, antidiabetic and lipid-lowering drugs. IMT

**Table 1 Characteristics of patients by smoking status**

	Nonsmokers (n = 747)	Former smokers (n = 469)	Present smokers (n = 337)	p value
Age (years)*¥	56.14 (65.09-43.64)	55.69 (64.44-46.71)	48.24 (56.08-37.25)	<0.001
Males (%)	212 (28.4)	271 (57.8)	133 (39.5)	<0.001
Hypertension (%)	307 (41.1)	219 (46.7)	103 (30.6)	<0.001
Diabetes (%)	79 (10.6)	65 (13.9)	34 (10.1)	0.145
Dyslipidemia (%)	214 (28.6)	177 (37.7)	82 (24.3)	<0.001
Obesity (%)	161 (21.6)	114 (24.3)	62 (18.4)	0.124
Antihypertensive drugs (%)	223 (29.9)	162 (34.5)	66 (19.6)	<0.001
Lipid-lowering drugs (%)	126 (16.9)	122 (26.0)	48 (14.2)	<0.001
Antidiabetic drugs (%)	52 (7.0)	46 (9.8)	25 (7.4)	0.187
Office SBP (mmHg)*¥	123.75 (134.63-113.50)	125.50 (138.00-114.50)	121.25 (131.38-109.13)	<0.001
Office DBP (mmHg)	76.50 (83.50-70.50)	77.00 (83.38-70.00)	75.50 (82.50-70.00)	0.377
Office heart rate (bpm)*¥#	71.50 (78.50-64.50)	69.50 (76.50-61.13)	75.00 (82.63-67.00)	<0.001
Central SBP (mmHg)*¥	124 (135-114)	125 (137-115)	121 (132-110)	0.002
Central DBP (mmHg)	76 (83-70)	77 (84-70)	75 (82-68)	0.188
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*¥	26.67 (29.56-24.05)	27.07 (29.96-24.90)	25.64 (28.52-22.90)	<0.001
Waist circumference (cm) ¥#	92 (100-84)	95 (104-88)	91.00 (99-82)	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	215.41 ± 38.77	213.36 ± 39.10	210.74 ± 39.28	0.192
Triglycerides (mg/dL)*	95 (133-69)	96 (136-73)	104 (147-75)	0.026
LDL-cholesterol (mg/dL)	133.85 ± 36.78	133.18 ± 34.89	132.36 ± 36.75	0.827
HDL-cholesterol (mg/dL)*#	59.00 (70.00-49.00)	56.00 (67.00-47.00)	54.00 (64.75-45.00)	<0.001
Mean IMT (mm) (n = 265) ¥	0.68 ± 0.10	0.70 ± 0.11	0.65 ± 0.11	0.045
Maximum IMT (mm) (n = 265) ¥	0.83 ± 0.12	0.86 ± 0.13	0.81 ± 0.13	0.042
PWV (m/sec) (n = 265)	7.10 (8.60-6.38)	7.30 (8.95-6.35)	6.65 (7.95-5.57)	0.032
PAIx75 (%) #¥	89 (101-78)	86 (97-75)	90 (103-77)	0.003
ABI #¥	1.17 ± 0.13	1.19 ± 0.14	1.16 ± 0.14	0.005

Normally distributed continuous variables are expressed as mean ± standard deviation, while non-normally distributed variables are presented as median and 75–25th percentile. Frequency distribution was used in categorical variables.

Obesity: *BMI* ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup> or Waist circumference ≥ 88 cm in women and ≥ 102 cm in men. *SBP*: Systolic blood pressure; *DBP*: Diastolic blood pressure; *BMI*: body mass index; *HDL*: high density lipoprotein; *LDL*: lowdensity lipoprotein; *IMT*: Intima Media Thickness; *PWV*: pulse wave velocity; *PAIx75*: Peripheral or radial augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm, *ABI*: ankle brachial index.

\*Differences between present and nonsmokers, ¥: Differences between present and former smokers, #: Differences between former and nonsmokers.

and PWV are higher in the male participants, diabetics and patients undergoing vascular treatment. The PAIx75 shows the highest values in females, individuals with diabetes and patients undergoing vascular treatments, while the ABI shows differences in individuals with and without diabetes.

Table 3 shows a bivariate correlation between systolic blood pressure, heart rate and body mass index with each vascular structure and functional parameter (i.e., PWV, IMT, PAIx75 and ABI) analysed. Age shows a linear relationship with PWV, IMT and PAIx75 (Figure 1).

After controlling for the effects of age, sex, systolic blood pressure, heart rate, body mass index, HDL-cholesterol, diabetes and the presence of antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering drugs, the multivariate analysis shows

that present smokers have higher IMT values ( $p = 0.011$ ). PWV behaves likewise, although it does not reach the level of statistical significance. ABI has no modifications, and PAIx75 has higher values in current smokers than in former smokers (Figure 2). More details of the multivariate analysis are shown in Table 2 of the Additional file 2: (Table S2).

## Discussion

In this paper, we present data about the relationship between smoking status and a large variety of parameters that assess vascular structure and function in a general population sample from primary care clinics. To assess vascular structure and function, parameters differ in their relationships with cardiovascular risk factors. The

**Table 2 Values of vascular structure and functional parameters according to sex and presence of diabetes, antihypertensive, antidiabetic and lipid lowering drugs**

	PWV (n = 265)		IMT (n = 265)		PAIx75 (n = 1553)		ABI (n = 1553)	
		p-value		p-value		p-value		p-value
Sex								
Male	7.6 (6.7-9.5)	<0.001	0.71 ± 0.12	<0.001	83 (94–71)	<0.001	1.18 ± 0.14	0.455
Female	6.8 (6.0-7.9)		0.66 ± 0.09		91 (105–81)		1.17 ± 0.13	
Diabetes								
Yes	9.6 (8.3-10.9)	<0.001	0.74 ± 0.07	0.007	93 (104–92)	0.001	1.15 ± 0.16	0.022
No	7.0 (6.1-8.2)		0.67 ± 0.11		87 (100–77)		1.18 ± 0.13	
Antihypertensive drugs								
Yes	8.3 (7.3-9.8)	<0.001	0.74 ± 0.10	<0.001	89 (102–79)	0.033	1.18 ± 0.14	0.693
No	6.8 (5.9-7.8)		0.66 ± 0.10		87(100–76)		1.17 ± 0.13	
Antidiabetic drugs								
Yes	9.5 (10.6-8.5)	<0.001	0.74 ± 0.08	0.048	93 (102–83)	0.004	1.14 ± 0.16	0.007
No	7.0 (8.2-6.2)		0.68 ± 0.10		88 (100–77)		1.18 ± 0.13	
Lipid lowering drugs								
Yes	8.1 (6.9-10.8)	<0.001	0.74 ± 0.09	<0.001	91 (103–80)	0.004	1.17 ± 0.14	0.438
No	6.9 (6.1-8.2)		0.67 ± 0.10		87 (100–77)		1.17 ± 0.13	

IMT: Intima Media Thickness; PWV: pulse wave velocity; PAIx75: Peripheral or radial augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm, ABI: ankle brachial index.

PWV and PAIx75 are showed in median and interquartil range and IMT and ABI as mean ± Standard deviation. p-values are for comparison of subgroups by T-Student independent groups and U Mann Whitney test.

results of this work show that IMT is the parameter that best relates to smoking status in a representative sample of adult population. After controlling for the effects of sex and other confounders, present smokers have higher mean IMT values ( $p = 0.011$ ), while the differences in PWV, PAIx75 and ABI did not reach the level of statistical significance.

The study results concerning the effects of smoking status on subclinical arterial disease align with those of other authors [1,2], indicating that smoking relates to the presence of subclinical atherosclerosis in an adult

population. Some authors have reported that smoking aligned with increased inflammatory markers [19,20]. Other authors have shown that the polymorphism -930A/G may modify the association between smoking and IMT values, particularly among healthy young adults [21]. We found no correlation between the mean package years in present smokers with IMT. This result can be explained by the small number of present smokers for whom the IMT was analysed.

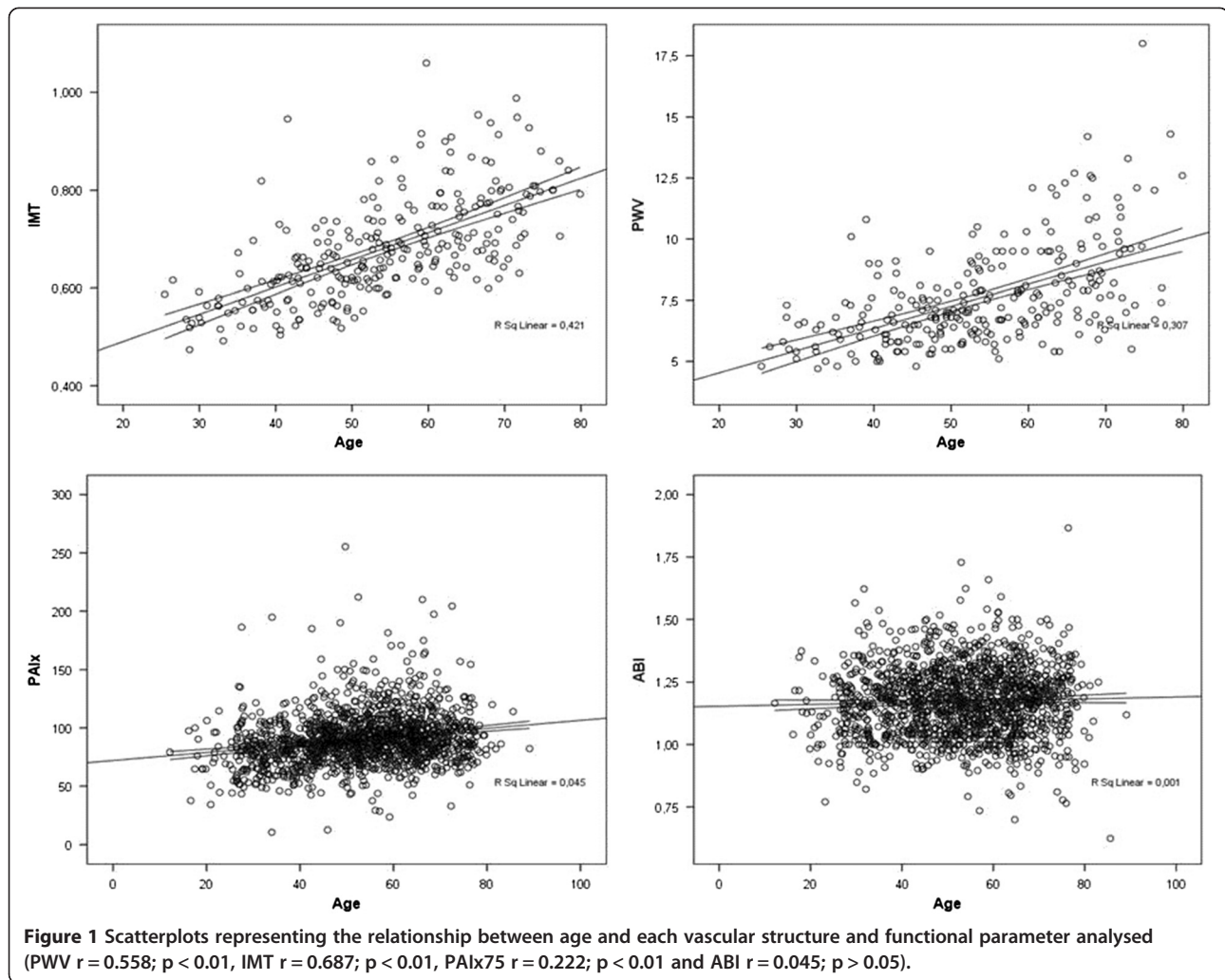
After controlling for confounders, we found no association between the presence of smoking and increased arterial stiffness. In a systematic literature review, Doonan RJ et al. [22] found that some studies found no significant difference in the arterial stiffness between non-smokers and long-term smokers; they concluded that the effect of smoking on arterial stiffness remains to be established by prospective smoking cessation trials. Rhee et al. found an association between PWV and cigarette smoking in male smokers with hypertension. Their study explored the acute effects of smoking in a sample of men with and without hypertension, while our work examined the chronic effects of smoking on a larger sample of the Spanish general population. Other differences between the study of Rhee and Kubozono [3,4] and our work are the different variables used in the multiple regression models. Age and SBP [10] are among the major determinants of PWV.

**Table 3 Bivariate correlations between vascular structure and functional parameters and systolic blood pressure, heart ratio and body mass index**

	Age	SBP	HR	BMI
PWV (n = 265)	0.558**	0.623**	0.169**	0.353**
IMT (n = 265)	0.687**	0.441**	-0.054	0.250**
PAIx75 (n = 1553)	0.222**	0.134**	0.361**	0.103**
ABI (n = 1553)	0.045	-0.063*	-0.038	0.033

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

SBP: Systolic blood pressure; HR: heart rate; BMI: body mass index; IMT: Intima Media Thickness; PWV: pulse wave velocity; PAIx75: Peripheral or radial augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm, ABI: ankle brachial index.



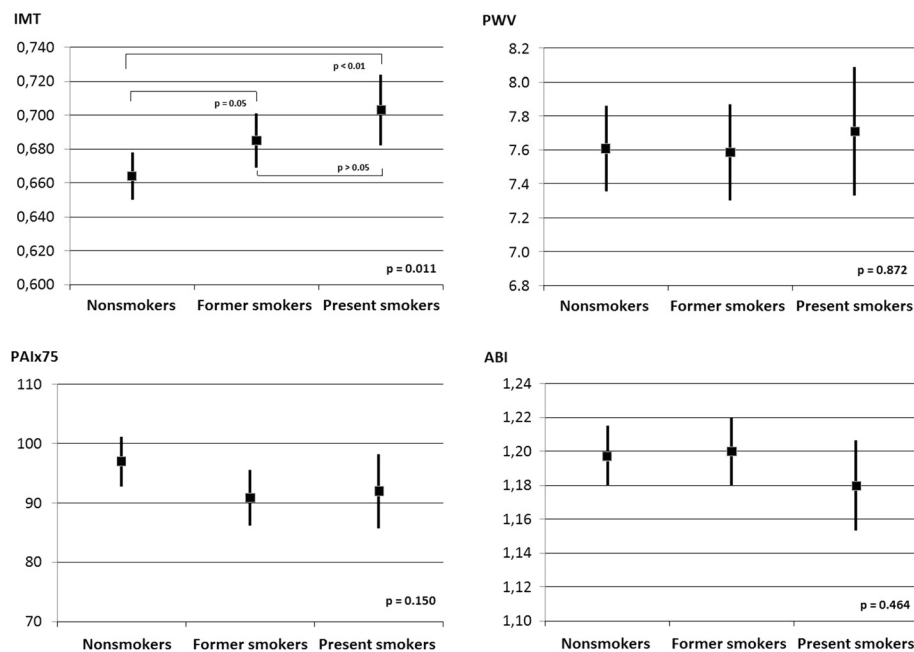
In our study, the smoker group was the youngest and had lower SBP values. Although these variables were included in the multivariate analysis model, it may not be sufficient to control the effects that they may have on the study results.

Previous studies have demonstrated an association between AIX and cardiovascular risk factors, including smoking [6,23]. In our work, the highest BMI corresponds to the former smokers group, which could explain the lower value of PAIx75 in this group because the augmentation index decreases when BMI increases [24]. Among the major determinants of PAIx75 are the patient age, SBP and BMI. In our study, the smoking group had the youngest participants and lower SBP and BMI levels. Although these two variables were included in the multivariate analysis, they may not sufficiently counteract the effects of other variables in the study. Furthermore, Janner JH et al. and Minami J et al. [6,23] analysed the relationship of smoking with CAIx,

while in our work we use the radial or peripheral augmentation index. Radial and central AIX are not interchangeable in the clinical practice, although the radial augmentation index has been established as a marker of vascular aging [25].

Present smokers have lower ABI values, similar to the results of other authors [7,26]. However, our results did not remain significant after adjusting for confounders. The study population of Lee YH et al. [26] was from the general population with a mean age of 65 and 70 years in subjects with and without peripheral arterial disease, respectively. The peripheral arterial disease is one of the major manifestations of generalised atherosclerotic disease, as a result of progressive atherosclerosis [27]; therefore, it is expected that individuals with longer smoking histories will have lower ABI values. The population studied in our work has a lower median age ( $52.9 \pm 13$  years), with the youngest members in the smoking group.





**Figure 2 Relationship between the smoking status, vascular structure and function parameters adjusted by age, sex, systolic blood pressure, heart rate, body mass index, HDL cholesterol, diabetes and the presence of antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering drugs.** Figure represents the adjusted means and 95% CI. Statistical significance: IMT  $p = 0.011^*$ , PWV  $p = 0.872$ , PAIx75  $p = 0.150$ , ABI  $p = 0.464$ .

The main limitation of this study is the cross-sectional design that prevents the establishment of causal relationships between smoking and vascular structure and function. The participants of the three smoking categories differed in terms of age and the prevalence of other risk factors. This limitation is, to some extent, addressed by the statistical analysis that controls the effect of these variables in the interpretation of results. Another limitation of this study is that the smoking status was self-reported and not determined by objective measures, such as CO in the expired air analysis; however, such questionnaires have been used previously in other studies to explore the relationship between arterial stiffness and smoking [5]. Lastly, a full set of data (IMT and PWV) are only available in a small subset of the EVIDENT study. However, this sample has similar demographic and biological characteristics, according to smoking status, compared to the overall sample analysed.

## Conclusions

Among the parameters vascular structure and function analysed, only the IMT shows association with the smoking status, after adjusting for confounders. Further studies focusing on the smoking statuses of participants are necessary to clarify the role of the chronic effects of smoking on the parameters of vascular structure and function and the effects of passive smoking exposure.

## Additional files

**Additional file 1: Table S1.** Characteristics of patients by smoking status in the 265 subjects for whom the IMT and the PWV was assessed.

**Additional file 2: Table S2.** Multivariate analysis of structure and function vascular parameters with smoking status (GLM).

## Abbreviations

BMI: Body mass index; PAIx75: Peripheral or radial augmentation index adjusted for heart rate at 75 bpm; ABI: Ankle brachial index; IMT: Intima-media thickness of the common carotid artery; PWV: Pulse wave velocity.

## Competing interests

The author's declare that they have no competing interests.

## Authors' contribution

JJR devised the study, designed the protocol, assisted with fund raising and results interpretation, prepared the draft of the manuscript and corrected the final version of the manuscript. MAG, CM, EI and AM participated in the study design, results interpretation, and manuscript review. CA participated in the study design, data collection and manuscript review. MCP performed all analytical methods, results interpretation, and manuscript review. LG participated in the protocol design, fund raising, analysis of results, and final review of the manuscript. Finally, all authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

## Acknowledgements

This project was supported by Castilla y León Health Service (SAN/1778/2009), Carlos III Institute of Health of the Ministry of Health of Spain (PS09/00233, PS09/01057, PS09/01972, PS09/01376, PS09/0164, PS09/01458, RETICS RD12/0005/0004) and the Infosalud Foundation.

### EVIDENT group members

Coordinating centre: Luis Garcia Ortiz, Manuel A Gómez Marcos, José I Recio Rodriguez and Carmen Patino Alonso of the Primary Care Research Unit of La Alamedilla Health Centre, Salamanca, Spain.  
Participating centres: La Alamedilla Health Centre, Servicio de Salud de Castilla y León SACYL: Carmen Castaño Sánchez, Carmela Rodriguez Martín, Yolanda Castaño Sánchez, Cristina Agudo Conde, Emiliano Rodriguez Sánchez, Luis J Gonzalez Elena, Carmen Herrero Rodriguez, Benigna Sánchez Salgado, Angela de Cabo Laso and Jose A Maderuelo Fernández.  
Passeig de Sant Joan Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Carlos Martín Cantera, Joan Canales Reina, Epifania Rodrigo de Pablo, Maria Lourdes Lasasa Medina, Maria Jose Calvo Aponte, Amalia Rodriguez Franco, Elena Briones Carrio, Carme Martin Borrás, Anna Puig Ribera and Ruben Colominas Garrido.  
Poble Sec Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Juanjo Anton Alvarez, M<sup>a</sup> Teresa Vidal Sarmiento, Ángela Viaplana Serra, Susanna Bermúdez Chillida, Aida Tanasa.  
Ca N'Oriac Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Montserrat Romaguera Bosch.  
Sant Roc Health Centre, Servicio de Salud Catalan: Maria Mar Domingo, Anna Girona, Nuria Curos, Francisco Javier Mezquiriz, Laura Torrent.  
Cuenca III Health Centre, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha SESCAM: Alfredo Cabrejas Sánchez, María Teresa Pérez Rodríguez, María Luz García García, Jorge Lema Bartolomé and Fernando Salcedo Aguilar.  
Casa de Barco Health Centre, Servicio de Salud de Castilla y León SACYL: Carmen Fernandez Alonso, Amparo Gómez Arranz, Elisa Ibañez Jalón, Aventina de la Cal de la Fuente, Laura Muñoz Beneitez, Natalia Gutiérrez, Ruperto Sanz Cantalapiedra, Luis M Quintero Gonzalez, Sara de Francisco Velasco, Miguel Angel Diez Garcia, Eva Sierra Quintana and Maria Cáceres.  
Torre Ramona Health Centre, Servicio de Salud de Aragón: Natividad González Viejo, José Felix Magdalena Belio, Luis Oteguí Iillarduya, Francisco Javier Rubio Galán, Amor Melguizo Bejar, Cristina Inés Sauras Yera, M<sup>a</sup> Jesus Gil Train, Marta Iribarne Ferrer and Miguel Angel Lafuente Ripolles.  
Primary Care Research Unit of Bizkaia, Basque Health Service-Osakidetzta: Gonzalo Grandes, Alvaro Sanchez, Nahia Guenaga, Veronica Arce, Maria Soledad Arietaleanizbealao, Eguskiñe Iturregui San Nicolás, Rosa Amaia Martín Santidrián and Ana Zuazagoitia.

### Author details

<sup>1</sup>La Alamedilla Health Centre, Castilla y León Health Service-SACYL, redIAPP, IBSAL, Salamanca, Spain. <sup>2</sup>Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain. <sup>3</sup>Passeig de Sant Joan Health Centre, Catalan Health Service, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Casa de Barco Health Centre, Castilla y León Health Service-SACYL, Valladolid, Spain. <sup>5</sup>Torre Ramona Health Centre, Aragón Health Service, Zaragoza, Spain.

Received: 12 July 2013 Accepted: 26 November 2013  
Published: 1 December 2013

### References

- Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS: **Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *JAMA* 1998, **279**(2):119–124.
- Jockel KH, Lehmann N, Jaeger BR, Moebs S, Mohlenkamp S, Schermund A, Dragano N, Stang A, Gronemeyer D, Seibel R, et al: **Smoking cessation and subclinical atherosclerosis—results from the Heinz Nixdorf Recall Study.** *Atherosclerosis* 2009, **203**(1):221–227.
- Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, Tei C: **Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness.** *Circ J* 2011, **75**(3):698–702.
- Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY: **Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension.** *Am J Hypertens* 2007, **20**(6):637–641.
- Mahmud A, Feely J: **Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification.** *Hypertension* 2003, **41**(1):183–187.
- Janner JH, Godtfredsen NS, Ladellund S, Vestbo J, Prescott E: **The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population.** *J Hum Hypertens* 2012, **26**(8):476–484.
- Cui R, Iso H, Yamagishi K, Tanigawa T, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T: **Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006, **13**(2):243–248.
- Hennrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, Hirsch AT: **Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial.** *J Am Coll Cardiol* 2010, **56**(25):2105–2112.
- Gomez-Marcos MA, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Magallon-Botaya R, Munoz-Moreno MF, Patino-Alonso MC, Garcia-Ortiz L: **Cardiovascular risk assessment in hypertensive patients with tests recommended by the European guidelines on hypertension.** *Eur J Prev Cardiol* 2012, **19**(3):515–522.
- Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010, **31**(19):2338–2350.
- Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L: **Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive.** *BMC Cardiovasc Disord* 2012, **12**:3.
- Garcia-Ortiz L, Garcia-Garcia A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Marcos MA: **Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness.** *Atherosclerosis* 2011, **217**(2):420–426.
- Lee HY, Oh BH: **Aging and arterial stiffness.** *Circ J* 2010, **74**(11):2257–2262.
- Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Puig-Ribera A, Lema-Bartolome J, Ibanez-Jalon E, Gonzalez-Viejo N, Guenaga-Saenz N, Agudo-Conde C, Patino-Alonso MC, Gomez-Marcos MA: **Blood pressure circadian pattern and physical exercise assessment by accelerometer and 7-day physical activity recall scale.** *Am J Hypertens* 2013. Epub ahead of print.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M: **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.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, et al: **Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity.** *J Hypertens* 2012, **30**(3):445–448.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, et al: **ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations 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)—summary of recommendation.** *J Vasc Interv Radiol* 2006, **17**(9):1383–1397. quiz 1398.
- Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Martin-Cantera C, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Gonzalez-Viejo N, Iturregui-San Nicolas E, Patino-Alonso MC, Gomez-Marcos MA: **Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol.** *BMC Public Health* 2010, **10**:233.
- Casula M, Tragni E, Zambon A, Filippi A, Brignoli O, Cricelli C, Poli A, Catapano AL: **C-reactive protein distribution and correlation with traditional cardiovascular risk factors in the Italian population.** *Eur J Intern Med* 2013, **24**(2):161–166.
- Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH: **Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers.** *Am Heart J* 2010, **160**(3):458–463.
- Fan M, Raitakari OT, Kahonen M, Juonala M, Hutri-Kahonen N, Porsti I, Viikari J, Lehtimäki T: **The association between cigarette smoking and carotid intima-media thickness is influenced by the -930A/G CYBA gene polymorphism: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study.** *Am J Hypertens* 2009, **22**(3):281–287.
- Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS: **The effect of smoking on arterial stiffness.** *Hypertens Res* 2010, **33**(5):398–410.
- Minami J, Ishimitsu T, Ohru M, Matsuoka H: **Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic**

syndrome in normotensive Japanese men. *Am J Hypertens* 2009, **22**(6):617–623.

24. Maple-Brown LJ, Piers LS, O'Rourke MF, Celermajer DS, O'Dea K: **Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection in indigenous Australians irrespective of diabetes status.** *J Hypertens* 2005, **23**(7):1403–1407.
25. Heffernan KS, Patvardhan EA, Kapur NK, Karas RH, Kuvin JT: **Peripheral augmentation index as a biomarker of vascular aging: an invasive hemodynamics approach.** *Eur J Appl Physiol* 2012, **112**(8):2871–2879.
26. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, Yun WJ, Ryu SY, Kim BH, Nam HS, *et al*: **Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men.** *BMC Public Health* 2011, **11**:94.
27. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK: **Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group.** *Circulation* 1993, **88**(3):837–845.

doi:10.1186/1471-2261-13-109

**Cite this article as:** Recio-Rodriguez *et al*: Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013 **13**:109.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
www.biomedcentral.com/submit







# Discusión



En los participantes del estudio EVIDENT se han identificado tres patrones de comportamiento de acuerdo con sus estilos de vida: "Grupo no saludable" cuyos hábitos son considerados los menos sanos, teniendo además los parámetros clínicos más desfavorables; "Grupo saludable/actividad física", caracterizado por ser los que practican más actividad física y por tener los valores más elevados de HDL colesterol; y "Grupo saludable/dieta" que se caracteriza por tener los mejores hábitos alimentarios, menor LDL colesterol y menor presión arterial.

Los hábitos de alimentación suponen un pilar fundamental en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Cada vez existe mayor evidencia de los beneficios de un modelo de alimentación basado en la Dieta Mediterránea, que se caracteriza por un alto consumo de frutas y verduras. El consumo de fruta incluye una amplia variedad de beneficios demostrados sobre la salud debido a su alta composición en fibra, vitaminas, minerales y antioxidantes. Una de las frutas con mayor concentración de estos nutrientes es el kiwi. Los resultados de este estudio prueban que el consumo de al menos un kiwi por semana se asocia con menores concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y triglicéridos y valores más elevados de colesterol HDL en una amplia muestra de población adulta. Este hecho apoya la evidencia de los potenciales efectos anti-inflamatorios, hipolipemiantes y sobre la resistencia a la insulina de esta fruta.

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y más concretamente de la aterosclerosis, es un proceso complejo, en el que intervienen factores genéticos y medioambientales, que evolucionan a lo largo de muchos años. Por este motivo, cobra especial relevancia conocer el efecto que los estilos de vida (alimentación, actividad física y consumo de tabaco y alcohol) tienen sobre los marcadores intermedios de desarrollo de la enfermedad cardiovascular, para poder hacer un abordaje lo más precoz posible y dirigido de forma individual a cada paciente.

El índice de aumento periférico (PAI<sub>x75</sub>) es un parámetro de rigidez arterial, que ha demostrado su valor como marcador de envejecimiento arterial. Este índice ha sido ampliamente estudiado en esta Tesis Doctoral. Los resultados de este trabajo indican que el índice y la carga glucémica se asocian directamente con el PAI<sub>x75</sub> en una muestra aleatoria de adultos sin enfermedad cardiovascular independientemente de la edad, sexo, actividad física y otros factores de confusión. El sedentarismo es otro factor determinante de los valores del PAI<sub>x75</sub>, como se



demuestra en otro de los trabajos que componen esta Tesis Doctoral. Nuestros datos indican que el tiempo que se pasa viendo la televisión se asocia directamente al PAIx75 independientemente de la actividad física realizada, edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. En esta tesis, se presentan también datos sobre la relación entre el consumo de tabaco y una amplia variedad de parámetros que evalúan la estructura y la función vascular indicando que el grosor íntima media de la arteria carótida es el parámetro que mejor se relaciona con el consumo de tabaco después de controlar por los efectos del sexo y otros factores de confusión, mientras que las diferencias en la velocidad de la onda de pulso, el PAIx75 y el ITB no alcanzan significación estadística.

## 1. ESTILOS DE VIDA DE LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO EVIDENT

Los resultados de este trabajo clasifican a los sujetos incluidos en el estudio EVIDENT de acuerdo a sus estilos de vida (dieta, actividad física, tabaco y alcohol). Es el primer estudio que utiliza el HJ-Biplot para analizar las posibles agrupaciones (clusters o conglomerados) de estilos de vida de acuerdo a la actividad física evaluada mediante acelerometría, hábitos alimenticios mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, tabaquismo y consumo de alcohol. Esta técnica permite un análisis exhaustivo de todas las variables y revela tres grupos, diferentes entre sí, en una muestra aleatoria procedente de centros de salud con un amplio rango de edad (20-80 años), incluyendo individuos sanos y con diferentes niveles de riesgo cardiovascular. Se ha analizado, a posteriori, la relación de estos clusters con la edad, sexo y otras variables clínicas.

Hemos encontrado que el cluster 1 (no saludable) incluyó a más de la mitad de los hombres de la muestra. Estos individuos pasan un tiempo sustancial realizando actividades sedentarias, además de fumar y tener un consumo de alcohol mayor que el resto. Un segundo cluster (saludable/actividad física) también incluye un alto porcentaje de varones que llevan a cabo una alta actividad física y mayor tiempo dedicado a actividades vigorosas. El cluster 3 (saludable/dieta) está en su mayoría compuesto por mujeres y se caracteriza por un alto consumo de frutas, frutos secos y verduras, así como un bajo consumo de alcohol.

Aunque cada vez hay más interés en examinar los efectos combinados de los estilos de vida, como el tabaquismo, los hábitos alimentarios, la actividad física y el consumo de alcohol, con el riesgo de enfermedad y mortalidad (205, 206), pocos estudios han investigado el impacto combinado de estos factores (207, 208) analizando además su relación con variables clínicas.

Se han observado diferencias de género en los estilos de vida modificables siendo las mujeres las que muestran los hábitos alimenticios más saludables. Estos resultados siguen la misma línea de otros estudios realizados en ancianos (209, 210) y población adulta (211).

Robinson et al. (212) analizaron la relación entre los estilos de vida (sedentarismo, alimentación, obesidad y tabaquismo) con la función física en una muestra de hombres y mujeres de 59-73 años. Encontraron que estos estilos de vida modificables están vinculados a una mala función física en adultos. Las mujeres eran menos activas (35,3% vs. 30,3%). Estos datos son similares a los recogidos en

nuestro trabajo, donde el grupo que presenta mayor actividad física estaba formado mayoritariamente por hombres. Además, Ottevaere et al. (213) estudiaron a 2.084 adolescentes e identificaron cinco grupos donde los varones predominaban en el grupo que presentaba los niveles más altos de actividad física y un patrón dietético de peor calidad.

Marques et al. (214) estudiaron a 636 estudiantes portugueses y analizaron cómo se agrupan algunas variables relacionadas con los estilos de vida (IMC, actividad física, dieta y colesterol HDL). Al igual que en sus resultados, en esta investigación también se ha encontrado que el grupo con hábitos menos saludables muestra los niveles más bajos de actividad vigorosa y los valores más altos en los parámetros antropométricos. Esto refuerza los hallazgos y los hace extensibles a todos los rangos de edad.

La asociación de los diferentes grupos con variables clínicas es otro hallazgo importante. El hecho de tener una alimentación más sana y realizar más ejercicio hace que se consuma menos alcohol y se fume menos. Estos sujetos muestran también una menor presión arterial, cifras de colesterol total y LDL, lo que lleva implícito un menor riesgo cardiovascular. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de Martin-Diener et al. (42), en el que la acumulación de estilos de vida más desfavorables se relacionaba con un incremento de aproximadamente 2,5 veces en la mortalidad. En esta misma línea, Carlsson et al.(215) estudiaron en una cohorte de personas de 60 años de edad como los estilos de vida saludables predicen la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. El estudio Bel-Serrat et al. (216) con una muestra de 4.619 niños de 8 países europeos analizó la asociación de clusters en función de los estilos de vida con el riesgo cardiovascular encontrando un asociación entre el cluster identificado como sedentario y un mayor riesgo cardiovascular. Estos resultados son similares a los encontrados en este trabajo donde el riesgo cardiovascular más elevado es el correspondiente al cluster menos saludable y que realiza menos ejercicio físico.

## 2. HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que el IG y la CG se asociaron directamente con el PAIx75 en una gran muestra aleatoria de adultos sin enfermedad cardiovascular independientemente de la edad, sexo, actividad física y otros factores de confusión. Desde un punto de vista clínico, estos resultados son relevantes porque son los primeros en asociar un marcador intermedio para el desarrollo de la aterosclerosis con el IG y la CG.

La relación entre el GI y la CG con la enfermedad cardiovascular ha sido recientemente estudiado por Ma et al. (150) en un meta-análisis de catorce estudios que incluyó a 229.213 participantes. Este estudio concluyó que las dietas con altos IG o CG se asocian con un 23% y 13% de incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, respectivamente.

En una revisión de quince estudios prospectivos con un total de 438.073 participantes, Fan et al. (148) analizó la relación entre el IG y la CG de la dieta y el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Un alto IG se asoció con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, mientras que la CG se asoció tanto con mayor riesgo de enfermedad coronaria como de accidente cerebrovascular. Resultados similares fueron encontrados por Hardy et al. (217) en un estudio con participantes de mediana edad y 17 años de seguimiento. En este estudio, una dieta con un alto IG al inicio del estudio aumentó significativamente el riesgo de enfermedad coronaria en afroamericanos, mientras que una dieta con alta CG se asoció con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en caucásicos.

En una revisión de 8 estudios prospectivos con 220.050 participantes, Dong et al. (218) encontraron resultados similares a los de Miharrimi et al. (149) en otro meta-análisis; es decir, que una alta CG y IG aumentaron significativamente el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres pero no en hombres. Sugieren que una disminución en el HDL y un aumento en la concentración de triglicéridos en respuesta a una dieta con alto IG fueron mayores en las mujeres que en los hombres. Sus hallazgos concluyeron que el IMC puede servir como modificador del efecto en la asociación de la CG de la dieta con la enfermedad coronaria. La relación entre el PAIx75 y el IG y la CG puede ser determinada por factores que pueden afectar a los valores de PAIx75 (por ejemplo, la edad, la presión arterial sistólica (PAS), el tabaquismo o enfermedades como la hipertensión, la diabetes o dislipemia) y también por factores que pueden afectar al IG y la CG (por ejemplo el género, el

IMC, el consumo de calorías, o el nivel de actividad física). En nuestros resultados, el efecto de todos estos factores ha sido controlado y la relación sigue siendo significativa.

Como posible explicación de estos resultados, Barclay et al. (146) sugirieron que dietas con bajo IG y CG reducen la glucemia postprandial con diferentes efectos metabólicos, incluyendo diferencias en la función celular (219), concentraciones de triglicéridos (219), concentraciones de ácidos grasos libres (220), y efectos en la saciedad (221). Estas conclusiones son similares a las establecidas por Motton et al. (222) quien sugería que el consumo de dietas con alta CG se relacionaban con la obesidad, sensibilidad a la insulina, concentraciones circulantes de lípidos, función endotelial, y un presumible aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Motton et al. (222) proporcionaron un vínculo entre la CG y algunos marcadores de inflamación que son importantes en la iniciación de la formación de la placa aterosclerótica. Los investigadores concluyeron que la CG de una comida o de una dieta puede influir en la respuesta inflamatoria en las personas que son más sensibles al contenido de carbohidratos de la dieta. El PAIx75 es un marcador de envejecimiento vascular arterial y reflexión de la onda y se usa ampliamente como un método para evaluar la función vascular. Por otra parte, el índice de aumento tiene un alto valor predictivo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (223). Por lo tanto, los resultados de este estudio son importantes porque son el punto de partida para nuevas hipótesis sobre los efectos del IG y la CG como determinantes de la función vascular.

El consumo de al menos un kiwi por semana se asocia con menores concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y triglicéridos y valores más altos de colesterol HDL en una amplia muestra de población adulta. Del mismo modo, la probabilidad de tener un índice HOMA por debajo de 3 es menor entre los usuarios frecuentes de kiwi. Estos resultados apoyan la hipótesis de las características particulares de esta fruta, que incluyen potenciales efectos anti-inflamatorios, hipolipemiantes y de resistencia a la insulina.

El fibrinógeno juega un papel vital en procesos fisiopatológicos del cuerpo humano, que incluyen la inflamación, la aterogénesis y la trombogénesis (224). Un aspecto novedoso de nuestro trabajo es la clara asociación entre la ingesta de kiwi y las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno. Esta relación no se había descrito previamente. Además, es independiente de los principales determinantes de la concentración de fibrinógeno (edad, sexo, obesidad, actividad física habitual, y consumo de alcohol) (224) y se mantiene significativa después de controlar por la cantidad diaria total de calorías y fruta. Además, estos resultados sólo se observan para el consumo kiwi y no para el consumo de otras frutas. Los efectos del consumo de kiwi en la agregación plaquetaria fueron estudiados previamente por Duttaroy et al. (141) en un ensayo clínico que concluyó que el consumo de dos o tres kiwis al día durante 28 días redujo la respuesta de agregación de plaquetas al colágeno en un 18% en comparación con los controles ( $p < 0.05$ ). Nuestros resultados refuerzan la relación entre el consumo de kiwi y la agregación plaquetaria, pero teniendo en cuenta los posibles factores de confusión que no habían sido analizados previamente en el estudio realizado por Duttaroy et al (141). El fibrinógeno es un reactante de fase aguda. Las concentraciones elevadas de fibrinógeno, que pueden suceder secundariamente a la inflamación y están implicadas en el riesgo cardiovascular, pueden deberse en parte al aumento de la reactividad de las plaquetas (225).

El consumo de kiwi se relaciona con mayores concentraciones plasmáticas de colesterol HDL. Este aspecto es un hallazgo importante en comparación con el estudio de Duttaroy et al. (141) y refuerza las conclusiones de Gammon et al.(226). Por otra parte, esta relación se mantiene en los modelos después de ajustar por factores de confusión importantes, como la actividad física regular y la presencia de fármacos hipolipemiantes. Otros estudios (147, 227) han analizado el papel hipolipemiante del extracto de la fruta del kiwi, concluyendo que el consumo de dos

kiwis al día tuvo efectos favorables en el HDL-colesterol. Ambos estudios sugieren que el responsable más probable de estos efectos pueden ser los polifenoles y otros componentes como la vitamina C. Además, en estas intervenciones aumentó significativamente la apoA1 (el principal componente de proteína estructural de las concentraciones de HDL). La asociación con las concentraciones de triglicéridos en plasma, que fue reportado por Duttaroy et al. (141) y que también fue encontrado en nuestro estudio, parece ser más incierto. Desde un punto de vista clínico, después de ajustar por factores de confusión, la diferencia en los valores medios de triglicéridos en plasma entre los dos grupos según su consumo de kiwi parece ser relevante. Sin embargo, las diferencias en la frecuencia de consumo entre el estudio realizado por Duttaroy et al. y el nuestro (2-3 kiwis por día vs. al menos 1 kiwi a la semana, respectivamente) puede explicar los diferentes resultados obtenidos en los dos trabajos. Una dieta regular normalmente incluye gran variedad de frutas, incluyendo frutas de temporada. Esta variedad en el consumo de fruta es la razón por la cual hemos dividido nuestra población de estudio en dos grandes grupos acorde a su consumo de kiwi: consumidores frecuentes (al menos una pieza a la semana) y consumidores ocasionales (menos de una vez por semana). Los resultados de esta investigación indican una asociación del HDL-colesterol y los triglicéridos con el consumo de kiwi en el contexto de una dieta regular y en una muestra grande y heterogénea, independientemente de la ingesta de otras frutas. Sin embargo, al igual que otros estudios, no se observó asociación con el colesterol total y el LDL-colesterol. Este hallazgo es consistente con otros trabajos en los que ninguno de los sujetos incluidos exhibió un cambio significativo en el LDL-colesterol en suero en comparación con la dieta de control (147, 227). Gammon et al. concluyó que la diferencia en el consumo total de fibra entre las intervenciones con kiwi y los grupos de control puede no haber sido suficiente para afectar a las concentraciones de LDL-colesterol.

Los efectos agudos del consumo de fruta en los valores de resistencia a la insulina han sido descritos previamente (228). Sin embargo, la relación entre el consumo de kiwi en el contexto de una dieta regular y la resistencia a la insulina, medida por el índice HOMA, no se había evaluado previamente. Abe et al. (142) testaron en un experimento "en vivo" el efecto de una fracción de kiwi en la interleukina-6 y los niveles de mRNA monocyte chemoattractant protein-1. Estas moléculas son adipocitoquinas proinflamatorias que inducen la resistencia a la

insulina. Hemos encontrado una relación entre la resistencia a la insulina y el consumo ocasional y frecuente de kiwi cuando establecemos un punto de corte en el índice HOMA de tres puntos. Este punto de corte fue elegido porque nuestra población de estudio es representativa de la población general que visita los centros de salud e incluye diabéticos y personas que cumplen con los criterios de síndrome metabólico.



### 3. TABACO

En este trabajo, presentamos datos sobre la relación entre el consumo de tabaco y una gran variedad de parámetros que evalúan la estructura y la función vascular en una muestra de población general procedente de centros de salud. Los resultados de este trabajo muestran que el GIM es el parámetro que mejor se relaciona con el consumo de tabaco en una muestra representativa de la población adulta. Después de controlar por los efectos del sexo y otros factores de confusión, los fumadores actuales tienen mayores valores de GIM, mientras que las diferencias en la VOP, PAIx75 e ITB no alcanzan el nivel de significación estadística.

Los resultados del estudio sobre los efectos del tabaquismo en la enfermedad arterial subclínica concuerdan con los de otros autores (52, 56), indicando que el tabaquismo se relaciona con la presencia de aterosclerosis subclínica en la población adulta. Algunos autores han reportado que el fumar se relaciona con el aumento de marcadores inflamatorios (229, 230). Otros autores han demostrado que el polimorfismo -930A/G puede modificar la relación entre el tabaquismo y el GIM, especialmente entre los adultos jóvenes sanos (231). No se ha encontrado relación entre el número de paquetes/año con el GIM en los fumadores actuales. Este resultado puede explicarse por el pequeño número de fumadores en los que se analizó el GIM.

Después de controlar los factores de confusión, no encontramos asociación entre la presencia del hábito de fumar y el aumento de la rigidez arterial. En una revisión sistemática, Doonan RJ et al. (232) encontraron que algunos estudios no alcanzaron diferencias significativas en la rigidez arterial entre no fumadores y grandes fumadores. Llegaron a la conclusión de que el efecto del tabaquismo sobre la rigidez arterial aún está por establecerse mediante ensayos prospectivos cuyo objetivo sea el abandono del tabaco. Rhee et al. encontraron una asociación entre la VOP y el consumo de cigarrillos en fumadores masculinos hipertensos. Su estudio exploró los efectos agudos del consumo de tabaco en una muestra de hombres con y sin hipertensión, mientras que nuestro trabajo examinó los efectos crónicos del consumo de tabaco en una muestra más amplia de población general española. Otras diferencias entre los estudios de Rhee y Kubozono (58, 59) y este trabajo son las diferentes variables utilizadas en los modelos de regresión. La edad y la presión arterial sistólica (233) están entre los principales determinantes de la VOP. En nuestro estudio, el grupo de fumadores era el más joven y tenía valores más bajos

de PAS. Aunque se incluyeron estas variables en el modelo de análisis multivariante, pudiera no ser suficiente para controlar el efecto que pueden tener sobre los resultados del estudio.

Estudios previos han demostrado una asociación entre el índice de aumento y los factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo (15, 234). En nuestro trabajo, el índice de masa corporal más elevado corresponde al grupo de ex fumadores, lo que podría explicar el menor valor de PAIx75 en este grupo debido a que el índice de aumento disminuye a medida que aumenta el IMC (235). Entre los principales factores determinantes del PAIx75 están la edad del paciente, la PAS y el IMC. En nuestro estudio, el grupo de fumadores era el más joven y el que menores cifras de PAS e IMC mostró. Aunque se incluyeron estas dos variables en el análisis multivariante, quizá no sea suficiente para contrarrestar los efectos sobre los resultados del estudio. Además, Janner JH et al. y Minami J et al. (15, 234) analizaron la relación del tabaquismo con el CAIx, mientras que en este trabajo utilizamos el índice de aumento radial o periférico. Los índices de aumento central y radial no son intercambiables en la práctica clínica, aunque el índice de aumento radial se ha establecido como un marcador del envejecimiento vascular (236).

Los fumadores actuales tienen los valores de ITB más bajos, resultados similares a los de otros autores (71, 237). Sin embargo, nuestros resultados pierden la significación después de ajustar por factores de confusión. La población del estudio de Lee YH et al. (237) era población general con una media de edad de 65 y 70 años en sujetos con y sin enfermedad arterial periférica, respectivamente. La enfermedad arterial periférica es una de las principales manifestaciones de la enfermedad aterosclerótica generalizada, como resultado de la aterosclerosis progresiva (238). Por lo tanto, se espera que los individuos con un historial de tabaquismo más largo tengan valores más bajos de ITB. La población estudiada en nuestro trabajo tiene una media de edad más baja ( $52,9 \pm 13$  años), siendo los más jóvenes el grupo de fumadores.

#### 4. SEDENTARISMO

Los resultados de nuestro estudio indican que el tiempo que se pasa viendo la televisión se asocia directamente al PAIx75 en una amplia muestra aleatoria de población adulta, independientemente de su actividad física, edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular.

La importancia de la actividad física en relación con la salud cardiovascular ha sido ampliamente documentada (239). Kozakova et al. (240), en una serie de 432 individuos sanos, exploró la relación entre la actividad física medida con el acelerómetro y la rigidez arterial, encontrando que la rigidez arterial, evaluada por el índice  $\beta$ -stiffness, se correlaciona inversamente con la actividad física, tanto en hombres ( $\beta = -0,18 \pm 0,07$ ) como en mujeres ( $\beta = -0,15 \pm 0,06$ ). Por contra, Sugawara et al. (241) sólo observaron una asociación con el índice  $\beta$ -stiffness en los sujetos que realizaban ejercicio moderado y vigoroso. Gando et al. (242), en una muestra de 538 adultos, identificaron una relación entre la rigidez arterial, medida a través de la velocidad de la onda de pulso carótido-femoral y la actividad física, basándose en la mediana del tiempo diario dedicado a una actividad física ligera, en cada categoría de edad y sexo. En el grupo de mayor edad, la velocidad de la onda de pulso era mayor en el grupo de actividad física baja que en el grupo de actividad física alta ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, existen pocos estudios que exploren la relación del sedentarismo de forma aislada con la rigidez arterial. Desde nuestro conocimiento, los resultados de este trabajo son los primeros en llegar a la conclusión de que el tiempo dedicado a ver la televisión, como ejemplo de una actividad típicamente sedentaria, se relaciona con un marcador indirecto de rigidez arterial y función vascular, como es el PAIx. Aparte de un estilo de vida sedentario, otro mecanismo que podría explicar esta relación es la naturaleza del contenido que las personas están viendo en la televisión. Hay estudios que apuntan a un impacto negativo de programas o contenidos de la televisión que inducen stress sobre la función endotelial y la hemodinámica periférica / central. Vlachopoulos et al. (243, 244) reportaron un efecto agudo del estrés mental al ver, por ejemplo, una película estresante, sobre la velocidad de la onda de pulso, la presión arterial de la aorta, y el índice de aumento. Por el contrario, la visualización de una película/comedia tuvo como resultado una disminución de la respuesta de estos índices.

En relación a la asociación entre el tiempo dedicado a ver televisión y los factores de riesgo cardiovascular, nuestros resultados son consistentes con los

publicados por Stamatakis et al.(178). Estos autores mostraron una asociación entre un mayor tiempo dedicado a ver la televisión y un peor perfil cardiometabólico que incluía cifras más elevadas de presión arterial y valores más desfavorables en las medidas antropométricas en individuos de mediana edad. Pettee et al. (181) reportaron una asociación positiva del tiempo dedicado a ver la televisión (horas/semana) y medidas antropométricas, como el IMC y el porcentaje de grasa corporal. El tiempo medio destinado a ver la televisión en su estudio fue de 8 horas/semana, en comparación con un global de 17,80 horas/semana en nuestro trabajo, que está más en línea con los resultados publicados por otros investigadores (245).

Hay pruebas suficientes de que el aumento de la onda refleja predice mortalidad cardiovascular independiente de la rigidez arterial tanto en hombres como en mujeres (246). Nuestros resultados confirman la hipótesis de que el tiempo destinado a ver la televisión, uno de los comportamientos más comunes que implican estar mucho tiempo sentado, está relacionado con valores más altos de PA<sub>1x75</sub>.

## 5. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es el diseño transversal que sólo informa de las asociaciones e impide el establecimiento de relaciones causales entre las agrupaciones definidas y las variables clínicas.

En cada trabajo, hemos controlado el efecto de posibles factores de confusión en los resultados, pero puede haber otros factores que afectan a la relación entre el PAIx75 y las distintas variables estudiadas.

Mientras el PAIx75 está recogido en toda la muestra, el GIM y la VOP, sólo están disponibles en un pequeño subconjunto del estudio EVIDENT. Sin embargo, esta muestra tiene características demográficas y biológicas similares, en comparación con el conjunto de la muestra analizada.

La información sobre los hábitos alimentarios se basa principalmente en cuestionarios de frecuencia alimentaria, que fueron diseñados para evaluar la dieta habitual preguntando sobre la frecuencia de un número limitado de productos alimenticios; en otras palabras, estos cuestionarios no fueron desarrolladas específicamente para evaluar el índice glucémico o el consumo de un producto en concreto.

En relación al tabaco, el historial de tabaquismo fue auto-reportado y no determinado por medidas objetivas, como el análisis del monóxido de carbono en aire expirado; sin embargo, dichos cuestionarios se han utilizado anteriormente en otros estudios

El tiempo dedicado a ver la televisión fue auto-reportado. No obstante, estos cuestionarios han demostrado previamente su validez en comparaciones por grupo en relación con el tiempo dedicado a ver la televisión (247).





**Conclusiones**





- En los participantes del estudio EVIDENT se han identificado tres patrones de comportamiento de acuerdo con sus estilos de vida: "Cluster no saludable" con los estilos de vida menos sanos y los parámetros clínicos más desfavorables; "Cluster saludable/actividad física", caracterizado por ser el que realiza más actividad física y por tener valores las cifras más elevadas de HDL; y "Cluster saludable/dieta" que se caracteriza por tener los mejores hábitos alimentarios, menor LDL y menor presión arterial.
- El índice y la carga glucémica se asociaron directamente con el índice de aumento periférico en adultos sin enfermedad cardiovascular independientemente de la edad, sexo, actividad física y otros factores de confusión.
- El consumo de al menos un kiwi por semana se asocia con concentraciones plasmáticas más bajas de fibrinógeno, un mejor perfil de lípidos en plasma y una mejora en la resistencia a la insulina en el contexto de una dieta y ejercicio regulares.
- Entre los parámetros de estructura y la función vascular analizados, sólo el GIM muestra asociación con el tabaquismo, después de ajustar por factores de confusión.
- El tiempo dedicado a ver la televisión se correlacionó directamente con el índice de aumento periférico en población adulta. Esta relación se mantuvo incluso después de ajustar por la actividad física, la edad, el sexo y otros factores de riesgo cardiovascular.



# Bibliografía



1. McGinnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA*. 1993 Nov 10;270(18):2207-12.
2. Lalonde M. *A New Perspective on the Health of Canadians*. Ottawa, Ontario, Canada: Minister of Supply and Services. 1974.
3. Estrategia mundial de salud para todos en el año 2000. Organización Mundial de la Salud. 1981.
4. Gutiérrez-Fisac JL SM, Neira M, Regidor E. Tendencia de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas. España, 2001-2011/12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
5. Encuesta Nacional de Salud. España 2011/12. Actividad física, descanso y ocio. Serie Informes monográficos nº 4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
6. 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.
7. 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.
8. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63.
9. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Sep;17(5):543-51.
10. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):184-9.
11. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms. *J Hypertens*. 2007 Feb;25(2):375-81.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219.

13. Garcia-Ortiz L, Garcia-Garcia A, Ramos-Delgado E, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2011 Aug;217(2):420-6.
14. Munir S, Guilcher A, Kamalesh T, Clapp B, Redwood S, Marber M, et al. Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):112-8.
15. 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.
16. Odaira M, Tomiyama H, Hashimoto H, Kojima I, Matsumoto C, Yoshida M, et al. Increased arterial stiffness weakens the relationship between wave reflection and the central pressure indexes in men younger than 60 years of age. *Am J Hypertens*. 2011 Aug;24(8):881-6.
17. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:3.
18. 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 Jan;28(1):121-6.
19. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3815-23.
20. 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.
21. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121-58.
22. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67.
23. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major

risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):483-94.

24. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2004 Jan;18(1):17-23.

25. Touboul PJ, Hernandez-Hernandez R, Kucukoglu S, Woo KS, Vicaute E, Labreuche J, et al. Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007 Oct;23(5):557-67.

26. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation.* 2009 Sep 22;120(12):1084-90.

27. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7;340(1):14-22.

28. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012 Jan;220(1):128-33.

29. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Feb;30(2):177-81.

30. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):609-16.

31. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, et al. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension.* 2008 May;51(5):1300-5.

32. Degnan AJ, Young VE, Gillard JH. Advances in noninvasive imaging for evaluating clinical risk and guiding therapy in carotid atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Jan;10(1):37-53.



33. Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2012 Dec;88(1046):694-9.
34. 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.
35. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1682-9.
36. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Jul 9;300(2):197-208.
37. Coutinho T, Rooke TW, Kullo IJ. Arterial dysfunction and functional performance in patients with peripheral artery disease: a review. *Vasc Med*. 2011 Jun;16(3):203-11.
38. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004 Feb 17;109(6):733-9.
39. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61-9.
40. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):738-43.
41. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
42. Martin-Diener E, Meyer J, Braun J, Tarnutzer S, Faeh D, Rohrmann S, et al. The combined effect on survival of four main behavioural risk factors for non-communicable diseases. *Prev Med*. 2014 Aug;65:148-52.
43. Tikik K, Sookthai D, Monni S, Gross ML, Lichy C, Kloss M, et al. Primary preventive potential for stroke by avoidance of major lifestyle risk factors: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Heidelberg cohort. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2041-6.

44. Odegaard AO, Koh WP, Gross MD, Yuan JM, Pereira MA. Combined lifestyle factors and cardiovascular disease mortality in Chinese men and women: the Singapore Chinese health study. *Circulation*. 2011 Dec 20;124(25):2847-54.
45. Behrens G, Fischer B, Kohler S, Park Y, Hollenbeck AR, Leitzmann MF. Healthy lifestyle behaviors and decreased risk of mortality in a large prospective study of U.S. women and men. *Eur J Epidemiol*. 2013 May;28(5):361-72.
46. Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Maiani G, Catasta G, Fidanza AA. Lifestyle habits and mortality from all and specific causes of death: 40-year follow-up in the Italian Rural Areas of the Seven Countries Study. *J Nutr Health Aging*. 2014 Mar;18(3):314-21.
47. WHO report on the global tobacco epidemic. World Health Organization. 2011.
48. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
49. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1247-53.
50. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol*. 2005 Jan 15;161(2):170-9.
51. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 24;154(2):169-75.
52. Jockel KH, Lehmann N, Jaeger BR, Moebus S, Mohlenkamp S, Schmermund A, et al. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis--results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. 2009 Mar;203(1):221-7.
53. Achenbach S, Nomayo A, Couturier G, Ropers D, Pohle K, Schlundt C, et al. Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients. *Am J Cardiol*. 2003 Dec 15;92(12):1471-5.
54. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 1994 Jun 13;154(11):1277-82.
55. Tell GS, Polak JF, Ward BJ, Kittner SJ, Savage PJ, Robbins J. Relation of smoking with carotid artery wall thickness and stenosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2905-8.

56. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.
57. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, et al. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension*. 2001 Jan;37(1):6-11.
58. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, et al. Acute and Chronic Effects of Smoking on Arterial Stiffness. *Circulation Journal*. 2011;75(3):698-702.
59. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Jun;20(6):637-41.
60. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003 Jan;41(1):183-7.
61. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med*. 1997 Mar;102(3):227-31.
62. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Dec;22(7):1881-6.
63. Giannattasio C, Mangoni AA, Stella ML, Carugo S, Grassi G, Mancia G. Acute effects of smoking on radial artery compliance in humans. *J Hypertens*. 1994 Jun;12(6):691-6.
64. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, Pitsavos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):31-8.
65. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology*. 2009 Jun-Jul;60(3):335-45.
66. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
67. Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*. 1993 Oct;114(4):753-6; discussion 6-7.
68. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004 Dec;40(6):1158-65.

69. Chi YW, Jaff MR. Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Mar 1;71(4):475-89.
70. Faulkner KW, House AK, Castleden WM. The effect of cessation of smoking on the accumulative survival rates of patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Med J Aust.* 1983 Mar 5;1(5):217-9.
71. Cui R, Iso H, Yamagishi K, Tanigawa T, Imano H, Ohira T, et al. Relationship of smoking and smoking cessation with ankle-to-arm blood pressure index in elderly Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Apr;13(2):243-8.
72. Henrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):2105-12.
73. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-6S.
74. Lindberg ML, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin Cardiol.* 2008 Aug;31(8):347-51.
75. Friedman LA, Kimball AW. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol.* 1986 Sep;124(3):481-9.
76. Muntwyler J, Hennekens CH, Buring JE, Gaziano JM. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet.* 1998 Dec 12;352(9144):1882-5.
77. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ.* 1995 May 6;310(6988):1165-9.
78. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Junque A, Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol.* 1993 Sep;28(5):543-50.
79. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342:d636.
80. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.

81. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006 Dec 11-25;166(22):2437-45.
82. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet.* 1991 Aug 24;338(8765):464-8.
83. Mukamal KJ, Jensen MK, Gronbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation.* 2005 Sep 6;112(10):1406-13.
84. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2008 Apr;10(2):117-20.
85. Vinson JA, Mandarano M, Hirst M, Trevithick JR, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: beers and the effect of two types of beer on an animal model of atherosclerosis. *J Agric Food Chem.* 2003 Aug 27;51(18):5528-33.
86. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. *Mol Nutr Food Res.* 2008 May;52(5):507-26.
87. Palmieri D, Pane B, Barisione C, Spinella G, Garibaldi S, Ghigliotti G, et al. Resveratrol counteracts systemic and local inflammation involved in early abdominal aortic aneurysm development. *J Surg Res.* 2011 Dec;171(2):e237-46.
88. Bhatt SR, Lokhandwala MF, Banday AA. Resveratrol prevents endothelial nitric oxide synthase uncoupling and attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2011 Sep 30;667(1-3):258-64.
89. Crescente M, Jessen G, Momi S, Holtje HD, Gresele P, Cerletti C, et al. Interactions of gallic acid, resveratrol, quercetin and aspirin at the platelet cyclooxygenase-1 level. Functional and modelling studies. *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):336-46.
90. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992 Jun 20;339(8808):1523-6.
91. Rimm EB. Alcohol consumption and coronary heart disease: good habits may be more important than just good wine. *Am J Epidemiol.* 1996 Jun 1;143(11):1094-8; discussion 9.
92. Ruf JC. Overview of epidemiological studies on wine, health and mortality. *Drugs Exp Clin Res.* 2003;29(5-6):173-9.
93. Estruch R, Lamuela-Raventos RM. Alcohol, wine and cardiovascular disease, two sides of the same coin. *Intern Emerg Med.* 2010 Aug;5(4):277-9.

94. Gorinstein S, Caspi A, Libman I, Leontowicz H, Leontowicz M, Tashma Z, et al. Bioactivity of beer and its influence on human metabolism. *Int J Food Sci Nutr*. 2007 Mar;58(2):94-107.
95. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(13):1941-54.
96. Milligan SR, Kalita JC, Pocock V, Van De Kauter V, Stevens JF, Deinzer ML, et al. The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4912-5.
97. Tobe H, Muraki Y, Kitamura K, Komiyama O, Sato Y, Sugioka T, et al. Bone resorption inhibitors from hop extract. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1997 Jan;61(1):158-9.
98. Wang Q, Ding ZH, Liu JK, Zheng YT. Xanthohumol, a novel anti-HIV-1 agent purified from Hops *Humulus lupulus*. *Antiviral Res*. 2004 Dec;64(3):189-94.
99. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, Medina-Remon A, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012 Jul;4(7):759-81.
100. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and cardiovascular risk: an epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 Oct;17(8):561-4.
101. Krnic M, Modun D, Budimir D, Gunjaca G, Jajic I, Vukovic J, et al. Comparison of acute effects of red wine, beer and vodka against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. *Atherosclerosis*. 2011 Oct;218(2):530-5.
102. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1080-7.
103. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):3-9.
104. Jacobs DR, Jr., Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr*. 2003 Sep;78(3 Suppl):508S-13S.
105. Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burke GL, Jacobs DR, Jr. A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008 Jul;88(1):185-94.
106. Nettleton JA, Polak JF, Tracy R, Burke GL, Jacobs DR, Jr. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):647-54.

107. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Jul 4;145(1):1-11.
108. Martinez-Gonzalez MA, Zazpe I, Razquin C, Sanchez-Tainta A, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Empirically-derived food patterns and the risk of total mortality and cardiovascular events in the PREDIMED study. *Clin Nutr.* 2014 Sep 16.
109. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009 Apr 13;169(7):659-69.
110. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004 Sep 22;292(12):1440-6.
111. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov;82(5):964-71.
112. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008 Jul 17;359(3):229-41.
113. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1189-96.
114. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 2006 Feb;64(2 Pt 2):S27-47.
115. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):779-85.
116. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008 Dec 8;168(22):2449-58.
117. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet:

- results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):14-9.
118. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
119. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
120. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998 May 13;279(18):1477-82.
121. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1767-72.
122. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002 Oct;252(4):283-94.
123. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001 Oct 26;89(9):763-71.
124. Jiang R, Jacobs DR, Jr., Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2006 Feb 1;163(3):222-31.
125. Cuevas AM, Guasch V, Castillo O, Irribarra V, Mizon C, San Martin A, et al. A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. *Lipids*. 2000 Feb;35(2):143-8.
126. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, Boeing H, Pepys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*. 2001 Mar 10;357(9258):763-7.
127. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Feb;13(1):41-9.
128. Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr*. 2004 Apr;134(4):913-8.
129. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr*. 2008 Jul;100(1):159-65.



130. Murie-Fernandez M, Irimia P, Toledo E, Martinez-Vila E, Buil-Cosiales P, Serrano-Martinez M, et al. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):158-62.
131. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457-60.
132. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002 Aug;41(4):153-60.
133. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009874.
134. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1007-11.
135. Macready AL, George TW, Chong MF, Alimbetov DS, Jin Y, Vidal A, et al. Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease--FLAVURS: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Mar;99(3):479-89.
136. Toh JY, Tan VM, Lim PC, Lim ST, Chong MF. Flavonoids from fruit and vegetables: a focus on cardiovascular risk factors. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Dec;15(12):368.
137. Beretz A, Cazenave JP, Anton R. Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: structure-activity relationships. *Agents Actions*. 1982 Jul;12(3):382-7.
138. Iwasawa H, Morita E, Yui S, Yamazaki M. Anti-oxidant effects of kiwi fruit in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(1):128-34.
139. Halvorsen BL, Holte K, Myhrstad MC, Barikmo I, Hvattum E, Remberg SF, et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr*. 2002 Mar;132(3):461-71.
140. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Del Rio D, Salvatore S, Bianchi M, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr*. 2003 Sep;133(9):2812-9.
141. Duttaroy AK, Jorgensen A. Effects of kiwi fruit consumption on platelet aggregation and plasma lipids in healthy human volunteers. *Platelets*. 2004 Aug;15(5):287-92.

142. Abe D, Saito T, Kubo Y, Nakamura Y, Sekiya K. A fraction of unripe kiwi fruit extract regulates adipocyte differentiation and function in 3T3-L1 cells. *Biofactors*. 2010 Jan-Feb;36(1):52-9.
143. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 1981 Mar;34(3):362-6.
144. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):5-56.
145. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA*. 1997 Feb 12;277(6):472-7.
146. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):627-37.
147. Gammon CS, Kruger R, Minihane AM, Conlon CA, von Hurst PR, Stonehouse W. Kiwifruit consumption favourably affects plasma lipids in a randomised controlled trial in hypercholesterolaemic men. *Br J Nutr*. 2013 Jun 28;109(12):2208-18.
148. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52182.
149. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2012 Oct;1(5):e000752.
150. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Glycemic load, glycemic index and risk of cardiovascular diseases: meta-analyses of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):491-6.
151. Petersen KS, Keogh JB, Meikle PJ, Garg ML, Clifton PM. Dietary predictors of arterial stiffness in a cohort with type 1 and type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):175-81.
152. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Sanchez A, Agudo-Conde C, Maderuelo-Fernandez JA, et al. Association between fat amount of dairy products with pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in adults. *Nutr J*. 2014;13:37.
153. Petersen KS, Clifton PM, Keogh JB. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 May;24(5):495-502.

154. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. World Health Organisation. 2011.
155. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization. 2009.
156. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. 2010.
157. Physical Activity Guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services. 2008.
158. Gunnell AS, Knuijman MW, Divitini ML, Cormie P. Leisure time physical activity and long-term cardiovascular and cancer outcomes: the Busselton Health Study. *Eur J Epidemiol*. 2014 Nov;29(11):851-7.
159. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2008.
160. Archer E, Blair SN. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease: from evolution to epidemiology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011 May-Jun;53(6):387-96.
161. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011 Aug 16;124(7):789-95.
162. Eaton CB, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Yaari S, Goldbourt U. Self-reported physical activity predicts long-term coronary heart disease and all-cause mortalities. Twenty-one-year follow-up of the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Arch Fam Med*. 1995 Apr;4(4):323-9.
163. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002 Sep 5;347(10):716-25.
164. Lanningham-Foster L, Nysse LJ, Levine JA. Labor saved, calories lost: the energetic impact of domestic labor-saving devices. *Obes Res*. 2003 Oct;11(10):1178-81.
165. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19657.
166. Owen N, Healy GN, Matthews CE, Dunstan DW. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev*. 2010 Jul;38(3):105-13.

167. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Shaw JE, Zimmet PZ, Owen N. Television time and continuous metabolic risk in physically active adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Apr;40(4):639-45.
168. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004 Oct;32(4):161-6.
169. Matthews CE, George SM, Moore SC, Bowles HR, Blair A, Park Y, et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):437-45.
170. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands-Lincoln M, Going SB, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 11;61(23):2346-54.
171. Veerman JL, Healy GN, Cobiac LJ, Vos T, Winkler EA, Owen N, et al. Television viewing time and reduced life expectancy: a life table analysis. *Br J Sports Med.* 2011 Aug 15.
172. Patel AV, Bernstein L, Deka A, Feigelson HS, Campbell PT, Gapstur SM, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol.* 2010 Aug 15;172(4):419-29.
173. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, et al. Television viewing time independently predicts all-cause and cardiovascular mortality: the EPIC Norfolk study. *Int J Epidemiol.* 2011 Feb;40(1):150-9.
174. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 May;41(5):998-1005.
175. Wijndaele K, Brage S, Besson H, Khaw KT, Sharp SJ, Luben R, et al. Television viewing and incident cardiovascular disease: prospective associations and mediation analysis in the EPIC Norfolk Study. *PLoS One.* 2011;6(5):e20058.
176. Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 15;305(23):2448-55.
177. Stamatakis E, Hamer M, Dunstan DW. Screen-based entertainment time, all-cause mortality, and cardiovascular events: population-based study with ongoing mortality and hospital events follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan 18;57(3):292-9.
178. Stamatakis E, Hamer M, Mishra GD. Early adulthood television viewing and cardiometabolic risk profiles in early middle age: results from a population, prospective cohort study. *Diabetologia.* 2011 Nov 6.

179. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1785-91.
180. Aadahl M, Kjaer M, Jorgensen T. Influence of time spent on TV viewing and vigorous intensity physical activity on cardiovascular biomarkers. The Inter 99 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Oct;14(5):660-5.
181. Pettee KK, Ham SA, Macera CA, Ainsworth BE. The reliability of a survey question on television viewing and associations with health risk factors in US adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Mar;17(3):487-93.
182. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456-62.
183. Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa R, Salonen R, Lakka HM, Kaplan GA, et al. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med*. 2001 Jan 2;134(1):12-20.
184. Tanaka H, Dineno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1270-5.
185. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2858-63.
186. Hamer M, Venuraju SM, Lahiri A, Rossi A, Steptoe A. Objectively assessed physical activity, sedentary time, and coronary artery calcification in healthy older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Feb;32(2):500-5.
187. Kozakova M, Palombo C, Morizzo C, Nolan JJ, Konrad T, Balkau B. Effect of sedentary behaviour and vigorous physical activity on segment-specific carotid wall thickness and its progression in a healthy population. *Eur Heart J*. 2010 Jun;31(12):1511-9.
188. Grandes G, Sanchez A, Torcal J, Ortega Sanchez-Pinilla R, Lizarraga K, Serra J. [Protocol for the multi-centre evaluation of the Experimental Programme Promotion of Physical Activity (PEPAF)]. *Aten Primaria*. 2003 Nov 15;32(8):475-80.
189. Grandes G, Sanchez A, Torcal J, Sanchez-Pinilla RO, Lizarraga K, Serra J. Targeting physical activity promotion in general practice: characteristics of inactive patients and willingness to change. *BMC Public Health*. 2008;8:172.
190. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or

lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

191. Melanson EL, Jr., Freedson PS. Validity of the Computer Science and Applications, Inc. (CSA) activity monitor. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 Jun;27(6):934-40.

192. Chen KY, Bassett DR, Jr. The technology of accelerometry-based activity monitors: current and future. *Med Sci Sports Exerc*. 2005 Nov;37(11 Suppl):S490-500.

193. 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.

194. Fernandez-Ballart JD, Pinol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010 Jun;103(12):1808-16.

195. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am J Hypertens*. 2012 Sep;25(9):955-61.

196. 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.

197. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Mar 1;79(4):501-31.

198. Williams B, Lacy PS, Yan P, Hwee CN, Liang C, Ting CM. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an n-point moving average method. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):951-61.
199. Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Canales-Reina JJ, Cabrejas-Sanchez A, Gomez-Arranz A, Magdalena-Belio JF, et al. Comparison of two measuring instruments, B-pro and SphygmoCor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. *Hypertens Res*. 2012 Jun;35(6):617-23.
200. El Feghali RN, Topouchian JA, Pannier BM, El Assaad HA, Asmar RG. Validation of the OMRON M7 (HEM-780-E) blood pressure measuring device in a population requiring large cuff use according to the International Protocol of the European Society of Hypertension. *Blood Press Monit*. 2007 Jun;12(3):173-8.
201. 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.
202. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010 Dec;24(12):779-85.
203. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb 10;128(5):184-96; quiz 1 p following 200.
204. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
205. Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. *Arch Intern Med*. 2010 Apr 26;170(8):711-8.
206. Ford ES, Bergmann MM, Boeing H, Li C, Capewell S. Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. *Prev Med*. 2012 Jul;55(1):23-7.
207. Lee CD, Sui X, Hooker SP, Hebert JR, Blair SN. Combined impact of lifestyle factors on cancer mortality in men. *Ann Epidemiol*. 2011 Oct;21(10):749-54.
208. Lin CC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Fuh MM, Yang SY, et al. Impact of lifestyle-related factors on all-cause and cause-specific mortality in patients with type 2 diabetes: the Taichung Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):105-12.

209. Chou KL. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in Hong Kong Chinese older adults. *J Aging Health*. 2008 Oct;20(7):788-803.
210. Liao WC, Li CR, Lin YC, Wang CC, Chen YJ, Yen CH, et al. Healthy behaviors and onset of functional disability in older adults: results of a national longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Feb;59(2):200-6.
211. Kang K, Sung J, Kim CY. [High risk groups in health behavior defined by clustering of smoking, alcohol, and exercise habits: National Health and Nutrition Examination Survey]. *J Prev Med Public Health*. 2010 Jan;43(1):73-83.
212. Robinson SM, Jameson KA, Syddall HE, Dennison EM, Cooper C, Aihie Sayer A. Clustering of lifestyle risk factors and poor physical function in older adults: the Hertfordshire cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Oct;61(10):1684-91.
213. Ottevaere C, Huybrechts I, Benser J, De Bourdeaudhuij I, Cuenca-Garcia M, Dallongeville J, et al. Clustering patterns of physical activity, sedentary and dietary behavior among European adolescents: The HELENA study. *BMC Public Health*. 2011;11:328.
214. Marques EA, Pizarro AN, Figueiredo P, Mota J, Santos MP. Modifiable lifestyle behavior patterns, sedentary time and physical activity contexts: a cluster analysis among middle school boys and girls in the SALTA study. *Prev Med*. 2013 Jun;56(6):413-5.
215. Carlsson AC, Wandell PE, Gigante B, Leander K, Hellenius ML, de Faire U. Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):946-52.
216. Bel-Serrat S, Mouratidou T, Santaliestra-Pasias AM, Iacoviello L, Kourides YA, Marild S, et al. Clustering of multiple lifestyle behaviours and its association to cardiovascular risk factors in children: the IDEFICS study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Aug;67(8):848-54.
217. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, Stevens J, Steffen LM, Pankow JS, et al. Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Epidemiol*. 2010 Aug;20(8):610-6.
218. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012 Jun 1;109(11):1608-13.



219. Wolever TM, Mehling C. High-carbohydrate-low-glycaemic index dietary advice improves glucose disposition index in subjects with impaired glucose tolerance. *Br J Nutr.* 2002 May;87(5):477-87.
220. Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):612-21.
221. Ball SD, Keller KR, Moyer-Mileur LJ, Ding YW, Donaldson D, Jackson WD. Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics.* 2003 Mar;111(3):488-94.
222. Motton DD, Keim NL, Tenorio FA, Horn WF, Rutledge JC. Postprandial monocyte activation in response to meals with high and low glycemic loads in overweight women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):60-5.
223. 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.
224. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM.* 2003 Oct;96(10):711-29.
225. Schneider DJ, Taatjes DJ, Howard DB, Sobel BE. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein: a potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33(1):261-6.
226. Gammon CS, Kruger R, Conlon CA, von Hurst PR, Jones B, Stonehouse W. Inflammatory status modulates plasma lipid and inflammatory marker responses to kiwifruit consumption in hypercholesterolaemic men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Jan;24(1):91-9.
227. Chang WH, Liu JF. Effects of kiwifruit consumption on serum lipid profiles and antioxidative status in hyperlipidemic subjects. *Int J Food Sci Nutr.* 2009 Dec;60(8):709-16.
228. Wang B, Liu K, Mi M, Wang J. Effect of fruit juice on glucose control and insulin sensitivity in adults: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(4):e95323.
229. Casula M, Tragni E, Zambon A, Filippi A, Brignoli O, Cricelli C, et al. C-reactive protein distribution and correlation with traditional cardiovascular risk factors in the Italian population. *Eur J Intern Med.* 2013 Mar;24(2):161-6.

230. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*. 2010 Sep;160(3):458-63.
231. Fan M, Raitakari OT, Kahonen M, Juonala M, Hutri-Kahonen N, Porsti I, et al. The association between cigarette smoking and carotid intima-media thickness is influenced by the -930A/G CYBA gene polymorphism: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Hypertens*. 2009 Mar;22(3):281-7.
232. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2010 May;33(5):398-410.
233. 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.
234. Minami J, Ishimitsu T, Ohruji M, Matsuoka H. Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syndrome in normotensive Japanese men. *Am J Hypertens*. 2009 Jun;22(6):617-23.
235. Maple-Brown LJ, Piers LS, O'Rourke MF, Celermajer DS, O'Dea K. Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection in Indigenous Australians irrespective of diabetes status. *J Hypertens*. 2005 Jul;23(7):1403-7.
236. Heffernan KS, Patvardhan EA, Kapur NK, Karas RH, Kuvin JT. Peripheral augmentation index as a biomarker of vascular aging: an invasive hemodynamics approach. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Aug;112(8):2871-9.
237. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, et al. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health*. 2011;11:94.
238. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993 Sep;88(3):837-45.
239. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation*. 2010 Aug 17;122(7):743-52.
240. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L, Konrad T, Nilsson P, Staehr PB, et al. Habitual Physical Activity and Vascular Aging in a Young to Middle-Age Population at Low Cardiovascular Risk. *Stroke*. 2007;38(9):2549-55.

241. Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Physical Activity Duration, Intensity, and Arterial Stiffening in Postmenopausal Women. *American Journal of Hypertension*. 2006;19(10):1032-6.
242. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer Time Spent in Light Physical Activity Is Associated With Reduced Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension*. 2010;56(3):540-6.
243. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Baou K, et al. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosom Med*. 2009 May;71(4):446-53.
244. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Alexopoulos N, Ioakeimidis N, Siasos G, Stefanadis C. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections. *Psychosom Med*. 2006 Mar-Apr;68(2):231-7.
245. Dunstan DW, Barr EL, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, et al. Television viewing time and mortality: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2010 Jan 26;121(3):384-91.
246. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension*. 2010 Mar;55(3):799-805.
247. Schmitz KH, Harnack L, Fulton JE, Jacobs DR, Jr., Gao S, Lytle LA, et al. Reliability and validity of a brief questionnaire to assess television viewing and computer use by middle school children. *J Sch Health*. 2004 Nov;74(9):370-7.





**Anexos**



**Anexo I:**  
**Cuestionario de recogida de datos**







39486

NIF

Grid for NIF number: 10 empty boxes

Introducir ceros y letra hasta completar todas las casillas. REPETIRLO EN TODAS LAS HOJAS DEL CUESTIONARIO.



Nº Paciente EVIDENT

Grid for patient number: 4 empty boxes

Sexo

Varon  Mujer

Código del centro

Grid for center code: 2 empty boxes

- 01 C.S. La Alamedilla de Salamanca
- 02 C.S. Casa del Barco de Valladolid
- 03 C.S. Algorta de Bizkaia
- 04 C.S. Passeig de Sant Joan de Barcelona
- 14 C.S. Poble Sec de Barcelona
- 24 C.S. Sant Roc de Barcelona
- 34 C.S. Ca N'Oriac de Sabadell, Barcelona
- 05 C.S. Torreramona de Zaragoza
- 06 C.S. Cuenca III

Fecha de nacimiento

Grid for birth date: DD / MM / AAAA

Nombre

Grid for name: 18 empty boxes

Apellido 1

Grid for last name 1: 14 empty boxes

Apellido 2

Grid for last name 2: 14 empty boxes

Tfno1

Grid for phone 1: 10 empty boxes

Tfno2

Grid for phone 2: 10 empty boxes

E-MAIL

Grid for email address: 25 empty boxes, @, 25 empty boxes, ., 3 empty boxes

**DIRECCIÓN**

Grid for address: 2 rows of 25 empty boxes each

CP

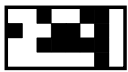
Grid for postal code: 5 empty boxes

Localidad

Grid for locality: 25 empty boxes

Provincia

Grid for province: 25 empty boxes



39486

NIF

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## ANAMNESIS

### Tabaquismo

 No fumador    Fumador    Ex fumador

### Numero de cigarrillos/dia

--	--

(solo fumadores)

### Alcohol (Unidades/semana)

--	--	--

(Se considera fumador según la OMS aquella persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos. Se considera ex-fumador la persona que lleva al menos un año sin fumar)

### H<sup>a</sup>fam de enf c-v prematura

 No    Si   *varones <55 años*  
*mujeres <65 años*

### Antec Insuficiencia Cardiaca

 No    Si

### Antec hipercolesterolemia

 No    Si

### Antec Cardiopatía Isquemica -año diagnóstico

 No    Si

--	--	--	--

### Antec enf cerebrovascular -año diagnóstico

 No    Si

--	--	--	--

### Antec Diabetes   Año diagnóstico DM

 No    Si

--	--	--	--

### Antec HTA   Año diagnóstico HTA

 No    Si

--	--	--	--

## FARMACOS DE CONSUMO HABITUAL

### Medicación con efecto hipotensor:

 No

 Si   En caso positivo:

Diuréticos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Betabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
IECAS	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
ARA II	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Inhibidores renina	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Calcioantagonistas no hidropiridínicos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Calcioantagonistas hidropiridínicos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Alfabloqueantes	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Otros	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si

### Medicación para la diabetes:

 No

 Si   En caso positivo:

Insulina	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Metformina	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Sulfonilureas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Glitazonas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Inibidores de alfa-glucosidasas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Metiglidinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Sitagliptina/Vidagliptina	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Otros	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si

### Medicación para la hiperlipemia:

 No

 Si   En caso positivo:

Estatinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Fibratos	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Resinas	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Ezetimiba	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
EPA/DHA	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si
Nicotínico	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Si

### Medicación antiagregante:

 No

 Si

### Medicación anticoagulante (acenocumarol, warfarina, HBPM):

 No

 Si



39486

NIF

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## CUMPLIMIENTO DE LA DIETA

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

No  Sí

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

3 o menos cucharadas  4 o más cucharadas

3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas? (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:100-150g.)

1 o más al día  Menos de 1 al día

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

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 mas 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 o 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. ¿Consumo 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  Sí

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



39486

NIF

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## PREGUNTAS ACTIVIDAD FÍSICA

Las siguientes preguntas se refieren a los últimos siete días.

1. Haga un cálculo del número total de horas que pasa SENTADO CADA DÍA:

UN DÍA LABORABLE		UN DÍA NO LABORABLE	
Horas	Minutos	Horas	Minutos
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Haga un cálculo de las horas que pasa SENTADO CADA DÍA en las siguientes situaciones concretas:

	UN DÍA LABORABLE		UN DÍA NO LABORABLE	
	Horas	Minutos	Horas	Minutos
a. En sus desplazamientos:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
b. En su mesa de trabajo:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
c. Viendo la televisión:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

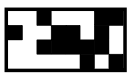
### Cuestionario de actividad física breve para las consultas de atención primaria.

3. ¿Cuántas veces por semana realiza usted 20 MINUTOS de actividad física INTENSA que le haga respirar rápido y con dificultad?: (Por ejemplo, footing, levantar pesos, excavar, aerobio, bicicleta rápida, o caminar a un ritmo que le impida hablar con normalidad)

- 3 o más veces por semana
  1-2 veces por semana
  Nunca

4. ¿Cuántas veces por semana realiza usted 30 MINUTOS de actividad física MODERADA o pasea de forma que aumente su frecuencia cardiaca o respire con mayor intensidad de lo normal?: (Por ejemplo, tareas domésticas, cargar pesos ligeros, ir en bicicleta a una marcha regular, jugar con niños, a petanca o un partido de dobles de tenis)

- 5 o más veces por semana
  3-4 veces por semana
  1-2 veces por semana
  Nunca



39486

NIF 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

DÍA 7

**7-DAY PAR**

Lunes  Martes  Miércoles  Jueves  Viernes  Sábado  Domingo

		DÍA1	DÍA2	DÍA3	DÍA4	DÍA5	DÍA6	DÍA7	
Dormir (horas)		<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	
<b>M A Ñ A N A</b>	Moderada (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Muy Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
<b>T A R D E</b>	Moderada (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Muy Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
<b>N O C H E</b>	Moderada (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
	Muy Vigorosa (minutos)	T libre	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
		Trabajo	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>
Total minutos	Fuerza	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	
	Flexibilidad	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	<table border="1" style="width: 20px; height: 20px;"></table>	

Comparado con el nivel de actividad física que ha realizado en estos últimos tres meses, la actividad realizada en estos últimos siete días ha sido:  Mayor  Igual  Menor



39486

NIF

Grid for NIF identification number

### EXPLORACION FISICA

Talla (cm)

Grid for height

Perimetro de la cintura (cm)

Grid for waist circumference

Peso (Kg)

Grid for weight

% Grasa corporal

Grid for body fat percentage

Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo siempre un decimal

### PRESION ARTERIAL (AMPA DIGITAL)

2' separación entre tomas

Brazo dominante

1ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

2ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

3ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

Brazo NO dominante

1ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

2ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

3ª TOMA

PAS

Grid for PAS

PAD

Grid for PAD

FC

Grid for FC

### DOPPLER (Temperatura 22-24°C)

Brazo PAS mayor PAS

Grid for PAS

Pierna derecha PAS

Grid for PAS

Pierna izquierda PAS

Grid for PAS

### MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESION ARTERIAL (B-Pro)

Media 24 horas:

Sistólica

Grid for Systolic

Diastólica

Grid for Diastolic

Media Día:

Sistólica

Grid for Systolic

Diastólica

Grid for Diastolic

Media Noche:

Sistólica

Grid for Systolic

Diastólica

Grid for Diastolic

% Dip Sistólica:

Grid for % Dip

Introducir siempre 1 decimal

Máxima sistólica:

Grid for Max Systolic

Carga presión sistólica diaria:

Grid for Daily Load

Introducir siempre 1 decimal

Mínima sistólica:

Grid for Min Systolic

Carga presión sistólica nocturna:

Grid for Nocturnal Load

Introducir siempre 1 decimal

### ANALISIS DE LA ONDA DE PULSO ARTERIAL

SBP

Grid for SBP

DBP

Grid for DBP

PP

Grid for PP

MAP1

Grid for MAP1

MAP2

Grid for MAP2

PR

Grid for PR

CASP

Grid for CASP

CPP

Grid for CPP

rAI

Grid for rAI

rAP

Grid for rAP

PRT

Grid for PRT



39486

NIF

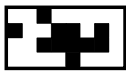
### ECG

Fibrilación auricular  No  Si Duración QRS (msg)

Medición (mV) onda *Introducir datos sin comas ni puntos y sin signos negativos*

	Q (QA)	R (RA)	S (SA)	T (TA)
I	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
II				
III	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
AVR				<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
AVL		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
AVF				<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
V1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
V2		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
V3			<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
V4		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
V5	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
V6	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>





39486

NIF

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

**ANALITICA**Glucemia (mg/dL) Creatinina (mg/dL) Introducir siempre 1 decimalSodio (mmol/L) Potasio (mmol/L) Introducir siempre 1 decimalAc.Urico (mg/dL) Introducir siempre 1 decimalGOT (AST) (U/L) GPT (ALT) (U/L) GGT (U/L) Colesterol total (mg/dL) Trigliceridos (mg/dL) HDL-C (mg/dL) LDL-C (mg/dL) HbA1c (%) Introducir siempre 1 decimalMicroalbuminuria (mg/L) Introducir siempre 1 decimalCreatinina en orina (mg/dL) Introducir siempre 1 decimalHemoglobina (g/dL) Introducir siempre 1 decimalPCR de alta sensibilidad (mg/dL) Introducir siempre 3 decimalesInsulina basal  $\mu$ U/mL Introducir siempre 1 decimalFibrinógeno (mg/dL) Endoglina (ng/mL) Introducir siempre 2 decimalesOsteoprotegerina (pmol/L) Introducir siempre 2 decimales



39486

NIF

"LAS PRUEBAS DE ESTA HOJA SOLO SE REALIZAN EN SALAMANCA"

**ECO CAROTIDA**

**PLACAS**

*Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre dos** decimales*

**CAROTIDA DERECHA**

Placa 1 (cm)

Placa 2 (cm)

**CAROTIDA IZQUIERDA**

Placa 1 (cm)

Placa 2 (cm)

**RESUMEN**

*Introducir los datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre tres** decimales*

**MEDIA**

**MAXIMO**

Promedio

Promedio

Máximo

Máximo

Mínimo

Mínimo

**VELOCIDAD DE LA ONDA DEL PULSO**

*Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre un** decimal*

**RETINOGRAFIA**

OJO DERECHO  Normal  Grado I  Grado II  Grado III  Grado IV

OJO IZQUIERDO  Normal  Grado I  Grado II  Grado III  Grado IV

**INDICE ARTERIO VENOSO (%)**

*Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo **siempre tres** decimales*

OJO DERECHO

OJO IZQUIERDO

Media grosor arterias

Media grosor arterias

Media grosor venas

Media grosor venas




**Anexo II:**  
**Cuestionario de frecuencia de consumo de  
alimentos**

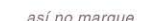


IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE

NODO

- 01. Andalucía-Málaga
- 02. Andalucía-Sevilla-San Pablo
- 03. Andalucía-Sevilla-V. Rocío
- 04. Baleares
- 05. Catalunya-Barna Norte
- 06. Catalunya-Barna Sur
- 07. Catalunya-Reus-Tarragona
- 08. Madrid Norte
- 09. Madrid Sur
- 10. Navarra
- 11. País Vasco
- 12. Valencia

marque así 

así no marque 

NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

Para cada alimento, marque el recuadro que indica la frecuencia de consumo <b>por término medio</b> durante el <b>año pasado</b> . Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo, si toma helados 4 veces/semana sólo durante los 3 meses de verano, el uso promedio al año es 1/semana		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO												
		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA							
				1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +			
I. LACTEOS	1. Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5. Nata o crema de leche (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Yogurt entero (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Yogurt descremado (1, 125 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9. Petit suisse (1, 55 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	10. Requesón o cuajada (1/2 taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	15. Helados (1 cucurucho)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa		NUNCA O CASI NUNCA	AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA							
			1 - 3	1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +				
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	16. Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	17. Pollo o pavo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	18. Pollo o pavo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	19. Carne de ternera o vaca (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	20. Carne de cerdo (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	21. Carne de cordero (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	22. Conejo o liebre (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	24. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	28. Patés, foie-gras (25 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	29. Hamburguesa (una, 50 gr.), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	30. Tocino, bacon, panceta (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón (1 plato, pieza o ración 130 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	33. Pescados salados: bacalao, salazones (1 ración, 60 gr. en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

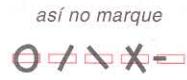
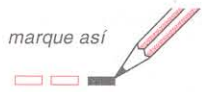
	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
Un plato o ración de 200 grs, excepto cuando se indique									
<b>III. VERDURAS Y HORTALIZAS</b>									
39. Acelgas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Col, coliflor, brócoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Lechuga, endivias, escarola (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Tomate crudo (1, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Zanahoria, calabaza (100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Pimientos (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Cebolla (media unidad, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Ajo (1 diente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Patatas asadas o cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. Setas, níscalos, champiñones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
Una pieza o ración									
<b>IV. FRUTAS</b>									
57. Naranja (una), pomelo (una), o mandarinas (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58. Plátano (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59. Manzana o pera (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
63. Sandía (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
64. Melón (1 tajada, 200-250 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
65. Kiwi (1 unidad, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
67. Aceitunas (10 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
70. Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
71. Nueces (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

72. ¿Cuántos días a la semana toma fruta como postre?  0  1  2  3  4  5  6  7

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
Un plato o ración (150 gr.)									
<b>V. LEGUMBRES Y CEREALES</b>									
73. Lentejas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75. Garbanzos (1 plato, 150 gr. cocidos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76. Guisantes, habas (1 plato, 150 gr. cocidas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79. Cereales desayuno (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. Arroz blanco (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 gr. en crudo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. Pizza (1 ración, 200 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NODO	CENTRO	MÉDICO	PACIENTE	VISITA
0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
2 2	2 2	2 2	2 2	2 2
3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
4 4	4 4	4 4	4 4	4 4
5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
7 7	7 7	7 7	7 7	7 7
8 8	8 8	8 8	8 8	8 8
9 9	9 9	9 9	9 9	9 9

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
Una cucharada o porción individual. Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utiliza en total:									
84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)									
85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)									
86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)									
87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)									
88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)									
89. Aceite de soja (una cucharada sopera)									
90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)									
91. Margarina (porción individual, 12 gr.)									
92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)									
93. Manteca de cerdo (10 gr.)									
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:									

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

No marque aquí

VI. ACEITES Y GRASAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)									
96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)									
97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)									
98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)									
99. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)									
100. Donuts (uno)									
101. Magdalenas (1-2 unidades)									
102. Pasteles (uno, 50 gr.)									
103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)									
104. Chocolates y bombones (30 gr.)									
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)									
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)									
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)									

VII. BOLLERÍA Y PASTERÍA	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)									
109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									
110. Mostaza (una cucharadita de postre)									
111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)									
112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)									
113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)									
114. Sal (una pizca)									
115. Mermeladas (1 cucharadita)									
116. Azúcar (1 cucharadita)									
117. Miel (1 cucharadita)									
118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)									
119. Otros alimentos de frecuente consumo:									
119.1									
119.2									
119.3									



Por favor, marque una única opción para cada alimento.

IX. BEBIDAS

CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA			
		1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6	6 +
120. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
122. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
126. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
127. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
128. Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
129. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
130. Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
131. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
132. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
133. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
134. Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
135. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
136. Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
137. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

138. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?

Edad (años)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Decena
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

139. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?

Años

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Decena
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

119. Otros alimentos de frecuente consumo

119.1 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

119.2 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

119.3 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Si durante el año pasado tomó vitaminas y/o minerales (incluyendo calcio) o productos dietéticos especiales (salvado, aceite de onagra, leche con ácidos grasos omega-3, flavonoides, etc.), por favor indique la marca y la frecuencia con que los tomó:

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO							
	NUNCA O CASI NUNCA	AL MES 1 - 3	A LA SEMANA			AL DÍA		
			1	2 - 4	5 - 6	1	2 - 3	4 - 6
140. ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.1. ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
140.2. ....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

140 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

140.1 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

140.2 (No marque aquí)

—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

SUMCO 12637-03-(Rev. 2)

Muchas gracias por su colaboración





**Anexo III:**  
**Consentimiento informado y hoja de  
información al paciente**



## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ejercicio físico, forma física y patrón dietético y su relación con el perfil circadiano de presión arterial, Augmentation index y marcadores biológicos de disfunción endotelial (Estudio EVIDENT).

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que lleva por título: *Ejercicio físico, forma física y patrón dietético y su relación con el perfil circadiano de presión arterial, Augmentation index y marcadores biológicos de disfunción endotelial (Estudio EVIDENT)*. Antes de confirmar su participación en el estudio de investigación, es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y pregunte todas las dudas que le puedan surgir.

**Objetivo del estudio:** Analizar la relación del ejercicio físico, forma física, consumo calórico y patrón dietético con el perfil circadiano (cambios durante el día y la noche) de la presión arterial, la presión arterial central y periférica, y marcadores biológicos de disfunción endotelial en sujetos con diferentes niveles de actividad física.

**Procedimientos del estudio:** El médico/investigador valorará si usted es un candidato adecuado para este estudio. Una vez usted haya otorgado su consentimiento y el investigador haya verificado que cumple los criterios para participar, se le harán unas preguntas sobre su salud, actividad física que realiza y patrón nutricional mediante una encuesta dietética auto cumplimentada y se realizarán las exploraciones que se detallan a continuación:

Determinación de peso, talla, perímetro abdominal, grasa corporal, presión arterial e índice tobillo/brazo. Monitorización de la presión arterial de 24 horas y medición de la presión arterial central, mediante el dispositivo B-Pro que llevará 24 horas y determinará la presión arterial cada 15 minutos. Evaluación de actividad física mediante un acelerómetro, dispositivo que evalúa la actividad ordinaria realizada durante una semana. Se realizará un electrocardiograma para valorar su corazón. Se le hará una extracción de sangre para la determinación de hemograma y bioquímica y un análisis de orina.

También se realizará se hará una ecografía de carótida, una retinografía y se medirá la velocidad de la onda del pulso. Asimismo se congelará el suero para la determinación de marcadores biológicos de disfunción endotelial.

**Beneficios y riesgos esperados:** El beneficio para usted será conocer su presión arterial periférica y central, así como otros factores de riesgo cardiovascular y lesión de órganos diana y la adaptación de sus estilos de vida (ejercicio y alimentación) a los recomendables para llevar una vida sana y cardiosaludable. Recibirá un informe detallado con los resultados de las exploraciones realizadas.

Las exploraciones que se realizan no conllevan riesgo vital alguno, únicamente la incomodidad que pueda suponer la realización de las pruebas y el dispositivo de registro de presión arterial durante 24 horas y el acelerómetro durante una semana.

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

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

**Compromiso de colaboración**

Yo.....(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que me han dado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

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

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio en el día de hoy,

En Salamanca, a..... de..... del 20....

.....  
Firma de la participante

.....  
Firma del profesional sanitario

**Preguntas / Información**

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

Nombre y teléfono del investigador responsable del centro: Luis Garcia Ortiz: 923124465

## HOJA DE INFORMACION Estudio EVIDENT

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que lleva por título: *Ejercicio físico, forma física y patrón dietético y su relación con el perfil circadiano de presión arterial, Augmentation index y marcadores biológicos de disfunción endotelial (Estudio EVIDENT).*

**El objetivo** de este estudio es analizar la relación que tienen los hábitos de vida, ejercicio físico y alimentación, con la tensión arterial y el envejecimiento de las arterias produciendo arteriosclerosis.

**Medidas a realizar:** Para conocer esto se le hará una encuesta sobre el ejercicio que realiza en una semana y se le pedirá que rellene una encuesta de alimentación.

También se le pesará, tallará y medirá la grasa corporal y tomará la tensión en brazos y piernas y se hará un electrocardiograma.

Además mediante un dispositivo similar a un reloj se le medirá la tensión cada 15 minutos durante 24 horas y mediante otro dispositivo (acelerómetro) del tamaño de una caja de cerillas que se colgará del cinturón durante una semana se medirá la actividad física realizada. Finalmente se hará un análisis de sangre y orina para conocer los factores de riesgo cardiovascular

**El beneficio** para usted será conocer su tensión arterial de 24 horas y el estado de sus arterias, así como, otros factores de riesgo cardiovascular y la adaptación de sus estilos de vida (ejercicio y alimentación) a los recomendables para llevar una vida sana y cardiosaludable. Recibirá un informe detallado con los resultados de las exploraciones realizadas.

Las exploraciones que se realizan no conllevan riesgo vital alguno, únicamente la incomodidad que pueda suponer la realización de las pruebas y el dispositivo de registro de presión arterial durante 24 horas y de la actividad física mediante el acelerómetro que llevara durante una semana.





**Anexo IV:**  
**Comunicaciones presentadas a congresos**



ta de HTA del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se midió la PA a todos los pacientes mediante tres instrumentos: medición de MAPA mediante un dispositivo oscilométrico de medición automática de la presión arterial (Tonoport V) se tomaron PA cada 15 min en periodo diurno y cada 30 min en periodo nocturno; se realizó estimación de la PA central mediante ecografía (MyLab Twice, Esaote), equipado con una sonda lineal que opera a 4-13 MHz; y PAB en sedestación en la consulta con dispositivo oscilométrico OMRON y se calculó la media y desviación estándar de todas ellas. Se halló la media del conjunto de diferencias y su desviación estándar mediante los gráficos de Bland y Altman. La concordancia se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI), se basa en un modelo de análisis de la variancia (ANOVA) con medidas repetidas. Su valor se extiende entre 0 y 1, siendo 1 un perfecto acuerdo y 0 un acuerdo nulo. Se interpretó según la clasificación de Fermanian. Se ha considerado aceptable un CCI > 0,51.

**Resultados:** Fueron evaluados 176 pacientes: 58,2% eran del sexo masculino y el promedio de edad fue de 64,69 ± 11,44 años. El promedio del IMC fue de 28,74 ± 5,12 kg/m<sup>2</sup>. El promedio de perímetro abdominal fue 96,21 ± 13,15 cm. Los valores promedios de presión sistólica (PAS) y de presión diastólica (PAD) encontrados por la medida braquial fueron 142,68 ± 17,19 mmHg y 81,08 ± 11,23 mmHg, respectivamente. En la medida central, el promedio de la PAS fue 127,42 ± 16,311 mmHg, y el de la PAD fue 81,01 ± 11,34 mmHg. El promedio de las medidas por la MAPA fue de 135,61 ± 16,29 mmHg y 80,28 ± 11,87 mmHg para PAS y PAD respectivamente. Las diferencias de las medias entre las PAS braquial y central fueron 5,15 ± 18,81, PAS central y MAPA 88,57 ± 18,63, PAS braquial y MAPA -6,78 ± 18,31. En las PAD braquial y central 0,09 ± 2,41, central y MAPA -0,71 ± 0,83 y braquial y MAPA -0,53 ± 11,05. El coeficiente de correlación intraclase siempre fue para las PAS y PAD braquial y central, para la TAD central y MAPA, y TAD braquial y MAPA > 0,51. En cambio para la PAS central y MAPA, y para la TAS braquial y MAPA el CCI fue < 0,51.

**Conclusiones:** Existe concordancia entre las medidas braquiales y centrales tanto para la PAS y PAD, también hay concordancia entre la TAD central y MAPA y las TAD braquial y MAPA. En cambio no hay concordancia entre la PAS central y MAPA y la TAS braquial y MAPA. Esto indica que los resultados de las medidas de las PAS no se pueden intercambiar en la práctica clínica. A partir de estos resultados analizaremos la asociación existente entre las diferentes medidas de PA y el daño de órgano diana.

## 275. ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE GLUCÉMICO Y LA CARGA GLUCÉMICA DE LOS ALIMENTOS CON EL ÍNDICE DE AUMENTO PERIFÉRICO EN ADULTOS

J.I. Recio Rodríguez<sup>1</sup>, L. García Ortiz<sup>1</sup>, M.A. Gómez Marcos<sup>1</sup>, C. Agudo Conde<sup>1</sup>, M.C. Patino Alonso<sup>2</sup>, L. Gómez Sanchez<sup>1</sup>, C. Martínez Salgado<sup>1</sup>, M. Gómez Sanchez<sup>1</sup>, E. Rodríguez Sánchez<sup>1</sup> y J.A. Maderuelo Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, CS La Alamedilla, Salamanca.

<sup>2</sup>Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es analizar la asociación del índice glucémico y la carga glucémica en la dieta habitual con el índice de aumento radial o periférico en una muestra de adultos sin enfermedades cardiovasculares.

**Métodos:** Muestreo aleatorio de 1.553 participantes del estudio EVIDENT, con una edad media de 55,7 años y 39,7% de varones. El índice glucémico y la carga glucémica junto con la ingesta calórica de cada participante fue evaluado con un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, previamente validado, que incluyó 137 ítems. El índice de aumento periférico (PAIx75) y la presión

arterial central se evaluaron con el Pulse Wave Application Software (A Pulse). Se midió la actividad física habitual durante 7 días con acelerómetro (Actigraph GT3X) y la presión arterial clínica con un dispositivo OMRON M10-IT.

**Resultados:** De entre los participantes, el 32,6% tenían hipertensión, 31,9% dislipemia y 12,4% diabetes mellitus II. La presión arterial clínica fue 123/76 mmHg y el PAIx75 88%. La ingesta calórica total fue de 2.329 kcal con 42,62% de carbohidratos, 17,3% proteínas y 36,7% grasas. Tras ajustar los resultados por factores de confusión (edad, sexo, presión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física, ingesta calórica y presencia de fármacos con efecto hipotensor, antidiabéticos y antidiabéticos), se observó que por cada incremento de 5 unidades en el índice glucémico, los participantes tenían un 0,11 (IC95%: 0,04, 0,19) de incremento en los valores del PAIx75. De igual forma, por cada 10 unidades de aumento de la carga glucémica, los individuos tenían un incremento de 1,18 (IC95%: 0,28, 2,08) en los valores de PAIx75.

**Conclusiones:** El IG y la CG están directamente asociados con el PAIx75 en adultos, independientemente de la edad, sexo, nivel de actividad física y otros factores de riesgo cardiovascular

## 276. CIGARRILLO ELECTRÓNICO Y TABAQUISMO

I. Belenguer Ricarte<sup>1</sup>, G. Belenguer Civera<sup>1</sup>, C. Herrero Gil<sup>2</sup> y R. Lekerika Llopis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud de Atención Primaria, Xàtiva. <sup>2</sup>Centro de Salud de Atención Primaria, Gandía-Corea. <sup>3</sup>Centro de Salud de Atención Primaria, Meliana.

**Objetivo:** Recientemente los conocidos cigarrillos electrónicos (e-cigs) están siendo potenciados y consumidos por un alto porcentaje de fumadores como alternativa al cigarro convencional, estos aparatos mediante una combustión de un sistema de calentamiento electrónico consigue la emanación de un humo similar al del cigarro de tabaco puro comercial. Actualmente las dudas sobre su uso e utilidad así como las concentraciones de nicotina y sus posibles efectos negativos para la salud están siendo evaluados por las diversas autoridades sanitarias habiéndose creado en estos momentos un gran debate al respecto de su validez y contenido hacia los usuarios reales y potenciales.

**Métodos:** Se realiza un seguimiento telefónico y de encuesta personal en Centro de Salud de Atención Primaria a un total de 110 usuari@s incluidos en programa anti-tabaco y que no todos consiguieron el abandono del hábito tabáquico, tan solo un 16%, solicitándoles a todo el grupo a estudio la respuesta a una encuesta relacionada con el uso o contacto con el dispositivo electrónico como alternativa a otras terapias o tratamientos anti-tabaco propuestos en consulta clínica.

**Resultados:** Los usuarios que abandonaron el hábito tabáquico durante la campaña en el año 2013 en un total del 40% han probado el cigarrillo electrónico en la fase de deshabituación, el resto ha renunciado aduciendo miedo al craving. De los fumadores activos que no abandonaron el hábito y por tanto siguen siendo consumidores, un 70% ha adquirido el cigarrillo electrónico, un 10% no, y un 20% tan solo lo ha probado en el comercio donde se lo ofertaron, rechazándolo por la diferencia del acto de pipetear y por el precio solicitado. Tan solo un total de 3 usuarios han podido ser catalogados como no fumadores, tras las pruebas clínicas, después del uso del cigarrillo electrónico, por contra el resto simultanea el cigarro puro junto al cigarrillo electrónico.

**Conclusiones:** El cigarro electrónico no es evidencia del abandono del tabaco. Los fumadores simultanean tabaco puro y cigarro electrónico. Los profesionales sanitarios y los usuarios no tienen suficiente información al respecto de los aparatos vapeadores.

# CERTIFICADO

## COMUNICACIÓN ORAL:

### EFFECTOS DEL CONSUMO KIWI SOBRE LOS LÍPIDOS DEL PLASMA, FIBRINÓGENO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL CONTEXTO DE UNA DIETA NORMAL

**Autores:**

**ALONSO DOMÍNGUEZ, ROSARIO  
SÁNCHEZ AGUADERO N., RECIO RODRÍGUEZ J.I.,  
MUÑOZ JIMÉNEZ M.D., GONZÁLEZ SÁNCHEZ S., BLASCO PÉREZ C.**

Que ha sido presentada en el 9º Congreso Nacional de la Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP), 1º Congreso de la Asociación Galega de Enfermería Familiar e Comunitaria (AGEFEC) y 5º Encuentro Nacional de EIR y Tutores, celebrado en Santiago de Compostela (A Coruña), del 23 al 25 de abril de 2015.

**Dicha Comunicación se encuentra publicada en el Libro de Comunicaciones Orales del 9º Congreso Nacional de FAECAP, con Nº de Registro DOI: 10.13140/RG.2.1.2686.6081**

Y para que así conste, se expide la presente certificación en Santiago de Compostela, a 25 de abril de 2015.

Fdo.: Rita Díaz Hoyos  
Presidenta Comité Organizador

Fdo.: José María Rumbo Prieto  
Presidente Comité Científico

## PÓSTER Nº 224

### EFFECTOS DEL ESTATUS TABÁQUICO EN LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN VASCULAR

J.I. RECIO RODRIGUEZ (1), M.A. GÓMEZ MARCOS (1), C. AGUDO CONDE (1), C. RODRIGUEZ MARTIN (1),  
C. CASTAÑO SANCHEZ (1), E. IBAÑEZ JALON (1), I. REPISO GENTO (1), A. DE LA CAL DE LA FUENTE (1),  
A. GOMEZ ARRANZ (), L. GARCIA ORTIZ (1)

(1) UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA ALAMEDILLA. SALAMANCA

**ÁREA TEMÁTICA:** LESIÓN DE ÓRGANO DIANA

**PALABRAS CLAVE:** TABACO, FACTORES DE RIESGO, ESTRUCTURA Y FUNCION VASCULAR

#### RESUMEN:

**Propósito del estudio:** En la evaluación de la estructura y función vascular, no todos los parámetros se relacionan de la misma manera con los diferentes factores de riesgo cardiovascular. El presente estudio cual de esos parámetros se relaciona mejor con el estatus tabáquico en una población adulta.

**Métodos Empleados:** Muestreo aleatorio de 1553 participantes del estudio EVIDENT. Los participantes fueron clasificados en función de su estatus tabáquico en no fumadores, exfumadores (más de un año sin fumar) o fumadores actuales. La estructura y función vascular se evaluó a través del grosor íntima media de carótida (ecografía carotídea), la velocidad de la onda de pulso System (AtCor Medical Pty Ltd., Head Office, West Ryde, Australia), el índice de aumento periférico (Pulse Wave Application Software (A Pulse)) y el índice tobillo-brazo (WatchBP Office ABI (Microlife AG Swiss Corporation)).

**Resultados:** Eran fumadores el 21,7%, exfumadores 30,2% y no fumadores el 48,1%. Los fumadores eran más jóvenes y tenían una menor prevalencia de hipertensión, dislipemia y un índice de masa corporal mas bajo. Los valores medios del grosor íntima media de carótida (0,65 mm.), la velocidad de la onda de onda de pulso (6,65 m/seg) y el índice tobillo-brazo (1,16) eran menores en los fumadores actuales. Sin embargo, después de controlar el efecto de la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, índice de masa corporal, y la presencia de antihipertensivos, antidiabéticos y medicación para la dislipemia, los resultados muestran que los fumadores actuales tienen valores más altos de grosor intima media de carótida ( $p=0.009$ ). De igual manera sucede con la velocidad de la onda de pulso, aunque en este caso no se alcanza la significación estadística. El índice tobillo brazo es más bajo en los fumadores actuales mientras el índice de aumento periférico presenta mayores valores en los fumadores actuales que en los exfumadores ( $p>0.05$ ).

**Conclusiones:** El grosor de la íntima media de carótida es el parámetro de estructura y función vascular que mejor se relaciona con la presencia de tabaquismo en población adulta.



**Anexo V:**  
**Índices de calidad de las publicaciones  
aportadas**





Índice de calidad de las publicaciones aportadas (JCR 2014)

	Factor impacto	Categoría	Ranking
British Journal of Nutrition	3,453	Nutrition & Dietetics	Q1
Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases	3,323	Nutrition & Dietetics	Q2
		Endocrinology & Metabolism	Q2
		Cardiac & Cardiovascular Systems	Q2
Nutrition Journal	2,597	Nutrition & Dietetics	Q2
American Journal of Hypertension	2,852	Peripheral Vascular Disease	Q2
BMC Cardiovascular Disorders	1,878	Cardiac & Cardiovascular Systems	Q3