

**Análisis de las medidas de
adiposidad, de glucemia y
componentes del síndrome
metabólico con la rigidez
arterial en sujetos con riesgo
cardiovascular intermedio.
Estudio MARK.**

Leticia Gómez Sánchez
Tesis Doctoral - 2018

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Universidad de Salamanca



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

Análisis de las medidas de adiposidad, de glucemia y componentes del síndrome metabólico con la rigidez arterial en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio. Estudio MARK.

Leticia Gómez Sánchez

2018

Directores

Dr. D. Manuel Ángel Gómez Marcos

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

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

Dr. D. Luis García Ortiz

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

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

Dra. Dña. M^a Carmen Patino Alonso

Profesora Contratada Doctor del Departamento de Estadística.

Universidad de Salamanca.

La Tesis Doctoral titulada: "*Análisis de las medidas de adiposidad, de glucemia y componentes del síndrome metabólico con la rigidez arterial en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio. Estudio MARK*", realizada por Dña. Leticia Gómez Sánchez bajo la dirección del Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos, Dr. Luis García Ortiz y la Dra. M^a Carmen Patino Alonso, corresponde a un compendio de artículos publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Frontera G, Ramos R, Martí R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA and Gomez-Marcos MA. The association between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study. *J Atheroscler Thromb* 2015; (22): 901-911.
2. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rigo F, Martí R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA and the MARK Group. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovascular Diabetology* 2016; 15(148):1-12.
3. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Feuerbach N, Martí R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA, for the MARK Group. Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. *Plos One* 2017; 17:1-17.

4. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Rigo F, Martí R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Ramos R, Gomez-Marcos MA, for the MARK Group. Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study. *BMJ Open* 2017; 7:e016422.

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

Certifican:

Que el trabajo titulado: *“Análisis de las medidas de adiposidad, de glucemia y componentes del síndrome metabólico con la rigidez arterial en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio. Estudio MARK”*, realizado bajo su dirección por Dña. Leticia Gómez Sánchez, reúne las condiciones de calidad y originalidad requeridas para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, y a efectos oportunos, firman el presente certificado en Salamanca, a 12 de Abril del año dos mil dieciocho.

Fdo. Dr. Manuel Ángel Gómez Marcos

Fdo. Dr. Luis García Ortiz

Fdo. Dra. M^a Carmen Patino Alonso

Agradecimientos:

A los doctores Manuel Ángel Gómez Marcos, Luis García Ortiz y María Carmen Patino Alonso por sus útiles consejos, disponibilidad, horas de trabajo y esfuerzo, sin ellos este trabajo no hubiese sido posible. Gracias por vuestro apoyo y confianza en mi trabajo. Su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte de gran ayuda, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

A todos los profesionales de la Unidad de Investigación de La Alamedilla y a los profesionales del grupo de Gerona y de Palma de Mallorca por su inestimable colaboración en la inclusión de sujetos en el estudio MARK.

A la Junta de Castilla y León (GRS 635/A/11; GRS 906/B/14), al Instituto de Salud Carlos III (FIS PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043, PI13/01930) y a la RedIAPP (RETICS RD16/0007, Grupos participantes en la investigación: RD16/0007/0003, RD16/0007/0004, RD16/0007/0008), por su apoyo con la concesión de fondos para realizar este proyecto.

A todos los participantes del estudio MARK, ellos son la verdadera fuente de este trabajo. A todos los profesionales que componen el grupo MARK, que son muchos. Cada aportación ha sido de vital importancia para llevar a cabo el trabajo, recogido en esta tesis doctoral.

A mi madre, por su apoyo constante. Paciencia infinita durante este periodo y por tener siempre una sonrisa a pesar de monopolizar todas las conversaciones. Gracias por transmitirme desde niña que todo trabajo tiene su recompensa, animarme a terminar todo lo que empiezo y a sus consejos, que me han ayudado a ser lo que hoy soy.

A mi padre, el mejor médico que conozco, por las incontables horas al teléfono, por sus clases magistrales improvisadas y por enseñarme que no toda la medicina, sólo parte, está en los libros. Gracias por enseñarme que ésta es la profesión más bonita del mundo, pese a que a veces nos exige ciertos sacrificios.

Y a Marta, por su felicidad contagiosa y sus traducciones exprés. Gracias por animarme a seguir y por estar a mi lado durante todo este tiempo, tanto en mis noches de alegría como en mis tardes de quejas infinitas. Te has convertido no sólo en mi hermana sino en mi mejor amiga.

A mis amigos y en especial a Sara, por hacer malabares para tener siempre, un hueco para quedar conmigo pese a que casi nunca puedo y no dejar que la falta de tiempo influya en nuestra amistad.

A todos, muchas gracias.

Abreviaturas:

BRI: *Body Roundness Index.*

CAVI: *Cardio Ankle Vascular Index.*

CC: Circunferencia de la cintura.

CCA: Cociente cintura / altura.

CUN-BAE: Clínica Universidad de Navarra - *Body Adiposity Estimator.*

DARIOS: *Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population.*

ECV: Enfermedad cardiovascular.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

GIM: Grosor íntima media de la arteria carótida.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HVI: Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IAC: Índice de aumento central.

IMC: Índice de masa corporal.

ITB: Índice tobillo-brazo.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

MARK: *Improving intermediate risk management.*

OR: *Odds Ratio.*

PAD: Presión arterial diastólica.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PP: Presión de pulso.

RCV: Riesgo Cardiovascular.

ROC: *Receiver Operating Characteristic.*

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation.*

SM: Síndrome metabólico.

VOP: Velocidad de la onda de pulso.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Aterosclerosis.....	3
2. Rigidez arterial	5
2.1. Características generales.....	5
2.2. Factores que influyen en la rigidez arterial	6
3. Valoración de la rigidez arterial en la práctica clínica.....	12
3.1. <i>Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)</i>	14
3.1.1. Generalidades	14
3.1.2. Morbimortalidad cardiovascular	15
3.1.3. Factores de riesgo cardiovasculares.....	16
3.1.4. Efectos de los fármacos sobre el CAVI	18
3.2. Velocidad de la onda de pulso	19
3.2.1. Generalidades	19
3.2.2. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral.....	21
3.2.3. Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo	22
3.3. Índice de aumento central	24
3.4. Presión de pulso	24
3.5. Relación entre las diferentes medidas.....	25
4. Síndrome metabólico y rigidez arterial.....	26
5. Parámetros glucémicos y rigidez arterial.....	28
6. Medidas de adiposidad y rigidez arterial	30
7. Factores de riesgo y riesgo cardiovascular	36

7.1. Factores de riesgo cardiovascular.....	36
7.1.1. Edad y género	36
7.1.2. Antecedentes Familiares	36
7.1.3. Hipertensión arterial.....	37
7.1.4. Diabetes mellitus	37
7.1.5. Colesterol y componentes lipídicos.....	38
7.1.6. Tabaco	38
7.1.7. Actividad física.....	39
7.1.8. Dieta.....	39
7.1.9. Peso corporal	40
7.1.10. Psicosociales.....	41
7.1.11. Genéticos e inflamatorios	41
7.2. Estimación del riesgo cardiovascular.....	42
OBJETIVOS.....	53
1. General	53
2. Específicos	53
MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
1. Diseño.....	59
2. Ámbito de estudio	59
3. Sujetos de estudio	60
3.1. Generalidades.....	60
3.2. Criterios de inclusión	61

3.3.	Criterios de exclusión	61
4.	Tamaño de la muestra	62
5.	Fuentes de información.....	62
6.	Variables recogidas y técnicas de medida	63
6.1.	Medida de la presión arterial	63
6.1.1.	Presión arterial clínica.....	63
6.2.	Medidas de rigidez arterial	64
6.2.1.	CAVI y Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo	64
6.2.2.	Velocidad de la onda de pulso carótida femoral. Índice de aumento central.....	66
6.3.	Medidas de estructura vascular.....	67
6.3.1.	Índice tobillo brazo	67
6.3.2.	Grosor de la íntima media de arteria carótida	68
6.4.	Síndrome metabólico	70
6.5.	Medidas de la glucemia.....	70
6.6.	Medidas de adiposidad	71
6.7.	Evaluación del riesgo cardiovascular.....	73
6.7.1.	Ecuación de <i>Framingham</i> versión REGICOR.	73
6.7.2.	Ecuación de <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> (SCORE)	75
6.7.3.	Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología.....	78
6.8.	Definición de los factores de riesgo cardiovasculares.....	80
6.9.	Otras variables analizadas, variables analíticas	80
7.	Análisis estadístico	82

8.	Aspectos éticos y legales	84
9.	Fases de estudio y cronograma	85
RESULTADOS		89
1.	Características generales de la población incluida en el estudio MARK	91
2.	Asociación entre <i>Cardio Ankle Vascular Index</i> y otros parámetros de estructura y función vascular en adultos caucásicos. Estudio MARK.	95
3.	Asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la rigidez arterial en sujetos caucásicos del estudio MARK: estudio descriptivo trasversal.....	109
4.	Marcadores glucémicos y relación con la rigidez arterial en sujetos caucásicos del estudio MARK.	123
5.	Medidas de adiposidad y rigidez arterial en Atención Primaria: MARK estudio observacional.	143
DISCUSIÓN		159
1.	Discusión general	161
2.	Relación entre los parámetros de estructura y función vascular.	164
3.	Síndrome metabólico y rigidez arterial.....	166
4.	Parámetros glucémicos y rigidez arterial.....	171
5.	Medidas de adiposidad y rigidez arterial	176
6.	Limitaciones	180

CONCLUSIONES.....	183
BIBLIOGRAFÍA	189
ANEXOS	227
Anexo 1.....	229
Anexo 2.....	251
Anexo 3.....	257
Anexo 4.....	261

INTRODUCCIÓN

1. Aterosclerosis

La aterosclerosis es un proceso complejo en el que intervienen tanto fenómenos mecánicos como biológicos. Esto se debe a que la pared arterial está sometida a múltiples fuerzas mecánicas y la influencia de estas tensiones y deformaciones están presentes tanto en el inicio como en la progresión y ruptura final de la placa (1-3).

La aterosclerosis continúa siendo la principal causa de morbimortalidad en los países desarrollados (2, 3). Ésta es una enfermedad inflamatoria crónica cuyas manifestaciones pueden ser subclínicas o clínicas. Se caracteriza por la presencia de placas ricas en lípidos en la pared de las arterias de medio y gran calibre, ser un proceso lento y continuo, que progresa de manera silente durante años, favorecida por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (3, 4). La aterosclerosis puede afectar a cualquier parte del lecho vascular del organismo, pero tiene cierta predilección por determinados territorios, como las arterias carótidas, las coronarias, las renales y los vasos de las extremidades inferiores (3-5). Según el grado de estrechamiento del área vascular, este proceso puede ser asintomático o presentar síntomas de diferente gravedad. Estos síntomas pueden cursar de forma aguda, (asociados con trombosis, embolias u oclusión de una arteria principal) o crónica. Además hay que tener en cuenta que con frecuencia coexisten lesiones en diferentes territorios vasculares (6), lo que justifica que se realice una valoración vascular integral del sujeto (2, 3).

Normalmente el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica se realiza cuando se producen las manifestaciones clínicas (infarto agudo de miocardio, accidente

cerebrovascular o isquemia de extremidades inferiores). No obstante, actualmente disponemos de las herramientas para diagnosticar la enfermedad en un estadio preclínico o asintomático, momento en el cual la intervención intensiva sobre cada uno de los FRCV es más eficiente, dado que, muchas veces el primer episodio agudo es mortal o deja importantes secuelas.

Así, podemos diagnosticar de forma no invasiva la aterosclerosis de las extremidades inferiores con el índice tobillo brazo (ITB), procedimiento incruento, de escaso coste y reproducible, que permite establecer con alta fiabilidad la presencia y la severidad de la enfermedad arterial periférica (7). De igual forma, podemos analizar si hay afectación en arteria carótida, midiendo el grosor íntima media (GIM) (8) y la existencia de placas en las arterias carótidas (9). La determinación del GIM y la presencia de placas en la arteria carótida son marcadores validados de enfermedad aterosclerótica generalizada, que se correlacionan de forma lineal con otros FRCV (10). Estas alteraciones (11), se asocian con aterosclerosis en otros lechos vasculares y con mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares, tanto en la población general como en sujetos con enfermedad coronaria (12, 13). Por lo tanto, el GIM es un predictor independiente de la incidencia de enfermedad cardíaca, coronaria y accidente cerebrovascular (14).

En definitiva, la aterosclerosis es una enfermedad sistémica causada por FRCV clásicos, con distintas manifestaciones clínicas según su localización y grado de afectación, lo que debe motivar al clínico a la búsqueda de daño vascular en otros territorios vasculares, e implementar el tratamiento médico más adecuado (2, 3).

2. Rigidez arterial

2.1. Características generales

La rigidez arterial se relaciona con la edad, la presión arterial central y periférica, así como con la variabilidad de la presión arterial y del ritmo cardíaco. También se ha encontrado asociación con la alteración de la función endotelial, de la función de los baroreceptores y la hipotensión ortostática, asociado todo ello a cambios hemodinámicos (15). Todo ello, conlleva una alteración en la dilatación arterial, un engrosamiento de la pared y una reducción de las propiedades elásticas de las grandes arterias, aumento en el contenido de colágeno y disminución en la cantidad de elastina, asociándose a disminución de la onda de reflexión (16). Las arterias de conducción intermedias también se alteran con la edad, pero sus características funcionales se mantienen preservadas durante más tiempo. La microcirculación, la vasoconstricción y la hipertrofia muscular pueden contribuir a los cambios en la función de los diferentes órganos (17, 18). Por último, la presión arterial sistólica (PAS) y la presión de pulso (PP) central y periférica se asocian con la extensión de aterosclerosis coronaria, engrosamiento de la pared en la arteria carótida e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) (19). Por lo tanto, la rigidez arterial se considera un marcador útil para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares (ECV) (20), y se ha establecido como un marcador de riesgo independiente para las ECV, reflejando si hay disociación entre la edad cronológica y la edad biológica de las grandes arterias (3).

2.2. Factores que influyen en la rigidez arterial

La edad: la rigidez arterial aumenta progresivamente con la edad en todas las poblaciones estudiadas, independientemente de los diferentes parámetros utilizados para evaluarla como queda reflejado en la figura 1 (21, 22).

Recientemente *Wohlfahrt y col.* (23) han publicado valores de referencia del *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) en una muestra poblacional de raza blanca, recogiendo los datos de 1.337 sujetos, con edades comprendidas entre 25-65 años, sin antecedentes de ECV, ni de diabetes mellitus y sin tratamiento farmacológico con hipotensores ni hipolipemiantes. Los valores medios fueron más bajos que los publicados en población japonesa con una diferencia entre 0,29 y 0,21 para los hombres y de 0,38 a 0,03 para las mujeres (Figura 2).

La presión arterial sistólica y la presión de pulso: la PAS y la presión arterial diastólica (PAD) aumentan con la edad de forma progresiva y gradual durante la adolescencia y la vida adulta. Después de los 60-65 años, sólo aumenta el componente sistólico y la PAD se mantiene estable o incluso disminuye, originando un aumento progresivo de la PP (24).

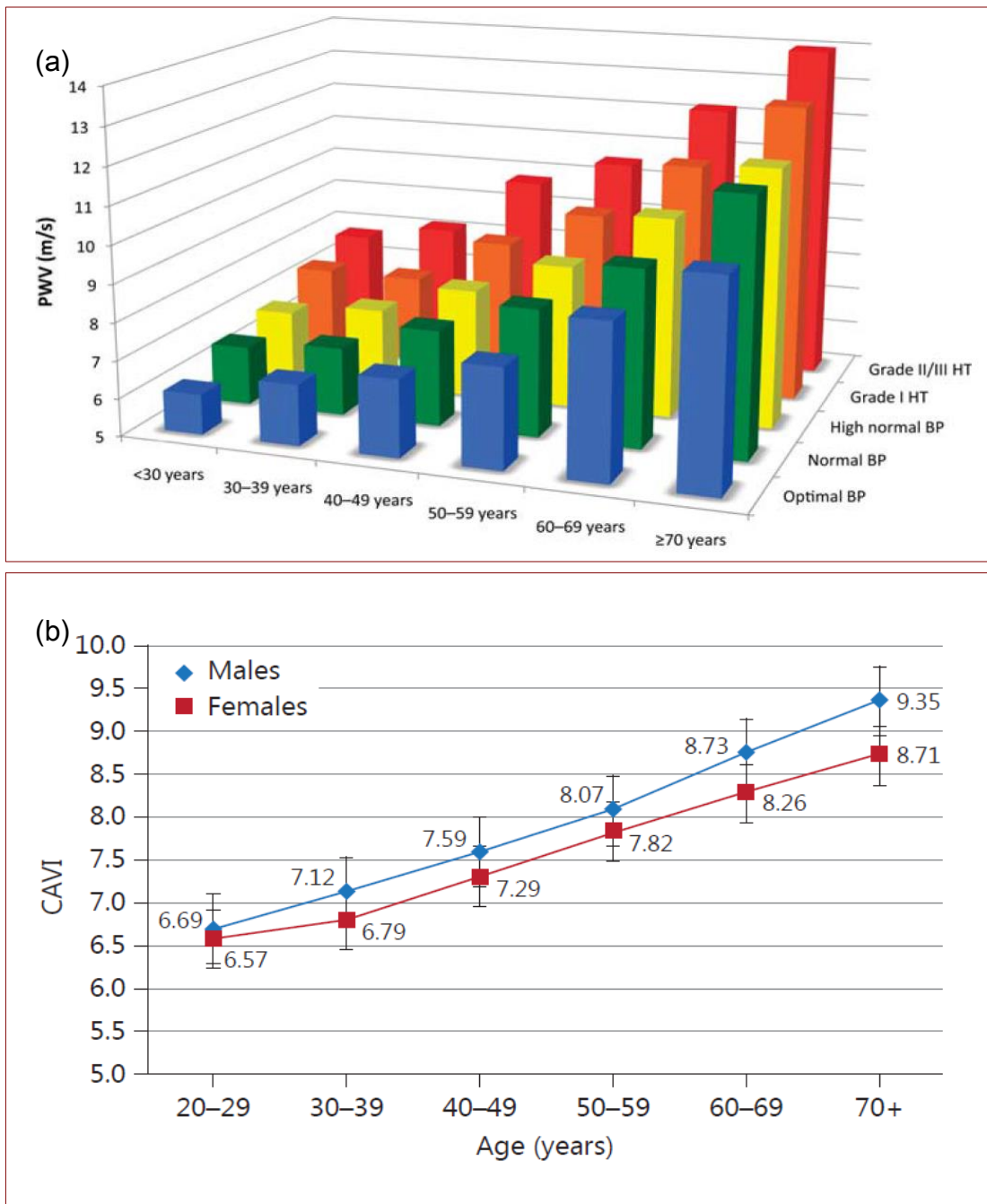


Figura 1. Valores de la Velocidad de la Onda de Pulso (VOP) y *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) en población general.

a: Valores medios de referencia de la VOP, por categorías de edad y presión arterial, en 11.092 sujetos de 13 países europeos. Fuente: *Boutouyrie y col. 2.010 (22)*.

b: Valor medio de CAVI, por edad y género, de una muestra de 32.627 sujetos orientales. Fuente: *Manekata y col. 2.011 (21)*.

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

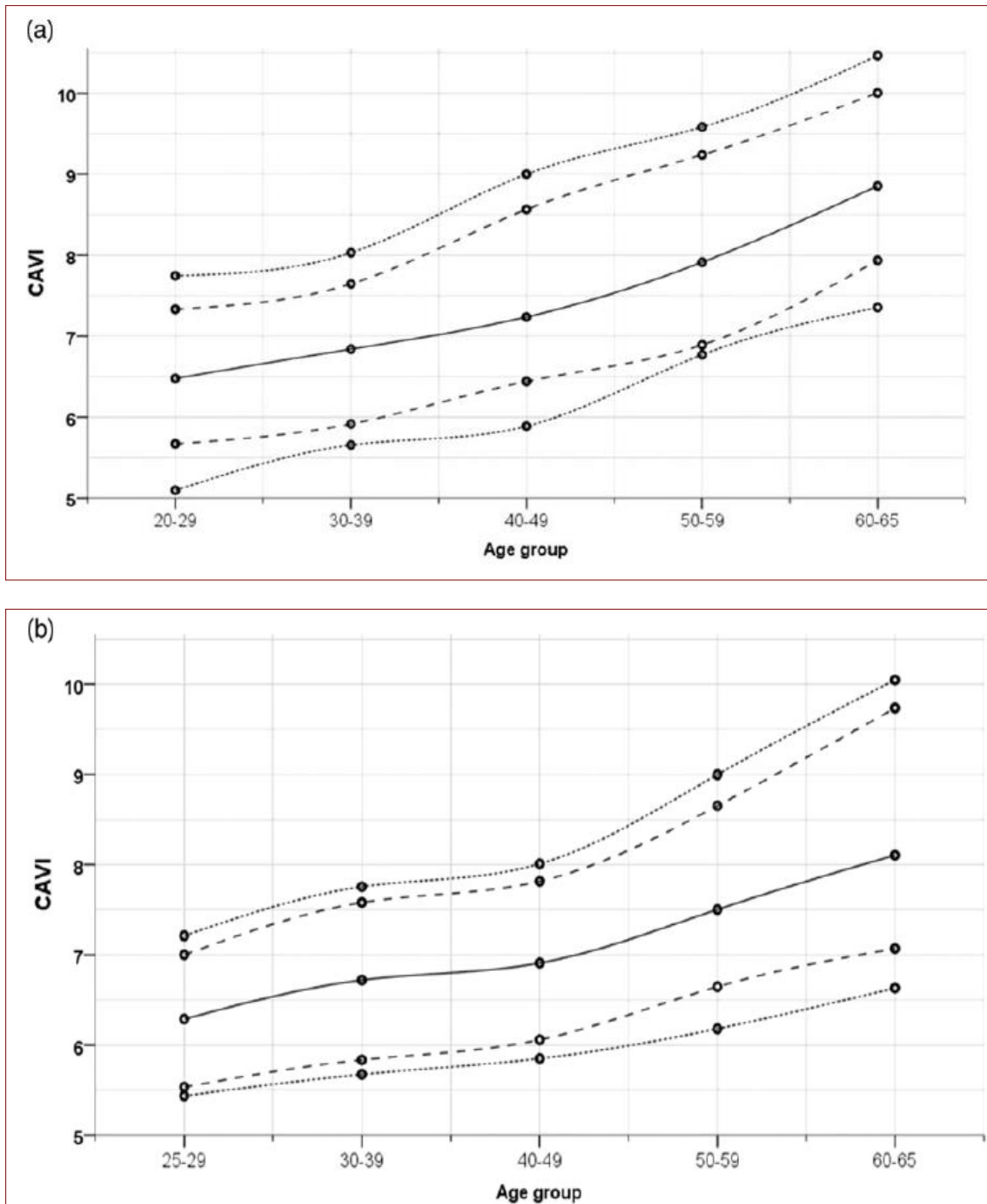


Figura 2. Valores medios de CAVI por edad y género. a) hombres y b) mujeres línea continua. Las líneas discontinuas reflejan los percentiles 5, 10, 90 y 95. Fuente: *Wohlfahrt y col.* 2.017 (23).

El aumento de la PP y de la PAS se relacionan con mayor mortalidad como puede observarse en la figura 3 (19).

La rigidez arterial difiere según el **género**

(25). Las mujeres presentan una mayor

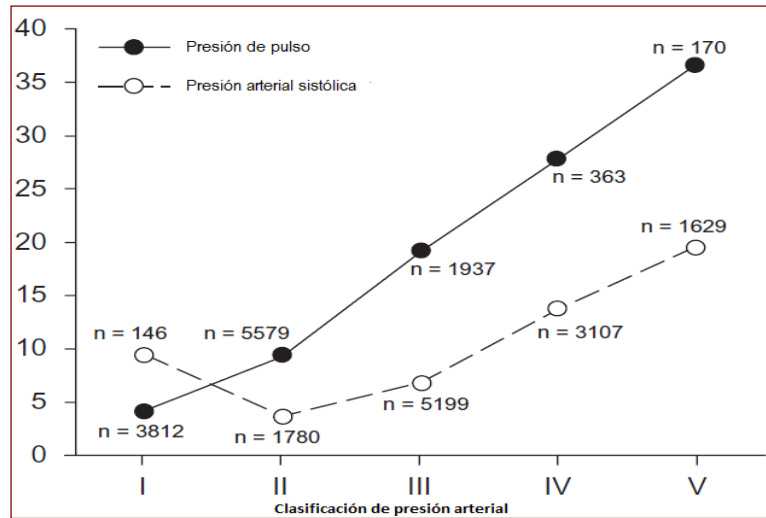


Figura 3. Tasa de mortalidad durante 12 años según presión de pulso y presión arterial sistólica en 11.861 italianos. Fuente: *Patini y col.* 2.011 (19).

rigidez que los varones en la edad prepuberal, aumentando después de la menopausia. Mientras que los hombres experimentan un aumento lineal de la rigidez arterial a partir de la pubertad. Estas diferencias sugieren que las mujeres tienen las grandes arterias intrínsecamente más rígidas que los hombres, pero este hecho es mitigado por los estrógenos durante los años reproductivos (26, 27). Estas diferencias según género también se observan en la rigidez periférica de las grandes arterias, de tal forma que la velocidad de la onda de pulso (VOP) es mayor en varones y el índice de aumento central (IAC) es mayor en mujeres (28). Otros factores que pueden influir en estas diferencias entre género son la talla (29), la distribución de la grasa corporal (30) y los factores inflamatorios (31).

Las enfermedades cardiovasculares, (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal), son las principales causas de mortalidad en los países desarrollados e incrementan la rigidez arterial (32-34).

Determinados **estilos de vida** como realizar ejercicio, dieta baja en calorías, abandonar el tabaco y restricción de sal, se asocian con una menor rigidez arterial (34, 35).

Determinados **grupos farmacológicos** como son los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina II, antagonistas de la angiotensina II, tratamiento con estatinas y algunos hipoglucemiantes han demostrado disminución de la rigidez arterial (35).

Numerosos estudios, han encontrado que el aumento de la rigidez arterial se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad por ECV como queda reflejado en varias revisiones y en múltiples estudios. Los principales trabajos o metaanálisis que han analizado el aumento de la morbimortalidad según aumentan las diferentes medidas de rigidez utilizadas en esta tesis doctoral (el CAVI, la VOP carótida femoral y VOP brazo tobillo) quedan recogidos en la tabla 1. Como puede observarse hay muchos datos de la VOP carótida femoral y de la VOP brazo tobillo, la mayoría recogidos en 4 metaanálisis (36-39). Sin embargo, sólo hay un estudio realizado con el CAVI (40), no obstante está en marcha un estudio multicéntrico en población japonesa que nos aportará nuevas evidencias (41).

Tabla 1. Estudios sobre las asociaciones independientes entre los parámetros de rigidez arterial y las variables de resultado

Referencia	Medida	Característica	Edad	Evento	RR (95% CI)
<i>Blacher y col.</i> (42)	VOPcf	ERT (241)	51	Mortalidad CV	RR 5,90 (95% CI, 2,30–15,50)
				Mortalidad total	RR 5,42 (95% CI, 2,41–11,90)
<i>Vlachopoulos y col.</i> (38)	VOPcf	Metaanálisis (15.877)		Mortalidad total	RR 1,90 (95% CI, 1,61–2,24)
				Mortalidad CV	RR 2,02 (95% CI, 1,68–2,42)
				Ev. CV	RR 2,26 (95% CI, 1,89–2,70)

Continúa en página siguiente

<i>Laurent y col. (43)</i>	VOPcf	HTA (1.980)	50	Mortalidad CV	RR 1,51 (95% CI 1,08–2,11)
				Mortalidad total	RR 1,34 (95% CI 1,04–1,74)
<i>Meaume y col. (44)</i>	VOPcf	>70 años (141)	87	Mortalidad CV	RR 1,19 (95% CI 1,03–1,37)
<i>Shoji y col. (45)</i>	VOPcf	ERT (265)	55	Mortalidad CV	RR 1,18 (95% CI 1,00–1,39)
				Mortalidad total	RR 1,16 (95% CI 1,03–1,29)
<i>Boutouyrie y col. (46)</i>	VOPcf	HTA (1.045)	51	Ev. coronarios	RR 2,66 (95% CI 1,27–5,56)
				Mortalidad total	RR 1,49 (95% CI 0,82–2,71)
<i>Laurent y col. (47)</i>	VOPcf	HTA (1.715)	51	ACV mortal	RR 1,39 (95% CI 1,08–1,72)
<i>Shokawa y col. (48)</i>	VOPcf	E, Hiroshima (492)	64	Mortalidad CV	RR 4,24 (95% CI 1,39–12,96)
				Mortalidad total	RR 1,42 (95% CI 0,96–2,11)
<i>Willum y col. (49)</i>	VOPcf	E, MONICA (1.678)	55	Ev. CV	RR 1,17 (95% CI 1,04–1,32)
				Mortalidad CV	RR 1,20 (95% CI 1,01–1,41)
				Ev.C	RR 1,16 (95% CI, 1,00–1,35)
<i>Mattace y col. (50)</i>	VOPcf	E, Rotterdam (2.835)	72	ACV	RR 2,28 (95% CI, 1,05–4,96)
				Ev.C	RR 2,45 (95% CI, 1,29–4,66)
<i>Inoue y col. (51)</i>	VOPcf	Varones jap (3.960)	61	Mortalidad total	RR 1,28 (95% CI 0,97–1,68)
<i>Mitchell y col. (52)</i>	VOPcf	Framingham (2.232)	63	Ev. CV	RR 1,48 (95% CI 1,16–1,91)
<i>Ben y col. (36)</i>	VOPcf	Metaanálisis (17.635)	--	Mortalidad total	RR 1,17 (95% CI 1,11–1,22)
				Mortalidad CV	RR 1,28 (95% CI 1,15–1,43)
				Ev. CV	RR 1,30 (95% CI 1,18–1,43)
				Ev. Coronarios	RR 1,23 (95% CI 1,11–1,35)
				ACV	RR 1,28 (95% CI 1,16–1,42)
<i>Maeda y col. (53)</i>	VOPbt	E, Kyushu Prevention of Atherosclerosis (3.628 diabéticos)	54	Mortalidad total	RR 1,84 (95% CI 1,13– 2,88)
				Ev. Coronarios	RR 1,16 (95% CI (0,82–1,69)
				Ev. CV	RR 1,56 (95% CI 1,03–2,45)
<i>Turin y col. (54)</i>	VOPbt	Jp.P.general (2.642)	59	Mortalidad total	RR 1,84 (95% CI 1,13– 2,88)
<i>Sheneg y col. (55)</i>	VOPbt	Chinos > 60 a (3.876)	68	Mortalidad total	RR 1,56 (95% CI 1,16–2,08)
<i>Munakata y col. (56)</i>	VOPbt	Jap 662 hipertensos	60	Ev. CV	RR 2,97 (95% CI 1,06–9,38)
<i>Yoshida y col. (57)</i>	VOPbt	Jap diabéticos (782)	----	Ev. CV	RR 1,06 (95% CI 1,03–1,10)
<i>Miyano y col. (58)</i>	VOPbt	Jap adultos (530)	76	Mortalidad total	RR 2,98 (95% CI=1,25–7,07)
<i>Kim y col. (59)</i>	VOPbt	Chinos (1.282)	68	ACV	RR 2,98 (95% CI=1,25–7,07)
<i>Vlachopoulos y col. (39)</i>	VOPbt	Metaanálisis (8.169)		Mortalidad total	RR 2,48 (95% CI 1,82–3,37)
				Mortalidad CV	RR 7,68 (95% CI 3,91–15,07)
				Ev. CV	RR 2,89 (95% CI 1,98–4,20)
<i>Ohkuma y col. (37)</i>	VOPbt	Metaanálisis (14.673)	60	Mortalidad total	RR 1,19 (95% CI 1,10–1,29)
				Mortalidad CV	RR 1,13 (95% CI 1,03–1,25)
<i>Lu y col. (60)</i>	VOPbt	Chinos (4.251)	52	Mortalidad total	RR 1,38 (95% CI 1,12–1,70)
				Mortalidad CV	RR 1,60 (95% CI 1,17–2,18)
				Ev. CV	RR 1,64 (95% CI 1,40–1,93)
				Ev cerebrovasc	RR 1,69 (95% CI 1,39–2,06)
<i>Sato y col. (40)</i>	CAVI	Obesos (425)		Ev. CV	RR 1,45 (95% CI 1,07–1,96)

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

3. Valoración de la rigidez arterial en la práctica clínica

La PP es la medida utilizada clásicamente para valorar la rigidez arterial, pero durante los últimos años se han propuesto nuevos parámetros para evaluarla, desarrollando múltiples instrumentos e intentando mejorar la precisión de esta medida. En la actualidad se considera la VOP carótida femoral, como el patrón oro de medida de la rigidez arterial (2, 61). No obstante, otras medidas de la rigidez arterial como la VOP brazo tobillo, y determinados parámetros como el *Cardio Anke Vascular Index* (CAVI), pueden aportar información relevante sobre el estado del árbol vascular. La función vascular también ha sido evaluada con el índice de aumento, aportando información complementaria a la VOP.

El análisis de la repetitividad de las medidas del CAVI y VOP brazo tobillo evaluadas con *VaSera* y de la VOP carótida femoral valorada con dispositivos como *SphygmoCor* y *Complior* en varones sanos, concluyó que las tres formas no invasivas para el estudio de la rigidez arterial la miden de forma fiable (62).

La rigidez arterial es un buen predictor de ECV y de la mortalidad causada por ellas como puede observarse en la tabla 1. Sin embargo, el gran número de parámetros utilizados para definir la rigidez arterial y las diferentes técnicas de medida, han obstaculizado el impacto clínico. Por otra parte, cada uno de los parámetros mencionados anteriormente refleja una característica diferente del proceso aterosclerótico, que implica cambios funcionales y/o morfológicos en la pared del vaso. Por lo tanto, la adquisición de mediciones simultáneas con diferentes parámetros de la

función y la estructura vascular podrían mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular (RCV).

La tabla 2 refleja los principales métodos no invasivos, bien establecidos o novedosos utilizados actualmente en la práctica clínica para medir la rigidez arterial. Informando si han demostrado tener un valor predictivo independiente para eventos cardiovasculares (16, 19, 61).

Tabla 2. Principales métodos no invasivos para detectar parámetros de rigidez arterial

Ref.	Lugar medida	Dispositivo	Método medida	CV eventos	Uso en clínica
<i>Pauca y col. (63)</i>	VOPcf	SphygmoCor	Tonometría	Si	++
<i>Asmar y col. (64)</i>	VOPcf	Complior	Mecanotransductor	Si	++
<i>Wasser y col. (65)</i>	VOPcf	Mobil-O-Graph	Presión brazo	No	++
<i>Bussy y col. (66)</i>	VOPcf	WallTrack	Ecográfico	No	+
<i>Gosse y col. (67)</i>	VOPcf	QKD	ECG	Si	++
<i>Mitchell y col. (68)</i>	VOPcf	Cardiovasc. Eng. Inc	Tonometría	Si	+
<i>Bussy y col. (66)</i>	VOPcf	Artlab	Ecográfico	No	++
<i>Cruickshank y col. (69)</i>	VOPcf	Ultrasound systems	Doppler	Si	+
<i>Herment y col. (70)</i>	VOPaa	MRI, Art Fun	MRI	Si	+
<i>Couade y col. (71)</i>	VOPcc	Ultrafast	Ecográfico	No	-
<i>Hallab y col. (72)</i>	VOPadp	pOpmetre	Fotopletismografía	No	+++
<i>Shirai y col. (73)</i>	CAVI	VaSera	Oscilometría	Si	+++
<i>Sugawara y col. (74)</i>	VOPbt	Omron VP-1000	Oscilometría	Si	+++

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

En resumen, dado que la rigidez arterial puede servir como biomarcador útil para mejorar la predicción del RCV en pacientes de riesgo intermedio, es preciso realizar estudios que comparen los diferentes dispositivos y analicen cual es el más adecuado para utilizarlo de forma rutinaria en la práctica clínica.

3.1. Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)

3.1.1. Generalidades

El “VaSera” es una herramienta que permite valorar la arteriosclerosis, garantizando una buena repetitividad y reproducibilidad, facilidad de manejo, siendo incruenta para el paciente y no está influenciado por las cifras de presión arterial en el momento de la medición. De esta forma, representa la rigidez vascular natural (73, 75-79).

Debido a su mayor sensibilidad, se ha utilizado para discernir cambios sutiles en el proceso de la ECV por arterioesclerosis, así como en el estudio de los individuos normales para evaluar el riesgo de desarrollar ECV (80). El CAVI se obtiene a partir de la

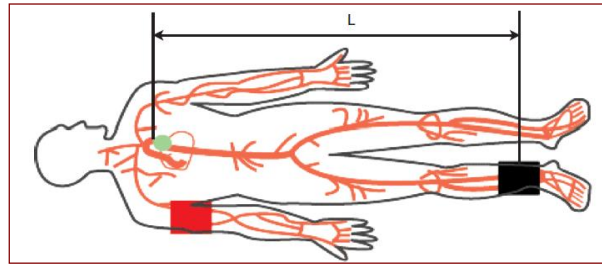


Figura 4. Distancia entre el corazón y el tobillo para estimar el CAVI. Fuente: Hayashy y col. 2.015 (20).

VOP entre el corazón y el tobillo, es similar al parámetro β de rigidez como queda recogido en la figura 4, reflejando la rigidez de las arterias desde el corazón a los tobillos (20).

El CAVI se utiliza como medida para la evaluación de las ECV y los FRCV relacionados con la arteriosclerosis (73, 75-78), es la medida más utilizada para evaluar la rigidez vascular en la población oriental (china y japonesa), existiendo numerosos trabajos durante la última década.

Sin embargo, prácticamente no se ha utilizado en la población caucásica por ello es necesario evaluar su comportamiento en otras etnias.

3.1.2. Morbimortalidad cardiovascular

En población obesa la rigidez arterial medida mediante CAVI es un buen predictor de eventos cardiovasculares (40). El CAVI se ha asociado con aterosclerosis en arterias coronarias y en carótidas (81-83). Su valor aumenta a medida que avanza la arteriosclerosis en las arterias coronarias, arteriosclerosis carotídea, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular (84, 85). Encontrándose elevado desde los estadios iniciales de la arteriosclerosis (20, 75, 86).

El CAVI se asocia con la severidad de la arterioesclerosis de arterias coronarias (85, 87-89). Así, los valores de CAVI son mayores, en sujetos que presentan un síndrome coronario agudo que los que presentan angina estable (90). El CAVI ≥ 9 predice eventos futuros igual que el *score* de calcio en arterias coronarias ≥ 100 en diabéticos sin eventos coronarios previos (91). Por tanto, el CAVI refleja la gravedad de la afectación de las arterias coronarias. Estos resultados sugieren que CAVI puede ser una herramienta útil, no sólo para evaluar la carga de placas en la arteria coronaria de los sujetos con enfermedad coronaria conocida, sino también para evaluar su pronóstico y el riesgo de aterosclerosis coronaria subclínica en sujetos asintomáticos (75, 78, 86).

El CAVI presenta valores superiores en los sujetos que tienen placas de aterosclerosis en arteria carótida o que presentan un GIM ≥ 1 cm (92). Pero, esta asociación no ha sido demostrada por todos los autores. Así, según *Kim y col.* (93), CAVI solo se asoció de forma independiente con el GIM y con la presencia de placa en arteria carótida en sujetos diabéticos. *Kawada y col.* (92) encontraron asociación con el

índice de placa y *Miyamoto y col.* (94) con el GIM, índice de placa y diámetro de la arteria carótida en sujetos diabéticos e hipertensos sin ECV. Además, tanto en población general como en hipertensos, el CAVI se correlaciona con el GIM (83, 95).

El valor del CAVI es mayor en los sujetos que presentan enfermedades cerebrovasculares isquémicas (96, 97). El CAVI se asocia con el infarto cerebral silente (98). Los sujetos de más de 75 años con valores CAVI ≥ 10 mostraron una peor función cognitiva a lo largo de 4 años de seguimiento (99, 100). Por lo tanto, los resultados de estos estudios indican que, aunque CAVI se considera un indicador de la arteriosclerosis en las arterias principales entre la aorta y las arterias del tobillo, también puede reflejar la severidad de arteriolosclerosis cerebral y es una prueba sencilla y no invasiva para indicar la aterosclerosis en sujetos con accidente cerebrovascular (20, 75, 76).

En sujetos hipertensos, el valor del CAVI se asoció de forma independiente con parámetros de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (101-103). Presenta correlación negativa con la fracción de eyección en sujetos con insuficiencia cardiaca aguda, y se asocia en sujetos hipertensos de forma independiente con el índice de masa ventricular izquierdo medido con ecografía (89, 104).

Los sujetos con insuficiencia renal tienen valores de CAVI más elevado, presentando correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular (105). También se puede utilizar para detectar la presencia de ECV en sujetos en hemodiálisis (106-108).

3.1.3. Factores de riesgo cardiovasculares

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

tanto en los valores medios, como en el coeficiente de aumento anual según la raza y lugar de residencia (109-111).

El CAVI se relaciona con los FRCV, como son la hipertensión (112). Los hipertensos tienen valores de CAVI más altos que los controles sanos, lo mismo ocurre cuando se asocian más de un FRCV en la misma persona como es el caso de la hipertensión con la diabetes (111, 113), además esta asociación aumenta con la edad (110).

El consumo de tabaco aumenta el CAVI, tanto de forma aguda (aumenta tras fumar un cigarrillo) como de forma crónica, está relacionado con el número de cigarrillos día y mejora si se abandona el hábito total o parcialmente (114-116).

Sin embargo, su relación con la dislipemia y las diferentes fracciones de los lípidos no están tan claras. Así, *Dobsat y col.* (117) encontraron que los sujetos con dislipemia presentan valores más altos que los controles sanos. *Want y col.* (118) encontraron correlación negativa entre el CAVI y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y positiva con el colesterol total, los triglicéridos y el lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que *Homma y col.* (119) encontraron correlación negativa con colesterol LDL en una muestra de 1.878 sujetos realizada en un examen de salud. No obstante, en un estudio transversal retrospectivo, que ha incluido más de 23000 sujetos, publicado recientemente el CAVI ajustado fue menor en normolipidémicos que en sujetos dislipidémicos (120).

Los sujetos que realizan más ejercicio físico aeróbico y presentan mejor forma física tienen valores menores del CAVI. El CAVI presenta una buena correlación con el RCV estimado con la ecuación de *Framingham* (121, 122).

Por último, un estudio longitudinal realizado recientemente en más de 8000 sujetos orientales ha mostrado que los FRCV que tienen asociación positiva con el CAVI son: edad, sexo masculino, PAS e índice de Brikman y negativa el IMC (123).

Además, el CAVI disminuye con el control de la diabetes mellitus y la hipertensión, abandono del tabaco, disminución de peso y aumento del ejercicio físico aeróbico. Sin embargo, tanto el efecto como la relación de los principales FRCV en el CAVI se han estudiado principalmente en población de los países orientales (20, 75, 86).

3.1.4. Efectos de los fármacos sobre el CAVI

Varios estudios han evaluado el efecto de los antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes en la reducción del CAVI. En sujetos sanos con bloqueadores β_1 el CAVI no cambia. Sin embargo, si lo hace con bloqueadores α_1 (76). Los antihipertensivos que más disminuyen el CAVI son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de la renina angiotensina II y dentro de éstos el efecto del candesartán parece ser superior, seguidos de los calcioantagonistas y con menor efecto o nulo de los diuréticos tipo hidroclorotiacida (124-131). Estos resultados no son corroborados en todos los estudios, además los ensayos clínicos se han realizado en pocos sujetos y durante un periodo de tiempo corto.

Hay estudios realizados con pitavastatina y con ezetimiba en sujetos diabéticos e hiperlipémicos que han demostrado un efecto beneficioso sobre el CAVI, pero realizados en pocos sujetos (132, 133). Por último, en lo que respecta a los fármacos hipoglucemiantes, el descenso del CAVI con la pioglitazona es mayor que con la glimepirida y con la glibenclamida (134, 135).

3.2. Velocidad de la onda de pulso

3.2.1. Generalidades

Durante las últimas décadas la evaluación del envejecimiento vascular ha adquirido prioridad en la investigación sanitaria, considerando la rigidez arterial como una medida del envejecimiento biológico. La VOP puede ser un marcador cardiovascular global, ya que aumenta con la edad, la presión arterial alta y otros FRCV (136). La expulsión de sangre del corazón produce una distensión arterial denominada “onda de pulso” y la velocidad a la que se propaga por las arterias se denomina VOP. Se sabe que la VOP es proporcional a la rigidez de la pared arterial a través de la cual se propaga e inversamente proporcional al diámetro del vaso. Por lo tanto, la valoración de la rigidez arterial con la VOP depende de la geometría de la arteria (espesor de la pared y diámetro del vaso), de las propiedades elásticas de la pared arterial y de la densidad de la sangre (136, 137). La VOP se calcula dividiendo la distancia recorrida por el tiempo que tarda en recorrerla. La onda de pulso se mide preferiblemente entre dos puntos de la misma arteria, pero esto sólo puede ser aplicado para calcular la VOP entre dos arterias periféricas, como son desde la braquial hasta la radial o desde la femoral hasta la tibial.

Sin embargo, la rigidez de las grandes arterias se considera más importante que la de las arterias periféricas (138).

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

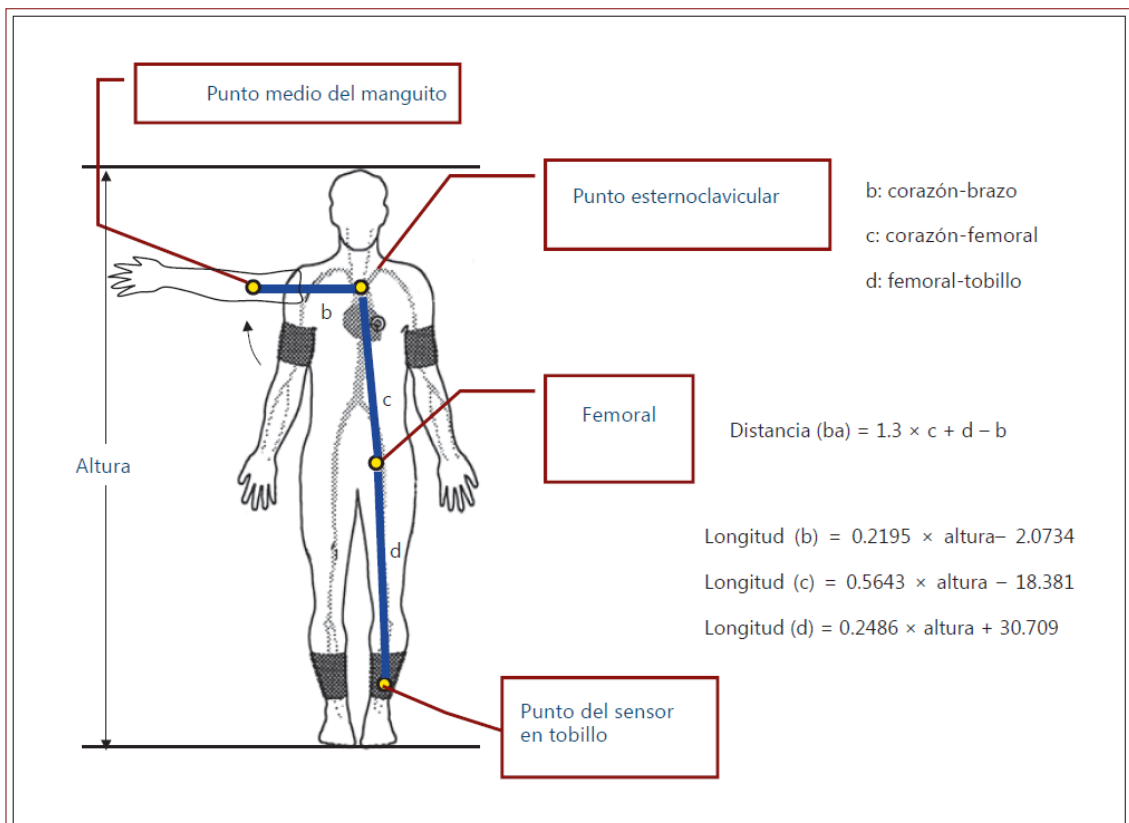


Figura 5. Distancias y fórmula para estimar la VOP Fuente: *Munakata y col.* 2.014 (138).

La fórmula para estimar la longitud del recorrido es muy importante para medir de forma adecuada la VOP. La figura 5 muestra cómo calcular la distancia entre los diferentes puntos y las fórmulas utilizadas en la estimación de las mismas (138).

3.2.2. Velocidad de la onda de pulso carótida femoral

En Europa la determinación de la VOP carótida femoral es considerado el “*gold standard*” de medida de la rigidez arterial, siendo un método no invasivo y reproducible para su cálculo. Pero debido a las dificultades técnicas de realización, su uso generalizado no se ha implementado en la clínica (2, 139).

La VOP aumenta con la edad y con la presión arterial. Las sociedades europeas de hipertensión y cardiología, en su guía de 2.007 para el manejo de la hipertensión arterial, añaden la VOP carótida femoral a la relación de factores que influyen en el pronóstico del RCV, como indicador temprano de rigidez arterial, hecho que se ha mantenido en la actualización de 2.013 (2, 139).

La VOP carótida femoral tiene capacidad para predecir de forma independiente la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares, accidentes cerebro

vasculares mortales y no mortales. Esto sucede tanto en población general como en ancianos, en personas con hipertensión esencial sin complicaciones, en personas con diabetes tipo 2 o en personas con insuficiencia

renal, todo ello se ha demostrado en varios estudios y metaanálisis realizados como quedan reflejados en la tabla 1 (16). La forma de medida, así como las recomendaciones

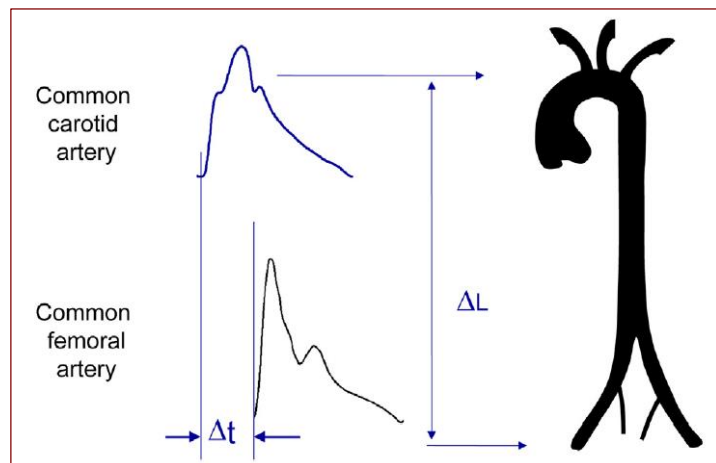


Figura 6. Medida de VOP carótida femoral. Adaptada de Laurent y col. 2.006 y 2.012 (137, 140).

de cómo debe realizarse están recogidas en los documentos de consenso de 2.006 y 2.012 (137, 140), (Figura 6). El RCV se duplica cuando la VOP carótida femoral está elevada (> 12 m/seg) y por cada incremento en la VOP en 1 m/seg o 1 desviación estándar, aumenta en un 10% ó 40% respectivamente (38).

Aunque la relación entre rigidez aórtica y eventos cardiovasculares es continua, se ha sugerido un umbral de 12 m/seg como punto de corte en sujetos hipertensos (139). Sin embargo, para ajustarse mejor a la distancia que recorre la sangre debe multiplicarse la distancia medida con la cinta métrica por 0,8. Por ello, actualmente se propone 10 m/seg como el nuevo punto de corte para la VOP carótida femoral (137). Una generalización en su uso, unido a la determinación de otros índices de rigidez arterial, podría complementar la precisión de la valoración de la lesión vascular.

3.2.3. Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

La VOP brazo tobillo es una medida de la rigidez arterial periférica. Es fácil de realizar y es reproducible. Durante más de una década, esta medida se ha utilizado ampliamente en los países orientales (136, 138). Su utilidad clínica como medida de envejecimiento arterial fue establecida por *Takazawa y col.* (141).

Numerosos trabajos han demostrado que el aumento de la VOP brazo tobillo se asocia con un incremento de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad como puede observarse en la tabla 1. La VOP brazo tobillo se asocia con arterioesclerosis en las arterias coronarias y en las arterias carótidas (142, 143), con mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria (144) y de la enfermedad cerebrovascular aguda y crónica (59). Así, un aumento de 1 m/seg en la VOP brazo tobillo se asoció con un aumento del

12% en el riesgo de eventos cardiovasculares, y en un estudio de cohortes en población general, el aumento del 20% de la VOP brazo tobillo se asoció con un aumento de 1,3 veces en el riesgo de aparición de ECV (145).

El punto de corte que la Sociedad Japonesa ha propuesto, como umbral para considerar al sujeto de alto riesgo, ha sido VOP brazo tobillo $\geq 17,5$ m/seg. Aunque, según una revisión reciente (138), este punto de corte no está respaldado por los estudios publicados y varía según la enfermedad y las características de los sujetos analizados (37, 146, 147).

Para que la VOP brazo tobillo sea clínicamente aplicable, debemos confirmar que la circulación de las extremidades inferiores es normal mediante el examen del ITB, ya que, en los casos de enfermedad arterial periférica, la fiabilidad de esta medida se atenúa (136, 138). De todas formas la evidencia de la que disponemos, se deriva principalmente de los estudios realizados en países orientales (136, 138). Por lo tanto, la recopilación de datos de poblaciones de raza caucásica sigue siendo una tarea para el futuro. Son necesarios más trabajos, realizados en diferentes etnias, para confirmar la utilidad clínica de esta medida, analizar su asociación con el pronóstico a medio y largo plazo en sujetos con diferentes niveles de riesgo.

3.3. Índice de aumento central

La onda de presión arterial central se compone de una onda generada por la eyección ventricular izquierda, seguida de una onda refleja desde la periferia. Cuando la rigidez en las arterias centrales y periféricas aumenta, la velocidad de transmisión de las ondas directa y refleja también lo hacen (148).

El IAC se describe como un aumento en la PAS central como consecuencia de la onda de presión refleja desde los vasos periféricos (74). El IAC se ha asociado a un aumento en la incidencia de ECV, morbilidad y mortalidad (2, 148, 149). También, ha demostrado capacidad para predecir eventos en sujetos con enfermedad renal terminal, en hipertensos y en sujetos con enfermedad coronaria (137).

3.4. Presión de pulso

La PP depende de la fracción de eyección ventricular, de la rigidez arterial y del tiempo de transmisión de la onda refleja desde las arteriolas hasta el corazón. Es un FRCV independiente e incrementa el valor predictivo positivo, para presentar episodios cardiovasculares (150, 151). Cifras superiores a 10 mmHg, se asocian con un aumento en el riesgo de mortalidad total de un 6% y de mortalidad por ECV de un 7%. Se ha demostrado que este valor es más potente en hipertensos de mediana edad o ancianos con FRCV asociados (152, 153). En el estudio de *Framingham*, el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca en hombres se determinó mejor con la PP que con la PAS, especialmente en los mayores de 65 años (154).

3.5. Relación entre las diferentes medidas

La VOP brazo tobillo presenta buena correlación con el CAVI (155). Sin embargo, la correlación de parámetros que indican arterioesclerosis como el GIM y parámetros lipídicos o rigidez arterial como la edad es superior con el CAVI que con la VOP brazo tobillo (156). *Horinaka y col.* (157) encontraron que el CAVI se correlacionó de forma independiente con el parámetro β de rigidez, pero no con la VOP carótida femoral. Este estudio examinó la utilidad diagnóstica de la VOP y del CAVI en la predicción de enfermedad de las arterias coronarias en 696 sujetos que consultaban por dolor precordial, encontrando que la VOP brazo tobillo se correlacionó con la edad, la PAS y la PAD, mientras que el CAVI se correlacionó sólo con la edad. El área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) mostró que la precisión diagnóstica de la enfermedad arterial coronaria fue significativamente mayor con el CAVI que en la VOP brazo tobillo (157). Además, el área bajo las curvas ROC de VOP para predecir la presencia de accidente cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias son comparables entre la VOP carótida femoral y la VOP brazo tobillo (158). Sin embargo, *Lu y col.* (159) en un estudio reciente, realizado en población china mayor de 65 años, encontraron que la VOP carótida femoral mostraba una relación mayor con la lesión de órgano diana vascular y renal que la VOP brazo tobillo.

La relación del CAVI con el IAC ha sido poco estudiada. *Gómez y col.* (160) encontraron que CAVI se asocia con el IAC ($\beta = 3.42$), independiente del RCV y del tratamiento farmacológico en sujetos caucásicos con aumento de la resistencia a la insulina (sujetos con diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico).

4. Síndrome metabólico y rigidez arterial

El concepto de síndrome metabólico (SM) surgió hace 30 años y está formado por la confluencia de múltiples FRCV, que implican aumento de la aterosclerosis. Aunque existen diferentes criterios para establecer el diagnóstico, los más utilizados son los establecidos por el *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* (161). Estos factores incluyen obesidad abdominal, presión arterial elevada, aumento de la glucosa en plasma en ayunas y dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos y descenso de HDL). La prevalencia del SM en población adulta en países desarrollados es del 30% (162). En España según los resultados del estudio de *Dyslipaemia, Atherosclerosis Risk and increased hsCRP and Inflammatory and Oxidative status in the Spanish population* (DARIOS) es del 31% (163). El SM duplica el riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV y multiplica el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 1,5 (164-166), el riesgo de morbimortalidad en sujetos hipertensos es mayor (167, 168). Sin embargo, el riesgo varía en función de los componentes que tenga el sujeto para realizar el diagnóstico de SM. Por ejemplo, en la cohorte de *Framingham Heart Study* (169), la combinación de la obesidad abdominal, aumento de la presión arterial y de la glucosa plasmática en ayunas triplicó el riesgo de mortalidad. Del mismo modo, diferentes combinaciones de componentes del SM tienen efectos distintos sobre la rigidez arterial (170, 171).

Numerosos estudios han investigado la relación del SM y sus componentes con la VOP brazo tobillo. Varios han encontrado que los sujetos con SM presentaban valores más elevados de VOP brazo tobillo. De igual forma, la VOP brazo tobillo aumentaba,

según se incrementaban el número de componentes del SM (170, 172, 173). En sujetos con SM el CAVI aumenta según confluyen más factores de riesgo que definen dicho síndrome (174), encontrando que los FRCV que componen el SM que se asocian con el CAVI son la hipertensión, la obesidad abdominal y valores bajos de colesterol HDL (175). Sin embargo, un estudio que ha analizado la relación de CAVI con el SM y sus componentes, no encontró asociación significativa entre los componentes del SM y el CAVI (176).

No obstante, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones orientales, donde los sujetos con SM y sus componentes afectan a la rigidez arterial con mayor severidad en las mujeres que en los hombres (173, 177). Es probable que las mujeres con SM desarrollen aterosclerosis más grave, pero esto aún no está bien establecido (177). Así, *Scuteri y col.* (178) no encontraron diferencias entre los dos géneros.

Teniendo en cuenta que el aumento de la rigidez arterial está relacionada con el desarrollo y la progresión de las ECV, que las ECV son más frecuentes en sujetos con SM, que la asociación entre los distintos componentes del SM con VOP brazo tobillo y CAVI, así como las diferencias por género, en adultos caucásicos con RCV intermedio no han sido estudiadas, consideramos interesante analizar estos aspectos en población de raza caucásica con RCV intermedio, ya que los resultados nos pueden ayudar a desarrollar estrategias para prevenir o retrasar el desarrollo de las ECV en este grupo de sujetos.

5. Parámetros glucémicos y rigidez arterial

La relación entre la mortalidad global y por ECV con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es continua y progresiva (179). Existen estudios que han demostrado asociación positiva entre las cifras de HbA1c, glucemia basal y glucemia postprandial con la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares en sujetos diabéticos tipo 2 (180, 181). En diabéticos una reducción del 1% en la HbA1c está asociada con una reducción del 14% del riesgo de infarto de miocardio en 10 años (182). Los sujetos con glucemia basal alterada o con intolerancia a la glucosa tienen el RCV y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 aumentado (183, 184). De igual forma, el incremento de la rigidez arterial es un predictor independiente de la mortalidad en diabéticos (185).

En sujetos **con metabolismo de la glucemia normal**, la asociación de la HbA1c, de la glucosa postprandial y de la glucemia plasmática basal con la rigidez arterial no está clara. De hecho, hay trabajos que han encontrado asociación de la VOP brazo tobillo con la glucemia plasmática basal (186), del CAVI con la glucosa postprandial (187) y de la rigidez arterial con la HbA1c (188-190). Mientras que otros autores no encontraron asociación de la VOP carótida femoral con la glucemia plasmática basal, con la glucosa postprandial (189) ni con la HbA1c (191).

En sujetos **con prediabetes**, diagnosticados mediante glucemia basal alterada, la VOP brazo tobillo se ha asociado con la glucemia plasmática basal y con la HbA1c (192-194). Sin embargo, el hallazgo de un aumento de la rigidez arterial en “prediabetes” no se ha demostrado en todos los estudios. Así, en el estudio *Asklepios* (195), realizado en

1.927 sujetos, encontraron que después de controlar la edad, el género y la presión arterial media, la glucemia basal alterada no se asoció con la rigidez arterial. *Li y col.* (196) encontraron que los sujetos con glucemia basal alterada e intolerancia a los hidratos de carbono, mostraron valores superiores de VOP brazo tobillo, pero no se observó en los que presentaban solo glucemia basal alterada. Por lo tanto, la relación entre la prediabetes y la rigidez arterial requiere más investigación.

Varios trabajos han mostrado que la rigidez arterial es mayor **en diabéticos** que en no diabéticos (69, 197). De igual forma, un mejor control de la glucemia, junto con reducciones en la presión arterial, atenúan o previenen la progresión de la rigidez arterial en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (198). Sin embargo, la relación independiente, entre la rigidez arterial y la diabetes mellitus tipo 2, no se ha mostrado de forma consistente en todos los estudios. Así, en la revisión realizada por *Cecejja y col.* (199), la diabetes mellitus se asocia independientemente con la VOP carótida femoral sólo en el 52% de los estudios reportados, en comparación con el 90% para la presión arterial y la edad. Por otra parte, la diabetes mellitus tipo 2 representa sólo el 5% de la variación en la VOP carótida femoral (199).

En sujetos con RCV intermedio, es importante analizar los nuevos factores de RCV y la asociación entre ellos, para poder realizar una estratificación del RCV mejor. Dado que en este grupo de sujetos la asociación de los marcadores glucémicos y la rigidez arterial no ha sido estudiada, nos planteamos analizar la asociación entre los diferentes parámetros glucémicos y la rigidez arterial.

6. Medidas de adiposidad y rigidez arterial

La obesidad es considerada como una epidemia emergente en todo el mundo, ya que representa una amenaza creciente para la salud de la población. El importante aumento global de la obesidad, es uno de los retos más difíciles en salud pública que debe afrontar la sociedad actual, situación que no solo afecta a los países con rentas más altas, sino que también está en aumento en los países con rentas medias y bajas. Según la Organización Mundial de la Salud, entre 1.980 y 2.014, la prevalencia mundial de obesidad, índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 , casi se ha duplicado (200). La prevalencia de sobrepeso estimada en la población española entre 25 y 64 años es del 39,3%; la de obesidad general es del 21,6%. La prevalencia en varones (22,8%) es mayor que en las mujeres (20,5%). La prevalencia de obesidad abdominal se estima en el 33,4%, siendo ésta mayor entre las mujeres (43,3%), que entre los varones (el 23,3%). La prevalencia aumenta con la edad (201) (Figura 7). En el mundo el sobrepeso y la obesidad se asocian con más muertes que el bajo peso (200). Los valores de IMC altos y la obesidad abdominal presentan asociaciones bien conocidas con la mortalidad por todas las causas (202, 203), la morbilidad y la discapacidad, como consecuencia, años de vida con deterioro del estado de salud y baja calidad de vida, que repercuten en un aumento en el gasto sanitario (204-206). La obesidad es un factor de riesgo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, las ECV y algunos tipos de cáncer (204, 207). Así, según el informe elaborado, con datos de 2.013, por el Instituto de medidas de salud y evaluación sobre la carga de enfermedad atribuible a los 15 principales factores de riesgo, expresada como porcentaje de años de vida ajustados por discapacidad, los

riesgos asociados con un IMC alto y un perfil de dieta inadecuada ocupan los 2 primeros lugares en el análisis realizado para España (208).

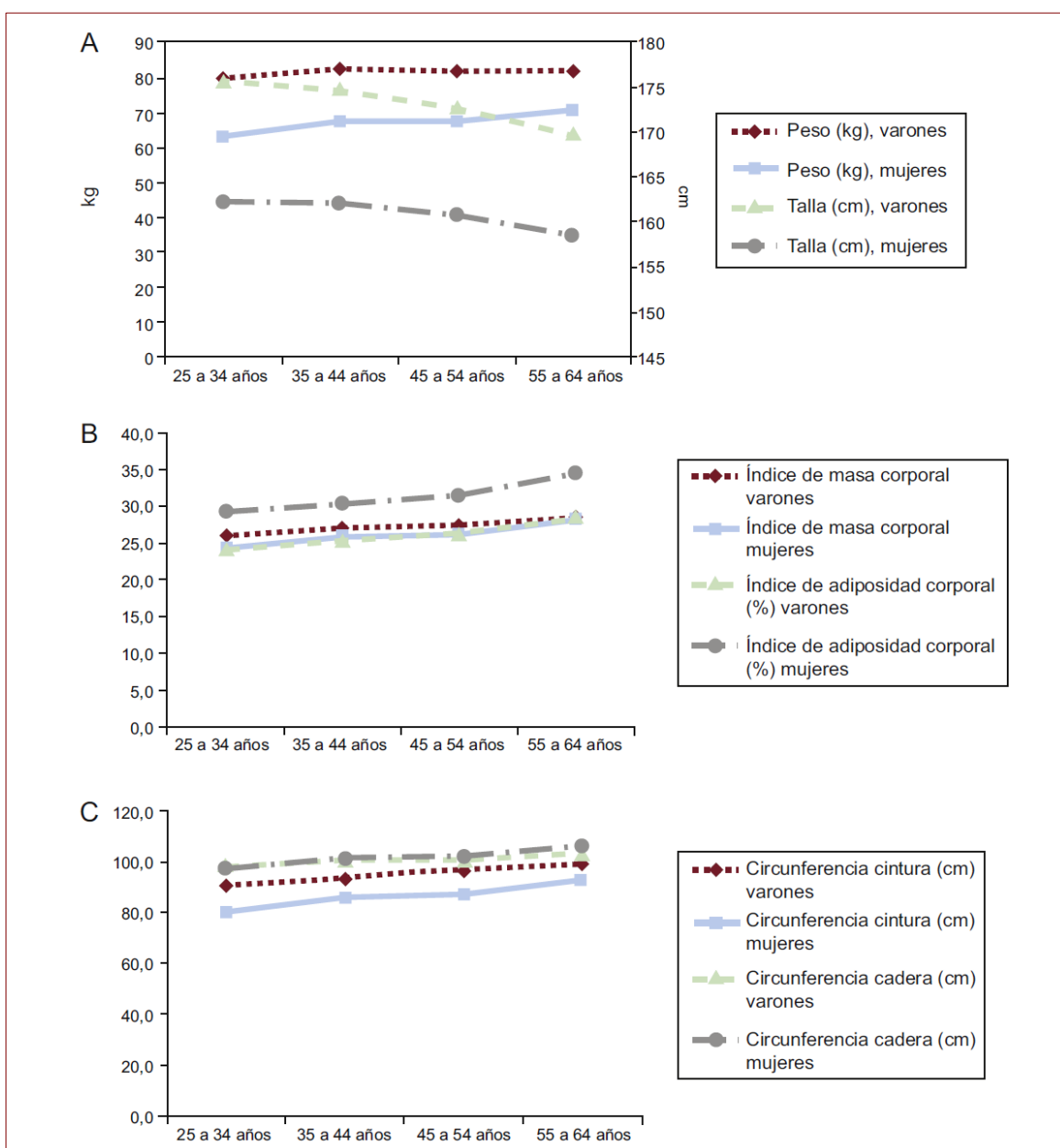


Figura 7. Evolución con la edad de las medias de peso y talla (A), índice de masas corporal e índice de adiposidad corporal, (B) circunferencias de cintura y cadera y (C) de varones y mujeres. Fuente: *Aranceta y col.* 2.016 (200).

El IMC es el parámetro más utilizado para valorar la presencia de sobrepeso y obesidad en adultos. Sin embargo, el IMC tiene importantes limitaciones ya que no distingue entre la masa magra y la masa grasa, ni discrimina la localización de la grasa central de la periférica (209). Esto es importante porque la grasa abdominal, es decir, la que se localiza en la zona superior del cuerpo, está más relacionada con los FRCV (hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia) (210).

La circunferencia de la cintura (CC) es mundialmente utilizada como parámetro para cuantificar la obesidad central (210). Es el parámetro de obesidad utilizado en la definición de SM (161). Los estudios epidemiológicos han demostrado claramente que la adiposidad central se asocia con la presencia de hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes tipo 2 y mayor riesgo de mortalidad (210). Por ello, la CC se ha usado en programas de promoción de salud para identificar individuos obesos que necesitan reducir su peso corporal.

Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud, presenta algunas limitaciones, fundamentalmente que no tiene en cuenta la altura ni el peso del sujeto (211). Por ello, se ha indicado que este parámetro podría sobrestimar y subestimar el riesgo de los individuos altos y bajos, puesto que no tiene en cuenta la talla (212).

Como alternativa se ha propuesto el cociente cintura altura (CCA), que es un buen indicador de adiposidad abdominal, similar a la CC. Incluso algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas apoyan su utilización como mejor predictor de los FRCV (213-215).

Con el fin de paliar estas limitaciones, han surgido nuevos parámetros antropométricos que tienen en cuenta además del peso y/o la talla la CC.

En 2013, *Thomas y col.* (216) desarrollaron el *Body Roundness Index* (BRI), este índice combina la altura y la circunferencia de la cintura para predecir el porcentaje de grasa corporal y evaluar el estado de salud. El BRI ha mostrado mayor capacidad de predicción de diabetes y de hipertensión que otras medidas de adiposidad (217, 218) y el BRI podría ser la medida de adiposidad más adecuada en la identificación simultánea de un grupo de ECV, especialmente en las mujeres chinas (217).

Por otra parte, la definición de obesidad no puede sustentarse en el IMC (219), ya que, subestima la prevalencia de la obesidad en un 50%, sobre todo en mujeres (220), en comparación con las técnicas de medición directa del tejido adiposo. Su relación con la adiposidad se ve influida por la edad, el género y la raza (221, 222). Los individuos con peso corporal normal por IMC y porcentaje de grasa corporal alto muestran un alto grado de desregulación metabólica. Este fenómeno, que se define como obesidad con peso normal, se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar SM, disfunción metabólica y con una mayor mortalidad. El exceso de adiposidad, pero no el exceso de peso corporal es el verdadero culpable de las complicaciones asociadas a la obesidad (223-225). Por lo tanto, el diagnóstico de obesidad debe basarse en la adiposidad y distribución de la grasa corporal y no solo en el peso corporal (219). Por lo mencionado anteriormente, parece ser necesario incluir la valoración de la composición corporal en el diagnóstico de un sujeto obeso.

El porcentaje de grasa corporal se puede medir con diferentes técnicas, como son la tomografía computarizada, la absorción de rayos X de energía dual y la resonancia nuclear magnética. Sin embargo, estos métodos son costosos y no están disponibles de forma rutinaria en la práctica clínica.

En población blanca podemos utilizar el parámetro de la Clínica Universidad de Navarra – *Body Adiposity Estimator* (CUN-BAE) (226), para estimar el porcentaje de grasa corporal, que incorporando información sobre el género y la edad, muestra mayor correlación entre la adiposidad y los FRCV que el IMC. Esta es una herramienta útil para diferenciar aquellos sujetos con IMC normal y aumento del porcentaje de grasa corporal (son los sujetos denominados “peso normal pero obesos”).

En resumen, el diagnóstico de la obesidad ha ido evolucionando con el tiempo, por tanto, la definición de la obesidad basada en el IMC no es sostenible actualmente al no identificar con precisión el riesgo de ECV relacionadas con la misma, ya que las personas con IMC normal y un porcentaje más alto de grasa corporal tienen mayor alteración metabólica (223-225).

La relación entre las medidas de adiposidad y la estructura y función vascular no está clara. Así, el IMC se asoció con la rigidez arterial en población general (227, 228) y en diabéticos (229, 230). Sin embargo, otros trabajos no han encontrado esta asociación (231), o desaparece al ajustarla por factores de confusión (230), o muestran asociación negativa (232-234). Por otra parte, varios estudios sugieren que las medidas de adiposidad central o visceral muestran una mayor correlación que las medidas de adiposidad general con la rigidez arterial tanto en población general (228, 235-237)

como en diabéticos (230) e hipertensos con diabetes (238). Sin embargo, el *Whitehall II Cohort Study* (239) encontró que todas las medidas de adiposidad general, central y porcentaje de grasa corporal eran predictores de la rigidez arterial acelerada en adultos. También se han descrito asociaciones entre la obesidad central y la obesidad periférica con el GIM (238, 240, 241).

Los mecanismos a través de los cuales la obesidad pueden aumentar las ECV, más allá de los factores de riesgo tradicionales, no han sido claramente identificados (224). Teniendo en cuenta que, los sujetos con RCV intermedio, es el grupo en el que ocurren más eventos cardiovasculares (242) y ante la ausencia de estudios que analicen la relación de las diferentes medidas de adiposidad, con la estructura y función vascular en este grupo de sujetos, consideramos importante plantear estudios que analicen la relación entre las diferentes medidas de adiposidad y los parámetros de estructura y función vascular.

7. Factores de riesgo y riesgo cardiovascular

7.1. Factores de riesgo cardiovascular

7.1.1. Edad y género

El aumento de la edad y ser varón, son factores de riesgo no modificables que aumentan el RCV y se utilizan sistemáticamente por las diferentes ecuaciones en su estratificación (2, 243-246). La edad es un buen marcador de la duración de la exposición a FRCV conocidos y desconocidos (2, 3).

Las ECV son la principal causa de muerte en las mujeres en todos los países europeos: en menores de 75 años causan el 42% de todas las muertes en las mujeres europeas, comparado con el 38% en los varones. Las tasas más bajas de enfermedad coronaria, pero no de ictus, en mujeres podrían explicarse por el efecto protector de los estrógenos endógenos. Sin embargo, el examen de las tendencias en el tiempo y entre diferentes países muestra que esta relación varía (247). La mortalidad cardiovascular se acelera en las mujeres tras la menopausia, lo cual indica que las mujeres retrasan el riesgo, pero no lo evitan (3).

7.1.2. Antecedentes Familiares

La historia familiar de ECV prematura en los familiares de primer grado (padres o hermanos) antes de los 55 años en los varones o antes de los 65 años en las mujeres aumentan el riesgo de sufrir enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico (248, 249).

7.1.3. Hipertensión arterial

La presión arterial elevada aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, de insuficiencia cardíaca, de enfermedad cerebrovascular, de enfermedad arterial periférica, de insuficiencia renal y de fibrilación auricular (250, 251). La mortalidad por enfermedad coronaria e ictus aumenta de forma progresiva y lineal a partir de cifras de PAS de 115 mmHg y PAD de 75 mmHg (252). Algunos estudios habían insinuado que la PP (PAS – PAD) es un mejor predictor de resultados cardiovasculares adversos que la PAS o la PAD consideradas por separado (150, 253). Sin embargo, en el metaanálisis, que incluyó 61 estudios (el 70% de ellos realizados en Europa) (250), la PP tuvo menos valor predictivo que la PAS y la PAD; confirmando que la PP tiene más importancia a partir de los 55 años de edad.

7.1.4. Diabetes mellitus

La diabetes es un factor de riesgo mayor e independiente (3). Los sujetos diabéticos tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y nefropatía (254). Por tanto, la relación existente entre la presencia de diabetes y ECV es ampliamente aceptada. Sin embargo, existe menor acuerdo sobre cuál es la cuantía de ese riesgo. Algunos estudios sugieren que es semejante a la presencia de un evento cardiovascular previo (255, 256). Otros, por el contrario, no han encontrado una relación de riesgo tan elevada (257-259). Dos estudios prospectivos en poblaciones de RCV muy distintas han coincidido en considerar que la diabetes, siendo un factor de riesgo muy potente, no lo es tanto como la ECV establecida (260, 261).

7.1.5. Colesterol y componentes lipídicos

Las concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol LDL forman parte de los factores de riesgo más importantes de ECV y la hipertrigliceridemia y el colesterol HDL bajo son factores independientes de riesgo de ECV (3). Existe relación dosis dependiente, entre la reducción del riesgo de ECV y la reducción del colesterol LDL. La reducción de 1,0 mmol/l del colesterol LDL se asocia a un descenso del 20-25% en la mortalidad por ECV e infarto de miocardio (262). La hipertrigliceridemia, sobre todo la moderada, es un factor independiente de RCV, aunque su relación es menos firme que la hipercolesterolemia (263). Las concentraciones bajas de colesterol HDL se asocian de forma independiente a un mayor RCV (264), por cada incremento de 1 mg/dl en el colesterol HDL se producía una reducción de RCV del 2,3% en los varones y del 3,2% en las mujeres (265). Un nuevo subanálisis del estudio *Framingham*, desde 1975 hasta 2.003, muestra una reducción del 21% en el RCV por cada 5 mg/dL de elevación del colesterol HDL (266). La combinación de concentraciones moderadamente elevadas de triglicéridos y bajas de colesterol HDL es muy común en sujetos de alto riesgo con diabetes, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y físicamente inactivos (267).

7.1.6. Tabaco

El tabaquismo origina el 50% de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de las cuales son por ECV. El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos de ECV: enfermedad coronaria, ictus, edema agudo de pulmón y aneurisma de aorta abdominal (3). El riesgo de eventos por ECV mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores y el riesgo relativo de infarto de miocardio se duplica en los mayores

de 60 años y se multiplica por 5 en menores de 50 años (268). El riesgo asociado al tabaquismo es proporcionalmente mayor en las mujeres (268, 269). Se relaciona, con la cantidad diaria, los años de fumador y muestra una clara relación dosis respuesta (270). Es perjudicial, independientemente de cómo se fume (271) y afecta también a los fumadores pasivos (272).

7.1.7. Actividad física

Los sujetos que realizan actividad física regular, como ejercicio aeróbico tienen menor riesgo de eventos coronarios mortales y no mortales. Esto se ha demostrado tanto en individuos sanos (273, 274), como en individuos con factores de riesgo coronario (275) y sujetos con enfermedad cardíaca (276) de distintos grupos de edad (277). Por otra parte, el estilo de vida sedentario es uno de los principales factores de riesgo de ECV (278). Realizar actividad física de intensidad moderada durante un mínimo de 30 min, 5 días por semana, o de intensidad alta durante un mínimo de 20 min, 3 días por semana, mejora la capacidad funcional y se asocia a reducciones en la incidencia de ECV y de mortalidad (3, 279).

7.1.8. Dieta

La dieta influye en el RCV, así el tipo de ácido grasos en las concentraciones de lipoproteínas, los minerales en la presión arterial, la energía total consumida en el peso e índice glucémico de los alimentos en la diabetes mellitus. La dieta mediterránea ha demostrado ser beneficiosa para disminuir la morbimortalidad (280-282). Así, el riesgo de enfermedad coronaria se reduce un 2-3% cuando se sustituye el 1% de la ingesta calórica de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas (283). Los ácidos grasos

monoinsaturados reducen la mortalidad por enfermedad coronaria y por ictus (284, 285). La reducción de la ingesta de sodio de 1 g/día reduce en 3,1 mmHg la PAS en sujetos hipertensos y en 1,6 mmHg en sujetos normotensos (286). Los resultados generales indican que un aumento del consumo total de fibra fruta y verdura contribuyen a reducir el riesgo de ECV (287-289).

7.1.9. Peso corporal

La obesidad se asocia a un incremento en morbimortalidad cardiovascular, pero el tipo de relación no está clara. Los hallazgos del *Prospective Studies Collaboration* (203) indican una asociación lineal positiva entre el índice de masa corporal 22,5-25,0 y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, en una revisión de estudios prospectivos (290), la mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo con IMC entre 20,0-24,9. En población asiática, el grupo con IMC 22,6-27,5 tuvo el menor riesgo de muerte (291). El riesgo aumentó con IMC superiores o inferiores a estas franjas, con una relación en forma de U (292). Por otra parte, no existen evidencias suficientes que demuestren superioridad entre los parámetros disponibles para estimar el peso y la composición corporal y su relación con la mortalidad general. Así, en el estudio multicéntrico *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (293), el IMC, la CC y el cociente cintura/cadera se asociaron de forma independiente con la mortalidad por todas las causas. Los datos concuerdan con los resultados de otras cohortes analizadas en sujetos adultos (294, 295).

7.1.10. Psicosociales

Son numerosos los factores psicosociales que se relacionan con el incremento de la morbimortalidad por ECV (3). Entre ellos tenemos: el estatus socioeconómico bajo (296), la carencia de apoyo social (297), el estrés en el trabajo y en la vida familiar (298, 299), la depresión (300, 301), la ansiedad (302, 303), la hostilidad (304) y la personalidad tipo D (305), contribuyen tanto al riesgo de ECV como al empeoramiento de la evolución clínica y en el pronóstico de la ECV. Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia, al tratamiento y la mejora del estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar tanto individual como poblacional (3).

7.1.11. Genéticos e inflamatorios

Los factores genéticos juegan un papel importante en la aparición de las ECV prematuras, pero los mecanismos implicados son poco conocidos (306).

El número de nuevos biomarcadores de riesgo, aunque aumenta cada año, tienen un valor adicional limitado en la estimación del RCV. Los más utilizados son los biomarcadores inflamatorios como son la proteína C reactiva ultrasensible (307) y el fibrinógeno (308) y biomarcadores trombóticos como son la homocisteína (309) y la fosfolipasa asociada a lipoproteínas (310).

7.2. Estimación del riesgo cardiovascular

El RCV absoluto o RCV total, es la probabilidad de que una persona padezca o muera por una ECV. Se suele referir a un periodo de tiempo que suele ser de 10 años (3). El RCV relativo es la relación existente entre dos riesgos absolutos: el de una persona con un determinado perfil de riesgo, (edad, género, colesterol, presión arterial sistólica, hábito tabáquico), con el de otra persona de la misma edad y género pero con valores normales en los otros FRCV (3). Se recomienda estimar el RCV a las personas aparentemente sanas, sin eventos cardiovasculares previos, considerando que una actitud válida es realizar el cribado de los factores de riesgo, incluido el perfil lipídico, a los varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años o postmenopáusicas (3).

Estimar el RCV es un elemento clave recomendado por las diferentes guías de práctica clínica (2, 3, 243-245). Este enfoque se basa en que el médico trata al individuo como un todo, (no como factores de riesgo específicos e individuales), cuyo RCV normalmente refleja el efecto combinado de varios factores que pueden interactuar y en algunas ocasiones, tienen efecto multiplicador.

Existen dos estrategias para el cálculo del RCV. La cualitativa, utilizada en el séptimo informe del *Joint National Committee* (311), para el control de la hipertensión arterial y la cuantitativa, fundamentada en atribuir un coeficiente o a cada factor de riesgo, obteniendo un número que es la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en un determinado tiempo. El prototipo de este método es el estudio de *Framingham* (244, 312).

Actualmente las ecuaciones más utilizadas, por las diferentes guías de práctica clínica de las sociedades científicas, y por tanto, más conocidas por los profesionales sanitarios en nuestro medio son las procedentes del estudio *Framingham* (313) y del proyecto *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) (243).

Estudio *Framingham*

La cohorte estudiada en la ciudad estadounidense de *Framingham* comenzó en 1.948 (314). Desde entonces, el estudio ha proporcionado información importante de los factores de riesgo de las ECV, que han dado lugar a diferentes ecuaciones para estimar el RCV (313). La cohorte original se reclutó entre 1.948 y 1.952 e incluyó a 5.209 sujetos de edades comprendidas entre 28 a 62 años, un 55% de los participantes eran mujeres (315), en 1.971 se incluyeron los hijos de la primera cohorte un total de 5.124, 52% mujeres (316) y en 2.002 se incluyeron los nietos de la primera cohorte un total de 4.095, 53% mujeres (317).

El seguimiento de la primera cohorte ha dado lugar a diferentes ecuaciones para estimar el riesgo. La primera fue publicada en 1.976 por *Kannel y col.* (318) y analizaba el RCV de enfermedad coronaria, ictus, claudicación intermitente y de insuficiencia cardíaca, utilizando los factores de riesgo, como variables categóricas e incluía la edad, género, PAS, colesterol total, número de cigarrillos, intolerancia a la glucosa y signos de HVI en el ECG.

La versión más conocida y utilizada por los médicos es la publicada por *Wilson y col.* (319) en 1.998, este modelo estima el riesgo coronario y sustituyó las categorías de

factores de riesgo por valores continuos. Estima el riesgo coronario a 10 años y proporciona una forma útil de clasificar a los individuos como de bajo, intermedio o alto riesgo de enfermedad coronaria. En España, se ha calibrado para la población de Gerona y se ha desarrollado la escala REGICOR (242). Esta función calibrada ha sido validada en la población española en el estudio Verifica (246). También, el tercer informe del *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* sobre la detección, evaluación y tratamiento del colesterol sanguíneo en adultos, incorporó la escala el *score de Framingham* a 10 años como una herramienta fundamental en la estratificación del RCV a partir del cual se determinan los objetivos o metas terapéuticas (320). En 1.999 se publicó la versión de *Grundy y col.* (321). En 2.008 *D'Agostino y col.* (244) publicaron una ecuación que permite estimar el riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebro vascular en 10 años.

Sin embargo, los diferentes *scores* utilizados presentan algunas debilidades, fundamentalmente el hecho de subestimar el RCV en ciertas poblaciones, como son los jóvenes o las mujeres. Teniendo en cuenta que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurren en poblaciones de riesgo bajo o moderado, surge la necesidad de contar con herramientas predictivas más eficaces. Una opción es extender el periodo para predecir los eventos vasculares, lo que da al médico y al sujeto otra perspectiva del problema. Por ello, *Framingham* ha publicado un nuevo *score*, (basado en los descendientes de la cohorte de *Framingham* original), que extiende el horizonte temporal de 10 a 30 años (322). Las tasas de mortalidad por ECV durante 30 años fueron 7,6% para las mujeres y 18,3% para los hombres. Utiliza como FRCV (género, la presión arterial y el tratamiento antihipertensivo, colesterol total y colesterol HDL,

tabaquismo y diabetes mellitus). El rendimiento del modelo fue excelente con un índice $C = 0,803$. También estimaron el RCV a 30 años utilizando como FRCV el IMC en lugar del colesterol. Incluyeron 4.506 participantes (2.333 mujeres), mayores de 20 y menores de 60 años. Define de bajo riesgo si el riesgo era $\leq 12\%$, riesgo moderado si era entre 13-39% y de alto riesgo si era $\geq 40\%$.

Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)

El proyecto SCORE surgió para desarrollar un modelo de cálculo del RCV que fuese utilizado en la práctica clínica en Europa. Se recogieron los eventos procedentes de 12 estudios europeos de cohortes de base poblacional: en total se incluyeron 205.178 personas. Se calculó el riesgo de ECV fatal global en 10 años y por separado, la mortalidad por enfermedad coronaria y por ECV no coronaria. Realizando estimaciones separadas para países de bajo riesgo y países de alto riesgo (243). Se considera RCV alto si el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años $\geq 5\%$, lo que equivaldría a un riesgo de eventos totales de aproximadamente del 15%. La estimación del riesgo de eventos cardiovasculares totales por el método de Framingham da como resultado conclusiones similares: un riesgo SCORE del 5% de muerte por ECV es equivalente a un riesgo Framingham del 10-25% de RCV total, dependiendo de la función que se elija (2, 3). El apoyo de la utilización de eventos de mortalidad se basa en que la muerte es un objetivo constante y reproducible. Sin embargo, un evento no mortal es variable y depende de las definiciones, criterios y pruebas diagnósticas que pueden cambiar con el tiempo. Por tanto, el uso del objetivo "evento cardiovascular mortal" permite recalibrar con precisión el sistema de estimación para diferentes países y poblaciones y ajustar la estimación

según las tendencias temporales y la prevalencia de los FRCV. El riesgo total de mortalidad se basa en los efectos de los factores de riesgo más importantes: edad, género, tabaquismo, presión arterial y concentraciones lipídicas. Las últimas revisiones de la Guías Europeas sobre prevención de la ECV en la práctica clínica (3), muestran que el colesterol HDL puede contribuir sustancialmente a la estimación del riesgo si se contabiliza como una variable independiente. Como ejemplo, el colesterol HDL modifica el riesgo en todos los niveles de riesgo calculados según las tablas de colesterol de SCORE (323). Además, la ecuación ha sido validada recientemente en una cohorte de población general española (30.919 participantes de 40-64 años), sin enfermedades cardiovasculares en el momento del reclutamiento, que se siguieron durante 10 años. El estudio concluyó que todas las versiones de las funciones SCORE disponibles en España sobreestiman significativamente la mortalidad por ECV observada en la población española (324).

Esta ecuación ha sido respaldada por un amplio grado de consenso, tanto en Europa como en España, y es el nuevo método recomendado por el Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (325) y el Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la ECV en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados) (3).

Otras escalas

Recientemente ha surgido una ecuación de predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular), la ecuación de *Globorisk* (326) que puede ser recalibrada y actualizada para su aplicación en 11 países, entre ellos España. Esta ecuación se ha desarrollado con la información disponible en ocho estudios de cohortes, analizando los resultados de 33.323 hombres y 16.806 mujeres durante 15 años de seguimiento. El *Globorisk* incluye como FRCV el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el colesterol, el género y la edad. Esta ecuación tiene una capacidad de discriminación $\geq 70\%$ según las validaciones internas y externas realizadas. El riesgo de ECV estimado a 10 años varió sustancialmente entre los diferentes países. La prevalencia de personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fatal fue menor en Corea del Sur, España y Dinamarca, donde sólo el 5-10% de los hombres y de las mujeres tenían un riesgo mayor del 10%, y el 62-77% de los hombres y el 79-82% de las mujeres tenían un riesgo menor del 3%.

Por último, el *QRISK* desarrollado en el Reino Unido con el seguimiento de una cohorte de 1.28 millones de sujetos, con edades entre 35 y 74 años, sin diabetes mellitus ni ECV previa, registrados por 318 profesionales de atención primaria entre enero de 1.995 y abril de 2.007. La validación se realizó en 610.000 sujetos por 160 médicos. Recogieron las siguientes ECV: infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y ataques isquémicos transitorios. Los FRCV utilizados fueron la edad, el género, el tabaquismo, la PAS, la relación entre el colesterol sérico total y colesterol

HDL, el IMC, los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria en parientes de primer grado menores de 60 años y el tratamiento con un agente antihipertensivo (327).

De todas formas, no podemos olvidar que las diferentes ecuaciones para estimar el RCV tienen limitaciones. En primer lugar, el establecer umbrales a partir de los cuales se indique una determinada intervención es problemático debido a que el riesgo es un proceso continuo y no hay un umbral que indique el uso de un fármaco. En los jóvenes un riesgo absoluto bajo puede encubrir un riesgo relativo alto que requiere medidas en el estilo de vida. Muchas ecuaciones han añadido tablas que estiman el riesgo relativo a las tablas de riesgo absoluto para ilustrar que, especialmente en jóvenes, los cambios en el estilo de vida pueden reducir sustancialmente el RCV y disminuir asimismo el aumento del riesgo que ocurre con el envejecimiento. Las personas mayores presentan otro problema. En algunas categorías de edad, la mayoría de las personas, especialmente los varones, tendrán una estimación de RCV superior al 5-10% con base únicamente en la edad y el género, incluso cuando los niveles de otros FRCV sean relativamente bajos. Esto puede llevar al uso excesivo de fármacos en las personas mayores. En segundo lugar, el cálculo del RCV se basa en un modelo matemático de tipo probabilístico y no determinista y, como tal, está sujeto a incertidumbres. También conviene recordar que los modelos matemáticos efectúan cálculos sobre valores promedio, mientras que la práctica clínica se ejerce sobre sujetos individuales. Por último, no podemos olvidar que, aunque los *scores* de RCV son herramientas muy útiles en la práctica clínica, pero tienen limitaciones relacionadas con la calibración y capacidad de discriminación del modelo (328, 329).

OBJETIVOS

1. General

1.1. Analizar la asociación entre los componentes del síndrome metabólico, de la glucemia y de las medidas de adiposidad con los diferentes parámetros de estructura y función vascular en adultos de raza caucásica con RCV intermedio.

2. Específicos

2.1. Analizar si la asociación entre el CAVI y parámetros de estructura y función vascular en adultos es independiente del RCV y del tratamiento farmacológico utilizado.

2.2. Analizar la relación existente entre el síndrome metabólico y sus componentes con la rigidez arterial, medida con la VOP brazo tobillo y con el CAVI, en adultos de raza caucásica con RCV intermedio y analizar las diferencias por género.

2.3. Analizar la relación existente entre la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia postprandial y la HbA1c con la rigidez arterial, medida con la VOP brazo tobillo y con el CAVI, en adultos de raza caucásica con RCV intermedio y analizar esta relación según el status de hiperglucemia.

2.4. Analizar la relación de diferentes medidas de adiposidad con la rigidez arterial, medida con la VOP brazo tobillo y con el CAVI, en adultos de raza caucásica con RCV intermedio y determinar qué medida tiene mayor poder explicativo de la rigidez arterial.

*Relación entre SM, glucemia y adiposidad
con medidas de rigidez arterial.*

MATERIAL Y

MÉTODOS

1. Diseño

El estudio *Improving Intermediate Risk Management* (MARK) (NCT01428934) (330) es un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo con seguimiento al 1,5, a los 5 y a los 10 años desde la inclusión de los participantes en el estudio. El objetivo principal del estudio es determinar la capacidad que tienen diferentes parámetros como el ITB, el CAVI y la glucemia postprandial en la predicción del RCV en sujetos con RCV intermedio.

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

2. Ámbito de estudio

Esta investigación se ha realizado en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. En el entorno de la Red de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud en Atención Primaria, financiada por el Instituto de Salud Carlos III, con número de expediente (RD16/0007, RD06/0018), contando con la colaboración de 6 Centros de Salud distribuidos en tres comunidades autónomas, que tenían la infraestructura necesaria para poder realizar este estudio. El proyecto ha sido financiado por Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), el Instituto de Salud Carlos III/Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red RedIAPP RD16/0007, RD06/0018. Grupos: RD16/0007/0003, RD16/0007/0004, RD16/0007/0003). Fondo de Investigación

en Salud (PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043, PI13/01930), y la Dirección Regional de Salud de Castilla y León (GRS 635/A/11; GRS 906/B/14).

El grupo de Cataluña (RD16/0007/0003) reclutó sujetos en 4 Centros de Salud y los grupos de Baleares (RD16/0007/0004) y de Castilla León (RD16/0007/0008) en un Centro de Salud cada uno de ellos.

3. Sujetos de estudio

3.1. Generalidades

Mediante muestreo aleatorio simple se seleccionaron personas de 25 a 74 años de edad entre los consultantes en los seis Centros de Salud, incluyéndose sujetos que presentaban RCV intermedio. Se reclutaron entre 350-500 sujetos por Centro de Salud, en total 2.495. El RCV se definió por la escala de *Framingham* adaptada a la población española (245), por la escala de *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) (243) o como RCV moderado según la Guía para el manejo y tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial y de Cardiología (2). En los 4 centros de Gerona se incluyeron 1.607 sujetos, en el Centro de Salud de la Alamedilla de Salamanca 500 sujetos y en el Centro de Salud de San Agustín de Palma de Mallorca 388 sujetos.

3.2. Criterios de inclusión

- Sujetos de edad comprendida entre 35 y 74 años.
- Sujetos con RCV intermedio evaluado con alguna de las tres escalas siguientes:
 - Riesgo coronario entre 5% y 15% a 10 años según la ecuación de riesgo de *Framingham* adaptada a la población española (REGICOR).
 - Riesgo de mortalidad vascular entre 1% y 5% a 10 años según la ecuación de SCORE.
 - RCV moderado según la Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y de cardiología.
- Sujetos que firmaron el consentimiento informado.

3.3. Criterios de exclusión

- Sujetos con antecedentes personales de enfermedad arteriosclerótica conocida (cardiopatía isquémica, arteriopatía coronaria o enfermedad arterial periférica).
- Sujetos que presentan enfermedad en fase terminal.
- Sujetos ingresados en instituciones con imposibilidad de acudir al Centro de Salud en el momento de la cita.

4. Tamaño de la muestra

En total se reclutaron 2.495 sujetos en el estudio MARK. Para cada uno de los trabajos presentados en esta tesis doctoral, el tamaño de la muestra incluye los individuos que tenían recogidas todas las variables estudiadas en cada uno de los manuscritos publicados.

Entre los FRCV estudiados, el que muestra una menor prevalencia, en sujetos sin antecedentes de ECV es el ITB $< 0,9$. Por ello es el que hemos tenido en cuenta para calcular el tamaño muestral. Se espera que en un año y medio de seguimiento el 3% de los sujetos incluidos presenten un evento vascular. Por lo tanto, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo de beta de 0,2, en una prueba de contraste bilateral, son necesarios 336 sujetos en el grupo expuesto y 2.352 en el grupo no expuesto (2.688 en total) para detectar un riesgo relativo mínimo de 2. Suponemos una tasa de incidencia en el grupo no expuesto de 3%. Los riesgos relativos estimados se basan en observaciones de estudios previos (331).

5. Fuentes de información

Una vez seleccionados los sujetos, se le explicaron los objetivos del estudio, invitándoles a la participación en el mismo. Los sujetos que aceptaron, firmaron el consentimiento informado. La información se recogió por los profesionales de enfermería, utilizando para ello la historia clínica del sujeto, la información aportada por

el propio paciente sobre su estado de salud y los resultados de los cuestionarios recogidos, de las pruebas complementarias, así como de la exploración y de la analítica realizada. Se elaboró un cuaderno de recogida de datos, en el que se registraron todas las variables incluidas. El cuestionario de recogida de datos, así como el documento de consentimiento informado firmado por los participantes antes de comenzar el estudio, están recogidos en los **Anexo I y II** de esta tesis doctoral.

6. Variables recogidas y técnicas de medida

6.1. Medida de la presión arterial

6.1.1. Presión arterial clínica

La medición de la presión arterial clínica, se realizó en todos los sujetos incluidos en el estudio por el/la enfermera encargada de la recogida de los datos en los 6 Centros de Salud. Se realizaron 3 tomas de la PAS y de la PAD. Se utilizó un tensiómetro modelo *OMRON M 10® (Omron Health Care, Kyoto, Japón)*, validado por la sociedad Europea de Hipertensión (332). Las mediciones se realizaron en el brazo dominante de los participantes, en posición sentado después de al menos 5 minutos de descanso, con un manguito de tamaño apropiado a la circunferencia del brazo y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (2). Utilizamos la media de las dos últimas medidas como cifras de referencia de la presión arterial clínica. La PP se estimó con los valores medios de las medidas de la segunda y tercera tomas, usando

la siguiente forma $PP = PAS - PAD$. La presión arterial media (PAM) se calculó con la siguiente fórmula $PAM = [(2 \times PAD) + PAS]/3$ (2).

6.2. Medidas de rigidez arterial

6.2.1. CAVI y Velocidad de la onda de pulso brazo tobillo

El CAVI y la VOP brazo tobillo se midieron utilizando un dispositivo *VaSera VS-1500®* (*FukudaDenshi*). Es un dispositivo que evalúa la rigidez arterial garantizando: buena repetitividad, facilidad de manejo y menos molestias para los sujetos. El CAVI es un cálculo más preciso del grado de rigidez arterial, dado que integra la elasticidad cardiovascular derivada de la VOP, desde la válvula aortica hasta el tobillo, por medio de un método oscilométrico, y se utiliza como un buen parámetro de la rigidez vascular. No depende de la presión arterial en el momento de la medida (76, 78).

Los valores de CAVI se calculan automáticamente mediante la sustitución del parámetro β de rigidez en la siguiente ecuación para detectar la elasticidad vascular y la VOP, parámetro de rigidez $\beta = 2\rho \times 1 / (Ps - Pd) \times \ln (Ps / Pd) \times VOP^2$, donde ρ es la densidad de la sangre, Ps y Pd son PAS y PAD en mmHg, y la VOP se mide entre la válvula aórtica y el tobillo (Figura 8) (76, 78). El coeficiente medio de variación de la medida del CAVI es menos de 5%, que es lo suficientemente pequeño como para poder utilizarlo en la clínica y confirma que CAVI tiene una reproducibilidad adecuada (76, 78).

La VOP brazo tobillo se estimó usando la ecuación, VOP brazo tobillo = $(0,5934 \times \text{altura (cm)} + 14.4724) / \text{TBA}$ (TBA es el intervalo de tiempo entre las ondas de brazo y tobillo) (333).

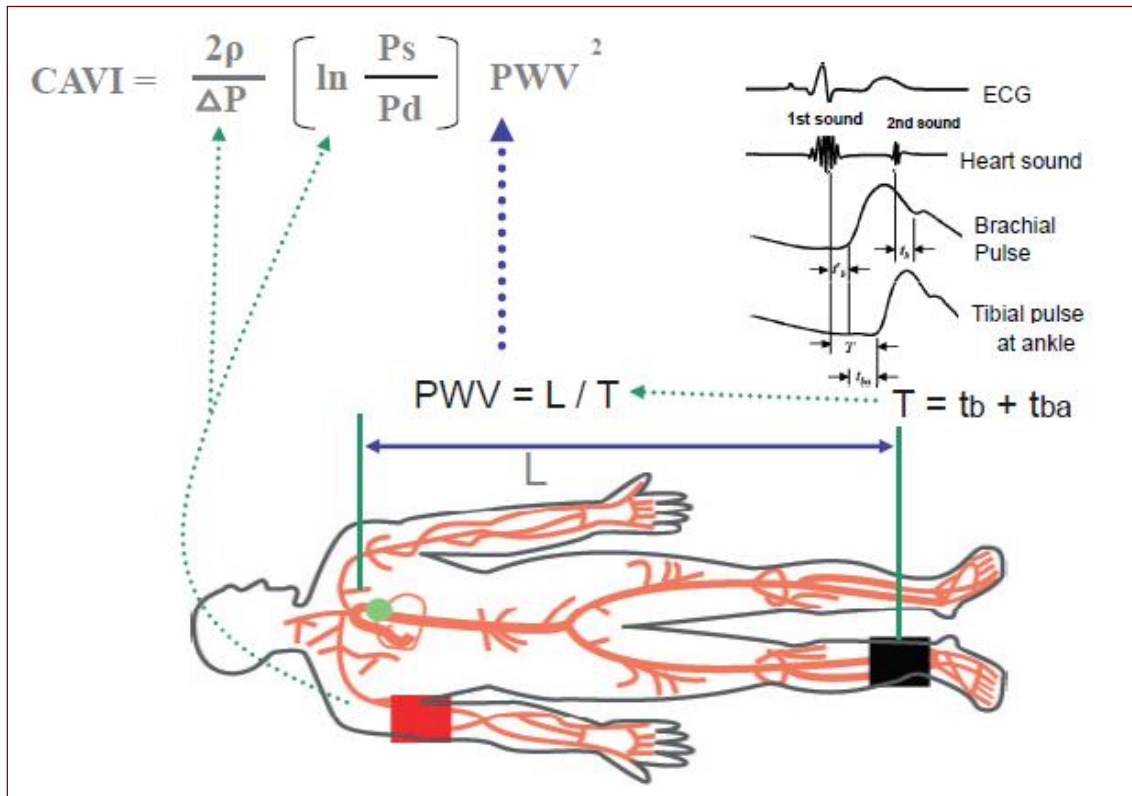


Figura 8. CAVI y método de medición. PWV: desde el corazón a el tobillo se obtiene mediante la medición de la longitud desde el origen de la aorta a el tobillo y mediante el cálculo de $T = t_b + t_{ba}$. La presión arterial se mide en la arteria braquial. P_s : presión arterial sistólica, P_d : presión arterial diastólica, la PWV: pulse wave velocity. Incremento de P: $P_s - P_d$, ρ : densidad de la sangre, incremento P: presión de pulso, L: longitud desde el origen de la aorta hasta el tobillo, T: tiempo necesario para la propagación de la onda de pulso desde la válvula aórtica hasta el tobillo, t_{ba} : tiempo entre el aumento de la onda del pulso braquial y el ascenso de la onda del pulso de tobillo, t_b : tiempo que transcurre entre el de cierre de válvula y la muesca de ascenso de la onda del pulso braquial (76, 78).

El CAVI se clasificó como normal ($CAVI < 8$), borderline ($8 \leq CAVI < 9$) y anormal ($CAVI \geq 9$). El CAVI anormal representa la aterosclerosis subclínica. Sin embargo, como comentamos en la introducción el punto de corte para considerar la VOP brazo tobillo anormal no está claro y varía en los estudios realizados (37, 138, 146, 147). Para el

estudio, se consideraron los valores medios, izquierdos y derechos, del CAVI y de la VOP brazo tobillo. La información que aporta el dispositivo *VaSera VS-1500®* queda reflejado en la figura 8.

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

Estos parámetros se midieron utilizando un oscilométrico *Mobil-O-Graph (Stolberg, Alemania)*. El dispositivo ha sido validado siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión (334) y de la Sociedad Europea de Hipertensión (335). Las mediciones de las PAS central y periférica se realizaron en el brazo

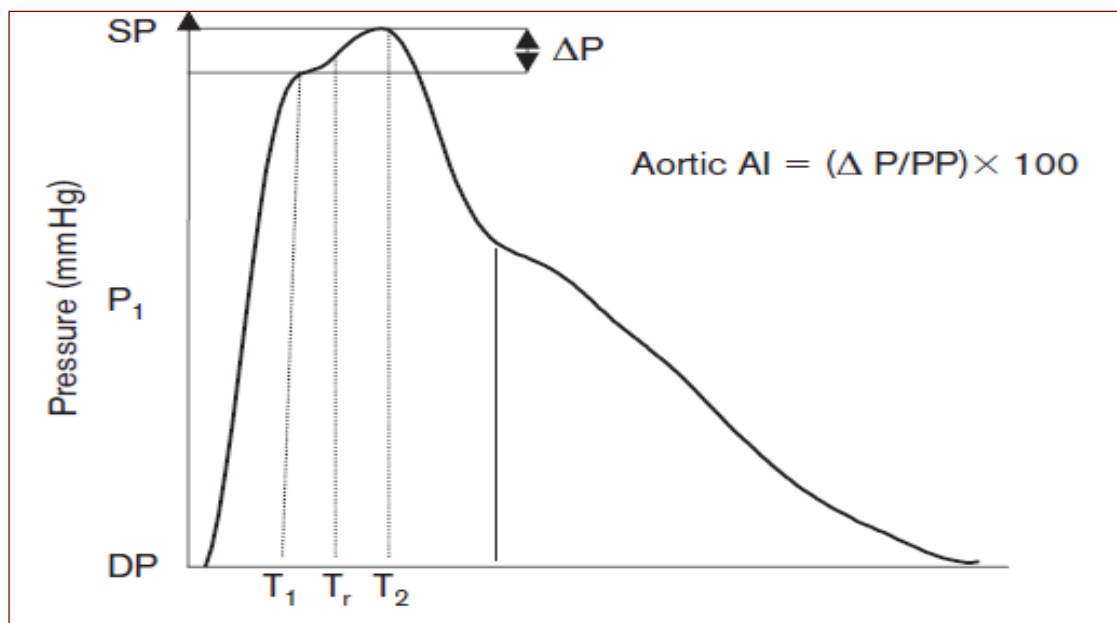


Figura 9. Cálculo del índice de aumento. Fuente: adaptada de *Weber y col.* (147).

dominante.

La circunferencia de los dos brazos fue medida y registrada para permitir la correcta elección del tamaño del manguito (dos tamaños disponibles: 24-34 y 32-42 cm). Se

calculó el incremento de presión arterial central respecto a la periférica, mediante la estimación de la diferencia entre presiones arteriales centrales y periféricas, la PP central mediante la diferencia de PAS y PAD.

El índice de aumento es una medida que estima la onda refleja y el endurecimiento arterial. Teniendo en cuenta la morfología de la onda aórtica, el IAC, se definió como el porcentaje de aumento de la presión de pulso central [IAC = Incremento de presión/presión del pulso * 100]. El dispositivo de *Mobil-O-Graph* ajusta el valor de forma automática a una frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (Figura 9).

6.3. Medidas de estructura vascular

6.3.1. Índice tobillo brazo

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

Se consideró que existía lesión de órgano diana si el índice tobillo-brazo presentaba un valor inferior a 0,9. No se incluyeron en el análisis los sujetos que presentaban valores superiores o iguales a 1,30 ó $< 0,9$ (2).

6.3.2. Grosor de la íntima media de arteria carótida

Mediante un ecógrafo digital *Sonosite Micromax* (*Sonosite Inc., Bothell, Washington, USA*), con un transductor lineal de alta resolución, multifrecuencia de 5-10 hercios, dos investigadores, sin conocer ningún otro dato clínico del sujeto y entrenados para la realización de esta técnica antes de iniciar el estudio, valoraron el GIM según las indicaciones del consenso de *Mannheim* (336). Se utilizó el *software Sonocal*, que realiza mediciones automáticas del GIM para optimizar la reproducibilidad. La fiabilidad de las medidas fue evaluada antes de comenzar el estudio, utilizando el coeficiente de correlación 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.

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

Se ejecutaron mediciones en una sección longitudinal de 10 mm en la carótida primitiva a una distancia de un centímetro proximal a la bifurcación, realizando medidas

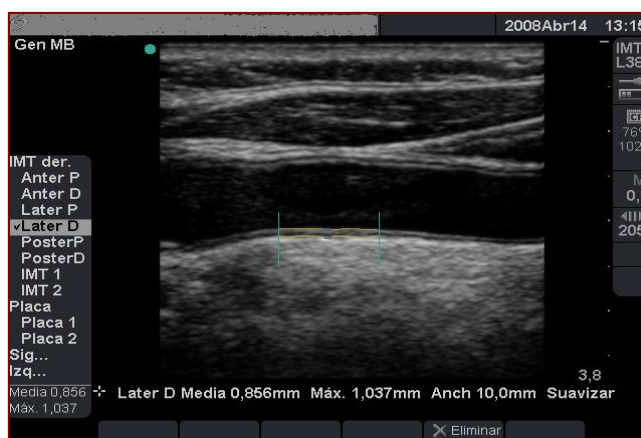


Figura 10. Medida del grosor íntima-media carotideo.
Fuente: Imagen extraída de una medición realizada en la Unidad de Investigación del C.S. La Alamedilla.

en la pared proximal y distal, en proyecciones lateral (90°), anterior (45°) y posterior (135°), siguiendo un eje perpendicular a la arteria (Figura 10).

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

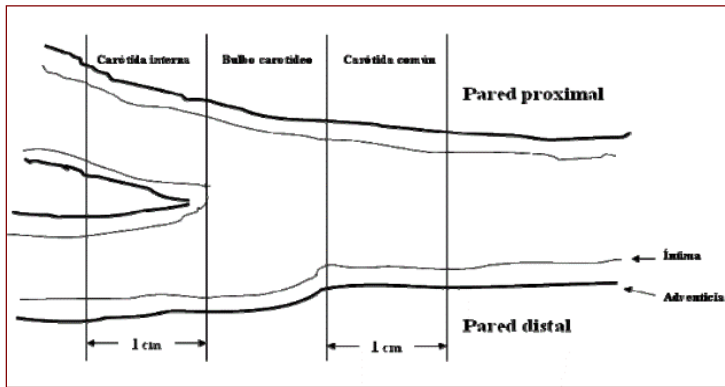


Figura 11. Lugar donde se realiza la medida. Fuente: elaboración propia.

Este protocolo presenta una mejor asociación con la presencia de otras lesiones de órgano diana y con el RCV estimado con la escala de *Framingham* (337). El grosor íntima-media se definió como la distancia existente entre la interface luz-íntima y la interface media-adventicia de la pared distal de la carótida expresada en milímetros (Figura 11).

Se considera que existe lesión de órgano diana cuando hay presencia de placa, definida como un engrosamiento difuso superior al 1,5 mm, un aumento del GIM focal de al menos 0,5 mm o un 50% superior del grosor de la pared adyacente de la carótida medida, o bien el GIM es mayor de 0,90 mm (2).

6.4. Síndrome metabólico

De acuerdo con el consenso internacional del *National Cholesterol Panel Education Program Adult Treatment* (161), el SM se definió como la presencia de tres o más de los cinco componentes reflejados en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico

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

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

6.5. Medidas de la glucemia

La glucemia plasmática basal (mg/dL) y la la HbA1c (%) se midieron usando métodos enzimáticos automatizados. La glucosa postprandial (mg/dL) fue medida por el sujeto en su domicilio 2 horas después de cada comida (desayuno, comida y cena) durante un día, utilizando un glucómetro *Accu-chek®* (*Roche Diagnostics Corporation, España*). La glucosa postprandial se calculó con la media de las tres mediciones.

Para la clasificación de los sujetos en diabéticos, prediabéticos y metabolismo de la glucosa normal, hemos adaptado los puntos de corte de la HbA1c, de la media de la glucosa postprandial a las 2 horas del desayuno, comida y cena y de la glucosa en

ayunas, siguiendo los criterios actuales de la *American Diabetes Association* (338), tabla 4.

Tabla 4. Criterios de diagnóstico de metabolismo de glucosa normal, prediabetes y diabetes mellitus

	Glucosa normal	Prediabetes	DM tipo 2
GPB (mg/dL)	< 100 y	Entre 100 y 125 ó	≥ 126 ó
Media 2-h GP (mg/dL)	< 140 y	Entre 140 y 199 ó	≥ 200 ó
HbA1c (%)	< 5.7 y	Entre 5,7 y 6,4 y	≥ 6,5 ó
Antidiabéticos	No	No	Si

DM: diabetes mellitus. GPB: glucemia plasmática basal. GP: glucemia postprandial. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

6.6. Medidas de adiposidad

Mediante la exploración física se recogieron las siguientes variables antropométricas:

- Peso: media de 2 medidas realizadas con balanza *Seca-770* homologada y calibrada (precisión $\pm 0,1$ kg), con el sujeto descalzo y en ropa ligera.
- Talla: media de 2 medidas con tallímetro de pared *Seca-222*, con el sujeto descalzo en bipedestación y haciendo coincidir su línea media sagital con la línea media del tallímetro.
- Índice de masa corporal: calculado como peso en kg/talla en m^2 . Consideramos obesidad si $IMC \geq 30$.

- Circunferencia de la cintura: se utilizaron la media de 2 medidas con cinta métrica flexible, con el sujeto en bipedestación, sin ropa sobre la cintura y relajado. Rodeando la cintura con la cinta métrica por encima del borde superior de las crestas ilíacas, paralela al suelo, ajustada, pero sin comprimir la piel. La lectura se realiza al final de una espiración normal, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (339). Se considera obesidad abdominal si la CC es \geq a 88 cm en mujeres o \geq 102 cm en hombres.

Para la estimación de otros parámetros antropométricos hemos utilizado las siguientes formulas:

– Cociente cintura / altura (CCA) se calculó: $CCA = CC \text{ (cm)} \text{ dividido por la altura (cm)}$. Considerando obesidad si es $\geq 0,50$ (340).

– El porcentaje de grasa corporal se calculó de acuerdo a la Clínica Universidad de Navarra – *Body Adiposity Estimator* (CUN-BAE) siguiendo las recomendaciones de *Gómez-Ambrosi y col. (226)*. $CUN-BAE = -44.988 + (0,503 \times \text{edad}) + (10.689 \times \text{género}) + (3.172 \times \text{IMC}) - (0,026 \times \text{IMC}^2) + (0,181 \times \text{IMC de género}) - (\text{IMC } 0,02 \times \text{Age}) - (0,005 \times \text{IMC}^2 \text{ género}) + (0,00021 \times \text{IMC}^2 \text{ Edad})$ teniendo en cuenta que hombre = 0 y mujer = 1.

– Body Roundness Index (BRI), para estimar el porcentaje de grasa corporal y de grasa abdominal, se calculó utilizando la siguiente fórmula $BRI = 364,2 - 365,5 \times$

$$\sqrt{1 - \left(\frac{WC / (2\pi)}{0.5 \text{height}}\right)^2} \quad (216).$$

6.7. Evaluación del riesgo cardiovascular

6.7.1. Ecuación de *Framingham* versión REGICOR.

El riesgo de sufrir un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años, se estimó con la ecuación de REGICOR, basado en el estudio de *Framingham* y adaptadas a la población española (242, 245, 246). Utiliza como factores de riesgo la edad, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, y la PAS como variables cuantitativas, así como el género, el tratamiento farmacológico de la hipertensión, el tabaquismo y los antecedentes de diabetes mellitus como variables dicotómicas (Figura 12).

Esta ecuación cuantificando la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años estableciendo 4 categorías:

- Riesgo bajo: RCV < 5%.
- Riesgo moderado: RCV entre 5-9,9%.
- Riesgo alto RCV entre 10-14,9%.
- Riesgo muy alto > 15%.

* Riesgo intermedio incluye a los sujetos que tienen un RCV de tener un evento coronario en los próximos 10 años entre el 5 y el 15%.

Relación entre SM, glucemia y adiposidad con medidas de rigidez arterial.

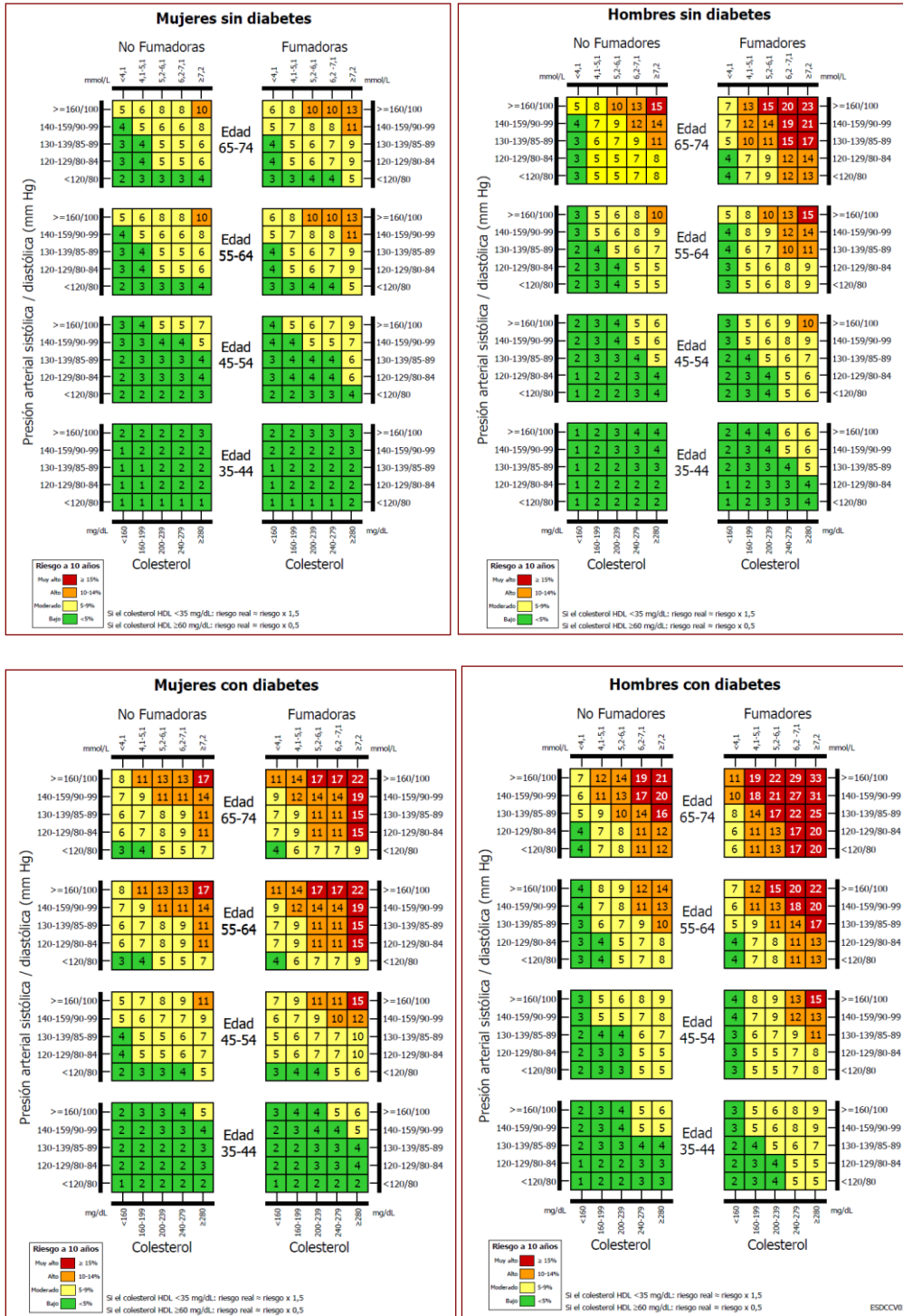


Figura 12. Tablas para estimar el RCV con la ecuación de REGICOR: riesgo coronario a 10 años. Fuente: Marrugat y col. 2.003, 2007, 2011 (241, 244, 245).

6.7.2. Ecuación de *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE)

Hemos utilizado la ecuación de SCORE para países de bajo riesgo (243) para estimar el riesgo de mortalidad por ECV a 10 años. Esta ecuación incluye como FRCV la edad, el colesterol total, y la PAS como variables cuantitativas, junto con el género y el tabaquismo como variables dicotómicas figura 13 (2). Si tienen antecedentes de diabetes mellitus, el riesgo se multiplicó por tres en los hombres y por cinco en las mujeres.

Teniendo en cuenta el riesgo estimado con la escala y los antecedentes del sujeto establece las siguientes categorías de riesgo de mortalidad por ECV (2):

1. **Riesgo muy alto:** Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

- ECV documentada en pruebas invasivas o no invasivas, (como: angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica.
- Diabetes mellitus tipo 1 o 2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).
- Enfermedad renal crónica grave (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²).
- Estimación del RCV con SCORE $\geq 10\%$.

2. **Alto riesgo:** Sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

- Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, (dislipemia familiar e hipertensión grave).
- Diabetes mellitus tipo 1 o 2, pero sin FRCV ni lesión de órgano diana.
- Enfermedad renal moderada (tasa de filtrado glomerular entre 30-59 ml/min/1,73 m²).

Estimación del RCV con SCORE > 5% y < 10%.

3. **Riesgo moderado:** Se considera que un individuo tiene un riesgo moderado cuando la estimación del RCV con SCORE está entre el 1% y el 5%.

4. **Bajo riesgo:** La categoría de bajo riesgo se aplica a individuos cuando del el RCV con SCORE es < 1% y no presenta otros calificadores que indicarían un riesgo moderado.

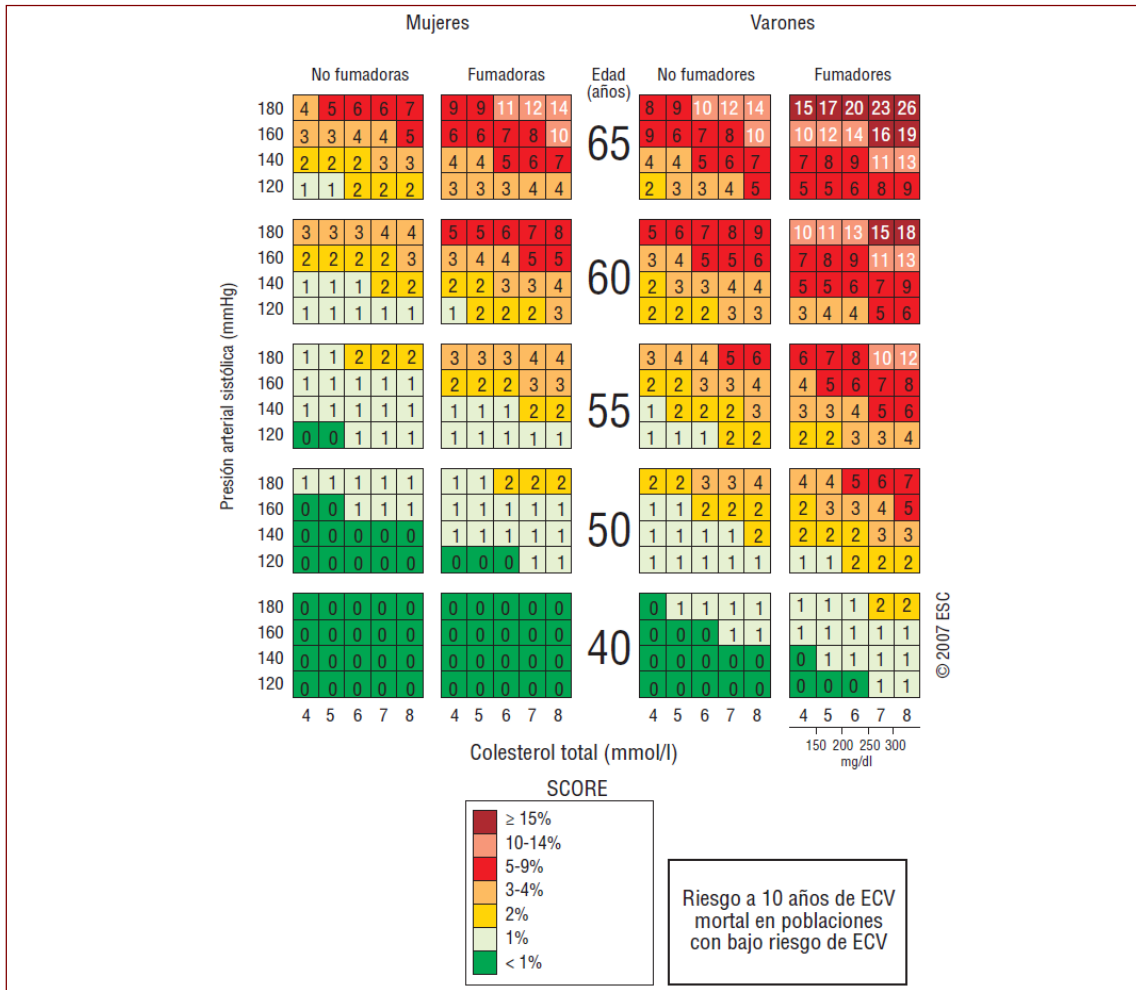


Figura 13. Tabla del sistema SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo RCV basado en los siguientes factores: edad, género, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Hay que señalar que el riesgo total de eventos cardiovasculares (mortales + no mortales) será aproximadamente 3 veces mayor que los valores dados. Los países de bajo RCV son Andorra, Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Islandia, Israel, Italia, Luxemburgo, Malta, Mónaco, Noruega, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, San Marino, Suecia y Suiza. Fuente: Conroy y col 2.003 (242).

6.7.3. Guía de la Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología

La guía de la sociedad Europea de Hipertensión y de Cardiología (2), tiene en cuenta para estimar el RCV de los sujetos, diferentes FRCV, presencia de diabetes, de lesión de órgano diana y ECV o renal manifiesta que se recogen en la tabla 5. De igual forma con todos los criterios anteriores y teniendo en cuenta las cifras de presión arterial, establece 4 estadios de riesgo como queda reflejado en la Figura 14.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	PAS normal elevada 130-139 ó PAD 85-89	HTA grado I PAS 140-159 ó PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 ó PAD 100-109	HTA grado 3 PAS ≥ 180 ó PAD ≥ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado
≥ 3 FR	Riesgo bajo-moderado	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado
Lesión OD, ERC fase 3 o diabetes	Riesgo moderado-elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado-muy elevado
ECV sintomática, ERC fase ≥ 4 ó diabetes con DO/FR	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; PAD = presión arterial diastólica; HTA = hipertensión;
DO = daño orgánico; FR = factor de riesgo; PAS = presión arterial sistólica.

Figura 14. Estratificación del RCV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática. Los sujetos con PA normal alta en consulta y normal fuera de consulta (hipertensión enmascarada) tienen un riesgo CV en rango de hipertensión. Los sujetos con PA alta en consulta y normal fuera de consulta (hipertensión de bata blanca), especialmente si no tienen diabetes mellitus, daño orgánico, ECV o ERC, tienen un riesgo más bajo que el de la hipertensión persistente con los mismos valores de PA en consulta.

CV: cardiovascular. DM: Diabetes mellitus. ECV: enfermedad cardiovascular. ERC: enfermedad renal crónica. FR: factor de riesgo. HTA: hipertensión arterial. PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. Fuente: Mancia y col. 2013 (2).

Tabla 5. Factores diferentes de la presión arterial en consulta que influyen en el pronóstico, utilizados para la estratificación del RCV total

Factores de riesgo cardiovascular
<ul style="list-style-type: none"> • Género masculino. • Edad (varones, ≥ 55 años; mujeres, ≥ 65 años). • Tabaquismo. • Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dL), y/o cLDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dL), y/o cHDL: varones, $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dL); mujeres, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dL), y/o Triglicéridos $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dL). • Glucemia en ayunas 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dL). • Prueba de tolerancia a la glucosa, alterada. • Obesidad (IMC ≥ 30). • Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal: varones, ≥ 102 cm; mujeres, ≥ 88 cm). • Historia familiar de ECV prematura (varones, < 55 años; mujeres, < 65 años).
Daño orgánico asintomático
<ul style="list-style-type: none"> • Presión de pulso (en ancianos) ≥ 60 mmHg. • HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon $> 3,5$ mV; RaVL $> 1,1$ mV; producto de la duración por el voltaje de Cornell > 244 mV* ms), o • HVI ecocardiográfica (índice de MVI: varones, > 115 g/m² ASC; mujeres, > 95 g/m² ASC)*. • Grosor de la pared carotídea (GIM $> 0,9$ mm) o presencia de placa. • VOP carótida femoral > 10 m/s. • Índice tobillo-brazo $< 0,9$. • TFGe entre 30 - 60 ml/min / 1,73 m² ASC. • Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina/creatinina (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra matinal de orina).
Diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dL) en dos mediciones repetidas, y/o • HbA1c $> 7\%$ (53 mmol/mol) y/o • Glucemia postcarga $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dL).
Enfermedad CV o renal manifiesta
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio. • C: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria con ICP o CABG. • IC, incluida la IC con fracción de eyección conservada. • EAP sintomática en extremidades inferiores. • ERC con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² ASC; proteinuria (> 300 mg/24 h).

ASC: área de superficie corporal. CABG: cirugía de revascularización coronaria. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. CV: cardiovascular. EC: enfermedad coronaria. ECV: enfermedad cardiovascular. ERC: enfermedad renal crónica. GIM: grosor íntima media. HbA1c: hemoglobina glicosilada. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. IC: insuficiencia cardíaca. ICP: intervención coronaria percutánea. IMC: índice de masa corporal. MVI: masa ventricular izquierda. PA: presión arterial. VOP: velocidad de la onda de pulso. TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado. *Riesgo máximo de HVI concéntrica: índice aumentado de la masa del ventrículo izquierdo con un cociente grosor parietal/radio $> 0,42$. Fuente: Mancia y col. 2.013 (2).

6.8. Definición de los factores de riesgo cardiovasculares

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

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de los FRCV

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

HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. DLP: dislipemia.

6.9. Otras variables analizadas, variables analíticas

Mediante anamnesis se recogieron variables demográficas: edad, género, estado civil, situación laboral, nivel educativo y clase social. Los antecedentes familiares de ECV prematura y los antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y ECV.

El consumo de tabaco: se evaluó preguntando sobre el consumo de tabaco (fumador / no fumador). Los fumadores incluyen a aquellos que actualmente fuman o que han dejado de fumar durante el último año.

El consumo de alcohol se evaluó con un cuestionario estructurado, consumo de alcohol en los últimos 7 días, y se expresó en gramos por semana.

También se recogieron los fármacos que pueden tener relación con las ECV (antiagregantes, dicumarínicos, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal, hipolipemiantes, antihipertensivos y antidiabéticos).

Para el registro de la actividad física se utilizó el cuestionario de actividad física en el tiempo libre de *Minnesota* validado para varones y mujeres en España (341). El cuestionario fue administrado por entrevistadores formados y recogió información detallada sobre la actividad física durante el año anterior, el número de veces que se realizó esta actividad y la duración media de cada actividad en cada sesión. El consumo en equivalentes metabólicos medios / minuto se estimó en 7 días multiplicando los equivalentes metabólicos medios en actividad física por la duración (en minutos) y la frecuencia acumulada en el mes anterior a la entrevista (342).

La toma de una muestra de sangre venosa se realizó entre las 08:00-09:00 horas en ayunas de al menos 12 horas. Las muestras de sangre y orina se recogieron en los seis centros de salud, y se analizaron en los laboratorios de los hospitales de referencia. Se tomaron muestras para determinar: hemograma, función renal, índice albumina creatinina, glucemia, perfil lipídico, HbA1c e ionograma. La concentración del colesterol, el colesterol HDL y los triglicéridos se realizaron mediante métodos enzimáticos. El colesterol LDL se determinó mediante la fórmula de *Friedewald* (343). El colesterol No HDL se calculó mediante la ecuación (colesterol NoHDL = Total Colesterol - colesterol HDL). El índice aterogénico se calculó mediante la ecuación (índice aterogénico = Colesterol total/colesterol HDL).

7. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: Las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar, o en caso de que las variables no sigan una distribución normal la mediana y rango intercuartílico, y las variables cualitativas mediante número y porcentajes.

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

Pruebas bivariantes: el análisis de los datos se ha realizado mediante el test de χ^2 para la relación entre dos variables cualitativas independientes. Se utilizó la *t de Student* o la *U de Mann Whitney* para comparar las variables continuas entre dos grupos. En el caso de más de dos grupos se utilizó para calcular las diferencias entre ellos el análisis de la varianza (ANOVA) con la prueba post hoc de *Bonferroni*. Para analizar la relación de las variables cuantitativas entre sí se utilizó la correlación de *Pearson o Spearman*, según correspondiera y la correlación parcial para realizar los ajustes por variables de confusión. Para analizar las diferencias entre los coeficientes de correlación hemos utilizado el estadístico *Steiger's Z* (344).

También se ha utilizado el coeficiente de correlación intraclase y para analizar la sensibilidad y especificidad de una prueba el análisis de curvas ROC.

Pruebas multivariante: En el análisis multivariante se ha utilizado el análisis de regresión lineal múltiple y de regresión logística, con los ajustes necesarios según el tipo de variables analizadas. También se ha utilizado el análisis multivariante de la varianza

((modelo lineal general (GLM)) cuando las variables dependientes podían estar relacionadas.

Para el contraste de hipótesis se ha fijado un riesgo α de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado es el SPSS/PC, versión 23.0; (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*).

8. Aspectos éticos y legales

El proyecto fue evaluado y autorizado por los Comités de Ética de Investigación Clínica de referencia de los 6 Centros de Salud participantes. A los participantes se les informó sobre los objetivos del proyecto, de los riesgos y beneficios de las exploraciones que se le iban a realizar y se les entregó documentación por escrito del estudio. Ninguna de las exploraciones presentaba riesgos vitales para los sujetos que se incluyeron en el estudio. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio. En todo momento se respetaron los principios de experimentación en humanos, siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración de *Helsinki* (345). Además, se garantizó el acceso a la información obtenida de cualquier análisis realizado por parte del sujeto. Se respetaron las normas de confidencialidad, informando a los participantes siguiendo lo establecido en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, que estos podrán ser objeto de tratamiento automatizado y de los derechos que tienen los participantes del estudio de consultar, modificar o eliminar del fichero sus datos personales.

9. Fases de estudio y cronograma

Recogida de información: años 2.011-2.013.

Elaboración del proyecto de tesis doctoral: año 2.014.

Análisis de resultados: año 2.015-2016.

Publicación de los diferentes manuscritos: años 2.015-2.017.

Redacción de la memoria de tesis doctoral: años 2.016 y 2.017.

Presentación y defensa de la tesis doctoral: año 2.018.

*Relación entre SM, glucemia y adiposidad
con medidas de rigidez arterial.*

RESULTADOS

1. Características generales de la población incluida en el estudio MARK

De los 2.495 sujetos reclutados en el estudio MARK, se han incluido en varios o en alguno de los manuscritos presentados en esta tesis doctoral 2.368 sujetos que tenían recogidos las medidas de rigidez arterial con CAVI y con la VOP brazo tobillo de forma correcta y que no presentaban alteración en el ITB.

Las características clínicas y factores de RCV de los 2.368 sujetos analizados en el estudio MARK se muestran en la tabla 7. La edad media fue de $61,34 \pm 7,68$ años siendo el 61,68% varones. Los varones consumen más cantidad de alcohol, mayor porcentaje de fumadores, realizan más actividad física, tienen cifras de presión arterial, de triglicéridos, índice aterogénico y RCV estimado con escalas superior que las mujeres. Al contrario, las mujeres realizan mejor la dieta, y tienen un IMC, una frecuencia cardiaca, un colesterol total, un colesterol HDL y un colesterol LDL más altos que los varones.

Tabla 7. Características generales, factores de riesgo cardiovasculares y RCV de los sujetos del estudio MARK analizados en este trabajo

Variable	Global (n= 2.368)	Mujeres (n=905)	Hombres (n=1463)	p
Edad (años)	61,3 ± 7,7	61,7 ± 6,9	61,1 ± 8,1	0,032
IMC (kg/m ²)	29,2 ± 4,4	29,5 ± 5,1	29,1 ± 3,9	0,040
Fumadores	662 (28.0)	205 (22.6)	457 (31.2)	< 0,001
Consumo alcohol (gr/semana)	72,1 ± 117,3	23,6 ± 59,7	103,1 ± 133,1	< 0,001
Índice de calidad de la dieta	38,7 ± 3,1	38,9 ± 2,9	38,6 ± 3,1	0,038
Actividad física (METS/min/semana)	2487 ± 2517	1833 ± 1695	2891 ± 2837	< 0,001
FC (l/min)	74,2 ± 12,3	75,8 ± 11,6	73,3 ± 12,7	< 0,001
PAS (mmHg)	137,1 ± 17,4	134,2 ± 17,4	138,8 ± 17,0	< 0,001
PAD (mmHg)	84,4 ± 10,2	82,6 ± 9,7	85,5 ± 10,4	< 0,001
PP (mmHg)	52,6 ± 14,1	51,5 ± 13,8	53,3 ± 14,1	0,002
Colesterol total (mg/dL)	225,7 ± 40,9	233,6 ± 42,6	220,8 ± 39,1	< 0,001
Triglicéridos (mg/dL)	145,4 ± 96,5	137,7 ± 78,0	150,2 ± 106,1	0,001
Colesterol HDL (mg/dL)	49,9 ± 12,9	53,0 ± 13,7	48,0 ± 11,9	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	140,4 ± 34,9	142,6 ± 35,9	139,0 ± 34,2	0,016
Índice aterogénico	4,7 ± 1,3	4,6 ± 1,3	4,8 ± 1,3	0,001
Glucemia (mg/dL)	107,5 ± 34,2	107,8 ± 35,7	107,3 ± 33,4	0,726
Glucemia Post. (mg/dL)	120,0 ± 37,8	119,4 ± 36,7	120,3 ± 39,5	0,547
HbA1c (%)	6,1 ± 1,2	6,2 ± 1,2	6,1 ± 1,1	0,003
RCV REGICOR	7,4 ± 3,4	6,1 ± 2,8	8,2 ± 3,4	< 0,001
RCV SCORE	3,5 ± 2,7	2,1 ± 1,5	4,4 ± 2,9	< 0,001

Las medidas se muestran como media ± DE.

FC: frecuencia cardiaca. HDL: lipoproteínas de alta densidad. HPL: LDL: lipoproteínas de baja densidad. HbA1c: hemoglobina glicosilada. IMC: índice de masa corporal. METS: equivalentes metabólicos. PAD: presión arterial diastólica. PAS: presión arterial sistólica. PP: presión de pulso. Post: postprandial. RCV. Riesgo cardiovascular.

El porcentaje de sujetos que presentan hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, y consumo de tabaco global y por género se muestra en la figura

15. Los varones presentan un mayor porcentaje de hipertensos y de fumadores. Sin embargo, las mujeres muestran mayor porcentaje de diabetes mellitus, dislipemia y obesidad ($p < 0,01$ en todos los casos).

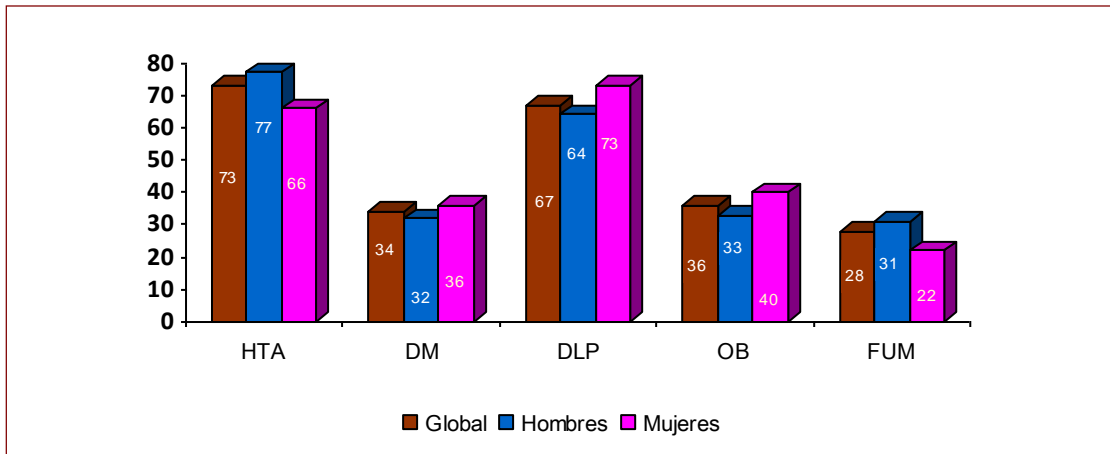


Figura 15. Porcentaje de los factores de riesgo cardiovasculares global y por género.

DM: diabetes mellitus. DLP: Dislipemia. FUM: Fumadores. HTA: hipertensión arterial. OB: Obesidad.

Los valores medios de los parámetros de estructura y función vascular analizados mostraron un valor de GIM de arteria carótida y del CAVI mayor en los varones que en las mujeres, sin que haya diferencia en el valor medio de la VOP brazo tobillo como puede observarse en la tabla 8.

Tabla 8. Valores medios de los parámetros de estructura y función vascular en los sujetos del estudio MARK analizados en este trabajo

Variable	Global (n = 2.368)	Mujeres (n = 905)	Hombres (n = 1463)	p
GIM (mm)*	0,738 ± 0,093	0,727 ± 0,083	0,748 ± 0,100	0,036
CAVI	8,80 ± 1,16	8,64 ± 1,11	8,90 ± 1,17	< 0,001
CAVI ≥ 9 n (%)	1060 (48,80)	359 (33,90)	701 (47,90)	< 0,001
VOP-bt m/seg	14,86 ± 2,50	14,96 ± 2,57	14,79 ± 2,45	0,112
VOP-bt ≥ 17,5 m/seg n (%)	324 (13,20)	131 (29,10)	193 (14,50)	0,389

Las medidas de las variables cuantitativas se muestran como media ± DE y como n° y porcentaje para las frecuencias de variables categóricas.

CAVI: *Cardio Ankle Vascular Index*. GIM: grosor íntimo media. VOP-bt: velocidad de la onda de pulso brazo tobillo. VOP-cf: velocidad de la onda de pulso carótida femoral.

* Sólo realizado en la muestra de Salamanca.

La tabla 9 muestra el consumo de fármacos global y por género de los 2.368 sujetos analizados en esta tesis doctoral. El porcentaje de mujeres tratadas con fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos es mayor que el de varones.

Tabla 9. Grupos de fármacos utilizados en los sujetos del estudio MARK analizados en este trabajo

Variable	Global (n= 2.368)	Mujeres (n=905)	Hombres (n=1463)	p
Antihipertensivos n (%)	1206 (50,9)	473 (52,3)	733 (50,1)	0,310
Hipolipemiantes n (%)	674 (28,5)	280 (30,9)	394 (26,9)	0,039
Antidiabéticos O. n (%)	475 (20,1)	205 (22,7)	270 (18,5)	0,015

Las medidas se muestran como n° y porcentaje.

O: orales.



J Atheroscler Thromb, 2015; 22: 901-911.

2. Asociación entre *Cardio Ankle Vascular Index* y otros parámetros de estructura y función vascular en adultos caucásicos. Estudio MARK

Autores: Leticia Gómez-Sánchez, Luis García-Ortiz, María C. Patino-Alonso, José I. Recio-Rodríguez, Guillermo Frontera, Rafel Ramos, Ruth Martí, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A Maderuelo-Fernández, y Manuel A. Gómez-Marcos.

RESUMEN

Objetivo: Analizar si la asociación entre el CAVI y el grosor intima media (GIM) de la arteria carótida, la velocidad de la onda de pulso (VOP), el índice de aumento central (IAC) en adultos es independiente del RCV y del tratamiento farmacológico utilizado.

Métodos: El *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) se midió en 500 sujetos con el dispositivo *VaSera*. La VOP brazo tobillo se calculó usando una ecuación validada. El GIM de la carótida se evaluó con ecografía; el dispositivo *Mobil-O-Graph* se utilizó para determinar la VOP carótida femoral y el IAC. El RCV se estimó con las escalas de *Framingham D'Agostino* y SCORE.

Resultados: El valor medio del CAVI fue $8,59 \pm 1,1$. El GIM, IAC y VOP mantienen asociación positiva con CAVI ($p < 0,01$) en el análisis de regresión lineal múltiple después de ajustar por el riesgo cardiovascular, el índice de masa corporal y el tratamiento farmacológico. El punto de corte que presenta mejor sensibilidad y especificidad para detectar GIM medio $> 0,90$ mm fue 8,95 (área bajo la curva ROC = 0,67) para el CAVI, 8,85 (área bajo la curva ROC = 0,66) para la VOP carótida femoral y 15,10 (área bajo la curva ROC = 0,66) para la VOP brazo tobillo, y para detectar GIM máximo $> 0,90$ mm fue 8,60 (área bajo la curva ROC = 0,62) para el

CAVI, 8,85 (área bajo la curva ROC = 0,64) para la VOP carótida femoral y 15,75 (área bajo la curva ROC = 0,70) para la VOP brazo tobillo.

Conclusiones: La asociación positiva del CAVI con los parámetros de estructura y función vascular es independiente del RCV y del tratamiento farmacológico realizado. La capacidad del CAVI para predecir arterioesclerosis carotídea es similar a la de la VOP carótida femoral y a la de la VOP brazo tobillo en adultos caucásicos.

Original Article

The Association Between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study

Leticia Gomez-Sanchez¹, Luis Garcia-Ortiz^{1,2,3}, Maria C Patino-Alonso^{1,4}, José I Recio-Rodriguez^{1,2}, Guillermo Frontera⁵, Rafel Ramos^{6,7,8}, Ruth Martí^{6,8}, Cristina Agudo-Conde^{1,2}, Emiliano Rodriguez-Sanchez^{1,2,3}, Jose A Maderuelo-Fernández^{1,2} and Manuel A Gomez-Marcos^{1,2,3} for the MARK Group⁹

¹Primary Care Research Unit, the Alamedilla Health Center, Salamanca, Spain

²Castilla and León Health Service–SACYL Salamanca, Salamanca, Spain. REDIAPP. IBSAL

³Medicine Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁵CS G. Corsair, Primare Care Ibsalut, Palma of Mallorca, Spain

⁶Research Unit, Family Medicine, Girona. Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain

⁷Trans Research Group. Department of Medical Sciences, School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain

⁸Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Dr. Trueta University Hospital, Catalonia, Spain

⁹MARK Group. RedIAPP: Research Network on Preventive Activities and Health Promotion, Spain, Spain

Aim: We assessed whether there is an association between the cardio-ankle vascular index (CAVI) score and the carotid intima media thickness (IMT), the pulse wave velocity (PWV) and the central augmentation index (CAIx) that is independent of the subject's cardiovascular risk and pharmacological treatment.

Methods: The CAVI score was measured in 500 subjects using a VaSera device and the brachial ankle PWV (ba-PWV) was calculated. A carotid ultrasound was used to measure the IMT. A Mobil-O-Graph device was used to measure the carotid femoral PWV (cf-PWV) and the CAIx. The Framingham-D'Agostino and SCORE scales were used to measure the subject's cardiovascular risk.

Results: The mean value of the CAVI score was 8.59 ± 1.1 . IMT, CAIx and PWV maintained a positive association with the CAVI score ($p < 0.01$) in a multiple linear regression analysis, after adjusting for the subject's cardiovascular risk, body mass index and pharmacological treatment. The cut-off level that gave the maxima sensitivity and specificity to detect a mean IMT of > 0.90 mm was 8.95 (AUC=0.67) for the CAVI score, 8.85 (AUC=0.66) for cf-PWV and 15.10 (AUC=0.66) for ba-PWV. The cut-off to detect a maxima IMT of > 0.90 mm was 8.60 (AUC=0.62) for the CAVI score, 8.85 (AUC=0.64) for cf-PWV and 15.75 (AUC=0.70) for ba-PWV.

Conclusion: There was a positive association of the CAVI score with vascular structure and function parameters that was independent of cardiovascular risk and any medications being used by the subject. The ability of the CAVI score to predict carotid atherosclerosis is similar to that of cf-PWV and ba-PWV in Caucasian adults.

See editorial vol. 22: 886

J Atheroscler Thromb, 2015; 22: 901-911.

Key words: Cardio-ankle vascular index (CAVI), Vascular structure, Vascular function, Cardiovascular risk

Introduction

The cardio-ankle vascular index (CAVI) is a new

measure of the overall stiffness of the artery from the origin of the aorta to the ankle¹, and it can be used to estimate the risk of atherosclerosis². Arterial stiffness

that is estimated using the CAVI score in healthy subjects increases linearly with aging, and the CAVI score is higher in men than in women³). In patients with risk factors such as hypertension, diabetes, hypercholesterolemia^{4, 5}, obesity⁶ and smoking⁷, the CAVI values are higher than in controls. A high CAVI score is associated with carotid and coronary atherosclerosis⁸⁻¹⁰ and is better at predicting coronary artery disease than brachial ankle pulse wave velocity (ba-PWV)^{11, 12}. Thus, the CAVI method is a useful tool for screening people with moderate to advanced levels of atherosclerosis¹³.

Evaluation of the vascular structure by measuring the carotid intima media thickness (IMT) and/or the presence of plaque is a good predictor of cardiovascular morbidity and mortality¹⁴. The vascular function evaluated with the carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) has been correlated with increased morbidity and mortality in both patients with cardiovascular disease and in healthy individuals^{15, 16}. The central augmentation index (CAIx) is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality^{17, 18}.

There is much evidence supporting the relationship between the CAVI score and cardiovascular risk factors with the presence and evolution of atherosclerosis, but the great majority of studies have been done on Asian populations. The association between the CAVI score and vascular structure and function has not yet been well-studied in the Caucasian population.

Aim

The goal of this study was to assess whether the association between the CAVI score and carotid IMT, PWV and CAIx in adults is independent of the subject's cardiovascular risk and pharmacological treatment.

Methods

Study Design

This study analyzed data from 500 subjects who were included in the improving intermediate risk management (MARK) study (NCT01428934)¹⁹ which included an initial cross-sectional study and a secondary longitudinal study.

Address for correspondence: Manuel Angel Gómez Marcos, Research Unit, The Alamedilla Center for Health. 37003 Salamanca, Spain

E-mail: magomez@usal.es

Received: September 19, 2014

Accepted for publication: February 27, 2015

Study Population

The study population consisted of subjects between 35 and 74 years of age who had an intermediate level of cardiovascular risk, defined as a coronary risk between five and 15% at 10 years according to the Framingham adapted risk equation²⁰, or as vascular mortality risk between 2-5% at 10 years according to the SCORE equation²¹. The exclusion criteria were terminal illness or institutionalization at the appointment time, or a personal history of atherosclerotic disease. The population sample was selected randomly from this age and risk group. Recruitment and data collection for the study were carried out from July 2011 to June 2013. A sample-size calculation indicated that the 500 patients included in the study constituted a sufficient sample for detecting a correlation coefficient of 0.125 between the CAVI score and IMT measurement in a two-sided test, with a significance level of 95% and a power of 80% (EPIDAT 4.0). The study was approved by an independent health care ethics committee at the University of Salamanca Hospital. All participants gave written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki²².

Measurements

Clinical data collection, anthropometric measurements and analytical parameter acquisition were performed according to previously published methods¹⁹.

Laboratory Determinations

Venous blood samples were obtained between the hours of eight and nine a.m. after the individuals had fasted and abstained from smoking, alcohol and caffeinated beverages for the previous 12 hours. The fasting plasma glucose, serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentration and triglyceride concentration in the blood samples were measured using standard enzymatic automated methods. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was estimated by the Friedewald equation when the direct parameter was not available. Blood samples were collected at the Alamedilla Health Center and analyzed at the Hospital of Salamanca. This was approved by the external quality assurance programs of the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology.

Office Blood Pressure

Office blood pressure (BP) was calculated as the average of the last two of three measurements of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) made with a validated sphygmomanometer

(OMRON Model M10-IT). Measurements were made on the dominant arm of participants in the seated position after at least five minutes of rest using a cuff of appropriate size as determined by measurement of the upper-arm circumference and following the recommendations of the European Society of Hypertension²³.

Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and ba-Pulse Wave Velocity

The CAVI was measured using a VaSera VS-1500[®] device (Fukuda Denshi). The CAVI measurement integrates cardiovascular elasticity derived from the aorta to the ankle pulse velocity through an oscillometric method, and it is used as an accurate measure of vascular stiffness that does not depend on blood pressure at the time of measurement^{1, 24}. The CAVI values were automatically calculated by substituting the stiffness parameter β in the following equation to detect the vascular elasticity: Stiffness parameter $\beta = 2\rho \times \ln(Ps - Pd) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2$, where ρ is the blood density, Ps and Pd are SBP and DBP in mm Hg, respectively, and PWV is the pulse wave velocity from the origin of the aorta to the tibial artery at the ankle through the femoral artery. The average coefficient of variation of the CAVI score is less than 5%, which is small enough for clinical use and confirms that CAVI has a favorable reproducibility²⁵. The CAVI score was measured at rest. Measurements were classified as normal (CAVI < eight), borderline (CAVI \geq eight and < nine) or probable atherosclerosis (CAVI \geq nine).

The ba-PWV was estimated using the following equation: $ba-PWV = (0.5934 \times \text{Height (cm)} + 14.4724) / tba$, where tba is the time difference between the time the pulse waves were transmitted to the brachium and the time the same waves were transmitted to the ankle²⁶. A ba-PWV ≥ 17.5 m/second was considered abnormal^{2, 27}. For this study, the higher obtained CAVI score and ba-PWV were considered.

cf-PWV and Central Augmentation Index (CAIx)

The cf-PWV and CAIx were estimated using an oscillometric Mobil-O-Graph (Stolberg, Germany)²⁸. The device was validated according to recommendations from the British Hypertension Society²⁹ and European Society of Hypertension³⁰. The measurements of central systolic blood pressure (cSBP) and peripheral systolic blood pressure (pSBP) were also taken on the dominant arm. Arm circumferences were measured and recorded to allow for the correct choice of cuff size (two sizes were available: 24–34 and 32–42 cm). With a conventional cuff, the determination of

the cSBP is based on an oscillometric BP measurement and uses the pulse waves assessed at the brachial artery. After the estimation of peripheral BPs, the cuff instantly reinflates, and recordings for cSBP are carried out at diastolic pressure levels for 10 seconds^{31, 32}. From the morphology of the aortic wave, CAIx was estimated using the following formula: the increase in central pressure $\times 100$ /pulse pressure. The value was adjusted to a heart rate of 75 by the Mobil-O-Graph device³². Subclinical organ damage was defined as a carotid–femoral PWV > 10 m/second^{33, 34}.

Assessment of Vascular Structure by Carotid IMT

In order to assess the carotid IMT before starting the study, a carotid ultrasound was performed by two investigators trained for this purpose. The reliability of such recordings was evaluated before the study using the intra-class correlation coefficient, which showed values of 0.97 (95% CI: 0.94 to 0.99) for intra-observer agreement on repeated measurements in 20 subjects, and 0.90 (95% CI: 0.74 to 0.96) for inter-observer agreement. According to the Bland-Altman analysis, the mean difference for inter-observer agreement (95% limits of agreement) was 0.01 (–0.03 to 0.06). A Sonosite Micromax ultrasound device paired with a 5–10 MHz multi-frequency, high-resolution linear transducer with the Sonocal software program was used for performing automatic measurements of IMT in order to optimize reproducibility. Measurements of the common carotid artery were made after the examination of a 10 mm longitudinal section at a distance of one cm from the bifurcation. Measurements were obtained from the proximal and distal wall, and from the lateral, anterior and posterior projections following an axis perpendicular to the artery to discriminate two lines: one for the intima-blood interface and the other for the media-adventitious interface. A total of six measurements were obtained from the right carotid, with another six measurements from the left carotid, using average values (average maxima IMT) automatically calculated by the software package³⁵. The measurements were obtained with the subject lying down, with the head extended and turned slightly opposite to the examined carotid artery. The average IMT was considered abnormal if the value was greater than 0.90 mm, if there were atherosclerotic plaques with a diameter of 1.5 mm, or if there was a focal increase of 0.5 mm or 50% of the adjacent IMT³⁴.

Cardiovascular Risk Assessment

The risk of cardiovascular morbidity and mortality was estimated using the published risk equation

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients (*n* = 500)

	Mean/Median/Number n	SD/IQR/ (%)
Age (years)	60.3	8.4
Women, n (%)	228	45.6
Smoking, n (%)	117	23.4
Body mass index (kg/m ²)	27.8	25.3-30.3
Waist circumference (cm)	97.4	10.6
Obesity, n (%)	140	27.8
Office SBP (mm Hg)	134	17
Office DBP (mm Hg)	81	11
Heart Rate (beats/minute)	69	63-77
Hypertension, n (%)	401	80.2
Antihypertensive Drugs, n (%)	266	53.2
Fasting glucose (mg/dL)	89	82.0-99.0
HA1c (%)	5.7	5.4-6.0
Diabetes, n (%)	138	27.6
Antidiabeticdrugs, n (%)	82	16.4
Total cholesterol (mg/dL)	216.2	38.5
Triglycerides (mg/dL)	108.6	81.8-149.8
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.5	44.8-63.9
LDL-cholesterol (mg/dL)	135.5	34.3
Dyslipidemian, n (%)	418	83.8
Lipid lowering drugs, n (%)	185	37.0
IMT average mean (mm)	0.74	0.09
IMT average mean >0.90 mm, n (%)	75	15.0
IMT average máxima (mm)	0.90	0.12
IMT average máxima >0.90 mm, n (%)	221	44.2
IMT average máxima >1.00 mm, n (%)	88	17.7
IMT average máxima >1.10 mm, n (%)	27	5.4
CAIx (%)	26.7	13.8
cf-PWV (m/second)	8.6	1.3
cf-PWV >10 m/second, n (%)	74	15
ba-PWV (m/second)	14.2	12.7-16.2
ba-PWV >17.5 m/second, n (%)	65	13.1
CAVI score	8.59	1.10
CAVI ≥9, n (%)	155	31.3
CVR Framingham-D'Agostino	20.1	13.3
SCORE scale	3.4	3.2

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. IMT: Intima-media thickness. CAIx: Central Augmentation Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity. CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index. CVR: Cardiovascular Risk. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

(D'Agostino scale) based on the Framingham study³⁶). Risk factors for morbidity and mortality used by the D'Agostino scale include age, total cholesterol, HDL cholesterol and SBP as quantitative variables, as well as sex, drug treatment for hypertension, smoking and a history of diabetes mellitus as dichotomous variables.

Cardiovascular mortality risk was estimated using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) scale²¹), including age, total cholesterol and SBP as quantitative variables, along with sex and smoking as dichotomous variables. With a history of diabetes mellitus, the risk increased three fold in men and five fold

Table 2. Values of vascular structure and function parameters grouped by CAVI value

Value of CAVI	≤ 8 (normal) 34.8%	Between 8-9 (borderline) 33.9%	≥ 9 (atherosclerosis probable) 31.3%	<i>p</i> -value
Age (year) ^{**¥}	53.9 ± 7.9	60.6 ± 6.8	65.5 ± 6.6	< 0.001
IMT average mean (mm) ^{#¥}	0.71 ± 0.09	0.73 ± 0.09	0.77 ± 0.10	< 0.001
IMT average maxima (mm) ^{#¥}	0.88 ± 0.11	0.89 ± 0.10	0.95 ± 0.12	< 0.001
CAIx (%) ^{*#}	23.76 ± 14.49	28.02 ± 14.17	28.71 ± 12.14	0.002
cf-PWV (m/second) ^{**¥}	7.75 ± 1.12	8.70 ± 13.13	9.50 ± 1.08	< 0.001
ba-PWV (m/second) ^{**¥}	12.45 ± 1.38	14.22 ± 1.50	16.64 ± 2.28	< 0.001
CVR Framingham-D'Agostino ^{**¥}	15.44 ± 10.37	20.49 ± 13.20	25.06 ± 14.40	< 0.001
SCORE scale ^{**¥}	1.85 ± 1.99	3.42 ± 2.69	5.34 ± 3.80	< 0.001

IMT: Intima-media thickness. CAIx: Central Augmentation Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity. CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index. CVR: Cardiovascular Risk. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

The *p*-values were determined by ANOVA test: **p* < 0.05 between normal and borderline; #*p* < 0.05 between normal and atherosclerosis; ¥*p* < 0.05 between borderline and atherosclerosis.

in women.

Anthropometric Measurements

Body weight was determined on two occasions using a homologated electronic scale (Seca 770) following calibration (precision ± 0.1 kg), with the patient wearing light clothing and no shoes. Height was measured with a portable system (Seca 222), recording the average of two readings. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m²). Finally, waist circumference was measured using a flexible graduated measuring tape with the patient in the standing position without clothing. The individuals performing the measurements were blinded to the clinical data of the patient. All assessments were made within a period of 10 days.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as the mean ± standard deviation for normally distributed continuous data, as the median (interquartile range) for asymmetrically distributed continuous data and as the frequency distribution for categorical data. The statistical normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. A Pearson correlation was used to analyze the relationship between normally distributed continuous data. The difference of means between more than two categories of variables for normally distributed continuous data was subjected to an ANOVA using the Tukey method in post hoc contrasts with alpha less than 0.05. We performed multiple linear regression analyses with the CAVI score as the independent variable. The mean IMT, CAIx, cf-PWV and ba-PWV were the dependent variables. We adjusted for BMI, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, antidia-

betic drugs and whether the Framingham-D'Agostino cardiovascular risk (model 1) or SCORE scale was used (model 2). Sensitivity and specificity with respect to the mean IMTs of >0.90 mm, and maxima IMTs of >0.90 mm, >1.00 mm and >1.10 mm were analyzed using a conventional receiver-operating-characteristic (ROC) curve. The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 20.0 software program (SPSS, Chicago, IL, USA). A value of *p* < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 500 patients were enrolled. **Table 1** shows the characteristics of cardiovascular risk factors, cardiovascular risk estimated with scales and the values of the parameters used for vascular structure and function. The mean CAVI value was 8.59 ± 1.10, and 31.3% of the subjects had a CAVI score greater than nine. The mean age was 60.30 ± 8.40 years, and 45.60% of the subjects were women.

Table 2 shows the values of age, mean IMT, cf-PWV, ba-PWV, CAIx and cardiovascular risk (Framingham-D'Agostino and SCORE) according to CAVI values (≤ eight, between eight and nine and ≥ nine). The values of all analyzed parameters directly increase with the increasing cut-off point of the CAVI score.

The average mean IMT and average maxima IMT showed positive correlation with the CAVI, ba-PWV, cf-PWV and CVR (*p* < 0.01). All analyzed parameters of vascular function and cardiovascular risk showed positive correlation with the CAVI score (*p* < 0.01) (**Table 3**).

In multiple linear regression analysis, the vascular

Table 3. Bivariate correlations of the CAVI score with vascular structure and function and RCV

	CAVI	IMT average mean (mm)	IMT average maxima (mm)
CAVI	---	0.291 **	0.282 **
CAIx	0.122 **	0.011	0.007
cf-PWV (m/second)	0.559 **	0.426 **	0.396 **
ba-PWV (m/second)	0.777 **	0.308 **	0.300 **
CVR Framingham-D'Agostino	0.300 **	0.429 **	0.415 **
CVR SCORE scale	0.458 **	0.440 **	0.428 **

IMT: Intima-media thickness. CAIx: Central Augmentation Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity. CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index. CVR: Cardiovascular Risk. SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

The *p*-values were determined by Pearson correlation. **p* < 0.05; ***p* < 0.01.

Table 4. Regression analysis with vascular structure and function parameters as the dependent variables and the mean CAVI score as the independent variable

	β	95% CI	<i>p</i> -value
Dependent variable: IMT average mean			
1. CAVI	2.392	1.344-3.441	<0.001
2. CAVI	1.508	0.492-2.524	0.004
Dependent variable: IMT average maxima			
1. CAVI	2.027	1.082-2.973	<0.001
2. CAVI	1.409	0.424-2.395	0.005
Dependent variable: CAIx			
1. CAVI	1.200	0.500-1.800	<0.001
2. CAVI	0.800	0.200-1.400	0.011
Dependent variable: cf-PWV			
1. CAVI	0.440	0.374-0.505	<0.001
2. CAVI	0.406	0.335-0.487	<0.001
Dependent variable: ba-PWV			
1. CAVI	0.295	0.273-0.318	<0.001
2. CAVI	0.291	0.259-0.304	<0.001

Dependent variable: IMT: Intima-media thickness. CAIx: Central Augmentation Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity.

Independent variable: CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index.

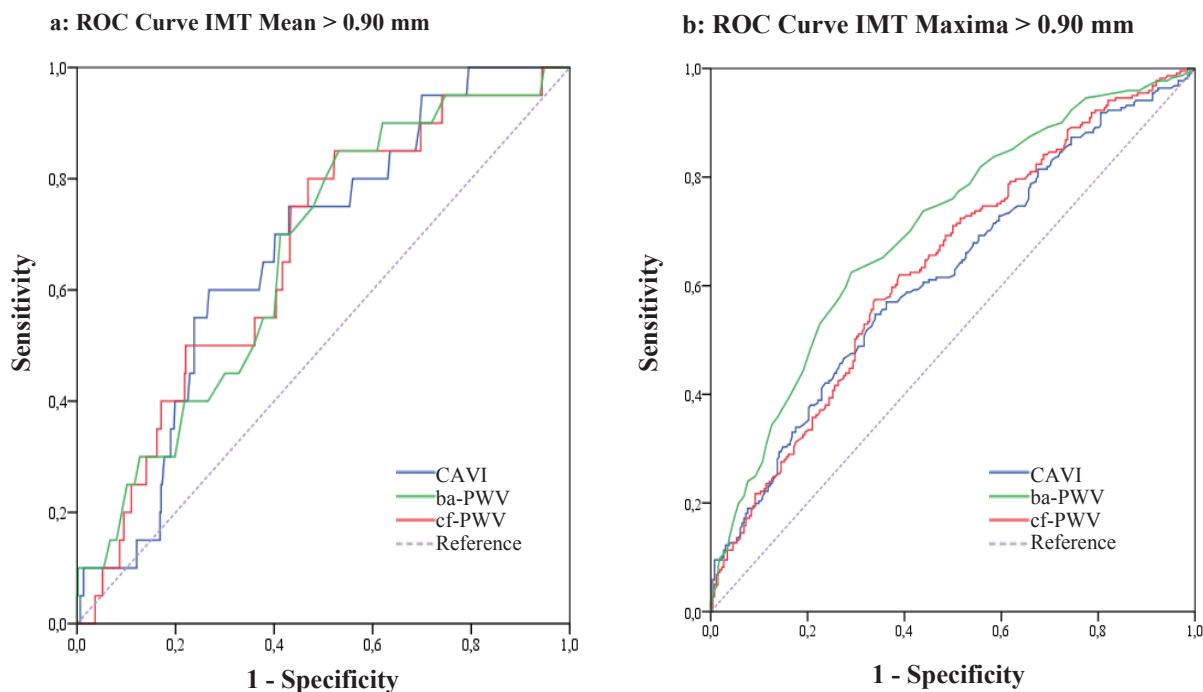
Adjusted by: Model 1: Framingham-D'Agostino scale. Body mass index. Antihypertensive drugs. Lipid lowering drugs and anti-diabetic drugs. or Model 2: SCORE scale. Body mass index. Antihypertensive drugs. Lipid lowering drugs and antidiabetic drugs.

structure and function parameters maintained a positive association with the CAVI score (*p* < 0.01) after adjusting for BMI, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, antidiabetic drugs, and the use of the Framingham-D'Agostino (model 1) or SCORE scales (model 2) (Table 4).

The cut-offs that demonstrated better sensitivity and specificity for detection of a subclinical organic lesion defined by a mean carotid IMT of >0.90 mm were 8.95 with an area under the curve (AUC) of 0.67 for the CAVI score, 8.85 with an AUC of 0.66 for cf-

PWV and 15.10 with an AUC of 0.66 for ba-PWV. To detect a maxima IMT of >0.90 mm, the cut-offs were 8.75 with an AUC of 0.62 for the CAVI score, 8.85 with an AUC of 0.64 for cf-PWV and 15.75 with an AUC of 0.70 for ba-PWV. The respective cut-off levels, specificities, sensitivities and the areas under the curve are shown in Fig. 1.

The cut-offs that demonstrated better sensitivity and specificity for detection of a subclinical organic lesion defined by a carotid maxima IMT >1.10 mm were 8.74 with an AUC of 0.64 for the CAVI score,



Cut-Off Values and AUC of the Receiver-Operating-Characteristic for the Presence of: a: IMT mean >0.90 mm; b: IMT maxima >0.90 mm

Presence of carotid atherosclerosis IMT max > 0.90 mm					
	Cutt-off value	Sensitivity	Specificity	AUC (CI 95)	p Value
CAVI	8.95	70%	64%	0.67 (0.57-0.77)	<0.01
cf-PWV	8.85	70%	60%	0.66 (0.55-0.77)	<0.01
ba-PWV	15.10	60%	60%	0.66 (0.55-0.78)	<0.01

Presence of carotid atherosclerosis IMT max > 0.90 mm					
	Cutt-off value	Sensitivity	Specificity	AUC (CI 95)	p Value
CAVI	8.75	60%	59%	0.62 (0.57-0.67)	<0.01
cf-PWV	8.85	60%	62%	0.64 (0.59-0.69)	<0.01
ba-PWV	15.75	62%	70%	0.70 (0.66-0.75)	<0.01

AUC, area under the curve. IMT: Intima-media thickness. CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity.

Fig. 1. The usefulness of the mean cardio-ankle vascular index (CAVI) score, carotid femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and brachial ankle pulse wave velocity (ba-PWV) for discriminating the probability for a mean and maxima intima media thickness (IMT) of >0.90 mm. Curves represent receiver-operating-characteristic (ROC) curves for discriminating the probability of carotid atherosclerosis. Each curve is defined by the mean CAVI score, cf-PWV and ba-PWV.

8.85 with an AUC of 0.66 for cf-PWV and 14.48 with an AUC of 0.59 for ba-PWV. For detection of a maxima IMT of >1.00 mm, the cut-offs were 8.56 with an AUC of 0.58 for the CAVI score, 8.85 with an AUC of 0.67 for cf-PWV and 14.04 with an AUC of 0.61 for ba-PWV. The respective cut-off levels, sensitivities, specificities and the areas under the curve are shown in Fig. 2.

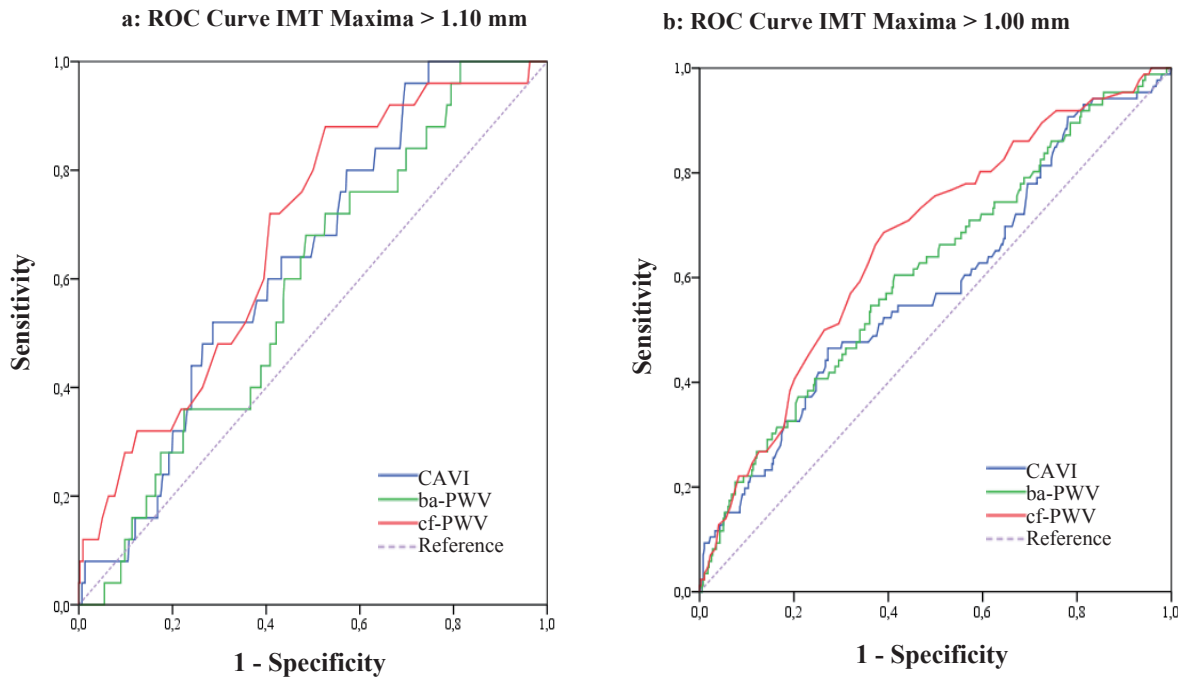
Discussion

The present study is the first report on the relationships between the CAVI score and various parameters used to assess vascular structure and function in Caucasian adults. The results show that the CAVI score was positively correlated with vascular structure and function, independent of the subject's cardiovascular risk and drug treatment. The cut-offs that are

more sensitive and specific in view of predicting carotid atherosclerosis with a mean IMT of >0.90 mm are 8.95 for the CAVI score, 8.85 m/second for cf-PWV and 15.10 m/second for ba-PWV.

Consistent with the results of this study, there are several reports showing that the CAVI score is positively correlated with the carotid IMT and cf-PWV in hypertensive patients^{9, 37, 38}, in type 2 diabetes mellitus patients³⁹, in coronary artery disease patients^{5, 8}, and in the general population⁴⁰. These results suggest that the CAVI score is a useful clinical marker for evaluating atherosclerosis. Kadota *et al.* suggested the use of the CAVI score as a screening tool for atherosclerosis based on their findings in a general population study of 1014 adults⁴⁰. They showed a strong, significant association of the CAVI score with carotid IMT.

Similarly, we found an association between the



Cut-Off Values and AUC of the Receiver-Operating-Characteristic for the Presence of IMT maxima >1.10mm and IMT maxima >1.0mm

Presence of carotid atherosclerosis IMT max > 1.10 mm						Presence of carotid atherosclerosis IMT max > 1.0 mm					
	Cutt-off value	Sensitivity	Specificity	AUC (CI 95)	p Value		Cutt-off value	Sensitivity	Specificity	AUC (CI 95)	p Value
CAVI	8.74	60%	57%	0.64 (0.54-0.73)	0.021	CAVI	8.56	55%	50%	0.58 (0.51-0.65)	0.016
cf-PWV	8.85	72%	60%	0.66 (0.55-0.77)	<0.01	cf-PWV	8.85	66%	63%	0.67(0.60-0.73)	<0.01
ba-PWV	14.48	60%	56%	0.59 (0.49-0.69)	0.142	ba-PWV	14.04	64%	51%	0.61(0.57-0.68)	<0.01

AUC, area under the curve. IMT: Intima-media thickness. CAVI: Cardio-Ankle Vascular Index. cf-PWV: carotid femoral Pulse Wave Velocity. ba-PWV: brachial ankle Pulse Wave Velocity.

Fig. 2. The usefulness of the mean cardio-ankle vascular index (CAVI) score, carotid femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and brachial ankle pulse wave velocity (ba-PWV) for discriminating the probability for a maxima intima media thickness (IMT) of >1.10 mm. and >1.00 mm. Curves represent receiver-operating-characteristic (ROC) curves for discriminating the probability of carotid atherosclerosis. Each curve is defined by the mean CAVI score, cf-PWV and ba-PWV.

CAVI score and PWV. Atherosclerosis has been estimated using the cf-PWV¹⁵⁾, but this can be influenced by BP, and it is not very reproducible^{1, 24)}. Because the CAVI score is independent of BP, highly reproducible, easy to apply and does not require special techniques, the potential of the CAVI score as a novel parameter of atherosclerosis has recently been recognized²⁾. Izuara *et al.* suggested that the CAVI score reflects systemic arterial sclerosis, including carotid atherosclerosis as well as coronary atherosclerosis, and that the CAVI score might be more useful for discriminating the probability of coronary atherosclerosis than the finding of carotid atherosclerosis by high-resolution cf-PWV.⁸ Another study also showed that the CAVI score might be more useful for discriminating the probability of coronary atherosclerosis than findings of carotid atherosclerosis¹⁰⁾.

Assessment of CAIx is a simple approach to

quantify the role of wave reflection in determining an elevation of the central BP value^{6, 41)}. The relationship between CAIx and the CAVI score opens new lines of research. This study determined the cut-off values of the CAVI score, cf-PWV and ba-PWV for predicting mean or maxima IMTs of >0.90 mm. CAVI values were found to be similar to those described by other authors⁴²⁾ or recommended in clinical practice guidelines in the case of cf-PWV. These results suggest that the CAVI score predicts carotid atherosclerosis in Caucasian adult patients, and may be helpful in clinical practice in this patient group.

Limitations

The main limitation associated with this study was the source of the data for the cross-sectional study, which prevented us from establishing a temporal rela-

tionship between the CAVI score and the different parameters that assess vascular function and structure during one week. However, this is the first study to examine the relationship between the CAVI score and different vascular structure and function parameters in adults.

Conclusion

The CAVI score shows a positive association with vascular structure and function parameters independent of the subject's cardiovascular risk and drug treatment, and the ability of the CAVI score to predict carotid atherosclerosis is similar to that of cf-PWV and ba-PWV in Caucasian adults. Therefore, like other parameters, the CAVI method could be a useful tool to screen people for atherosclerosis.

Conflict of Interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Sources of Funding

This project was funded by the Institute of Health Carlos III, ISCiii, of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain) through the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (RedIAPP, RD12/0005), by a grant for research projects on health from ISCiii (FIS PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043), co-financed with European Union ERDF and the Autonomous Government of Castilla and León (GRS 635/A/11) and intensification of research program.

Acknowledgments

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

Lead author for this group: Rafel Ramos: Research Unit, Primary Health Care, Girona. Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain. E-mail: rramos.girona.ics@gencat.net. Coordinating Center: Rafel Ramos, Ruth Martí, Dídac Parramon, Anna Ponjoan, Miquel Quesada, Maria Garcia-Gil, Martina Sidera and Lourdes Camos. Research Unit, Primary Health Care. Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol). C/ Maluquer Salvador, 11. 17002-Girona. Girona, Spain. Fernando Montesinos, Ignacio Montoya, Carlos López, Anna Agell, Nuria Pages of the Primary Care Services, Girona. Catalan Institute of Health (ICS), Girona,

Spain. Irina Gil, Anna Maria-Castro of the Primary Care Services, Girona. Institutd' Assistència Sanitària (IAS), Girona, Spain. Fernando Rigo, Guillermo Frontera, Antonia Rotger, Natalia Feuerbach, Susana Pons, Natividad Garcia, John Guillaumet, Micaela Llull and Mercedes Gutierrez of the Health Center Primary Care San Agustín. Ibsalut Balears, Spain. Cristina Agudo-Conde, Leticia Gomez-Sanchez, Carmen Castaño-Sanchez, Carmela Rodriguez-Martín, Benigna Sanchez-Salgado, Angela de Cabo-Laso, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Marta Gomez-Sanchez, JoseAngel Made-ruelo-Fernandez, Emilio Ramos-Delgado, Carmen Patino-Alonso, Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos and Luis Garcia-Ortiz. Primary Care Research Unit of the Alamedilla, Salamanca, Spain. Castilla and León Health Service-SACYL.

References

- 1) Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M: Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18: 924-938
- 2) Kanamoto M, Matsumoto N, Shiga T, Kunimoto F, Saito S: Relationship between coronary artery stenosis and cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients undergoing cardiovascular surgery. *J Cardiovasc Dis Res*, 2013; 4: 15-19
- 3) Shirai K: Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*, 2011; 34: 684-685
- 4) Wang H, Liu J, Zhao H, Fu X, Shang G, Zhou Y, Yu X, Zhao X, Wang G, Shi H: Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens*, 2013; 7: 426-431
- 5) Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Hiratsuka A, Matsuzaki M: Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*, 2008; 31: 1347-1355
- 6) Nagayama D, Endo K, Ohira M, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagumo A, Saiki A, Oyama T, Miyashita Y, Shirai K: Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI). *Obes Res Clin Pract*, 2013; 7: e139-e145
- 7) Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, Hirano K, Suzuki M, Mikamo H, Nakagami T, Shirai K: Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17: 517-525
- 8) Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M: Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary atherosclerosis. *Circ J*, 2008; 72: 1762-1767
- 9) Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J:

- Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 2007; 30: 335-340
- 10) Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H: Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*, 2008; 72: 598-604
 - 11) Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, Matsuoka H: Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology*, 2009; 60: 468-476
 - 12) Sairaku A, Eno S, Hondo T, Teragawa H, Nakano Y, Matsuda K, Kisaka T, Kihara Y: Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Hypertens Res*, 2010; 33: 1162-1166
 - 13) Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K: Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011; 11: 51
 - 14) Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM: Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1600-1607
 - 15) Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 2006; 113: 657-663
 - 16) Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ: Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2010; 121: 505-511
 - 17) 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*, 2008; 51: 112-118
 - 18) 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
 - 19) Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, Garcia-Regalado N, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Feuerbach N, Garcia-Gil M, Ponjoan A, Quesada M, Ramos R: Improving interMediate risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2011; 11: 61
 - 20) Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cordon F, Ramos R, Sala J, Masia R, Kannel WB: An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*, 2003; 57: 634-638
 - 21) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003; 24: 987-1003
 - 22) World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013; 310: 2191-2194
 - 23) 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
 - 24) J I, Sasaki H Fau - Kakimoto T, Kakimoto T Fau - Matsuno S, Matsuno S Fau - Nakatani M, Nakatani M Fau - Kobayashi M, Kobayashi M Fau - Tatsumi K, Tatsumi K Fau - Nakano Y, Nakano Y Fau - Wakasaki H, Wakasaki H Fau - Furuta H, Furuta H Fau - Nishi M, Nishi M Fau - Nanjo K, K N: - Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008; 80: 265-270
 - 25) Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M: A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*, 2006; 13: 101-107
 - 26) A Y, Tomiyama H Fau - Takeda K, Takeda K Fau - Tsuda H, Tsuda H Fau - Arai T, Arai T Fau - Hirose K, Hirose K Fau - Koji Y, Koji Y Fau - Hori S, Hori S Fau - Yamamoto Y, Y Y: - Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*, 2002; 25: 359-364
 - 27) Kawai T, Ohishi M, Onishi M, Ito N, Takeya Y, Maekawa Y, Rakugi H: Cut-off value of brachial-ankle pulse wave velocity to predict cardiovascular disease in hypertensive patients: a cohort study. *J Atheroscler Thromb*, 2013; 20: 391-400
 - 28) Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, Hametner B, Mayer CC, Eber B, Magometchnigg D: A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*, 2010; 24: 498-504
 - 29) Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M: Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*, 2010; 15: 225-228
 - 30) Franssen PM, Imholz BP: Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*, 2010; 15: 229-231
 - 31) Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, Blacher J, Safar ME, Sfikakis P, Stergiou GS: Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 876-882
 - 32) Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M: Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*, 2012; 17: 128-131
 - 33) LM VB, Laurent S Fau - Boutouyrie P, Boutouyrie P Fau - Chowienczyk P, Chowienczyk P Fau - Cruickshank JK, Cruickshank Jk Fau - De Backer T, De Backer T Fau -

- Filipovsky J, Filipovsky J Fau - Huybrechts S, Huybrechts S Fau - Mattace-Raso FUS, Mattace-Raso Fu Fau - Protogerou AD, Protogerou Ad Fau - Schillaci G, Schillaci G Fau - Segers P, Segers P Fau - Vermeersch S, Vermeersch S Fau - Weber T, T W: - Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 2012; 30: 445-448
- 34) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013; 31: 1281-1357
- 35) Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, Rodriguez-Sanchez E, Garcia-Ortiz L: Protocol for measuring carotid intima-media thickness that best correlates with cardiovascular risk and target organ damage. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 955-961
- 36) D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117: 743-753
- 37) Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Matsuda T, Hiratsuka A, Matsuzaki M: Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circ J*, 2007; 71: 1710-1714
- 38) Suzuki J, Kurosu T, Kon T, Tomaru T: Impact of cardiovascular risk factors on progression of arteriosclerosis in younger patients: evaluation by carotid duplex ultrasonography and cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*, 2014; 21: 554-562
- 39) Kim KJ, Lee BW, Kim HM, Shin JY, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Lee HC: Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18: 328-336
- 40) Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Abe K, Takeshima F, Ozono Y: Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*, 2008; 72: 304-308
- 41) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2588-2605
- 42) Sritara P: Cardio-ankle velocity index (CAVI) contributes to coronary artery disease risk prediction. *J Atheroscler Thromb*, 2014; 21 Suppl 1: S18-19

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

3. Asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la rigidez arterial en sujetos caucásicos del estudio MARK: estudio descriptivo trasversal

Autores: Leticia Gómez-Sánchez, Luis García-Ortiz, M. Carmen Patino-Alonso, José I. Recio-Rodríguez, Fernando Rigo, Ruth Martí, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A. Maderuelo-Fernández, Rafel Ramos y Manuel A. Gómez-Marcos en representación del grupo MARK.

RESUMEN

Introducción y objetivo: El CAVI y la VOP brazo tobillo reflejan la rigidez arterial central y periférica. El síndrome metabólico (SM) y sus componentes pueden aumentar la rigidez arterial y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la correlación del SM y sus componentes con la rigidez arterial no está claro. El objetivo principal de este estudio es analizar la relación entre la rigidez arterial, usando como medidas de rigidez la VOP brazo tobillo y el CAVI, y los componentes del SM en adultos caucásicos con RCV intermedio y el objetivo secundario es analizar las diferencias por género.

Métodos: Este estudio analizó 2.351 sujetos de edades entre 35 y 74 años (edad media, $61,4 \pm 7,7$ años) 61,7% hombres, incluidos en el estudio MARK. El CAVI se midió utilizando el dispositivo *VaSera VS-1500®*, y la VOP brazo tobillo se calculó usando una ecuación validada. El SM se definió con los criterios del *National Cholesterol Education Program III*. Se midieron, la circunferencia de cintura, la presión arterial, la glucemia en ayunas, y el perfil de lípidos.

Resultados: Presentaban SM el 51,9% de los sujetos. Todos los componentes del SM, excepto descenso del colesterol HDL ($p = 0,578$) con CAVI y el descenso del colesterol HDL ($p = 0,075$) y la circunferencia de la cintura ($p = 0,315$) con VOP brazo tobillo, se asociaron con la VOP brazo tobillo y con el CAVI. Los componentes del SM

muestran asociaciones diferentes con las medidas de rigidez arterial en función del género del sujeto. El componente de aumento de la presión arterial tenía un mayor *Odds Ratio* (OR) tanto para la VOP brazo tobillo $\geq 17,5$ m / seg (OR = 6,90; IC del 95%: 3,52 a 13,52) como para el CAVI ≥ 9 (OR = 2,20, IC del 95%: 1,63 a la 1,90).

Conclusiones: El SM y todos sus componentes se asociaron con la VOP brazo tobillo y con el CAVI, (excepto el colesterol HDL con VOP brazo tobillo y con el CAVI y la circunferencia de la cintura con la VOP brazo tobillo). Sin embargo, la asociación de SM y sus componentes con VOP brazo tobillo y CAVI fue diferente por género. Los datos de este estudio sugieren mayor asociación del CAVI y VOP brazo tobillo con los componentes del SM en hombres que en mujeres, e indican mayor rigidez arterial cuando se diagnostica el SM por aumento de la presión arterial, de la glucemia basal y de la circunferencia de la cintura.

ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial

Leticia Gomez-Sanchez^{1*}, Luis Garcia-Ortiz^{1,2,3}, M. Carmen Patino-Alonso^{1,2,4}, Jose I. Recio-Rodriguez^{1,2}, Rigo Fernando⁵, Ruth Marti^{6,7}, Cristina Agudo-Conde^{1,2}, Emiliano Rodriguez-Sanchez^{1,2,8}, Jose A. Maderuelo-Fernandez^{1,2}, Rafel Ramos^{6,7,9}, Manuel A. Gomez-Marcos^{1,2,8} and the MARK Group¹⁰

Abstract

Background: The cardio-ankle vascular index (CAVI) and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) can reflect both central and peripheral arterial stiffness. Metabolic syndrome (MetS) and its components may increase arterial stiffness and the risk of cardiovascular diseases. However, the correlation of MetS and its components with arterial stiffness is still not clear. The primary aim of this study is thus the relationship using baPWV and CAVI in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk. The secondary aim is to analyze sex differences.

Methods: This study analyzed 2351 subjects aged 35–74 years (mean, 61.4 ± 7.7 years) comprising 61.7 % males and enrolled in the *improving interMediAte Risk management (MARK)* study. CAVI was measured using a *VaSera VS-1500*[®] device, and baPWV was calculated using a validated equation. MetS was defined based on the Joint Scientific Statement National Cholesterol Education Program III. Waist circumference, blood pressure, fasting plasma glucose, and lipid profile were measured.

Results: MetS was found in 51.9 % of the subjects. All MetS components except reduced HDL-cholesterol ($p = 0.578$) were associated with CAVI. High density lipoprotein cholesterol ($p = 0.075$) and waist circumference ($p = 0.315$) were associated with baPWV. The different MetS components that assess dyslipidemia using the stiffness measures show different associations according to patient sex. The high blood pressure component had a greater odds ratio (OR) for both baPWV ≥ 17.5 m/sec (OR = 6.90, 95 % CI 3.52–13.519) and CAVI ≥ 9 (OR = 2.20, 95 % CI 1.63–1.90).

Conclusions: MetS and all its components (except HDL-cholesterol with baPWV and CAVI and WC with baPWV) were associated with baPWV and CAVI. However, there were sex differences in the association of MetS and its components with baPWV and CAVI. Data from this study suggest a greater association of CAVI and baPWV values with MetS components in males than in females and indicate greater arterial stiffness in the event of simultaneously elevated blood pressure, fasting plasma glucose, and waist circumference.

Trial Registration Clinical Trials.gov Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01428934>. Registered 2 September 2011. Last updated September 8, 2016

Keywords: Metabolic syndrome, Brachial-ankle pulse wave velocity, Cardio-ankle vascular index, Arterial stiffness

*Correspondence: leticiagmzsnchz@gmail.com

¹ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, 37003 Salamanca, Spain

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



Background

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of multiple risk factors for atherosclerosis that include obesity, high blood pressure, elevated fasting plasma glucose (FPG), and atherogenic dyslipidemia [1]. MetS doubles the risk of morbidity and mortality from cardiovascular diseases and multiplies the risk of all-cause mortality by 1.5 [2–4]. However, the risk varies according to the associated components on which the MetS diagnosis is based [5]. For example, in the Framingham Heart Study cohort, the combination of central obesity, blood pressure (BP), and FPG increased the risk of mortality three-fold [6]. Similarly, different combinations of MetS components have different effects on arterial stiffness [7–9]. Several studies have also reported that greater arterial stiffness is associated with increased morbidity and mortality from cardiovascular diseases [10–12].

Arterial stiffness may be evaluated using the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) [13] and the cardio-ankle vascular index (CAVI) [14]. baPWV has been demonstrated as an independent predictor of coronary artery disease and all-cause mortality in general populations and in subjects with diabetes [15]. CAVI is a measure [14] of overall arterial stiffness starting from the aorta all the way to the ankle [16]. It is associated with carotid and coronary atherosclerosis [10, 17–19] and is a predictor of cardiovascular events in the obese [10]. CAVI is a better predictor of coronary artery disease than baPWV [20, 21].

Studies have investigated the relationship of MetS and its components with baPWV [7, 22–24]. Most have reported increased baPWV in subjects with MetS or with a greater number of MetS components. Most of the studies have examined Asian populations, among whom MetS and its components affect arterial stiffness with greater severity in females than in males [23, 25]. It is likely that females with MetS develop more severe atherosclerosis, but this is not yet definitive [25]. Furthermore, the sex-dependent association of the specific cluster of MetS components with baPWV and CAVI in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk has not been previously.

Research on the relationship of MetS and its components with baPWV and CAVI is an important topic around the world. Unlike baPWV, the characteristics of CAVI as a physiological marker of arterial stiffness have not frequently been reported. The primary aim of this study is to investigate the relationship of MetS and its components with arterial stiffness measured by baPWV and CAVI in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk, with the secondary aim of analyzing sex differences.

Methods

Study design

This trial is a cross-sectional study of subjects recruited to the *improving interMediate RiSk management* (MARK) study (NCT01428934) [26], which is a longitudinal study designed to assess whether the ankle-brachial index, arterial stiffness (measured by CAVI), postprandial glucose, glycosylated hemoglobin, self-measured blood pressure, and the presence of comorbidities are independently associated with the occurrence of vascular events. It also investigates whether the predictive capacity of current risk equations can be improved in the intermediate risk population. The current study focuses on the baseline visit. The second step will be a 5- and 10 year follow-up trial to assess cardiovascular morbidity and mortality.

Study population

In this multicenter project, sample selection was performed by random sampling from among individuals who met the inclusion criteria and were seeing general practitioners at six primary care centers in three Spanish Autonomous Communities from July 2011 to June 2013. Subjects were recruited from those aged 35 to 74 years with intermediate cardiovascular risk defined as 10 year coronary risk ranging from 5–15 % according to the adapted Framingham risk equation [27]; 10 year vascular mortality risk ranging from 1–5 % according to the scoring risk in Europeans equation [28]; or moderate risk according to the European Society of Hypertension guidelines for the management of arterial hypertension [29]. The analysis examined 2351 of the 2495 subjects recruited to the MARK study. Exclusion criteria included end-stage disease or institutionalization at the time of the visit, or a history of atherosclerotic disease. Subjects were excluded for the following reasons: 88 had an altered ankle-brachial index, measured CAVI and/or baPWV values were not available for 23 subjects, and MetS components had not been measured for 33 subjects. The study was approved by the Research Ethics Committees of the Primary Care Research Institute of Jordi Gol, Health Care Area of Salamanca and Palma of Mallorca. All participants gave written informed consent according to the general recommendations of the Declaration of Helsinki [30].

Variables and measurement instruments

A detailed description of procedures for clinical data collection, anthropometric measurements, and laboratory tests has been published elsewhere [26].

Diagnostic criteria of MetS

According to the international consensus in the Joint Scientific Statement National Cholesterol

Education Program III [1], MetS was defined as the presence of three or more of the following five components: abdominal obesity (waist circumference (WC) ≥ 88 cm in females and ≥ 102 cm in males); elevated triglycerides (TGC) ≥ 150 mg/dL (or drug treatment for elevated TGC); high-density lipoprotein (HDL) cholesterol < 40 mg/dL in males or < 50 mg/dL in females; high blood pressure (systolic blood pressure (SBP) ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 85 mmHg, or antihypertensive drug treatment), and fasting plasma glucose (FPG) ≥ 100 mg/dL (or drug treatment for elevated glucose).

Analysis groups

In order to analyze the influence of the different combinations of MetS components upon arterial stiffness, the subjects were divided into three groups. The group “MetS-dyslipidemia” consisted of 367 subjects with components of high blood pressure and those that indicate dyslipidemia (low HDL-cholesterol and elevated triglycerides). The group “MetS-increased insulin resistance” consisted of 511 subjects with the components of high blood pressure and those that indicate increased insulin resistance (elevated FPG and abdominal obesity). The group “MetS-mixed” consisted of 342 subjects with MetS who were not included in either the dyslipidemia group or the increased insulin resistance group. The control group consisted of 175 subjects without MetS, arterial hypertension, FPG, or the use of antihypertensive, lipid-lowering, or antidiabetic drugs.

Diagnosis of cardiovascular risk factors

Subjects were considered hypertensive if previously diagnosed with hypertension, if they were taking antihypertensive drugs, or if they had blood pressure levels $\geq 140/90$ mmHg. Diabetic subjects were those who had a previous diagnosis of the disease, were taking hypoglycemic drugs, or had fasting blood glucose levels ≥ 126 mg/dL or HbA1c ≥ 6.5 %. Dyslipidemia was defined as a prior diagnosis of the condition, use of lipid-lowering drugs, or fasting total cholesterol levels ≥ 250 mg/dL.

Cardio-ankle vascular index (CAVI) and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV)

CAVI was measured using a *VaSera VS-1500*[®] device (*Fukuda Denshi*) [31, 32]. CAVI values are calculated automatically by estimating the stiffness parameter β with the following equation: $\beta = 2\rho \times 1/(P_s - P_d) \times \ln(P_s/P_d) \times PWV^2$, where ρ is blood density, P_s and P_d are SBP and DBP in mmHg, and PWV is measured between the aortic valve and the ankle [14]. The mean coefficient of variation of CAVI measurement is less than 5 %, which

is small enough to allow for clinical use of the index and confirms that CAVI has a favorable reproducibility [32].

baPWV was estimated using the equation, $baPWV = (0.5934 \times \text{height (cm)} + 14.4724)/tba$ (tba is the time interval between the arm and ankle waves) [13]. Measurements were performed with the patient in supine position after resting for 10 min in a quiet room at a stable temperature. Subjects were instructed not to smoke or practice exercise in the hour prior to the test.

CAVI was classified as normal (CAVI < 8), borderline ($8 \leq \text{CAVI} < 9$), or abnormal (CAVI ≥ 9). Abnormal CAVI represents subclinical atherosclerosis [14, 33–36]. A value of baPWV ≥ 17.5 m/sec was considered abnormal [37]. The average values of CAVI and baPWV were considered.

Office or clinical blood pressure

Office blood pressure measurement involved three measurements of SBP and DBP with a validated OMRON model M10-IT sphygmomanometer (Omron Health Care, Kyoto, Japan). The measurements followed the recommendations of the European Society of Hypertension [38], and the averages of the last two measurements used.

Anthropometric measurements

Body weight was measured twice with a certified electronic scale (Seca 770, Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom) after adequate calibration (precision ± 0.1 kg). Readings were rounded to 100 g. Height was measured with a stadiometer (Seca 222), and the average of two measurements was recorded. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). Waist circumference was measured according to the 2007 recommendations of the Spanish Society for the Study of Obesity [39]. All measurements were performed with the subjects standing, wearing no shoes, and in light clothing. The researchers who performed the different tests were blinded to the clinical data of the subjects. All assessments were made within a period of 10 days.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as the mean \pm standard deviation. Categorical variables are presented as frequency distributions and compared using the Chi-squared test or Fisher's exact test when necessary. The difference in means between 2-category and quantitative variables was analyzed using the student's t test for independent samples. ANCOVA models were used to test the differences in mean baPWV and CAVI values with the five components of MetS. Pairwise post hoc comparisons were examined using the Bonferroni test.

In the multivariate analysis, six multiple linear regression models were performed (ENTER method) using CAVI and baPWV as dependent variables and MetS and its components as independent variables of each model. Six logistic regression models were also developed in which baPWV ($<17.5 = 0$ and $\geq 17.5 = 1$) and CAVI status ($<9 = 0$ and $\geq 9 = 1$) were dependent variables, while the independent variables were the absence (0) or presence (1) of MetS and its components. All models included age, height, weight, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs, and antidiabetic drugs as adjusting variables. The exception was WC, which was adjusted for age and drug use because of collinearity problems. Analyses were performed for the subjects overall and according to gender. Data were analyzed using SPSS Statistics for Windows version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

Clinical characteristics of all subjects

Table 1 shows the characteristics (overall and by sex) of the 2351 subjects analyzed. Mean age was 61.4 ± 7.7 years. MetS was found in 51.9 % of the subjects (46.0 % of males and 61.4 % of females). The mean baPWV was 14.9 ± 2.6 m/sec (coefficient of variation: 0.172), and the mean CAVI was 8.8 ± 1.2 (coefficient of variation: 0.133). CAVI was higher among males than females (8.9 ± 1.2 versus 8.6 ± 1.1 ; $p < 0.001$). Mean baPWV values were similar among both sexes.

Table 2 shows differences between subjects with and without MetS by sex. baPWV was higher in subjects with MetS, regardless of sex. Mean CAVI values were not different between subjects with and without MetS in either sex.

Association between the MetS and its components with arterial stiffness

After adjustment for potentially influencing variables, a multiple linear regression analysis showed that almost all MetS components were associated with baPWV and CAVI except for reduced HDL-cholesterol with respect to CAVI ($p = 0.578$) and baPWV ($p = 0.075$) and WC with respect to baPWV ($p = 0.315$). Among males, all MetS components (except HDL-cholesterol with respect to CAVI and WC with respect to baPWV) were associated with the two arterial stiffness measures. However, among females, SBP, DBP, and FPG were associated with baPWV and CAVI, and WC was associated with CAVI (Table 3).

The association persisted in the disaggregated analysis in subjects with and without antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. The exceptions were the correlation between triglycerides and CAVI

and baPWV, which was only seen in the treated subjects, and WC, which was only associated with baPWV in the untreated individuals and with CAVI in the drug treatment group (Additional file 1: Table S1).

The results of the multiple regression analysis of premenopausal and postmenopausal women and males over and under 50 years of age are shown in Additional file 1: Table 2S.

In a logistic regression analysis and after adjusting for potentially influencing variables, the component of MetS with the greatest odds ratio (OR) was high blood pressure for both baPWV ≥ 17.5 m/sec (OR = 6.90, 95 % CI 3.52–13.51) and CAVI ≥ 9 (OR = 2.20, 95 % CI 1.63–1.90) (Table 4).

Results for subjects with MetS

Figure 1 shows the mean values corresponding to baPWV and CAVI according to sex and for each of the components of MetS. In the 1220 subjects with MetS, all the MetS components presented higher baPWV values in females except for waist circumference ($p > 0.05$). However, all the MetS components presented higher CAVI values in males, reaching significant differences in the case of the components related to increased blood pressure, fasting plasma glucose, and waist circumference.

Figure 2 shows the change in mean baPWV and CAVI values after age adjustment for increasing number of MetS components. The mean baPWV values in females increased with the number of MetS components. However, in males, the mean baPWV values increased for only up to three MetS components. The mean CAVI values in females increased with two, three, and four MetS components. However, in males, CAVI values increased for up to three MetS components but decreased in groups with four or five components.

The results for the mean baPWV and CAVI values according to groups are shown in Additional file 2: Fig. S1 and Fig. 3. The MetS-increased insulin resistance group had the highest CAVI (8.96) and baPWV (15.55 m/sec) in both the global analysis and the sex-based analysis. In the global analysis, all groups of MetS components were associated with higher baPWV and CAVI values compared to the control group ($p < 0.01$), except for CAVI in the MetS-mixed group.

Discussion

The results show that in subjects with intermediate cardiovascular risk, MetS and its individual components (except HDL-cholesterol with the two measures and WC with baPWV) are associated with baPWV and CAVI. This association differs according to sex. In males, all MetS components (except HDL-cholesterol with CAVI and WC with baPWV) were associated with both arterial

Table 1 Characteristics of subjects global and stratified by gender

Variables	Global (n = 2351)	Males (n = 1450)	Females (n = 901)	p value
Age, (years)	61.4 ± 7.7	61.2 ± 8.1	61.8 ± 7.0	0.044
Smoking, n (%)	659 (28.1)	455 (31.4)	204 (22.7)	<0.001
BMI, (kg/m ²)	29.2 ± 4.4	29.1 ± 3.9	29.5 ± 5.1	0.016
BMI ≥ 30, n (%)	850 (36.2)	485 (33.4)	365 (40.5)	0.001
WC, (cm)	100.9 ± 11.6	102.9 ± 10.5	97.6 ± 12.5	<0.001
SBP, (mmHg)	137.0 ± 17.4	138.9 ± 17.1	134.1 ± 17.5	<0.001
DBP, (mmHg)	84.4 ± 10.2	85.5 ± 10.3	82.6 ± 9.6	<0.001
Hypertension, n (%)	1842 (78.3)	1163 (80.2)	679 (75.4)	0.006
Antihypertensive drugs, n (%)	1208 (51.4)	733 (50.6)	475 (52.7)	0.309
Total Cholesterol, (mg/dl)	225.7 ± 41.0	220.6 ± 38.0	233.9 ± 42.8	<0.001
LDL-C, (mg/dl)	140.4 ± 34.9	138.9 ± 34.2	142.7 ± 35.8	0.010
HDL Cholesterol, (mg/dl)	49.8 ± 12.9	47.9 ± 11.9	52.9 ± 13.8	<0.001
TGC, (mg/dl)	145.7 ± 97.0	150.5 ± 106.7	138.0 ± 78.2	0.002
Dyslipidemia, n (%)	1583 (67.3)	924 (63.7)	659 (73.1)	<0.001
Lipid lowering drugs, n (%)	673 (28.6)	392 (27.0)	281 (31.2)	0.031
FPG, (mg/dl)	107.7 ± 34.4	107.4 ± 33.5	108.0 ± 35.9	0.711
HA1c, (%)	6.1 ± 1.2	6.1 ± 1.1	6.2 ± 1.3	0.001
Diabetes mellitus type 2, n (%)	794 (33.8)	464 (32.0)	330 (36.6)	0.022
Antidiabetic drugs, n (%)	477 (20.3)	270 (18.6)	207 (23.0)	0.015
Higher blood pressure, n (%)	1986 (84.5)	1253 (86.4)	733 (81.4)	0.001
Higher FPG, n (%)	1112 (47.3)	693 (47.8)	419 (46.5)	0.552
Lower HDL-C, n (%)	791 (33.6)	357 (24.6)	434 (48.2)	<0.001
Higher TGC, n (%)	839 (35.7)	545 (37.6)	294 (32.6)	0.015
Higher WC, n (%)	1478 (62.9)	762 (52.6)	716 (79.5)	<0.001
Metabolic syndrome, n (%)	1220 (51.9)	667 (46.0)	553 (61.4)	<0.001
CAVI	8.80 ± 1.17	8.91 ± 1.19	8.65 ± 1.12	<0.001
CAVI ≥ 9, n (%)	1061 (45.1)	701 (49.6)	360 (41.3)	0.001
baPWV, (m/s)	14.87 ± 2.57	14.81 ± 2.56	14.98 ± 2.59	0.119
baPWV ≥ 17.50 m/s, n (%)	324 (13.8)	192 (13.2)	132 (13.9)	0.356

Values are means (standard deviations (SD) for continuous data and number and proportions for categorical data

Metabolic syndrome: Three or more of the following criteria: (Abdominal obesity = Higher WC: waist circumference ≥88 in females and ≥102 in males. Higher blood pressure: SBP ≥130 mmHg and/or DBP ≥85 mmHg or antihypertensive drug treatment. Higher FPG: FPG >100 mg/dl or antidiabetic drug treatment. Lower HDL cholesterol: HDL cholesterol <40 mg/dl in males and <50 mg/dl in females. Higher triglycerides: TGC >150 mg/dl)

BMI body mass index; WC waist circumference; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; LDL-C low density lipoprotein cholesterol; HDL-C high density lipoprotein cholesterol; TGC triglycerides; FPG fasting plasma glucose; HbA1c glycosylated hemoglobin; CAVI cardio-ankle vascular index; baPWV brachial-ankle pulse wave velocity

p value differences in male and females

stiffness measures. In females only, SBP, DBP, and FPG were associated with both measures, and WC was associated with CAVI. The arterial stiffness values were highest when the MetS components of increased blood pressure, FPG, and WC occurred simultaneously.

FPG was associated with higher baPWV (15.50 m/sec) and CAVI (9.01) in females and males, respectively. Subjects in this study who had a combination of increased WC, FPG, and BP showed the highest values of both arterial stiffness measures. This finding is similar to the results of the Framingham Heart Study cohort, where this combination increased the risk of mortality by

three-fold [6]. These results suggest that analyzing arterial stiffness in these groups may be helpful for identifying subjects with greater cardiovascular risk [9].

A single study analyzed the relationship of CAVI to MetS and its components. Kawada et al. [24] found no significant association between MetS components and CAVI ≥ 9, with which only sex and age were significantly associated. However, our results suggest that the association of MetS and its components with CAVI is similar to the association with baPWV. These differences are probably due to the study size (144 subjects) and the different ethnic groups of the samples. On the other hand, in a

Table 2 Characteristics of subjects stratified by gender and the presence/absence of metabolic syndrome

Variables	Males subjects (n = 1450)		Females subjects (n = 901)	
	MetS + n = 667	MetS – n = 783	MetS + n = 553	MetS – n = 348
Age, (years)*	60.5 ± 8.1	61.8 ± 8.1	61.7 ± 7.1	62.1 ± 6.9
SBP, (mmHg)* [†]	141.4 ± 16.1	136.7 ± 17.5	136.3 ± 17.1	130.6 ± 17.7
DBP, (mmHg)* [†]	87.5 ± 10.3	83.7 ± 10.1	83.5 ± 9.2	81.2 ± 10.2
Hypertension, n (%) ^{*†}	600 (90.0)	563 (71.9)	469 (84.8)	210 (60.3)
Antihypertensive drugs, n (%) ^{*†}	404 (60.6)	329 (42.0)	352 (63.7)	123 (35.3)
HDL-C, (mg/dl)* [†]	43.2 ± 10.3	51.9 ± 11.8	48.3 ± 11.2	60.3 ± 14.2
TGC, (mg/dl)* [†]	184.0 ± 132.4	116.8 ± 54.0	160.8 ± 87.9	101.8 ± 37.5
Dyslipidemia, n (%)	436 (65.4)	488 (62.3)	403 (72.9)	256 (73.6)
Lipid lowering drugs, n (%) ^{*†}	207 (31.0)	185 (23.6)	197 (35.6)	84 (24.1)
FPG (mg/dl)* [†]	118.6 ± 37.9	98.0 ± 25.8	118.2 ± 39.3	91.8 ± 21.3
Diabetes mellitus type 2, n (%) ^{*†}	329 (49.3)	135 (17.2)	289 (52.3)	41 (11.8)
Antidiabetic drugs, n (%) ^{*†}	198 (29.7)	72 (9.2)	188 (34.0)	19 (5.5)
WC, (cm)* [†]	108.3 ± 10.1	98.3 ± 8.5	101.5 ± 11.3	91.4 ± 11.6
Higher blood pressure, n (%) ^{*†}	644 (96.6)	609 (77.8)	512 (92.6)	221 (63.5)
Higher FPG, n (%) ^{*†}	494 (74.1)	199 (25.4)	378 (68.4)	41 (11.8)
Lower HDL-C, n (%) ^{*†}	295 (44.2)	62 (7.9)	372 (67.3)	62 (17.8)
Higher TGC, n (%) ^{*†}	423 (63.4)	122 (15.6)	269 (48.6)	25 (7.2)
Higher WC, n (%) ^{*†}	539 (80.8)	223 (28.5)	516 (93.3)	200 (57.5)
CAVI	8.86 ± 1.24	8.94 ± 1.14	8.66 ± 1.19	8.61 ± 1.01
CAVI ≥ 9, n (%)	319 (49.3)	382 (49.9)	230 (42.8)	130 (38.9)
baPWV, (m/s)* [†]	14.98 ± 2.50	14.66 ± 2.61	15.23 ± 2.59	14.60 ± 2.36
baPWV ≥ 17.5 m/s, n (%)	94 (14.1)	98 (12.5)	97 (17.5)	35 (10.1)

Values are means (standard deviations (SD) for continuous data and number and proportions for categorical data

Metabolic syndrome: Three or more of the following criteria: (abdominal obesity = higher WC: waist circumference ≥88 in females and ≥102 in males. Higher blood pressure: SBP ≥130 mmHg and/or DBP ≥85 mmHg or antihypertensive drug treatment. Higher FPG: FPG >100 mg/dl or antidiabetic drug treatment. Lower HDL cholesterol: HDL cholesterol <40 mg/dl in males and <50 mg/dl in females. Higher triglycerides: TGC >150 mg/dl)

MetS metabolic syndrome; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; HDL-C high density lipoprotein cholesterol; TGC triglycerides; FPG fasting plasma glucose; WC waist circumference; CAVI cardio-ankle vascular index; baPWV brachial-ankle pulse wave velocity

* p < 0.05 in males, † p < 0.05 in females

Japanese population, CAVI was shown to be a predictor of cardiovascular events in obese subjects (MetS component) in the Japan Obesity and Metabolic Syndrome study [10]. It should not be forgotten, however, that this is the first study analyzing the association of each MetS component with two arterial stiffness measures and adjustment for different confounding factors in a large sample of subjects at intermediate cardiovascular risk.

The results do not coincide with those published by Satoh et al. [31] for 325 obese Japanese subjects enrolled in the multicenter Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study. Their CAVI values were significantly higher in MetS than in non-MetS subjects, and CAVI was closely correlated with the severity of MetS. The discrepancies with our results may have several reasons: the subjects analyzed in this study were older (61.4 versus 49.4 years), and the most prevalent component of MetS in our group was blood pressure (a component less associated with CAVI than other stiffness

measures). Other aspects are the different race, cardiovascular risk, and the drugs used for treatment of the different risk factors.

The subjects with arterial hypertension presented a six-fold higher risk of baPWV ≥ 17.5 m/sec, while the risk of CAVI ≥ 9 increased two-fold. These results support several studies [14, 40–42], according to which CAVI as an arterial stiffness measure is independent of blood pressure at the time of measurement. In relation to the rest of the MetS components, the odds ratios were similar for both stiffness measures, although increased waist circumference and low HDL-cholesterol only reached statistical significance with CAVI. This was probably due to the greater percentage of subjects with CAVI ≥ 9.

The MetS components BP and TGC were more common in males, and the WC and HDL cholesterol components were more common in females, while no difference was found in FPG. These results are similar to those reported for a Spanish population in the DARIOS study

Table 3 Associations of MetS components with baPWV and CAVI values global and by gender

Components MS	Global (n = 2351)			Males subjects (n = 1450)			Females subjects (n = 901)		
	β (95 % CI)	R ²	p value	β (95 % CI)	R ²	p value	β (95 % CI)	R ²	p value
<i>Dependent variable: baPWV</i>									
SBP, (mmHg)	0.062 (0.056 to 0.066)	0.371	<0.001	0.061 (0.055 to 0.067)	0.352	<0.001	0.061 (0.053 to 0.069)	0.397	<0.001
DBP, (mmHg)	0.082 (0.072 to 0.090)	0.299	<0.001	0.077 (0.066 to 0.089)	0.281	<0.001	0.085 (0.071 to 0.100)	0.329	<0.001
HDL-C, (mg/dl)	0.007 (-0.001 to 0.015)	0.206	0.075	0.012 (0.002 to 0.023)	0.196	0.003	0.012 (-0.008 to 0.014)	0.233	0.561
TGC, (mg/dl)	0.002 (0.001 to 0.003)	0.209	0.001	0.002 (0.001 to 0.003)	0.198	0.002	0.001 (-0.001 to 0.003)	0.234	0.182
FPG, (mg/dl)	0.007 (0.004 to 0.010)	0.210	<0.001	0.005 (0.001 to 0.009)	0.198	0.031	0.010 (0.005 to 0.015)	0.244	0.001
WC, (cm)	-0.004 (-0.012 to 0.004)	0.200	0.315	-0.002 (-0.014 to 0.009)	0.185	0.679	-0.007 (-0.019 to 0.005)	0.226	0.269
<i>Dependent variable: CAVI</i>									
SBP, (mmHg)	0.015 (0.013 to 0.017)	0.398	<0.001	0.016 (0.013 to 0.018)	0.430	<0.001	0.014 (0.011 to 0.018)	0.327	<0.001
DBP, (mmHg)	0.020 (0.017 to 0.024)	0.377	<0.001	0.022 (0.017 to 0.026)	0.414	<0.001	0.017 (0.011 to 0.024)	0.302	<0.001
HDL-C, (mg/dl)	-0.001 (-0.004 to 0.002)	0.348	0.578	0.002 (-0.003 to 0.006)	0.382	0.486	-0.002 (-0.007 to 0.002)	0.282	0.301
TGC, (mg/dl)	0.001 (0.001 to 0.001)	0.351	0.002	0.001 (0.001 to 0.001)	0.286	0.002	0.001 (0.001 to 0.001)	0.382	0.289
FPG, (mg/dl)	0.003 (0.002 to 0.005)	0.355	<0.001	0.003 (0.001 to 0.005)	0.387	0.002	0.004 (0.002 to 0.006)	0.289	0.001
WC, (cm)	-0.013 (-0.016 to -0.009)	0.290	<0.001	-0.017 (-0.021 to -0.012)	0.354	<0.001	-0.017 (-0.023 to -0.012)	0.236	<0.001

Multiple linear regression models were used to analyze the associations of components of MetS to baPWV and CAVI values, globally and stratified by gender. Age, height, weight, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs and antidiabetic drugs were adjusted in the regression models. The exception was WC, which was adjusted for age and drug use because of collinearity problems

MetS metabolic syndrome; baPWV brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI cardio-ankle vascular index; CI confidence interval; R² Coefficient of determination; SBP systolic blood pressure; DBP diastolic blood pressure; HDL-C high density lipoprotein cholesterol; TGC triglycerides; FPG fasting plasma glucose; WC waist circumference

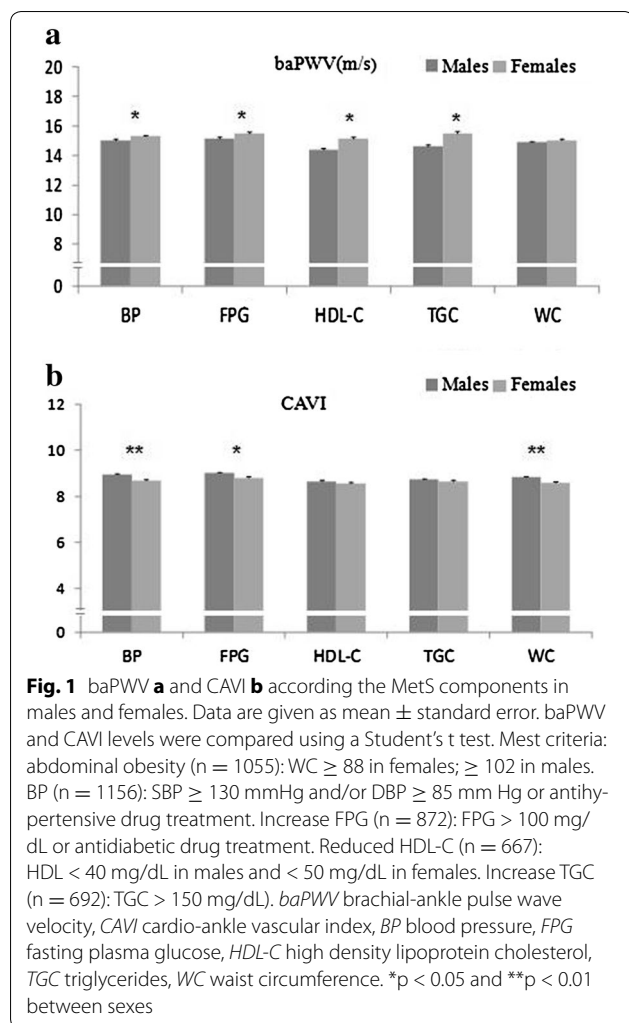
Table 4 Multiple logistic regression analysis of associations between MetS/components and baPWV and CAVI status in males and females

Components MetS	Global (n = 2351)		Males subjects (n = 1450)		Females subjects (n = 901)	
	OR (95 % CI)	p value	OR (95 % CI)	p value	OR (95 % CI)	p value
<i>Dependent variable: baPWV</i>						
High BP	6.899 (3.522 to 13.511)	<0.001	7.578 (2.975 to 19.345)	<0.001	5.272 (1.975 to 19.345)	<0.001
High FPG	1.527 (1.123 to 2.077)	0.007	1.290 (0.875 to 1.902)	0.199	2.035 (1.221 to 3.392)	0.006
High TGC	0.745 (0.559 to 0.992)	0.044	0.738 (0.480 to 1.135)	1.116	0.802 (0.534 to 1.205)	0.287
Low HDL-C	1.202 (0.915 to 1.579)	0.186	1.159 (0.811 to 1.656)	0.419	1.329 (0.863 to 2.248)	0.197
High WC	0.965 (0.743 to 1.254)	0.792	0.874 (0.633 to 1.207)	0.414	1.149 (0.675 to 1.953)	0.609
MetS	1.421 (1.062 to 1.902)	0.018	1.512 (1.032 to 2.215)	0.034	1.679 (1.019 to 2.765)	0.042
<i>Dependent variable: CAVI</i>						
High BP	2.204 (1.629 to 2.983)	<0.001	2.238 (1.499 to 3.339)	<0.001	2.115 (1.320 to 3.338)	0.002
High FPG	1.368 (1.090 to 1.718)	0.007	1.401 (1.052 to 1.866)	0.021	1.256 (0.857 to 1.842)	0.242
High TGC	0.931 (0.755 to 1.147)	0.500	1.031 (0.768 to 1.384)	0.839	0.888 (0.651 to 1.213)	0.457
Low HDL-C	1.283 (1.043 to 1.579)	0.018	1.374 (1.054 to 1.792)	0.019	1.166 (0.832 to 1.633)	0.372
High WC	0.686 (0.565 to 0.834)	<0.001	0.786 (0.617 to 1.001)	0.051	0.741 (0.511 to 1.075)	0.115
MetS	1.543 (1.235 to 1.927)	<0.001	1.723 (1.286 to 2.307)	<0.001	1.424 (0.990 to 2.048)	0.056

Dependent variable: CAVI and baPWV (values of CAVI ≥ 9 and baPWV ≥ 17.5 m/s was considered abnormal)

Multiple logistic regression analysis was used to analyze the associations of MetS status and MetS components with baPWV and CAVI globally and stratified by gender. Age, height, weight, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs and antidiabetic drugs were adjusted in the regression models. The exception was WC, which was adjusted for age and drug use because of collinearity problems

MetS metabolic syndrome; baPWV brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI cardio-ankle vascular index; OR odds ratio; CI confidence interval; BP blood pressure; FPG fasting plasma glucose; TGC triglycerides; HDL-C high density lipoprotein cholesterol; WC waist circumference



The effects of MetS and its components on baPWV are not clear. Several studies on Eastern populations have shown that they are more evident in females than in males [7, 25]. Scuteri et al. [52] reported the impact of MetS on arterial stiffness to be similar in both sexes, and in this study, the number of MetS components associated with arterial stiffness measures was greater in males. However, baPWV and CAVI increased proportionally as the number of components increased in females, which occurred in other studies conducted on Asian populations [7, 8, 23, 25], but not in males. The different characteristics of the populations analyzed and the arterial stiffness measurement based on different parameters may explain these discrepancies.

Each component of MetS has a clear sex-dependent impact on baPWV [52]. As in other studies [7, 47], BP and especially SBP had the greatest association with baPWV and CAVI in our study, in contrast to all other components [25, 52]. Prior studies showed a positive correlation of HDL-C with baPWV in females only [7, 25]. In this study, HDL cholesterol and TGC levels correlated with baPWV in males only, and only TGC correlated with CAVI in males, which is in agreement with the results reported by Weng et al. [25]. However, low HDL cholesterol levels [53] and high TGC levels [54] are predictors of morbidity and mortality from cardiovascular diseases. Further studies analyzing the role of HDL cholesterol and TGC in arterial stiffness are therefore needed.

FPG induces many changes in vascular tissue cells, which may potentially accelerate the atherosclerotic process (mainly in females) [23, 55, 56]. This supports our results found in our study. Abdominal obesity is an essential element in MetS [57] and shows a negative association with CAVI in both sexes. Unlike our work, the association of baPWV with WC has been recorded in both sexes in Asian populations [23, 25]. These differences are related to the adjustment variables used.

The greater decrease in CAVI among the subjects with more MetS components could be due to the lesser influence of blood pressure on CAVI [14, 40–42]. Another possible explanation is the greater percentage of subjects receiving drug treatment in the groups with 4 or 5 MetS components. Thus, while 44 % of the subjects in the group with 0 or 1 component were receiving drugs for hypertension, diabetes, or dyslipidemia, the corresponding percentages were 77 and 88 % among the subjects with 4 and 5 MetS components, respectively.

Our results suggest that in Caucasian subjects with intermediate cardiovascular risk, arterial stiffness is associated with the MetS components, except HDL-cholesterol for baPWV and CAVI and WC for baPWV except for HDL-cholesterol with respect to both stiffness parameters and waist circumference with respect

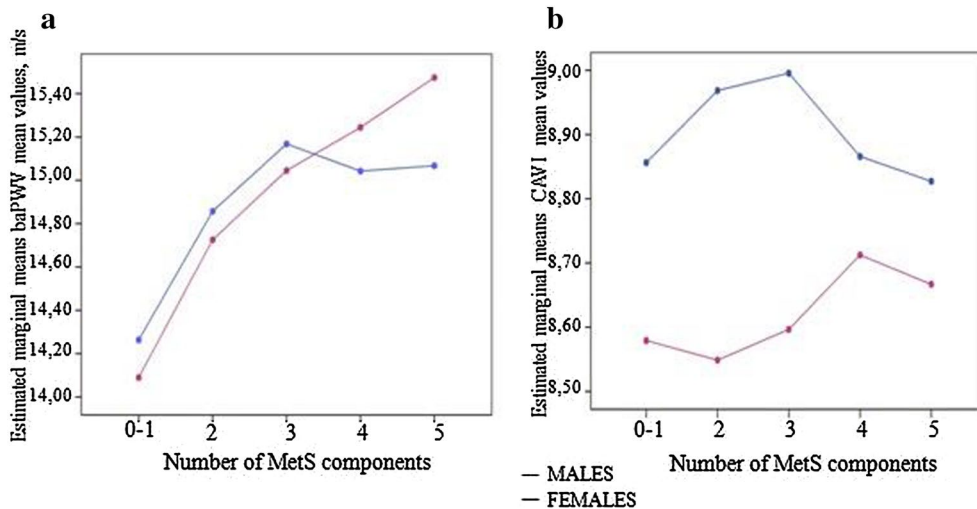


Fig. 2 Multivariate analysis (ANCOVA). Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) values in males and females **(a)** and cardio-ankle vascular index (CAVI) values in males and females **(b)**. Values by number of MetS components. Adjusted by age. baPWV differences by number of MetS components in males between 0 and 1 components and 2, 3, and 4 components ($p < 0.01$); in females between 1 component and 3, 4, and 5 components ($p < 0.01$). Post-hoc contrasts were performed using a Bonferroni test. *baPWV* brachial-ankle pulse wave velocity, *CAVI* cardio-ankle vascular index, *MetS* metabolic syndrome

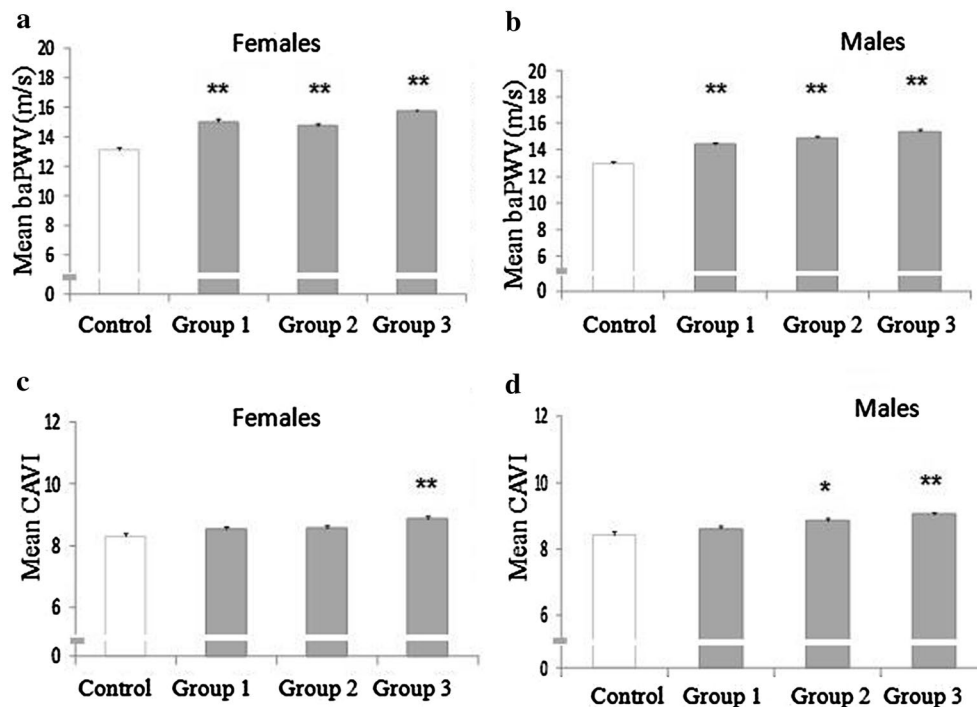


Fig. 3 Impact of the specific groups of MetS components on brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and cardio-ankle vascular index (CAVI) in the different groups. **a** Impact of the group in females on baPWV. **b** Impact of the group in males on baPWV. **c** Impact of the group in females on CAVI. **d** Impact of the group in males on CAVI. Data are given as mean \pm standard error. baPWV and CAVI levels were compared using an ANOVA test, followed by post hoc analysis using a Bonferroni test. ** $p < 0.01$ between the different groups and control; * $p < 0.05$ between the different groups and control. *Group 1* Group MetS-mixed; *Group 2* MetS-dyslipidemia; *Group 3* Group MetS-increased insulin resistance; *Group Control* A group of 175 subjects without MetS, arterial hypertension, FPG or use of antihypertensive, lipid-lowering or antidiabetic drugs was used as control. *baPWV* brachial-ankle pulse wave velocity, *CAVI* cardio-ankle vascular index, *MetS* metabolic syndrome, *FPG* fasting plasma glucose

to baPWV. However, the association of triglycerides and HDL-cholesterol was only observed in males. These differences could have clinical relevance and may help to explain the discrepancies in cardiovascular risk between sexes. The results suggest that the treatment of hypertriglyceridemia could improve arterial stiffness, particularly in males with MetS.

The *main limitation* of our study is its cross-sectional design, which cannot establish causal relations or the direction of the impact of MetS on CAVI and baPWV. An additional limitation is the impact on arterial stiffness of drugs for treating specific MetS components such as blood glucose, dyslipidemia, and blood pressure. However, we did try to mitigate this effect by including them as adjustment variables in the regression analysis.

Conclusions

MetS and most of its individual components (except HDL-cholesterol for baPWV and CAVI and WC for baPWV) were associated with baPWV and CAVI. However, there were differences between sex in the association of MetS and its components with baPWV and CAVI. The data suggest a greater association of CAVI and baPWV values with MetS components in males than in females and indicate greater arterial stiffness upon simultaneously elevated blood pressure, fasting plasma glucose, and waist circumference. Therefore, the determination of arterial stiffness based on CAVI and baPWV may be useful for evaluating the cardiovascular risk of MetS and its components in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Associations of MetS components with baPWV and CAVI values treatment in subjects with and without drug treatment. **Table S2:** Associations of MetS components with baPWV and CAVI values premenopausal and postmenopausal females in older males and younger than 50 years.

Additional file 2: Figure S1. Impact of the specific groups of MetS components on brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and cardio-ankle vascular index (CAVI) in the different groups. **a** Impact of the group on baPWV. **b** Impact of the group i on baPWV. Data are given as mean \pm standard error. baPWV and CAVI levels were compared using an ANOVA test, followed by post hoc analysis using a Bonferroni test. ** $p < 0.01$ between the different groups and control; * $p < 0.05$ between the different groups and control. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI cardio-ankle vascular index; MetS metabolic syndrome. Group 1: Group MetS-mixed. Group 2: MetS-dyslipidemia. Group 3: Group MetS-increased insulin resistance. Group Control: A group of 175 subjects without MetS, arterial hypertension, fasting plasma glucose or use of antihypertensive, lipid-lowering or antidiabetic drugs was used as control.

Abbreviations

baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity; BMI: body mass index; BP: blood pressure; CAVI: cardio-ankle vascular index; DBP: diastolic blood pressure; FPG: fasting plasma glucose; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; MetS:

metabolic syndrome; MARK: MediAte Risk; OR: odds ratio; SBP: systolic blood pressure; TGC: triglycerides; WC: waist circumference.

Authors' contributions

LG prepared the manuscript draft, participated in fundraising and interpretation of results, and corrected the final version of the manuscript. LG, MCP, and JAM performed all analyses, interpretation of results, and manuscript review. JIR, CA, RF, and ER participated in data collection and manuscript review. RR and RM participated in fundraising, interpretation of results, manuscript review, and data collection. MAG participated in protocol design, fundraising, analysis of results, and final review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, 37003 Salamanca, Spain. ² Castilla and León Health Service (SACYL), Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. ³ Biomedical and Diagnostic Sciences Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁴ Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁵ San Agustín Health Center, Illes Balears Health Service (IBSALUT), Palma of Mallorca, Spain. ⁶ Unitat of Suport a the Recerca de Girona, Institut Universitari D'Investigació in Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain. ⁷ Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDBGI), Girona, Spain. ⁸ Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain. ⁹ Departament of Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona, Spain. ¹⁰ MARK Group. RedIAPP: Research Network in Preventive Activities and Health Promotion, Girona, Spain.

Acknowledgements

We are grateful to all professionals participating in the MARK study. Lead author for this group: Rafel Ramos: Research Unit, Primary Health Care, Girona. Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Catalonia, Spain. E-mail: rramos.girona.ics@gencat.net. Coordinating Center: Rafel Ramos, Ruth Martí, Dídac Parramon, Anna Ponjoan, Miquel Quesada, Maria Garcia-Gil, Martina Sidera and Lourdes Camós. Research Unit, Primary Health Care. Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol). C/Maluquer Salvador, 11. 17002-Girona. Catalonia, Spain. Fernando Montesinos, Ignacio Montoya, Carlos López, Anna Agell, Núria Pagès of the Primary Care Services, Girona. Catalan Institute of Health (ICS), Catalonia, Spain. Irina Gil, Anna Maria-Castro of the Primary Care Services, Girona. Institut d'Assistència Sanitària (IAS), Catalonia, Spain. Fernando Rigo, Guillermo Frontera, Antònia Rotger, Natalia Feuerbach, Susana Pons, Natividad García, John Guillaumet, Micaela Llull and Mercedes Gutierrez of the San Agustín Primary Health Care Center. Ibsalut Balears, Spain. Cristina Agudo-Conde, Leticia Gómez-Sánchez, Carmen Castaño-Sánchez, Carmela Rodríguez-Martín, Benigna Sanchez-Salgado, Angela de Cabo-Laso, Gómez-Sánchez Marta, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Jose Angel Maderuelo-Fernandez, Emilio Ramos-Delgado, Carmen Patino-Alonso, Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos and Luis Garcia-Ortiz. Primary Care Research Unit of Alamedilla, Salamanca, Spain. Castile and León Health Service-SACYL.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and material

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Consent for publication

All authors have read and approved the submission of the manuscript; the manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere, in whole or in part, in any language, except as an abstract.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Research Ethics Committees of the Primary Care Research Institute Jordi Gol, Health Care Area of Salamanca and Palma

of Mallorca. All participants gave their written informed consent before data collection.

Funding

This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN), the Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red IAPP RD12/0005, Research Groups: RD12/0005/0004, RD12/0005/0002, RD12/0005/0011), the Health Research Fund (PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043), and the Regional Health Management of Castile and León (GRS 635/A/11; GRS 906/B/14).

Received: 10 July 2016 Accepted: 6 October 2016

Published online: 24 October 2016

References

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–32.
- van Herpt TT, Dehghan A, van Hoek M, Ikram MA, Hofman A, Sijbrands EJ, Franco OH. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):69.
- Kotani K, Satoh-Asahara N, Nakakuki T, Yamakage H, Shimatsu A, Tsukahara T. Association between metabolic syndrome and multiple lesions of intracranial atherothrombotic stroke: a hospital-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:108.
- Jiang B, Li B, Wang Y, Han B, Wang N, Li Q, Yang W, Huang G, Wang J, Chen Y, et al. The nine-year changes of the incidence and characteristics of metabolic syndrome in China: longitudinal comparisons of the two cross-sectional surveys in a newly formed urban community. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):84.
- Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;120(20):1943–50.
- Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K. The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):345–50.
- Zhou F, Zhang H, Yao W, Mei H, Xu D, Sheng Y, Yang R, Kong X, Wang L, Zou J, et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J Biomed Res*. 2014;28(4):262–8.
- Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA, Badariere J, Bekaert S, Cockcroft JR, Cotter J, Cucca F, De Buyzere ML, De Meyer T, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):654–60.
- Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T, Adachi M, Oishi M, Shimatsu A. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461–8.
- 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(15):1865–71.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11.
- Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002;25(3):359–64.
- Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924–38.
- Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, Nawata H, Shimabukuro M, Takayanagi R. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2383–90.
- Kanamoto M, Matsumoto N, Shiga T, Kunimoto F, Saito S. Relationship between coronary artery stenosis and cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients undergoing cardiovascular surgery. *J Cardiovasc Dis Res*. 2013;4(1):15–9.
- Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72(4):598–604.
- Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, Mutsuo S, Matsuda M. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2008;72(11):1762–7.
- Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, Enomoto D, Miyoshi K, Fukuoka T, Higaki J. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007;30(4):335–40.
- Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemua T, Matsuoka H. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio-ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology*. 2009;60(4):468–76.
- Sairaku A, Eno S, Hondo T, Teragawa H, Nakano Y, Matsuda K, Kisaka T, Kihara Y. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Hypertens Res*. 2010;33(11):1162–6.
- Lavalle FJ, Villarreal JZ, Montes J, Mancillas LG, Rodriguez SE, Gonzalez P, Lara R. Change in the prevalence of metabolic syndrome in a population of medical students: 6-year follow-up. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:85.
- Kim H, Lee J, Seo J, Chung W, Kim S, Zo J, Kim M. The effects of metabolic syndrome and its components on arterial stiffness in relation to gender. *J Cardiol*. 2015;65(3):243–9.
- Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Relationship between cardio-ankle vascular index and components of metabolic syndrome in combination with sex and age. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):242–4.
- Weng C, Yuan H, Yang K, Tang X, Huang Z, Huang L, Chen F, Chen Z, Yang P. Gender-specific association between the metabolic syndrome and arterial stiffness in 8,300 subjects. *Am J Med Sci*. 2013;346(4):289–94.
- Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, Garcia-Regalado N, Recio-Rodriguez JJ, Agudo-Conde C, Feuerbach N, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:61.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cordon F, Ramos R, Sala J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634–8.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.
- Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, Tanabe M, Oishi M, Kotani K, Ogawa Y. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2008;31(10):1921–30.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(2):101–7.

33. Fukuda-Denshi Company L T, Japan. http://www.fukuda.co.jp/english/products/special_features/vasera/cavi.html. Accessed Apr 16 2016.
34. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Frontera G, Ramos R, Marti R, Agudo-Conde C, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, et al. the association between the cardio-ankle vascular index and other parameters of vascular structure and function in caucasian adults: MARK study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):901–11.
35. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:27–38.
36. Hu H, Cui H, Han W, Ye L, Qiu W, Yang H, Zhang C, Guo X, Mao G. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*. 2013;36(4):334–41.
37. Kawai T, Ohishi M, Onishi M, Ito N, Takeya Y, Maekawa Y, Rakugi H. Cut-off value of brachial-ankle pulse wave velocity to predict cardiovascular disease in hypertensive patients: a cohort study. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(4):391–400.
38. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23(4):697–701.
39. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184–96 **(quiz 181 p following 200)**.
40. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J*. 2007;71(1):89–94.
41. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, Miyashita Y, Yamamura S, Takahashi M. Contradictory effects of β_1 - and α_1 - adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)—CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(1):49–55.
42. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Hiratsuka A, Matsuzaki M. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1347–55.
43. Fernandez-Berges D, Cabrera de Leon A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Felix-Redondo FJ, Ortiz-Marron H, Rigo F, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):241–8.
44. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):303–9.
45. Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. The influence of gender on carotid artery compliance and distensibility in children and adults. *J Clin Ultrasound*. 2013;41(6):340–6.
46. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens*. 2011;29(6):1023–33.
47. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnelly M, Hickson SS, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010;56(4):591–7.
48. Anoop S, Misra A, Bhardwaj S, Gulati S. High body fat and low muscle mass are associated with increased arterial stiffness in Asian Indians in North India. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):38–43.
49. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, Gomez-Sanchez M, Martinez-Vizcaino V, Garcia-Ortiz L. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:37.
50. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2011;34(6):684–5.
51. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, Matsuda S, Miyazaki Y, Matsuda T, Hiratsuka A, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circ J*. 2007;71(11):1710–4.
52. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, Cao A, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the Sardinia Study. *Eur Heart J*. 2010;31(5):602–13.
53. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–27.
54. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159.
55. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Garcia-Ortiz L. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:7.
56. Hallberg V, Palomaki A, Lahtela J, Voutilainen S, Tarkka M, Kataja M. Associations of metabolic syndrome and diabetes mellitus with 16-year survival after CABG. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:25.
57. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Alnaami AM, Sabico S, Al-Ajlan A, Chrousos GP, Alokail MS. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:101.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4. Marcadores glucémicos y relación con la rigidez arterial en sujetos caucásicos del estudio MARK

Autores: Leticia Gómez-Sánchez, Luis García-Ortiz, M. Carmen Patino-Alonso, José I. Recio-Rodríguez, Natalia Feuerbach, Ruth Martí, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A. Maderuelo-Fernández, Rafel Ramos y Manuel A. Gómez-Marcos en representación del grupo MARK.

RESUMEN

Introducción y objetivo: El efecto de la prediabetes y la glucosa normal sobre la rigidez arterial sigue siendo controvertido. El objetivo primario de este estudio fue investigar la relación del CAVI y de la velocidad de la onda de pulso (VOP) brazo tobillo con la glucosa plasmática en ayunas, la glucosa postprandial y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en adultos de raza caucásica. El objetivo secundario fue analizar esta relación por estatus glucémico.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Ámbito: Atención Primaria. Participantes: 2.233 sujetos, 35 ± 74 años. Medidas: La glucosa plasmática en ayunas (mg/dL) y la HbA1c (%) fueron medidas utilizando métodos enzimáticos. La glucosa postprandial (mg/dL) se midió por los propios sujetos en su domicilio dos horas después de las comidas (desayuno, almuerzo y cena), durante un día utilizando un glucómetro *Accu-chek*®. El CAVI se midió utilizando el dispositivo *VaSera VS-1500*®, y la VOP brazo tobillo se calculó usando una ecuación validada.

Resultados: Los valores medios del CAVI y de la VOP brazo tobillo fueron mayores en el grupo de sujetos con diabetes mellitus que en los que tenían metabolismo de la glucosa normal o prediabetes ($p < 0,001$). La glucosa plasmática en ayunas, glucosa postprandial y HbA1c mostraron asociación positiva con el CAVI y con la VOP brazo tobillo. El coeficiente de regresión β de la HbA1c con el CAVI fue 0,112 (CI 95% 0,068 a 0,155), y con la VOP brazo tobillo fue 0,266 (IC 95% 0,172 a 0,359); de la glucosa postprandial 0,006 (CI 95% 0,004 a 0,009) y de la glucosa plasmática en ayunas fue

0,005 (CI 95% 0,002 a 0,008) con la VOP brazo tobillo; y de la glucosa postprandial 0,002 (IC 95% 0,001 a 0,003) y 0,003 (IC 95% 0,002 a 0,004) con el CAVI ($p < 0,01$ en todos los casos). Al analizar por estatus glucémico, la glucosa plasmática en ayunas, glucosa postprandial y HbA1c mostraron asociación positiva con CAVI y VOP brazo tobillo sólo en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

Conclusiones: La glucosa plasmática en ayunas, glucosa postprandial y HbA1c muestran una asociación positiva con CAVI y VOP brazo tobillo, en adultos caucásicos con RCV intermedio. Al analizar por estatus glucémico, la asociación sólo se mantiene en sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

RESEARCH ARTICLE

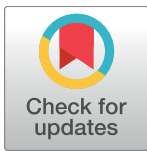
Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study

Leticia Gomez-Sanchez^{1*}, Luis Garcia-Ortiz^{1,2,3}, Maria C. Patino-Alonso^{1,2,4}, Jose I. Recio-Rodriguez^{1,2,5}, Natalia Feuerbach⁶, Ruth Marti^{7,8}, Cristina Agudo-Conde^{1,2}, Emiliano Rodriguez-Sanchez^{1,2,9}, Jose A. Maderuelo-Fernandez^{1,2}, Rafel Ramos^{7,8,10}, Manuel A. Gomez-Marcos^{1,2,9}, for the MARK Group^{11†}

1 Primary Care Research Unit, the Alamedilla Health Center, Castilla and León, Health Service (SACyL) Salamanca, Spain, **2** Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain, **3** Biomedical and Diagnostic Sciences Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain, **4** Statistics Department, University of Salamanca, Salamanca, Spain, **5** Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Salamanca, Spain, **6** San Agustín Health Center, Illes Balears Health Service (IBSALUT), Palma of Mallorca, Spain, **7** Unitat de Suport the Recerca of Girona. Institut Universitari d'Investigació in Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain, **8** Institut d'Investigació Biomèdica of Girona Dr. Josep Trueta (IDBGI). Girona, Spain, **9** Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain, **10** Department of Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina. Universitat of Girona, Girona, Spain, **11** MARK Group. redIAPP: Research Network in Preventive Activities and Health Promotion, Girona, Spain

† A full list of author information is available in the Acknowledgments.

* leticia.gmzsnchz@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Feuerbach N, Marti R, et al. (2017) Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. PLoS ONE 12(4): e0175982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982>

Editor: Marta Letizia Hribal, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro Scuola di Medicina e Chirurgia, ITALY

Received: January 31, 2017

Accepted: April 3, 2017

Published: April 17, 2017

Copyright: © 2017 Gomez-Sanchez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information file.

Funding: This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN), the Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red RedIAPP RD06/0018, Research Groups: RD16/0007/0003, RD16/0007/0004, RD16/0007/0008), the Health Research

Abstract

Background

Effect of prediabetes and normal glucose on arterial stiffness remains controversial. The primary aim of this study was to investigate the relationship of fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PG) and glycosylated haemoglobin (HbA1c) with brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and cardio-ankle vascular index (CAVI) in Caucasian adults. The secondary aim was to analyse this relationship by glycaemic status.

Methods

Cross-sectional study. Setting: Primary care. Participants: 2,233 subjects, 35–74 years. Measures: FPG (mg/dL) and HbA1c (%) of all subjects were measured using standard automated enzymatic methods. PG (mg/dL) was self-measured at home two hours after meals (breakfast, lunch and dinner) for one day using an Accu-chek[®] glucometer. CAVI was measured using a *VaSera VS-1500[®]* device (*Fukuda Denshi*), and baPWV was calculated using a validated equation.

Results

CAVI and baPWV values were significantly higher in subjects with diabetes mellitus than in glucose normal and prediabetes groups ($p < 0.001$). FPG, PG and HbA1c were positively associated with CAVI and baPWV. The β regression coefficient for: HbA1c was 0.112 (CI

Fund (PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043; PI13/01930), and the Regional Health Management of Castile and León (GRS 635/A/11; GRS 906/B/14).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI, cardio-ankle vascular index; cfPWV, carotid femoral pulse wave velocity; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated hemoglobin; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; MARK, MediAte Risk management; PG, postprandial glucose.

95% 0.068 to 0.155) with CAVI, 0.266 (CI 95% 0.172 to 0.359) with baPWV; for PG was 0.006 (CI 95% 0.004 to 0.009 and for FPG was 0.005 (CI 95% 0.002 to 0.008) with baPWV; and for PG was 0.002 (CI 95% 0.001 to 0.003) and 0.003 (CI 95% 0.002 to 0.004) with CAVI ($p < 0.01$ in all cases). When analysing by hyperglycaemic status, FPG, PG and HbA1c were positively associated with CAVI and baPWV in subjects with type 2 diabetes mellitus.

Conclusion

FPG, PG and HbA1c show a positive association with CAVI and baPWV, in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk factors. When analysing by hyperglycaemic status, the association is only maintained in subjects with type 2 diabetes mellitus.

Trial registration

Clinical Trials.gov Identifier: [NCT01428934](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01428934). Registered 2 September 2011. Retrospectively registered. Last updated September 8, 2016.

Introduction

A positive relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1C), postprandial glucose (PG) and fasting plasma glucose (FPG) with cardiovascular morbidity in individuals with type 2 diabetes mellitus has been shown in several studies [1–3]. Arterial stiffness is an independent predictor of mortality in both the general population and in diabetics. [4].

In subjects with normal blood glucose metabolism, the association of FPG, PG and HbA1c with arterial stiffness is unclear. Studies have found an association between brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and FPG [5], between cardio-ankle vascular index (CAVI) and PG [6] and between arterial stiffness and HbA1c [7–9]. However, other studies have not found an association between carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and FPG, PG [9] or HbA1c [10].

In subjects with prediabetes who were diagnosed based on their impaired fasting glucose (IFG), baPWV was associated with FPG and HbA1c [11–13]. However, the finding of increased arterial stiffness in prediabetes was not supported in all studies. Thus, in a study by Asklepios [14] involving 1,927 subjects, after controlling for age, gender and mean blood pressure, IFG was not found to be associated with arterial stiffness. Li et al. [15] showed that subjects with IFG and impaired glucose tolerance (IGT) exhibit higher baPWV. This was not seen in subjects who only presented with IFG. Consequently, the relationship between prediabetes and arterial stiffness requires further research.

Multiple studies have demonstrated that arterial stiffness is greater in subjects with diabetes than in people without diabetes [16, 17]. Likewise, better blood glucose control along with reduced blood pressure lessens or prevents the progression of aortic stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus [18]. It is important to keep in mind that the independent association between arterial stiffness and type 2 diabetes mellitus has not been proven consistently across all studies. In a review conducted by Cecelja et al. [19], diabetes mellitus was independently associated with cfPWV in 52% of the reported studies.

Based on these data, we can conclude that there is not a clear association between dysglycaemia markers in subjects with normal glucose metabolism, prediabetes and type 2 diabetes mellitus and arterial stiffness. In subjects with intermediate cardiovascular risk, it is important

to analyse new cardiovascular risk factors and the association between these factors for personalized risk stratification. In this group of patients, the association of glycaemic markers with arterial stiffness has not been studied; therefore, we designed our study with the following objectives. The primary aim of this study was to investigate the relationship of FPG, PG and HbA1c with CAVI and baPWV in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk. The secondary aim was to analyse this relationship by glycaemic status.

Methods

This trial is a cross-sectional study of subjects recruited to the *improving interMediate Risk management (MARK)* study (NCT01428934) [20], which is a longitudinal study designed to assess whether the ankle-brachial index, arterial stiffness (measured by CAVI and baPWV), postprandial glucose, glycosylated hemoglobin, self-measured blood pressure, and the presence of comorbidities are independently associated with the occurrence of vascular events. It also investigates whether the predictive capacity of current risk equations can be improved in the intermediate risk population. The current study focuses on the baseline visit. The second step will be a 5- and 10-year follow-up of the cohort to assess cardiovascular morbidity and mortality.

The study was approved by the Research Ethics Committees of the Primary Care Research Institute Jordi Gol, Health Care Area of Salamanca and Palma of Mallorca. All participants gave their written informed consent before data collection.

Study population

In this multicenter project, study population selection was performed by random sampling from individuals who met the inclusion criteria and were seeing general practitioners from July 2,011 to June 2,013 at 6 primary care centers from three Spanish Autonomous Communities. Subjects were recruited from those aged 35 to 74 years with intermediate cardiovascular risk defined as 10-year coronary risk ranging from 5%–15% according to the adapted Framingham risk equation [21]; 10-year vascular mortality risk ranging from 1%–5% according to the scoring risk in Europeans equation [22]; or moderate risk according to the European Society of Hypertension guidelines for the management of arterial hypertension [23]. Exclusion criteria included end-stage disease or institutionalization at the time of the visit or history of atherosclerotic disease. This study analysed 2,233 of the 2,495 recruited in MARK study, the causes of exclusion are shown in Fig 1. This study included 854 subjects defined as having normal glucose, 756 subjects classified as having prediabetes and 623 with type 2 diabetes mellitus. We have adapted cut-offs of HbA1c, mean 2-hour postprandial glucose and normal glucose in accordance with current American Diabetes Association criteria [24]. Normal glucose was defined as FPG < 100 mg/dL, mean 2-h PG < 140 mg/dL, HbA1c < 5.7% and not taking anti-diabetic drugs. Prediabetes was defined as FPG values between 100 and 125 mg/dL or mean 2-h PG between 140 and 199 mg/dL or HbA1c between 5.7% and 6.4% and not taking antidiabetic drugs. Type 2 diabetes mellitus was defined as FPG \geq 126 mg/dL or mean 2-h PG \geq 200 mg/dL or HbA1c \geq 6.5% or receiving treatment with antidiabetic drugs.

All participants were informed of the objectives and procedures of the study and signed informed consent form to participate. The study has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Care Research Institute Jordi Gol, the Health Care Area of Salamanca and Palma of Mallorca. The study was conducted following the recommendations of the Declaration of Helsinki [25]. The confidentiality of information provided by participants was ensured, complying with the rules established by Spanish Organic Law 15/1999, of 13 December on the Protection of Personal Data.

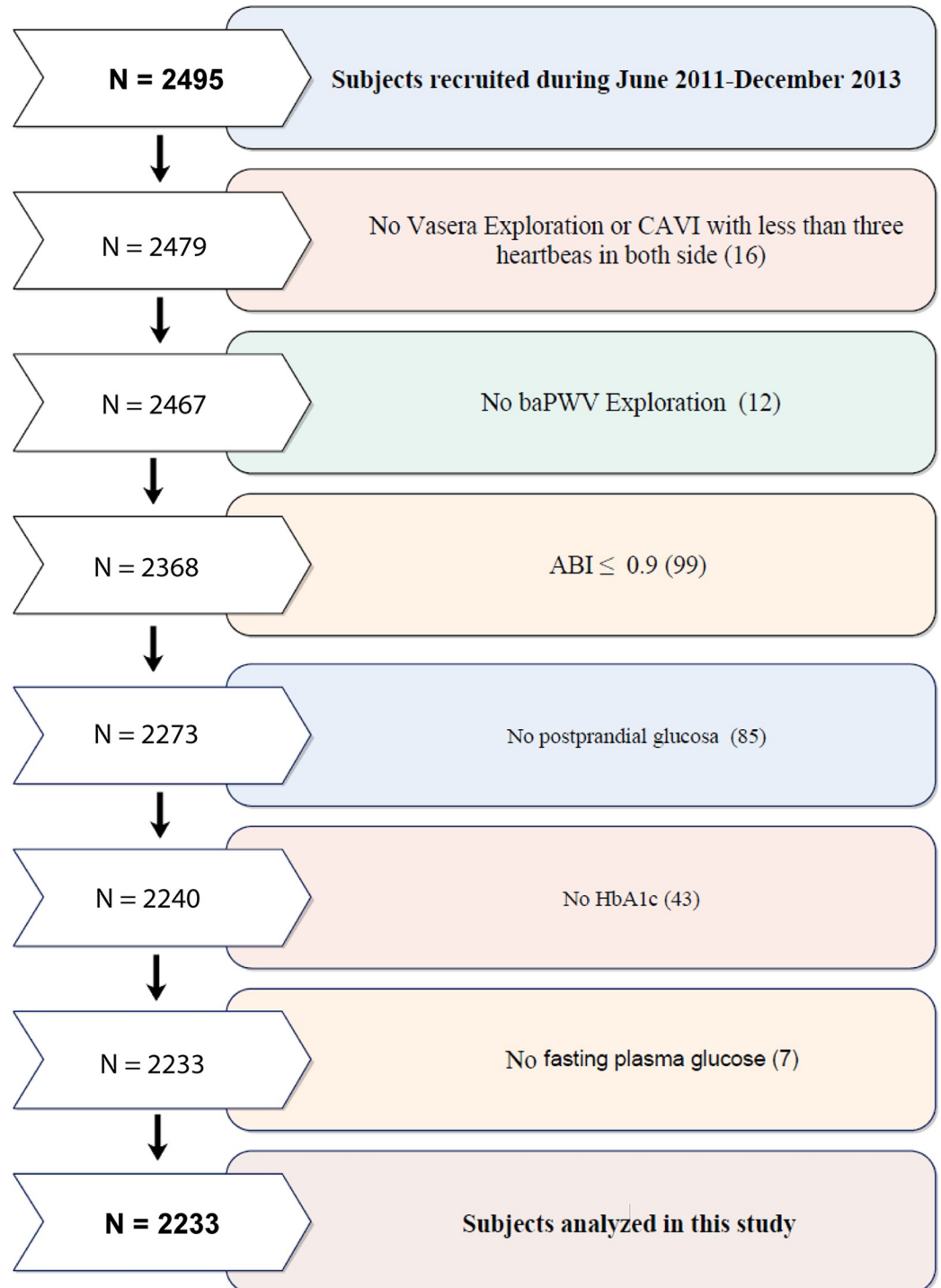


Fig 1. Flow chart of this MARK substudy. N, number; CAVI, cardio-ankle vascular index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; ABI, ankle-brachial index; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.g001>

Variables and measurement instruments

A detailed description of procedures for clinical data collection, anthropometric measurements, and laboratory tests has been published elsewhere [20].

Laboratory data

Venous blood sampling was performed between 08:00 and 09:00 after the individuals had fasted and abstained from smoking and the consumption of alcohol and caffeinated beverages for the previous 12 hours. FPG (mg/dl) and HbA1c (%) were also determined using standard enzymatic automated methods. PG (mg/dl) was self-measured by subjects at home 2 hours after meals (breakfast, lunch and dinner) for one day using an Accucheck[®] glucometer (Roche Diagnostics Corporation, Spain). PG was calculated as the average of the three measurements. Cholesterol and triglycerides concentration were determined by enzymatic methods and high density lipoprotein cholesterol after apo B containing lipoprotein precipitation. Low density lipoprotein cholesterol was determined by the Friedewald formula. Atherogenic index was determined by the formula (atherogenic index = total cholesterol/HDL cholesterol).

Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV)

CAVI was measured using a *VaSera VS-1500[®]* device (*Fukuda Denshi*) [26, 27]. CAVI values are calculated automatically by estimating the stiffness parameter β with the following equation: $\beta = 2\rho \times l / (Ps - Pd) \times \ln(Ps / Pd) \times PWV^2$, where ρ is blood density, Ps and Pd are systolic blood pressure and diastolic blood pressure in mmHg, and PWV is measured between the aortic valve and the ankle [28]. The mean coefficient of variation of CAVI measurement is less than 5%, which is small enough to allow for clinical use of the index and confirms that CAVI has a favorable reproducibility [27]. Abnormal CAVI (≥ 9) represents subclinical atherosclerosis [28–32].

baPWV was estimated using the equation, $baPWV = (0.5934 \times \text{height (cm)} + 14.4724)/tba$ (tba is the time interval between the arm and ankle waves) [33]. Measurements were performed with the patient in supine position after resting for 10 minutes in a quiet room at a stable temperature. Subjects were instructed not to smoke or practice exercise in the hour prior to the test.

Anthropometric measurements

Body weight was measured twice with a certified electronic scale (Seca 770, Medical scale and measurement systems, Birmingham, United Kingdom) after adequate calibration (precision ± 0.1 kg). Readings were rounded to 100 g. Height was measured with a stadiometer (Seca 222), and the average of two measurements was recorded. Body mass index was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). Waist circumference was measured according to the 2007 recommendations of the Spanish Society for the Study of Obesity [34]. All measurements were performed with the subjects standing, wearing no shoes, and in light clothing.

Office or clinical blood pressure. Office blood pressure measurement involved three measurements of systolic blood pressure and diastolic blood pressure with a validated OMRON model M10-IT sphygmomanometer (Omron Health Care, Kyoto, Japan). The measurements followed the recommendations of the European Society of Hypertension [35], and the averages of the last two measurements were used. PP was defined as $SBP - DBP$. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as $[(2 \times DBP) + SBP]/3$.

Tobacco. Smoking history was assessed by asking questions about the participant's smoking status (smoker/non-smoker). We considered smokers to include those who currently smoke or who have stopped smoking within the past year.

Alcohol. consumption was assessed through a structured questionnaire and was expressed in grams per week.

The researchers who performed the different tests were blinded to the clinical data of the subjects. All assessments were made within a period of 10 days.

Statistical analysis

Results are expressed as the mean \pm standard deviation for quantitative variables or as the frequency distribution for qualitative variables. ANOVA with Bonferroni post hoc tests were used to identify significant differences in continuous variables among unadjusted group means. Additionally, χ^2 tests were used to analyse differences in categorical variables among groups. Multiple linear regression models (ENTER method) were used to analyse the associations of HbA1c, PG and FPG, independent variables with CAVI and baPWV as the dependent variables. We used two models: Model 1 adjusted for age (years) and gender (0 = male and 1 = female), while Model 2 adjusted for age (years), gender (0 = male and 1 = female), smoking (0 = Not and 1 = Yes), alcohol consumption (gr/week), body mass index, mean arterial pressure, atherogenic index, antihypertensive drugs (0 = No and 1 = Yes), antidiabetic drugs (0 = No and 1 = Yes) and lipid lowering drugs (0 = No and 1 = Yes). The analysis was performed with the overall sample and in groups of subjects with normal glucose, prediabetes and diabetes mellitus. The marginal means in the three groups that were analysed for CAVI and for baPWV were estimated using ANCOVA, after adjusting for confounding variables used in model 2 of the multiple regression. Logistic regression analysis was performed for glycaemic status using baPWV ($< 15 = 0$ and $\geq 15 = 1$) and CAVI ($< 9 = 0$ and $\geq 9 = 1$) as dependent variables, HbA1c, PG and FPG as independent variables, and the variables used in model 2 as adjustment variables. Data were analysed using SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

The mean age of the 2,233 subjects enrolled in this study was 61.4 ± 7.6 years, and 1,385 subjects (62%) were males. Among all subjects, the mean FPG was 108 ± 35 mg/dL, the mean PG was 120 ± 38 mg/dL and the mean HbA1c was 6.1 ± 1.1 . The mean CAVI was 8.8 ± 1.2 , and the mean baPWV was 14.9 ± 2.5 m / sec (Table 1).

Table 2 shows a comparison of characteristics among subjects classified into three groups: normal glucose, prediabetes and type 2 diabetes mellitus. All the variables analysed except sex, diastolic blood pressure, mean arterial pressure and prevalence of dyslipidemia differed significantly among these groups. Body mass index, waist circumference, triglycerides, FPG, PG, HbA1c, baPWV and antihypertensive drugs increased with deterioration of glucose status. However, there are no differences in mean CAVI between subjects presenting normal metabolism and prediabetic individuals.

Fig 2 shows the estimated marginal means of CAVI and baPWV values among subjects with different glycaemic statuses. After adjusting for cardiovascular risk factors and concomitant medications, the mean values of CAVI and baPWV were significantly higher in subjects with diabetes than in those with normal glucose or prediabetes ($p < 0.05$). There were no differences in CAVI and baPWV between subjects with normal glucose and prediabetes.

Table 3 shows multiple linear regression analysis for the overall sample. FPG, PG and HbA1c were positively associated with CAVI and baPWV. In model 2, the β regression

Table 1. Characteristics of study participants.

Variables	Participants n = 2233
	Mean±SD/n° (%)
Age (years)	61.4±7.6
Sex Males n (%)	1385 (62.0)
Smoking n (%)	1630 (73.0)
Alcohol consumption (gr/week)	73.0±118.2
BMI (kg/m ²)	29.3±4.4
BMI ≥ 30 n (%)	819 (36.7)
Waist circumference (cm)	101.1±11.5
SBP (mmHg)	137.1±17.3
DBP (mmHg)	84.4±10.2
Pulse pressure (mmHg)	52.8±14.1
Mean arterial pressure (mmHg)	101.9 ± 11.2
Hypertension n (%)	1624 (72.7)
Antihypertensive drugs n (%)	1148 (51.4)
Total Cholesterol (mg/dl)	225.4±40.9
LDL Cholesterol (mg/dl)	140.1±34.9
HDL Cholesterol (mg/dl)	49.8±12.9
Triglycerides (mg/dl)	145.3±96.2
Atherogenic index	4.8±1.3
Dyslipidemia n (%)	1498 (67.1)
Lipid lowering drugs n (%)	639 (28.6)
FPG (mg/dl)	107.9±34.6
HbA1c	6.1±1.1
Postprandial glucose (mg/dl)	120.3±38.2
Antidiabetic drugs n (%)	461 (20.6)
CAVI	8.8±1.2
CAVI ≥ 9 n (%)	1013 (45.4)
baPWV (m/s)	14.9±2.5
baPWV ≥ 15 (m/s) n (%)	931 (41.7)

Values are means (standard deviations) for continuous data and number and proportions for categorical data.

SD Standard deviation. BMI body mass index. SBP Systolic blood pressure. DBP Diastolic blood pressure. LDL low density lipoprotein. HDL high density lipoprotein. FPG fasting plasma glucose. HbA1c glycosylated hemoglobin. CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.t001>

coefficient of HbA1c was 0.112 with CAVI and 0.266 with baPWV. The β coefficient values of PG was 0.006 and of FPG was 0.005 with baPWV and 0.002 and 0.003 with CAVI, respectively ($p < 0.01$ in all cases).

In the multiple linear regression analysis performed on each of the subsamples defined by hyperglycaemic status, a positive association of the three dysglycaemia markers (FPG, PG and HbA1c) with CAVI and baPWV was found only in subjects with type 2 diabetes mellitus (Table 4).

Fig 3 shows the results of the logistic regression analysis after adjusting for the confounding factors used in model 2 of the multiple regression. We only found an association of HbA1c, PG and FPG with baPWV (but not with CAVI), in subjects with type 2 diabetes mellitus: OR = 1.30 with HbA1c and OR = 1.07 with PG and FPG.

Table 2. Characteristics of study participants by diabetes status.

Variables	Normal glucose n = 854 (38.2)	Prediabetes n = 756 (33.9)	Type 2 DM n = 623 (27.9)	P value
Age (years) * †	60.5±8.0	62.1±62.1	62.0±7.4	<0.001
Sex males n (%)	573 (62.9)	484 (64.0)	364 (58.4)	0.108
Smoking n (%) † #	256 (30.0)	213 (28.2)	134 (21.5)	<0.001
Alcohol consumption (gr/week) † #	78.6±120.0	77.3±122.0	59.9±109.9	0.005
BMI (kg/m ²) * † #	28.1±3.9	29.6±4.2	30.5±4.9	<0.001
BMI ≥ 30 n (%) * † #	218 (25.5)	294 (38.9)	307 (49.3)	<0.001
Waist circumference (cm) * † #	97.8±10.7	102.2±11.2	104.1±12.1	<0.001
SBP (mmHg) †	135.6±17.6	137.2±17.4	139.1±16.6	0.001
DBP (mmHg)	84.5±10.5	84.4±10.2	84.1±9.8	0.635
Pulse pressure (mmHg) † #	51.1±13.5	52.7±14.4	55.1±14.1	<0.001
Mean arterial pressure (mmHg)	101.5 ± 11.7	102.0 ± 11.1	102.4 ± 10.6	0.363
Hypertension n (%)	593 (69.4)	549 (72.6)	482 (77.4)	0.001
Antihypertensive drugs n (%) * † #	362 (42.4)	392 (51.9)	394 (63.2)	<0.001
Total Cholesterol (mg/dl) † #	232.1±38.6	231.7±39.7	208.4±40.5	<0.001
LDL Cholesterol (mg/dl) † #	146.5±33.5	145.9±33.5	124.1±34.9	<0.001
HDL Cholesterol (mg/dl) * †	51.6±14.2	49.1±11.7	48.1±12.1	<0.001
Triglycerides (mg/dl) * † #	132.7±78.9	145.1±78.2	162.7±129.1	<0.001
Atherogenic index † #	4.8±1.2	4.9±1.3	4.5±1.3	<0.001
Dyslipidemia n (%)	585 (68.5)	503 (66.5)	410 (65.8)	0.263
Lipid lowering drugs n (%) † #	187 (21.9)	189 (25.0)	263 (42.2)	<0.001
FPG (mg/dl) * † #	87.8±7.6	100.3±11.3	144.7±45.9	<0.001
HbA1c * † #	5.3±0.3	5.8±0.3	7.5±1.4	<0.001
Postprandial glucose (mg/dl) * † #	102.1±13.6	111.2±20.4	156.3±51.1	<0.001
CAVI † #	8.7±1.1	8.8±1.1	9.1±1.2	<0.001
CAVI ≥ 9 n (%) † #	345 (40.4)	332 (43.9)	336 (53.9)	<0.001
baPWV (m/s) * † #	14.4±2.3	14.8±2.3	15.6±2.7	<0.001
baPWV ≥ 15 (m/s) n (%) † #	302 (35.4)	307 (40.6)	322 (51.7)	<0.001

Values are means (standard deviations) for continuous data and number and proportions for categorical data.

Differences among groups: continuous variables analysis of variance and post hoc using the Bonferroni tests. Categorical variables using the Chi-square test.

DM diabetes mellitus. BMI body mass index. SBP Systolic blood pressure. DBP Diastolic blood pressure. LDL low density lipoprotein. HDL high density lipoprotein. FPG fasting plasma glucose. HbA1c glycosylated hemoglobin. CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity.

*p value < 0.05 between normal and pre-diabetes.

†p value < 0.05 between normal and diabetes.

#p value < 0.05 between pre-diabetes and diabetes.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.t002>

Discussion

The results of this study show a positive association of HbA1c, PG and FPG with CAVI and with baPWV in Caucasians with intermediate cardiovascular risk factors. In the stratified analysis of hyperglycaemic status, this association is only seen in subjects with type 2 diabetes mellitus and is not found in subjects with normal blood glucose concentration or prediabetes. CAVI and baPWV values are higher in diabetic subjects compared to subjects with prediabetes or normal blood glucose. These findings are independent of age, gender, cardiovascular risk factors and use of antihypertensive, hypoglycaemic and hypolipidemic medications.

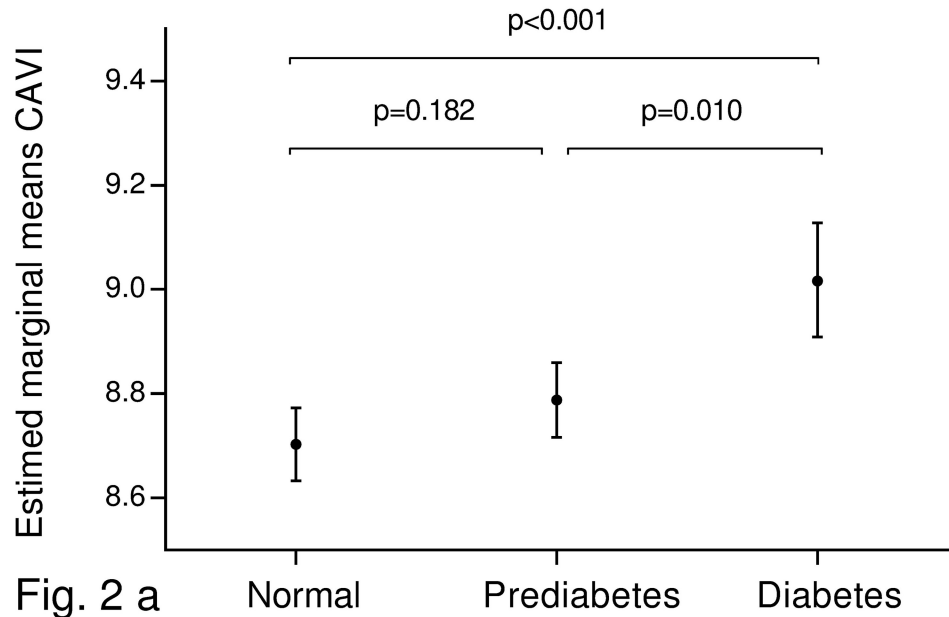


Fig. 2 a

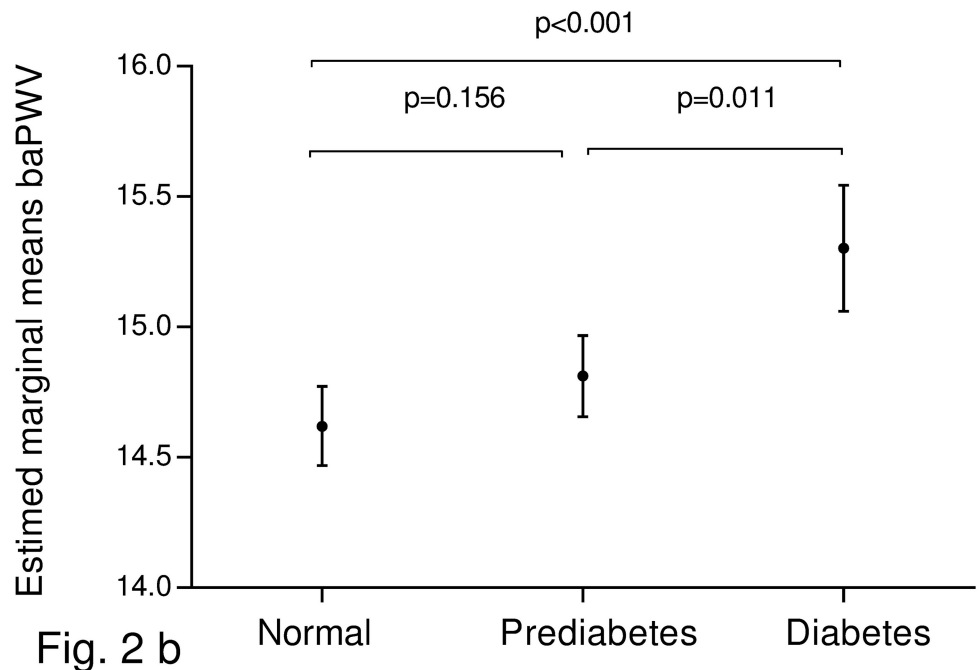


Fig. 2 b

Fig 2. Estimated averages and standard deviations of CAVI (a) and baPWV (b) in diabetic subjects, prediabetic subjects and subjects with normal blood glucose. Adjusted for Age (years), Gender (0 = male and 1 = female), Smoking (0 = Not and 1 = Yes), Body mass index, Mean arterial pressure, Atherogenic index, Alcohol consumption, Antihypertensive drugs (0 = Not and 1 = Yes), Antidiabetic drugs and lipid lowering drugs (0 = Not and 1 = Yes). Differences among groups: analysis of variance and post hoc using the Bonferroni tests. CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.g002>

Table 3. Multiple regression analysis of HbA1c, PG and FPG with CAVI and baPWV.

	Dependent variable					
	CAVI			baPWV		
Model 1	β	95% CI	p	β	95% CI	p
HbA1c	0.103	0.068 to 0.137	<0.001	0.388	0.309 to 0.466	<0.001
PG	0.002	0.001 to 0.003	<0.001	0.010	0.008 to 0.013	<0.001
FPG	0.003	0.002 to 0.004	<0.001	0.011	0.009 to 0.014	<0.001
Model 2						
HbA1c	0.112	0.068 to 0.155	<0.001	0.266	0.172 to 0.359	<0.001
PG	0.002	0.001 to 0.003	0.002	0.006	0.004 to 0.009	<0.001
FPG	0.003	0.002 to 0.004	<0.001	0.005	0.002 to 0.008	0.001

Multiple linear regression models were used to analyze the associations of HbA1c, GP and FPG with CAVI and baPWV.

Model 1: Adjusted for Age (years) and gender (0 = male and 1 = female).

Model 2: Adjusted for Age (years). Gender (0 = male and 1 = female). Smoking (0 = Not and 1 = Yes). Body mass index. Mean arterial pressure.

Atherogenic index. Alcohol consumption. Antihypertensive drugs (0 = Not and 1 = Yes). Antidiabetic drugs and lipid lowering drugs (0 = Not and 1 = Yes).

HbA1c glycosylated hemoglobin. PG postprandial glucose. FPG fasting plasma glucose. CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity. CI confidence interval. β correlation coefficient.

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

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.t003>

The review we conducted revealed a controversy with respect to the relationship between dysglycaemia and arterial stiffness. The results we obtained in this study of subjects with intermediate cardiovascular risk factors and normal blood glucose metabolism do not agree with the majority of previously published studies; however, the study population characteristics and adjustment variables were different. In general, there is a positive association of the dysglycaemia indices used, HbA1c [7–9, 36–38], FPG [5, 36, 37] and PG [6], with parameters of arterial stiffness such as baPWV [7, 36], central artery PWV [37, 38], cPWV [9] or CAVI [6]. Some studies have shown that the association of HbA1c with arterial stiffness is greater than that observed with FPG and PG [9, 37]. This suggests that HbA1c could be a better predictor of arterial stiffness than FPG or GP. In contrast, Ziemann SJ et al. [10] did not find an association between HbA1c and arterial stiffness but did find an association with FPG; Liang J et al. [9] did not find an association between either FPG or PG and cPWV.

In subjects with prediabetes, we did not find an association between any blood glucose measurements and CAVI or baPWV. Our results agree with those found in previous studies that showed that in subjects with IFG [14] or IGT [39], FPG and PG were not associated with the parameters of stiffness used, even after controlling for age, gender and mean blood pressure. No association was found between HbA1c and baPWV in Chinese subjects [13], but this association was found in other studies in which subjects with IFG presented with greater arterial stiffness and baPWV increased linearly with increases in FPG and HbA1c [11–13, 40]. However, many of those studies did not control for factors such as age and blood pressure. According to many authors, the test used for the diagnosis of prediabetes has an effect on arterial stiffness. Accordingly, Li et al. [15] and Xu et al. [41] found that subjects who only presented with IFG did not show greater baPWV, but subjects with IFG and IGT did present with greater arterial stiffness. This suggests that the impact of isolated IFG on arterial stiffness is not as clear as the impact of IGT. Consequently, the relationship between measurements of blood glucose and arterial stiffness in subjects with prediabetes requires further investigation.

These discrepancies between the reported results in different studies may be due to the characteristics of the subjects who were analysed, the different means of measuring arterial

Table 4. Multiple regression analysis of HbA1c, PG and FPG with CAVI and baPWV by diabetes status.

	Dependent variable					
	CAVI			baPWV		
	β	95% CI	p	β	95% CI	p
Type 2 DM						
Model 1						
HbA1c	0.085	0.024 to 0.146	0.006	0.278	0.136 to 0.420	<0.001
PG	0.002	0.001 to 0.003	0.067	0.007	0.003 to 0.011	<0.001
FPG	0.002	0.001 to 0.004	0.040	0.005	0.001 to 0.009	0.022
Model 2						
HbA1c	0.102	0.046 to 0.158	<0.001	0.252	0.121 to 0.383	<0.001
PG	0.002	0.001 to 0.004	0.020	0.007	0.003 to 0.010	<0.001
FPG	0.002	0.001 to 0.003	0.014	0.004	0.001 to 0.007	0.048
Prediabetes						
Model 1						
HbA1c	0.037	-0.164 to 0.237	0.720	0.023	-0.421 to 0.467	0.920
PG	-0.001	-0.005 to 0.002	0.486	0.001	-0.007 to 0.008	0.889
FPG	0.002	-0.004 to 0.008	0.496	-0.001	-0.013 to 0.013	0.990
Model 2						
HbA1c	0.191	-0.001 to 0.379	0.053	0.125	-0.294 to 0.544	0.558
PG	0.001	-0.004 to 0.006	0.602	0.001	-0.008 to 0.005	0.743
FPG	0.005	-0.001 to 0.011	0.060	0.004	-0.008 to 0.015	0.524
Normal glucose						
Model 1						
HbA1c	-0.165	-0.377 to 0.046	0.125	-0.044	-0.512 to 0.424	0.853
PG	0.001	-0.005 to 0.002	0.872	0.003	-0.007 to 0.013	0.532
FPG	-0.002	-0.010 to 0.006	0.650	0.007	-0.012 to 0.025	0.481
Model 2						
HbA1c	-0.063	-0.262 to 0.135	0.530	0.125	-0.294 to 0.544	0.558
PG	0.001	-0.003 to 0.006	0.568	0.006	-0.003 to 0.015	0.167
FPG	0.002	-0.006 to 0.010	0.591	0.001	-0.017 to 0.015	0.954

Multiple linear regression models were used to analyze the associations of CAVI and baPWV with HbA1c, GP and FPG.

Model 1: Adjusted for Age (years) and gender (0 = male and 1 = female).

Model 2: Adjusted for Age (years). Gender (0 = male and 1 = female). Smoking (0 = Not and 1 = Yes). Body mass index. Mean arterial pressure.

Atherogenic index. Alcohol consumption. Antihypertensive drugs (0 = Not and 1 = Yes). Antidiabetic drugs and lipid lowering drugs (0 = Not and 1 = Yes).

CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity. DM diabetes mellitus. HbA1c glycosylated hemoglobin. PG postprandial

glucose. FPG fasting plasma glucose. CI confidence interval. β correlation coefficient.

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

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.t004>

stiffness and the use of different adjustment variables. All of these factors increase the difficulty of comparing results between studies. There is a need for prospective studies that adjust for the main variables affecting arterial stiffness to understand the role of different blood glucose measurements on arterial stiffness in subjects with normal blood glucose metabolism or with prediabetes.

Along with the results of this study, some studies have shown that arterial stiffness is greater in subjects with type 2 diabetes mellitus than in control subjects without diabetes [16, 17]. Multiple studies have shown an association between HbA1c levels and increased arterial stiffness measured by baPWV in subjects with type 2 diabetes [39, 42, 43], including in subjects with recent diagnoses of type 2 diabetes mellitus [15]. Likewise, CAVI was significantly higher in

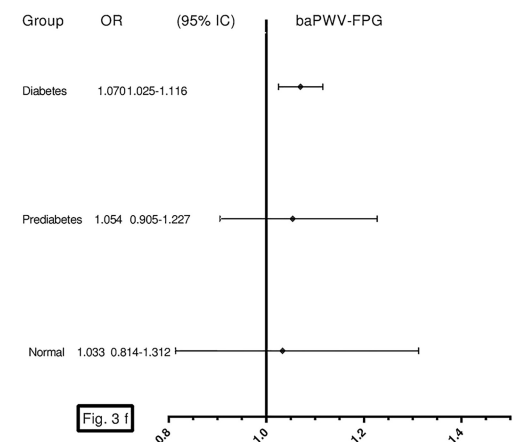
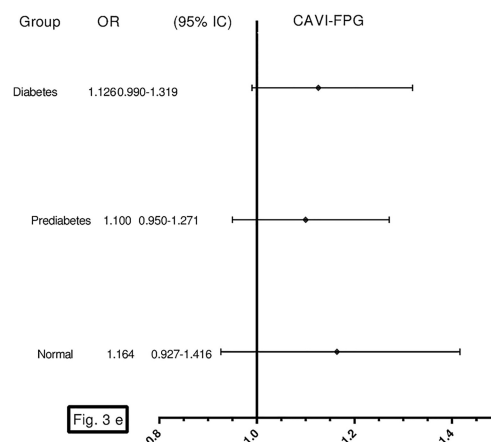
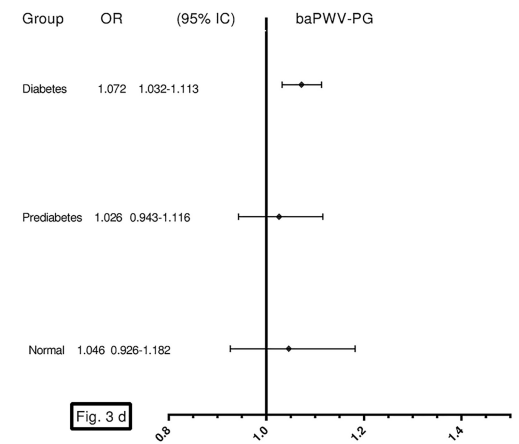
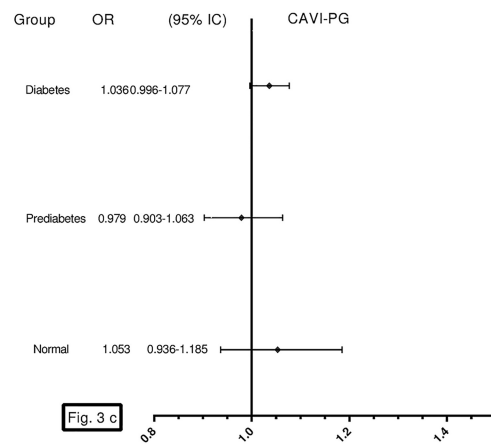
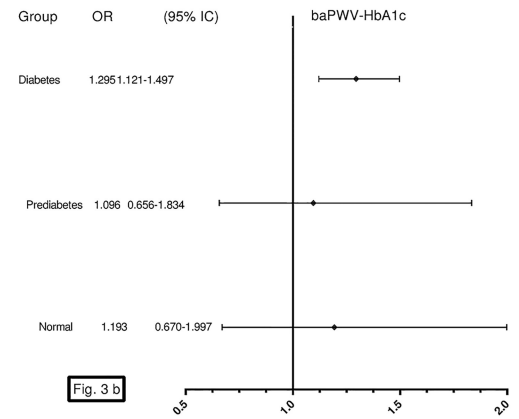
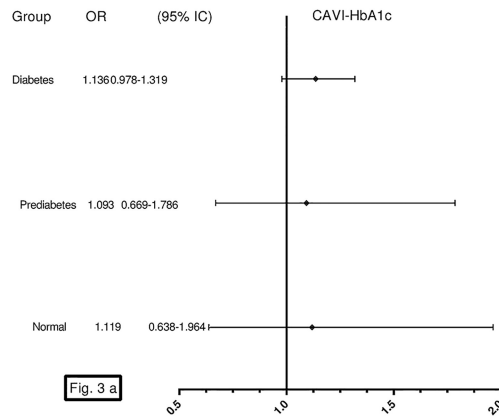


Fig 3. Logistic regression analysis, OR of HbA1c with CAVI (a), of HbA1c with baPWV (b), of PG with CAVI (c), of PG with baPWV (d), of FPG with CAVI (e) and of FPG with baPWV (f). Adjusted for Age (years). Gender (0 = male and 1 = female). Smoking (0 = Not and 1 = Yes). Body mass index. Mean arterial pressure. Atherogenic index. Alcohol consumption. Antihypertensive drugs (0 = Not and 1 = Yes). Antidiabetic drugs and lipid lowering drugs (0 = Not and 1 = Yes). CAVI cardio-ankle vascular index. baPWV brachial-ankle pulse wave velocity. OR odds ratio. CI confidence interval. HbA1c glycosylated hemoglobin. PG postprandial glucose. FPG fasting plasma glucose.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175982.g003>

hypertensive subjects with type 2 diabetes mellitus compared with healthy and hypertensive groups [44]. However, this relationship has not been shown in all studies; Xu L [37] did not find any association. In a review conducted by Cecelja et al. [19], diabetes was shown to be independently associated with arterial stiffness in 10 out of 19 studies, which represented only 5% of the variation of cPWV. Thus, glycaemic parameters are likely not the main determinants of arterial stiffness, especially in older and hypertensive patients. The effects of blood glucose on arterial stiffness are masked to a certain extent due to the association of hypertension with diabetes mellitus.

It also must be remembered that the two stiffness measures used are not equivalent, since CAVI measures central and peripheral stiffness, while baPWV is a peripheral stiffness parameter. Likewise, according to the data published by various authors [28, 45–47], CAVI is an arterial stiffness measure independent of arterial pressure at the time of measurement. However, together with age, the factor with the strongest influence upon baPWV is arterial pressure. We therefore consider that the two measures may be complementary. In this study, the mean baPWV value increased gradually as glucose metabolism deteriorated. This did not happen with CAVI, which only showed higher values in the case of subjects with type 2 diabetes mellitus, as can be seen in Table 2. In this same respect, in diabetic individuals, the logistic regression analysis only identified an association between the blood glucose measures and baPWV, but not CAVI. These results may be interpreted as indicating that baPWV alteration possible precedes CAVI elevation in individuals with altered glucose metabolism. In summary, this study is the first performed on a large sample of Caucasian subjects with intermediate cardiovascular risk and involving subjects with normal blood glucose, prediabetes and type 2 diabetes mellitus. We therefore consider that this article contributes new results, for as far as we know, this is the first study to examine this association in a large sample of Caucasian individuals with intermediate cardiovascular risk, using two stiffness measures little used in western populations (particularly CAVI) with the three measures that assess blood glucose metabolism. The results show the positive association of FPG, PG and HbA1c with CAVI and baPWV in the overall sample and in subjects with type 2 diabetes mellitus, after adjusting for the main factors affecting arterial stiffness (aging, hypertension, smoking, dyslipidaemia and pharmacologic treatment) [19]. The adjustment variables, which were not considered in this study, could limit the interpretation of positive findings. However, in the logistic regression analysis, the association in the individuals with type 2 diabetes was only maintained with baPWV, which could suggest that baPWV alteration precedes CAVI alteration in individuals with type 2 diabetes. This disagreement between studies can be partially explained by different arterial stiffness measurements and different study group characteristics (age, sex, race, number and the adjustment variables). Additionally, the measurements used may reflect abnormalities in blood glucose metabolism. Thus, high levels of FPG may represent dysfunction in pancreatic β cells, postprandial hyperglycaemia may be associated with insulin resistance [48], and HbA1c provides a weighted average of blood glucose during the life span of an erythrocyte. These measurements could represent recent changes in diet or treatment [49].

The main limitation of our study is its cross-sectional design, which does not allow us to establish causal relations or the direction of the influence of vascular structure and function parameters on FPG, PG and HbA1c or vice versa. The population in this study was ethnically homogenous, as the study analysed only Caucasian subjects with intermediate cardiovascular risk; thus, the generalizability of our findings could be limited. Finally, glucose intolerance was not achieved with an oral overload of 75 g of glucose, but we were able to determine 2-hour postprandial (after breakfast, lunch and dinner) mean capillary blood glucose levels.

Conclusions

FPG, PG and HbA1c show associations with CAVI and baPWV, independent confounds in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk. In an analysis of hyperglycaemic status, the association was only maintained in subjects with type 2 diabetes mellitus.

Further longitudinal studies are needed to confirm the relationship between FPG, PG and HbA1c with CAVI and baPWV.

Supporting information

S1 Database. Base con 2233 Base Ploa ONE.
(SAV)

Acknowledgments

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

Lead author for this group: Rafel Ramos, Research Unit, Primary Health Care, Girona, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Catalonia, Spain, E-mail: rramos.girona.ics@gencat.net. Coordinating Center: Rafel Ramos, Ruth Martí, Dídac Parramon, Anna Ponjoan, Miquel Quesada, Maria Garcia-Gil, Martina Sidera and Lourdes Camós, Research Unit, Primary Health Care, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), C/Maluquer Salvador, 11, 17002-Girona, Catalonia, Spain. Fernando Montesinos, Ignacio Montoya, Carlos López, Anna Agell, Núria Pagès of the Primary Care Services, Girona, Catalan Institute of Health (ICS), Catalonia, Spain. Irina Gil, Anna Maria-Castro of the Primary Care Services, Girona, Institut d'Assistència Sanitaria (IAS), Catalonia, Spain. Fernando Rigo, Guillermo Frontera, Antònia Rotger, Natalia Feuerbach, Susana Pons, Natividad Garcia, John Guillaumet, Micaela Llull and Mercedes Gutierrez of the Health Center Primary Care San Agustín, Ibsalut Balears, Spain. Cristina Agudo-Conde, Leticia Gómez-Sanchez, Carmen Castaño-Sanchez, Carmela Rodriguez-Martín, Benigna Sanchez-Salgado, Angela de Cabo-Laso, Marta Gómez-Sánchez, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Jose Angel Maderuelo-Fernandez, Emilio Ramos-Delgado, Carmen Patino-Alonso, Jose I Recio-Rodriguez, Manuel A Gomez-Marcos and Luis Garcia-Ortiz, Primary Care Research Unit of The Alamedilla, Salamanca, Spain, Castilla and León Health Service-SACYL.

Author Contributions

Conceptualization: RR MAGM RM LGO LGS.

Data curation: LGS JIRR CAC MCPA.

Formal analysis: MCPA LGO MAGM.

Funding acquisition: RR RM MAGM NF.

Investigation: LGS CAC JIRR RM ERS NF.

Methodology: JAMF MCPA LGO.

Project administration: RR LGO JIRR.

Resources: CAC LGS JIRR.

Supervision: RR MAGM.

Validation: MAGM MCPA RR LGO.

Visualization: LGS MAGM ERS.

Writing – original draft: LGS RR MAGN LGO.

Writing – review & editing: LGS LGO MCPA JIRR NF RM CAC ERS JAMF RR MAGM.

References

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9) PMID: 20609967
2. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141(6):421–31. PMID: 15381515
3. Schottker B, Rathmann W, Herder C, Thorand B, Wilsgaard T, Njolstad I, et al. HbA1c levels in non-diabetic older adults—No J-shaped associations with primary cardiovascular events, cardiovascular and all-cause mortality after adjustment for confounders in a meta-analysis of individual participant data from six cohort studies. *BMC Med*. 2016; 14:26. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0570-1> PMID: 26867584
4. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015; 238(2):370–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023> PMID: 25558032
5. Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10:30. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-30> PMID: 21492487
6. Tsuboi A, Ito C, Fujikawa R, Yamamoto H, Kihara Y. Association between the Postprandial Glucose Levels and Arterial Stiffness Measured According to the Cardio-ankle Vascular Index in Non-diabetic Subjects. *Intern Med*. 2015; 54(16):1961–9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3596> PMID: 26278285
7. Lee YH, Shin MH, Choi JS, Rhee JA, Nam HS, Jeong SK, et al. HbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: The Dong-gu study. *Atherosclerosis*. 2016; 247:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.032> PMID: 26854970
8. Rubin J, Nambi V, Chambless LE, Steffes MW, Juraschek SP, Coresh J, et al. Hyperglycemia and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in the Communities study. *Atherosclerosis*. 2012; 225(1):246–51. Epub 2012/10/04. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.003> PMID: 23031361
9. Liang J, Zhou N, Teng F, Zou C, Xue Y, Yang M, et al. Hemoglobin A1c levels and aortic arterial stiffness: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *PLoS One*. 2012; 7(8):e38485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038485> PMID: 22870185
10. Zieman SJ, Kaminen A, Ix JH, Barzilay J, Djousse L, Kizer JR, et al. Hemoglobin A1c and arterial and ventricular stiffness in older adults. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047941> PMID: 23118911
11. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care*. 2003; 26(2):437–40. PMID: 12547876
12. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004; 43(2):176–81. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000111829.46090.92> PMID: 14698999
13. Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, Liu L, et al. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci*. 2013; 26(9):717–25. <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2013.09.002> PMID: 24099605
14. Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, et al. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes Care*. 2013; 36(8):2359–65. <https://doi.org/10.2337/dc12-1463> PMID: 23610081
15. Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4):E658–62. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2595> PMID: 22337914
16. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26(7):2133–8. PMID: 12832325

17. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002; 106(16):2085–90. PMID: [12379578](#)
18. Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care*. 2015; 38(5):897–904. <https://doi.org/10.2337/dc14-2791> PMID: [25678104](#)
19. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009; 54(6):1328–36. Epub 2009/11/04. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653> PMID: [19884567](#)
20. Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMedi-Ate risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11:61. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-61> PMID: [21992621](#)
21. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57(8):634–8. <https://doi.org/10.1136/jech.57.8.634> PMID: [12883073](#)
22. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24(11):987–1003. PMID: [12788299](#)
23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281–357. PMID: [23817082](#)
24. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1: S4–5.
25. Singh AS, Atam V, Chaudhary SC, Sawlani KK, Patel ML, Saraf S, et al. Relation of glycated hemoglobin with carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients: An observational study in Indian population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013; 16(2):185–9. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112462> PMID: [23956561](#)
26. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2008; 31(10):1921–30.
27. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2006; 13(2):101–7. PMID: [16733298](#)
28. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2011; 18(11):924–38. PMID: [21628839](#)
29. Fukuda-Denshi Company L T, Japan. http://www.fukuda.co.jp/english/products/special_features/vasera/cavi.html. Accessed April 16 2016.
30. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Frontera G, Ramos R, et al. The Association Between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study. *J Atheroscler Thromb*. 2015; 22(9):901–11. <https://doi.org/10.5551/jat.28035> PMID: [25994828](#)
31. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013; 6:27–38. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S34423> PMID: [23667317](#)
32. Hu H, Cui H, Han W, Ye L, Qiu W, Yang H, et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*. 2013; 36(4):334–41. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.192> PMID: [23324866](#)
33. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2002; 25(3):359–64.
34. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(5):184–96;
35. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of hypertension*. 2005; 23(4):697–701. PMID: [15775768](#)

36. Wang J, Liu L, Zhou Y, Wang C, Hu H, Hoff K, et al. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. *Neurol Res*. 2014; 36(5):427–33. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000345> PMID: 24702596
37. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in the non-diabetic and newly diagnosed diabetic Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(2):133–9. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1059> PMID: 20054879
38. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26(5):365–70. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1086> PMID: 20568265
39. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, Naing NN, Rahman AR. Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80(2):253–8. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.12.010> PMID: 18249457
40. Fang FS, Liu MY, Cheng XL, Zhong WW, Miao XY, Li J, et al. Insulin resistance correlates with the arterial stiffness before glucose intolerance. *Intern Med*. 2014; 53(3):189–94. PMID: 24492686
41. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Cheng KK, Yue XJ, Lin JM, et al. Impact of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on arterial stiffness in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Metabolism*. 2010; 59(3):367–72. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.08.004> PMID: 19828159
42. Rhee SY, Guan H, Liu ZM, Cheng SW, Waspadij S, Palmes P, et al. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76(1):82–92. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.029> PMID: 16950543
43. Chen Y, Huang Y, Li X, Xu M, Bi Y, Zhang Y, et al. Association of arterial stiffness with HbA1c in 1,000 type 2 diabetic patients with or without hypertension. *Endocrine*. 2009; 36(2):262–7. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9221-z> PMID: 19598004
44. Wang H, Liu J, Zhao H, Fu X, Shang G, Zhou Y, et al. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(6):426–31. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2013.06.003> PMID: 23871571
45. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J*. 2007; 71(1):89–94. PMID: 17186984
46. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, et al. Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)—CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18(1):49–55. PMID: 21071883
47. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2008; 31(7):1347–55. <https://doi.org/10.1291/hypres.31.1347> PMID: 18957805
48. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med*. 2000; 17(6):433–40. PMID: 10975211
49. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, Carey ME, Webb D, Khunti K. Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? *Postgrad Med J*. 2010; 86(1021):656–62. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.091215> PMID: 20956395

BMJ Open Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study

BMJ Open 2017;0:e016422.

5. Medidas de adiposidad y rigidez arterial en Atención Primaria: MARK estudio observacional

Autores: Leticia Gómez-Sánchez, Luis García-Ortiz, M. Carmen Patino-Alonso, José I. Recio-Rodríguez, Fernando Rigo, Ruth Martí, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodríguez-Sánchez, José A. Maderuelo-Fernández, Rafel Ramos y Manuel A. Gómez-Marcos en representación del grupo *MARK*.

RESUMEN

Introducción y objetivo: El riesgo cardiovascular en la obesidad está potencialmente aumentado por la rigidez arterial. Este estudio investiga la relación de las medidas de adiposidad con la rigidez arterial en adultos de raza caucásica con riesgo cardiovascular intermedio.

Métodos: Ámbito del estudio: Seis centros de Atención Primaria en tres Comunidades Autónomas, España.

Participantes: En este estudio se analizaron 2.354 sujetos (rango de edad, 35-74 años, edad media $61,4 \pm 7,7$ años, 61,9% hombres).

El estudio se basó en datos transversales del estudio MARK. Las principales variables de resultado fueron: índice de masa corporal (IMC), relación cintura-altura, Clínica Universidad de Navarra - *Body Adiposity Estimator* (CUN-BAE) y *Body Roundness Index* (BRI). La función vascular se evaluó mediante el CAVI medido con el dispositivo *VaSera*, y se determinó la VOP brazo tobillo utilizando una ecuación validada.

Resultados: Los valores medios de los parámetros analizados fueron: del IMC $29,2 \pm 4,4$, del índice cintura altura $0,61 \pm 0,07$, del CUN-BAE de $35,7 \pm 1,7$, del BRI de $5,8 \pm 1,7$, del CAVI $8,8 \pm 1,2$ y de la VOP brazo tobillo $14,9 \pm 2,5$. En el análisis de regresión lineal múltiple, todas las medidas de adiposidad mostraron asociación negativa con el CAVI y con la VOP brazo tobillo ($p < 0,01$ en todos los casos) después del ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular. La proporción de variabilidad del CAVI explicada por las medidas de adiposidad fue de 5,5% para el IMC, 5,8% para CUN-BAE, 3,8% para el índice cintura altura y 3,7% para BRI. Estos valores fueron mayores en los diabéticos, los obesos, los menores 62 años, los hipertensos y los sedentarios.

Conclusiones: Las medidas de adiposidad se asocian negativamente con las medidas de rigidez arterial. El porcentaje de variación del CAVI explicado por las diferentes medidas de adiposidad oscila entre el 5,8% (CUN-BAE) y el 3,7% (BRI). En el caso de VOP brazo tobillo oscila entre 0,7% (CUN-BAE e IMC) y 0,1% con la índice cintura altura.

BMJ Open Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study

Leticia Gomez-Sanchez,^{1,2} Luis Garcia-Ortiz,^{1,2,3} Maria C Patino-Alonso,^{1,2,4} Jose I Recio-Rodriguez,^{1,2,5} Fernando Rigo,⁶ Ruth Martí,^{7,8} Cristina Agudo-Conde,^{1,2} Emiliano Rodriguez-Sanchez,^{1,2,9} Jose A Maderuelo-Fernandez,^{1,2} Rafel Ramos,^{7,8,10} Manuel A Gomez-Marcos,^{1,2,9} for the MARK Group

To cite: Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, *et al.* Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study. *BMJ Open* 2017;**7**:e016422. doi:10.1136/bmjopen-2017-016422

► Prepublication history and additional material are available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016422>).

Received 13 February 2017
Revised 22 June 2017
Accepted 27 June 2017

ABSTRACT

Background The cardiovascular risk of obesity is potentially increased by arterial stiffness.

Objective To assess the relationship of adiposity measures with arterial stiffness in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk.

Setting Six Spanish health centres.

Participants We enrolled 2354 adults (age range, 35–74 years; mean age, 61.4±7.7 years, 61.9% male).

Methods This is a cross-sectional study that analyses data from the baseline visit of the improving interMediate Risk management (MARK) study. The main outcome variables were body mass index (BMI), waist-to-height ratio (WtHR), Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimation (CUN-BAE) body fat percentage and body roundness index (BRI). Vascular function was assessed by the cardio-ankle vascular index (CAVI) with the VaSera device; brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was determined using a validated equation.

Results The mean adiposity measures were a BMI of 29.2±4.4, WtHR of 0.61±0.07, CUN-BAE of 35.7±1.7 and BRI of 5.8±1.7. The mean stiffness measures were a CAVI of 8.8±1.2 and baPWV of 14.9±2.5. In multiple linear regression analyses, all adiposity measures were negatively associated with CAVI and baPWV ($p<0.01$ for all) after adjustment for possible factors of confusion. The proportion of CAVI variability via the adiposity measures were 5.5% for BMI, 5.8% for CUN-BAE, 3.8% for WtHR and 3.7% for BRI. These were higher among diabetic, obese, younger (≤ 62 years) and non-hypertensive subjects who had similar activity and sedentary profiles.

Conclusions Adiposity measures are negatively associated with arterial stiffness measures. The percentage of variation in CAVI explained by its relation to the different measures of adiposity ranges from 5.8% (CUN-BAE) to 3.7% (BRI). In the case of baPWV, it oscillates between 0.7% (CUN-BAE and BMI) and 0.1% (WtHR).

Trial registration number NCT01428934.

INTRODUCTION

Obesity causes increased morbidity and mortality both globally and via cardiovascular

Strengths and limitations of this study

- This is the first study to investigate the association between adiposity measures using a cardio-ankle vascular index (CAVI) with brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk.
- All adiposity measures were negatively associated with CAVI and baPWV.
- The arterial stiffness variability was better explained for body mass index and Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimation as well as when CAVI was used as a measure of stiffness rather than baPWV.
- The most important limitation of this study is its transversal design, which prevents the establishment of causal relationships. It is also limited by the direction of influence of adiposity measures on arterial stiffness.

diseases.¹ However, the pathophysiological mechanisms that explain how obesity increases cardiovascular diseases complementary to classic risk factors are not well clarified.² It has been suggested that increased arterial stiffness is the pathological pathway through which obesity increases cardiovascular disease regardless of other classical risk factors.³ We now know that the arterial stiffness measured with the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) has independent capacity to predict coronary atherosclerosis and mortality in the general population⁴ and in subjects with diabetes.^{5,6} Similarly, the cardio-ankle vascular index (CAVI) is related to arteriosclerotic disease in carotid and coronary arteries^{7–9} and can predict new cardiovascular events in obese subjects.¹⁰ However, the association between adiposity and arterial stiffness remains controversial. In this respect, there are studies that show that the body mass index (BMI) has an independent relationship



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Leticia Gomez-Sanchez;
Leticia.gmzsnchz@gmail.com

with arterial stiffness in the general population^{3 11} and in patients with diabetes.^{12 13} However, other research has not yet found this association,¹⁴ or the association disappeared after adjusting for potential confounders,¹³ or it showed a negative association.^{15 16}

Other studies suggested a stronger correlation of measures in central or visceral adiposity than measures of general adiposity with arterial stiffness in the general population^{3 17-20} in patients with diabetes¹³ and patients with hypertension.²¹ Finally, the Whitehall II Cohort study²² showed that all measures of general adiposity, central adiposity and body fat percentage (BF%) were predictors of accelerated arterial stiffness in adults. In this context, the analysis of the relationship between arterial stiffness and different measures of adiposity can explain the role of obesity in cardiovascular disease.

Our study was designed bearing in mind that cardiovascular events occur more frequently in subjects with intermediate cardiovascular risk²³ and that there is a lack of studies analysing the relationship of different adiposity measures with arterial stiffness in these subjects. The principal aim of this study was to analyse the relationship between adiposity measures and arterial stiffness in Caucasian adults with intermediate cardiovascular risk. The secondary aim was to investigate the changes between the associations of adiposity measures with distinct arterial stiffness markers.

METHODS

Study design

The results presented here correspond to a subanalysis of the MARK study to data collected at the baseline visit. The characteristics and form of selection of the subjects—as well as the methodology of the measurements made in the subjects included in the *improving interMediAte RiSk management (MARK)* study (NCT01428934)—has been published in the same protocol²⁴ and in previous publications from the MARK study group.^{25 26} The MARK study was a cross-sectional study whose main objective was to evaluate whether the ankle-brachial index (ABI), the CAVI, postprandial glucose, glycosylated haemoglobin, pressure arterial self-measurement and the presence of comorbidities are independently associated with the incidence of vascular events and whether these measures can improve the predictive capacity of the current risk equations. The second part is a follow-up of 5 years and 10 years to estimate cardiovascular morbidity and mortality.²⁴

Study population

The population was enrolled at six primary care centres from different regions of Spain. The data collection was from July 2011 to June 2013. The study included subjects aged 35 and 74 years who had intermediate cardiovascular risk. It was defined as coronary risk between 5% and 15% at 10 years according to the Framingham-adapted risk equation²⁷: cardiovascular mortality risk between 1%

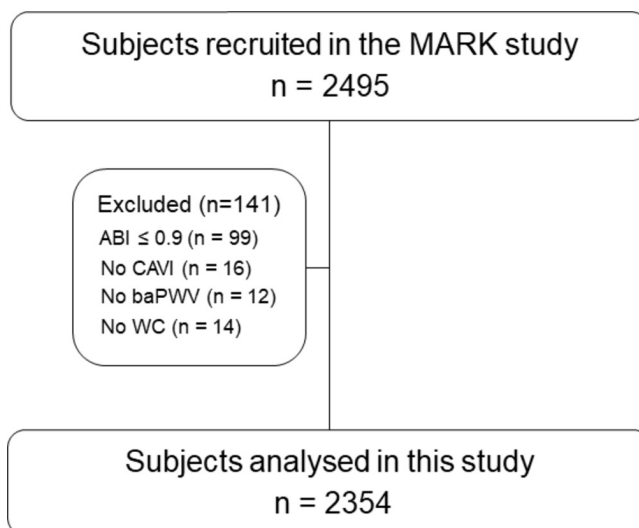


Figure 1 Flow chart. MARK substudy. ABI, ankle-brachial index; baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; CAVI, cardio-ankle vascular index; WC, waist circumference.

and 5% at 10 years according to the SCORE equation²⁸ or a moderate risk according to the European Society of Hypertension guidelines for the management of arterial hypertension.²⁹

The exclusion criteria were terminal illness, institutionalisation at the appointment time or a personal history of atherosclerotic disease registered in his/her electronic clinical history. This study analysed 2354 of the 2495 subjects recruited in the MARK study. In this analysis, we excluded 141 individuals with ABI ≤ 0.9 (n=99) or whose CAVI (n=16), baPWV (n=12) and WC (n=14) measurements were incomplete (figure 1).

Anthropometric measurements

Weight was achieved using a certified electronic scale (Seca 770, medical scale and measurement systems, Birmingham, UK) after adequate calibration (precision ± 0.1 kg). The subjects' weights were rounded to the nearest 100 g. Height was achieved using a stadiometer (Seca 222). We used the average of two measurements of body weight and height. To calculate the BMI, we used the following formula: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height squared (m}^2\text{)}$. The waist circumference was measured according to the 2007 recommendations of the Spanish Society for the Study of Obesity.³⁰ The measurements were executed with the subjects standing, wearing no shoes and in light clothing. To calculate waist-to-height ratio (WHtR), we use the following formula: $WHtR = \text{waist circumference (cm)} / \text{height (cm)}$.^{31 32}

The BF% was calculated according to the Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimator (CUN-BAE) using the recommendations of Gómez-Ambrosi *et al*.³³: $BF\% = -44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{sex}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{sex}) - (0.02 \text{ BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{sex}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$. Here, male=0 and female=1 for sex.



The body roundness index (BRI) was calculated using the following formula: $BRI = 364.2 - 365.5 \times \sqrt{1 - \left(\frac{WC / (2\pi)}{(0.5 \text{ height})^2} \right)^2}$.³⁴ The BRI can estimate the percentage of body fat and visceral adipose tissue.

CAVI and baPWV

The device VaSera VS-1500 device (Fukuda Denshi) was used to measure the CAVI.^{35 36} The CAVI values were calculated by estimating the stiffness parameter β using the following equation: $\beta = 2\rho \times 1 / (Ps - Pd) \times \ln (Ps / Pd) \times PWV^2$, where ρ is blood density, Ps and Pd are SBP and DBP in mm Hg and PWV was measured between the aortic valve and the ankle.³⁷ The mean coefficient of variation of CAVI values was less than 5% indicating that it is a reproducible measure facilitating clinical use.³⁶

The baPWV was estimated using the equation $baPWV = (0.5934 \times \text{height (cm)} + 14.4724) / tba$ (where tba is the time interval between the arm and ankle waves).³⁸

One hour before the measurements, subjects were fasted from smoking and physical exercise. The measurements were performed after 10 min in supine decubitus and with stable temperatures.

Definition of hypertension, type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia

The subjects were diagnosed with hypertension following the criteria of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology (ESC) guidelines (values ≥ 140 mm Hg systolic blood pressure (SBP) and/or ≥ 90 mm Hg diastolic blood pressure (DBP) or the presence of antihypertensive treatment)²⁹ or if they were previously diagnosed with hypertension. Type 2 diabetes mellitus was diagnosed following the criteria of the American Diabetes Association: presence of HbA1c $\geq 6.5\%$ or fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL or 2-hour plasma glucose ≥ 200 mg/dL during an oral glucose tolerance test or in a patient with classic symptoms of hyperglycaemia or hyperglycaemic crisis, a random plasma glucose ≥ 200 mg/dL or the presence of antidiabetic treatment.³⁹ Subjects were also included if they had been previously diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Dyslipidaemia was defined if they were treated with lipid-lowering drugs or had altered low-density lipoprotein (LDL) ≥ 130 mg/dL, high-density lipoprotein (HDL) ≤ 45 mg/dL in men and ≤ 55 in women and triglyceride (TG) ≥ 150 mg/dL as established by the ESC and the European Atherosclerosis Society 2011.⁴⁰

Office or clinical blood pressure

We performed three measurements of SBP and DBP using a validated OMRON model M10-IT sphygmomanometer (Omron Health Care, Kyoto, Japan). The blood pressure was taken following the recommendations of the European Society of Hypertension.⁴¹ The measure was the average of the last two measurements.

Lifestyles

Tobacco

Data were collected whether the subjects smoked or not. We defined smokers as those who currently smoke or who have not smoked for a year.²⁴

Leisure time physical activity (LTPA)

LTPA was measured with the Minnesota LTPA Questionnaire⁴² validated in Spanish population in males and females.^{43 44} The questionnaire was collected by previously trained interviewers, and the time spent in the registry was between 10 and 20 min per subject. Information was collected about the type, duration and frequency of physical activity (PA) for each subject during the previous year. Each PA was assigned a code according to its intensity. This code is based on the quotient obtained by dividing the metabolic rate during the practice of BP between the basal metabolic rate (MET).⁴⁵ We assume that 1 MET equals 1 kcal/min of energy expenditure. Thus, we calculated the total energy expenditure during the free time of PA ($EEPA_{total}$) in kilocalories per week. By considering the intensity code of the PA, we could measure the energy expenditure in PA (EEPA) according to the classification of the PA performed (intense, moderate or light) as follows: we considered light intensity PA at < 4 MET such as walking ($EEPA_{light}$). Moderate intensity PA was 4–5.5 METs such as brisk walking ($EEPA_{moderate}$). Intense intensity PA was greater than or equal to 6 METs such as jogging ($EEPA_{intense}$). Therefore, in each individual, the: $EEPA_{total} = EEPA_{light} + EEPA_{moderate} + EEPA_{intense}$.⁴⁶

Following the recommendations of the American Heart Association,⁴⁷ we considered the subjects sedentary when they did not comply with the recommendations of practicing moderate intensity PA for a minimum of 30 min 5 days per week ($EEPA_{moderate} < 675$ kcal/week) or high-intensity aerobic PA practice for a minimum of 20 min on 3 days each week ($EEPA_{intense} < 420$ kcal/week).⁴⁶

Laboratory determinations

After 12 hours of fasting from eating and smoking, a blood test was performed at the health centre between 08:00 and 09:00 hours. Plasma glucose, HDL cholesterol concentrations and TG concentrations were measured using standard enzymatic automated methods. The Friedewald equation was used to calculate LDL cholesterol. The atherogenic index was calculated as total cholesterol/HDL cholesterol. The researchers who performed the assays different tests were blinded to the clinical data of the participants. The different tests were carried out within a maximum period of 10 days.

Data analysis

Descriptive statistics were expressed as the mean \pm SD for continuous variables or number (%) for categorical variables. The χ^2 test or the Fisher's exact test analysed the association between independent categorical variables. Quantitative variables were compared using Student's t-test. Pearson's correlation coefficient was used



to estimate the relationship of the adiposity measures to CAVI and baPWV. We used Steiger's Z statistics to test the significance of the difference between correlation coefficients.⁴⁸

Four different multiple linear regression models were used to study the associations of each adiposity measure with CAVI, and four other models were used with baPWV. The CAVI and baPWV were the dependent variables, and the adiposity measures were the independent variables in each model. All models were adjusted for age (years), sex (0=male and 1 = female), SBP, smoking status (0=no and 1=yes), atherogenic index, HbA1c and METs/min/week. The explanatory capacity of the model was measured by R², and the proportion attributed to each variable was estimated by the change in R². The analysis was also performed via age groups, diagnosis of diabetes, hypertension and obesity.

Analysis of covariance models were used to test the differences in the mean values of CAVI and baPWV with the quartiles of the four adiposity measures after adjusting for the confounding variables that were used in regression analysis. Pairwise post hoc comparisons were studied using the Bonferroni test. Data were evaluated using SPSS Statistics for Windows V.23.0. We defined significant differences at $p < 0.05$.

Ethics statement

Before inclusion, all participants were informed about the objectives, tests to be performed and the need to sign the consent to participate in the study. The study was approved by the independent ethics committee of the Primary Care Research Institute Jordi Gol, the Health Care Area of Salamanca and Palma of Mallorca. The study followed the recommendations of the Declaration of Helsinki.⁴⁹ The confidentiality of the information provided by participants was ensured by complying with the rules established by Spanish Organic Law 15/1999 of 13 December on the Protection of Personal Data.

RESULTS

Anthropometric measures, clinical characteristics and vascular function measures of the subjects are presented in [table 1](#). The mean age of the patients was 61.4±7.7 years, and 61.9% were male. Male subjects constituted a higher percentage of smokers (31.5 vs 22.7) and hypertension (80.1 vs 75.4) compared with females. However, females had a higher prevalence of obesity (40.4 vs 33.4), sedentariness (53.7 vs 37.0), dyslipidaemia (73.1 vs 63.6) and diabetes (36.5 vs 31.8) relative to men. The mean value of CAVI was 8.8±1.2 (8.9 in males and 8.6 in females, $p < 0.001$). The mean baPWV was 14.9±2.5 (14.8 in males and 15.0 in females). All of the adiposity measures except for waist circumference were higher in women than men.

Pearson's correlation coefficient results between the adiposity measures and the vascular function parameters are shown in [table 2](#). All adiposity measures were negatively correlated with CAVI, and this correlation increases

after adjusting for age, sex and SBP. The correlation between CAVI and baPWV was $r = 0.745$ ($p < 0.001$). We found differences in correlation coefficients between CAVI, baPWV and measures of adiposity ($p < 0.001$ in all cases).

The online supplementary figure shows that the estimated marginal means of CAVI (A) and baPWV (B) by quartiles of the different adiposity measures. After adjustment for the variables used in the multiple linear regression analysis, the mean CAVI values decreased as the quartiles of the four adiposity measurements increased ($p < 0.05$). However, the same is not true of baPWV with WHtR and BRI ($p > 0.05$).

In the multiple linear regression analysis, CAVI and baPWV showed negative associations with all adiposity measures ($p < 0.01$ for all) after adjustment for age, sex, SBP, smoking, atherogenic index, HbA1c and METs/min/week ([table 3](#)). The proportion of CAVI variability that can be attributed to the variation in the adiposity measures was 5.5% for BMI, 5.8% for CUN-BAE, 3.8% for WHtR and 3.7% for BRI. For baPWV, the variability by the measures of adiposity were 0.7% for BMI and CUN-BAE, 0.1% for WHtR and 0.2 for BRI. The association between adiposity measurements and CAVI revealed a standardised β between -0.450 (CUN-BAE) and -0.221 (WHtR). In the case of baPWV, the values oscillate between -0.152 (CUN-BAE) and -0.044 (WHtR).

In the multiple linear regression analysis by subgroup, the proportion of CAVI variability by adiposity measures was higher among diabetics, the obese, non-hypertensive, and subjects 62 years of age or younger; it was similar in active and sedentary people ([table 4](#)).

DISCUSSION

This study showed that adiposity measures have a negative association with arterial stiffness, especially CAVI. BMI and CUN-BAE have the highest coefficient of determination. We found a negative association of different adiposity measures with CAVI and baPWV after adjustment for other variables of confusion.

In this study, the mean value of CAVI was higher in males, which concurs with published data indicating that CAVI increases linearly with age. The values of CAVI are higher in men than in women (approximately 0.2, which is equivalent to 4–5 years old).^{22 50} We found no differences in the mean values of baPWV between sexes, which is consistent with data published by Tomiyama *et al*,⁵¹ who showed that the effect of age on baPWV is different according to sex. Females have a higher arterial stiffness than prepubertal males—this increases after menopause. Men, however, experience a linear increase in arterial stiffness from puberty. This suggests that the large arteries of females are intrinsically more rigid than those in men. However, in women in reproductive age, the effects are offset by sex hormones.^{52 53}

This negative association with CAVI has already been described in previous studies. BMI shows a negative

**Table 1** General characteristics of all the sample and by gender

Variables	Global (n=2354)	Males (n=1456)	Females (n=898)	p Value
Age (years)	61.4±7.7	61.1±8.1	61.8±7.0	0.030
Smoking n (%)	658 (28.0)	456 (31.5)	202 (22.7)	<0.001
Alcohol (gr/week)	72.2±117.5	102.2±133.3	23.6±59.9	<0.001
Physical activity (METs-min/week)	2481±2512	2886±1831	1825±1691	<0.001
Sedentary n (%)	1020 (43.3)	538 (37.0)	482 (53.7)	<0.001
Height (cm)	165±9	170±7	156±6	<0.001
Weight (kg)	79.4±14.6	83.9±13.4	72.2±13.3	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.2±4.4	29.1±3.9	29.5±5.1	0.035
BMI ≥30 n (%)	847 (36.0)	485 (33.4)	362 (40.4)	0.001
Waist circumference (cm)	100.9±11.6	102.9±10.5	97.6±12.5	<0.001
WHtR	0.61±0.07	0.61±0.06	0.62±0.08	<0.001
CUN-BAE	35.7±1.7	31.1±4.5	43.1±5.1	<0.001
BRI	5.8±1.7	5.7±1.5	6.1±2.1	<0.001
SBP (mm Hg)	137.1±17.4	138.9±17.1	134.2±17.5	<0.001
DBP (mm Hg)	84.4±10.2	85.5±10.4	82.7±9.7	<0.001
Heart rate (beats per minute)	74.2±10.2	73.3±12.7	75.8±11.6	<0.001
Hypertension n (%)	1712 (72.7)	1122 (80.1)	590 (75.4)	<0.001
Antihypertensive drugs (n (%))	1199 (50.9)	729 (50.2)	470 (52.6)	0.289
Total cholesterol (mg/dL)	225.8±40.9	220.8±39.1	233.9±42.5	<0.001
LDL cholesterol (mg/dL)	140.4±34.9	138.9±34.2	142.8±35.8	0.011
HDL cholesterol (mg/dL)	49.8±12.9	47.9±11.9	52.9±13.8	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	145.5±96.6	150.3±106.3	137.7±77.9	0.001
Atherogenic index	4.8±1.3	4.8±1.3	4.7±1.3	0.002
Dyslipidaemia n ((%))	2151 (91.4)	1311 (90.0)	840 (93.5)	<0.001
Lipid lowering drugs (n (%))	671 (28.5)	392 (26.8)	279 (31.0)	0.034
FPG (mg/dL)	107.2±34.8	106.9±33.9	107.6±36.1	0.659
HbA1c	4.8±1.3	5.9±1.4	6.1±1.4	0.001
Diabetes (n (%))	791 (33.6)	463 (31.8)	328 (36.5)	0.020
Antidiabetic drugs (n (%))	474 (20.1)	269 (18.5)	205 (22.9)	0.011
CAVI	8.8±1.2	8.9±1.2	8.6±1.1	<0.001
baPWV (m/s)	14.9±2.5	14.8±2.5	15.0±2.6	0.107

Values are means and (SD) for continuous data and number and (proportions) for categorical data. p Value differences between male and females. baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAVI, cardio-ankle vascular index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimator; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycosylated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; METs-min/week, metabolic equivalent minutes per week; SBP, systolic blood pressure; WHtR, waist-to-height ratio.

association in children,⁵⁴ and in patients with hypertension and in subjects with diabetes in Ghana.⁵⁵ Similarly, the waist circumference has a negative relationship in subjects with metabolic syndrome.^{26 56}

However, other authors have described a positive association of different adiposity measures with the β -stiffness parameter, but after adjustment for age and other possible confounding factors, the association remained for only men with type 2 diabetes mellitus.⁵⁷ Other studies showed no association between BMI and CAVI.⁵⁸

Studies analysing the association of adiposity measures with baPWV have also been performed mainly in Eastern

populations and have assessed the association between BMI and waist circumference as measures of adiposity. The results are controversial with some finding a negative association with BMI⁵¹ and with waist circumference in men or only in women.^{59 60} However, other studies showed a positive correlation with BMI and waist circumference.⁶¹ One study analysed the association of different adiposity parameters with baPWV in middle-aged adults and found a positive association with waist circumference and visceral fat but not with BF%.⁶²

The results are also not consistent in studies that used the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV)

Table 2 Bivariate correlations of adiposity measures with CAVI and baPWV

	CAVI		baPWV	
	Unadjusted	Adjusted†	Unadjusted	Adjusted†
BMI	-0.264**	-0.303**	-0.035	-0.068**
WHtR	-0.119**	-0.222**	0.090**	0.001
CUN-BAE	-0.187**	-0.297**	0.054*	-0.063**
BRI	-0.125**	-0.218**	0.078**	0.005

The correlation coefficients between CAVI, baPWV and adiposity measurements showed significant differences ($p < 0.001$ in all cases). p Values by Pearson correlation: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. †Adjusted for age, sex and systolic blood pressure. baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAVI, cardio-ankle vascular index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimator; WHtR, waist-to-height ratio.

as a measure of stiffness. Some studies have described a greater association with measures of central or visceral adiposity in patients with diabetes and a general population.^{3 13 17–19 21} However, Strasser *et al*⁶² found no association with BF%; other studies found no association between BMI and cfPWV.^{13 14} Rodrigues *et al*¹⁵ reported that BMI was negatively associated with cfPWV ($\beta = -0.103$) in a large cohort.

The Whitehall II Cohort study²² was completed based on staff lists from offices located in central London. It showed that all measures of adiposity were robust predictors of accelerated cfPWV after adjusting for potential confounding factors. The use of different measures to evaluate arterial stiffness such as CAVI and baPWV—as well as the emphasis on a population with intermediate cardiovascular risk—could explain some of the discrepancies with our study.

Arterial stiffness depends on arterial wall elasticity and diameter. A positive correlation was found between BMI and aortic diameter as measured by nuclear magnetic

resonance.⁶³ This could partially explain the negative association between measures of adiposity and arterial stiffness. The different results obtained here can be explained in part by different methods of arterial stiffness measurements and the adjustment variables used. It might also be because CAVI is a measure of central and peripheral stiffness. In addition, the blood pressure at the time of the measurement does not seem to modify its value.^{37 64 65} Conversely, the baPWV reflects peripheral arterial stiffness.³⁸ Other influences potentially underlying the observed differences are age, sex, race, prevalent cardiovascular diseases and drugs used for treatment of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidaemia.^{12 51 59 61} These differences between CAVI and baPWV are measures of rigidity and could explain these results suggesting a greater association of adiposity measurements with CAVI than with baPWV.

The proportion of baPWV variability explained by adiposity measurements in our study was less than 1% (between 0.7% for BMI and 0.1% for CUN-BAE). The results are also lower than those published for the general population by Wohlfahrt *et al* (5% for WHtR and 3% for BMI)³ but are comparable with the results described by Rodrigues *et al* (BMI 0.7%).¹⁵ The proportion of CAVI variability explained by adiposity measures was higher than 5% with CUN-BAE and BMI and higher than 3.5% with WHtR and BRI. In the subgroup analysis, the proportion of CAVI variability explained by adiposity measures was higher in diabetic, obese, younger, and non-hypertensive subjects. Our results show that the influence of adiposity measurements on CAVI is greater than on baPWV. To the best of our knowledge, no other study has yet analysed this aspect using CAVI. The novel results of this study may have important clinical relevance because they show the associations of both general and abdominal obesity measures with CAVI and baPWV in subjects with intermediate cardiovascular risk. Furthermore, the

Table 3 Multiple regression analysis: association between adiposity measures with CAVI and baPWV

	R ²	Standardised β	No standardised β (95% CI)	Partial R ²	p Value
CAVI					
BMI	0.412	-0.289	-0.075 (-0.083 to -0.066)	0.055	<0.001
WHtR	0.381	-0.221	-3.650 (-4.207 to -3.093)	0.038	<0.001
CUN-BAE	0.410	-0.450	-0.069 (-0.077 to -0.061)	0.058	<0.001
BRI	0.378	-0.215	-0.142 (-0.165 to -0.120)	0.037	<0.001
baPWV					
BMI	0.402	-0.100	-0.057 (-0.076 to -0.038)	0.007	<0.001
WHtR	0.394	-0.044	-1.557 (-2.748 to -0.366)	0.001	0.021
CUN-BAE	0.401	-0.152	-0.050 (-0.068 to -0.033)	0.007	<0.001
BRI	0.394	-0.046	-0.066 (-0.115 to -0.018)	0.002	0.014

Four different multiple linear regression models were used to analyse the associations of adiposity measures with CAVI and baPWV. Adjusted for age (years), gender (0=male and 1=female), systolic blood pressure, smoking (0=no and 1=yes), atherogenic index, HbA1c and METs/min/week. baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAVI, cardio-ankle vascular index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimator; METs-min/week, metabolic equivalent min per week; WHtR, waist-to-height ratio.

**Table 4** Association between adiposity measures with CAVI in different groups

	R ²	β (95% CI)	Partial R ²	p Value
CAVI				
Hypertensive				
BMI	0.409	-0.076 (-0.087 to -0.065)	0.023	<0.001
WHtR	0.383	-3.838 (-4.527 to -3.148)	0.035	<0.001
CUN-BAE	0.368	-0.068 (-0.078 to -0.058)	0.051	<0.001
BRI	0.382	-0.165 (-0.193 to -0.137)	0.035	<0.001
Non-hypertensive				
BMI	0.372	-0.071 (-0.086 to -0.057)	0.052	<0.001
WHtR	0.324	-2.939 (-3.850 to -2.028)	0.046	<0.001
CUN-BAE	0.405	-0.065 (-0.080 to -0.052)	0.080	<0.001
BRI	0.318	-0.108 (-0.144 to -0.072)	0.042	<0.001
Patients with diabetes				
BMI	0.439	-0.087 (-0.101 to -0.073)	0.95	<0.001
WHtR	0.399	-4.613 (-5.523 to -3.702)	0.069	<0.001
CUN-BAE	0.437	-0.083 (-0.096 to -0.070)	0.70	<0.001
BRI	0.391	-0.169 (-0.205 to -0.134)	0.062	<0.001
Patients without diabetes				
BMI	0.396	-0.067 (-0.078 to -0.056)	0.049	<0.001
WHtR	0.369	-3.088 (-3.781 to -2.396)	0.034	<0.001
CUN-BAE	0.395	-0.059 (-0.069 to -0.050)	0.064	<0.001
BRI	0.369	-0.130 (-0.159 to -0.099)	0.034	0.016
Obese				
BMI	0.414	-0.093 (-0.112 to -0.074)	0.054	<0.001
WHtR	0.377	-2.945 (-4.085 to -1.804)	0.003	<0.001
CUN-BAE	0.418	-0.100 (-0.122 to -0.079)	0.026	<0.001
BRI	0.377	-0.110 (-0.153 to -0.069)	0.003	<0.001
Non-obese				
BMI	0.373	-0.058 (-0.078 to -0.038)	0.013	<0.001
WHtR	0.361	-1.394 (-2.366 to -0.421)	0.003	0.005
CUN-BAE	0.373	-0.050 (-0.066 to -0.033)	0.020	<0.001
BRI	0.358	-0.044 (-0.085 to -0.003)	0.002	0.034
≤62 years				
BMI	0.368	-0.078 (-0.089 to -0.077)	0.77	0.003
WHtR	0.332	-4.142 (-4.854 to -3.431)	0.065	<0.001
CUN-BAE	0.361	-0.068 (-0.078 to -0.058)	0.070	<0.001
BRI	0.324	-0.163 (-0.192 to -0.134)	0.062	<0.001
>62 years				
BMI	0.234	-0.074 (-0.088 to -0.060)	0.056	<0.001
WHtR	0.195	-3.086 (-3.948 to -2.224)	0.029	<0.001
CUN-BAE	0.234	-0.071 (-0.084 to -0.059)	0.065	<0.001
BRI	0.193	-0.124 (-0.159 to -0.089)	0.028	<0.001
Assets				
BMI	0.414	-0.072 (-0.084 to -0.060)	0.053	<0.001
WHtR	0.392	-3.570 (-4.335 to -2.805)	0.034	<0.001
CUN-BAE	0.413	-0.066 (-0.075 to -0.053)	0.060	<0.001

Continued

Table 4 Continued

	R ²	β (95% CI)	Partial R ²	p Value
BRI	0.391	-0.148 (-0.180 to -0.116)	0.034	<0.001
Sedentary				
BMI	0.408	-0.080 (-0.092 to -0.068)	0.055	<0.001
WHtR	0.364	-3.776 (-4.598 to -2.954)	0.045	<0.001
CUN-BAE	0.404	-0.074 (-0.086 to -0.062)	0.059	<0.001
BRI	0.360	-0.144 (-0.176 to -0.111)	0.043	<0.001

Multiple linear regression models were used to analyse the associations of adiposity measures with CAVI by groups. Adjusted for age (years), gender (0=male and 1=female), systolic blood pressure, smoking (0=no and 1=yes), atherogenic index, HbA1c and METs/min/week. BMI, body mass index; BRI, body roundness index; CAVI, cardio-ankle vascular index; CUN-BAE, Clínica Universidad de Navarra-body adiposity estimator; METs-min/week, metabolic equivalent min per week; WHtR, waist-to-height ratio.

results provide information that could be used in new prospective studies and could potentially improve cardiovascular risk equations.

Various studies have analysed the effect of weight loss on arterial stiffness—most of these have been collected in two meta-analyses. The first analysed the results of 20 studies (1259 participants) and showed that losses of 8% of the weight after making changes in the diet and in the lifestyles do diminish the PWV. Diet and lifestyle interventions also seem to improve pulse wave velocity. The standardised mean difference (SMD) for the overall effect of weight loss on baPWV was -0.32 ($p<0.001$) cfPWV (SMD -0.35, $p<0.001$) and baPWV (SMD -0.48, $p<0.01$); this improved with weight loss.⁶⁶ In the second meta-analysis, 43 studies (4231 participants) were included, and the average weight loss was 11% of the initial body weight; weight loss decreased CAVI (SMD=-0.48; $p=0.04$).⁶⁷

In summary, our results show that the correlation between measures of adiposity and measures of arterial stiffness are greater with CAVI than with baPWV. The different measures of adiposity better explained the variability of arterial stiffness evaluated using CAVI than using baPWV. These suggest that the relationship with adiposity measures is greater if the arterial stiffness is measured using CAVI than with baPWV. This is likely because CAVI measures rigidity at the central and peripheral levels and is not affected by blood pressure at the time of measurement.^{37 64 68 69}

The most important limitation of this study is its transversal design, which prevents the establishment of causal relationships as well as the direction of influence of adiposity measures on arterial stiffness. Another limitation is that the population was ethnically homogeneous (all subjects were Caucasians with intermediate cardiovascular risk). Therefore, the extrapolation of our findings may be limited.

CONCLUSION

In conclusion, the adiposity measures analysed here show a negative association with arterial stiffness measures. The percentage of variation in CAVI that is explained by its relation to the different measures of adiposity ranges

from 5.8% (CUN-BAE) to 3.7% (BRI). In the case of baPWV, it oscillates between 0.7% (CUN-BAE and BMI) and 0.1% (WHtR). These results suggest that measures of general adiposity and BF% better explain the variability of CAVI compared with measures of abdominal and visceral adiposity.

Author affiliations

¹Primary Care Research Unit, The Alamedilla Health Center, Castilla and León Health Service (SACYL), Salamanca, Spain

²Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

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

⁴Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁵Department of Nursing and Physiotherapy, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁶San Agustín Health Center, Illes Balears Health Service (IBSALUT), Palma of Mallorca, Spain

⁷Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Girona, Spain

⁸Institut d'Investigació Biomèdica of Girona Dr. Josep Trueta (IDBGI), Girona, Spain

⁹Department of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

¹⁰Department of Ciències Mèdiques, Universitat de Girona, Girona, Spain

Acknowledgements We are grateful to all professionals participating in the MARK study. Lead author for this group: Rafel Ramos, Research Unit, Primary Health Care, Girona, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), Catalonia, Spain, email: rramos.girona.ics@gencat.net. Coordinating center: Rafel Ramos, Ruth Martí, Dídac Parramon, Anna Ponjoan, Miquel Quesada, Maria Garcia-Gil, Martina Sidera and Lourdes Camós, Research Unit, Primary Health Care, Jordi Gol Institute for Primary Care Research (IDIAP Jordi Gol), C/Maluquer Salvador, 11, 17002-Girona, Catalonia, Spain. Fernando Montesinos, Ignacio Montoya, Carlos López, Anna Agell, Núria Pagès of the Primary Care Services, Girona, Catalan Institute of Health (ICS), Catalonia, Spain. Irina Gil, Anna Maria-Castro of the Primary Care Services, Girona, Institut d'Assistència Sanitària (IAS), Catalonia, Spain. Fernando Rigo, Guillermo Frontera, Antònia Rotger, Natalia Feuerbach, Susana Pons, Natividad Garcia, John Guillaumet, Micaela Llull and Mercedes Gutierrez of the Health Center Primary Care San Agustín, Ibsalut Balears, Spain. Cristina Agudo-Conde, Leticia Gómez-Sánchez, Carmen Castaño-Sánchez, Carmela Rodríguez-Martín, Benigna Sanchez-Salgado, Angela de Cabo-Laso, Emiliano Rodríguez-Sánchez, Jose Angel Maderuelo-Fernandez, Marta Gómez-Sánchez, Emilio Ramos-Delgado, Carmen Patino-Alonso, Jose I Recio-Rodríguez, Manuel A Gomez-Marcos and Luis Garcia-Ortiz, Primary Care Research Unit of The Alamedilla, Salamanca, Spain, Castilla and León Health Service-SACYL.

Collaborators MARK Group. redIAPP: Research Network in Preventive Activities and Health Promotion, Girona, Spain.

Contributors LG-S designed the study, wrote the protocol, participated in fundraising, interpreted the results, prepared the manuscript draft, performed all analytical testing, interpreted the results and reviewed the manuscript and corrected the final version of the manuscript. JIR-R, RM, FR and CA-C participated



in the study design, data collection and manuscript review. ER-S and JAM-F participated in the study design, interpretation of results and manuscript review. MCP-A participated in the analysis of results and final review of the manuscript. LG-O, RR and MAG-M participated in the protocol design, fundraising, analysis of results and final review of the manuscript. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding This research was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN), the Carlos III Health Institute/European Regional Development Fund (ERDF) (MICINN, ISCIII/FEDER) (Red RedIAPP RD06/0018), Research Groups: (RD16/0007/0003 (PI10/01088, PI10/02077, PI10/02043, PI13/01930) and the Regional Health Management of Castile and León (GRS 635/A/11; GRS 906/B/14).

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Primary Care Research Institute Jordi Gol, the Health Care Area of Salamanca and Palma of Mallorca.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement The data used for the analysis of the results of this study are available and will be facilitated by the author.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited. See: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

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

REFERENCES

- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, *et al.* Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763–78.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
- Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, *et al.* Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis* 2014;235:625–31.
- Turin TC, Kita Y, Rumanu N, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res* 2010;33:922–5.
- Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care* 2014;37:2383–90.
- Ikura K, Hanai K, Oka S, *et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity, but not ankle-brachial index, predicts all-cause mortality in patients with diabetes after lower extremity amputation. *J Diabetes Investig* 2017;8:250–3.
- Izuhara M, Shioji K, Kadota S, *et al.* Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2008;72:1762–7.
- Okura T, Watanabe S, Kurata M, *et al.* Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2007;30:335–40.
- Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, *et al.* Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2008;72:598–604.
- Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, *et al.* Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and metabolic syndrome study: joms). *Atherosclerosis* 2015;242:461–8.
- Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, *et al.* Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res* 2013;36:718–24.
- Moh MC, Sum CF, Lam BC, *et al.* Evaluation of body adiposity index as a predictor of aortic stiffness in multi-ethnic Asian population with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:111–8.
- Teoh WL, Price JF, Williamson RM, *et al.* Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hypertens* 2013;31:1010–7.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, *et al.* Relation between insulin and aortic stiffness: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2004;18:1–7.
- Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, *et al.* Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens* 2012;25:1064–9.
- Huisman HW, Schutte R, Venter HL, *et al.* Low BMI is inversely associated with arterial stiffness in Africans. *Br J Nutr* 2015;113:1621–7.
- Canepa M, AlGhatrif M, Pestelli G, *et al.* Impact of central obesity on the estimation of carotid-femoral pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2014;27:1209–17.
- Scuteri A, Orru' M, Morrell CH, *et al.* Associations of large artery structure and function with adiposity: effects of age, gender, and hypertension. The sardiNIA study. *Atherosclerosis* 2012;221:189–97.
- Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, *et al.* Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One* 2012;7:e37165.
- Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, *et al.* Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003;42:468–73.
- Recio-Rodriguez JL, Gomez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, *et al.* Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:3.
- Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, *et al.* Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension* 2015;66:294–300.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, *et al.* [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385–94.
- Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, *et al.* Improving interMediate risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:61.
- Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, *et al.* Glycemic markers and relation with arterial stiffness in caucasian subjects of the MARK study. *PLoS One* 2017;12:e0175982.
- Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, *et al.* Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:148.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, *et al.* An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634–8.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, *et al.* [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin* 2007;128:184–96.
- 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;23:247–69.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, *et al.* The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:426–33.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, *et al.* Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 2012;35:383–8.
- Thomas DM, Bredlau C, Bosty-Westphal A, *et al.* Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity* 2013;21:2264–71.
- Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, *et al.* Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2008;31:1921–30.
- Shirai K, Utino J, Otsuka K, *et al.* A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006;13:101–7.

37. Shirai K, Hiruta N, Song M, *et al*. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:924–38.
38. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, *et al*. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359–64.
39. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: summary of Revisions. *Diabetes Care* 2017;40:S4–s5.
40. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, *et al*. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3–46.
41. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, *et al*. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
42. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, *et al*. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 1978;31:741–55.
43. Elosua R, Marrugat J, Molina L, *et al*. Validation of the Minnesota leisure Time Physical Activity Questionnaire in Spanish men. the MARATHOM investigators. *Am J Epidemiol* 1994;139:1197–209.
44. Elosua R, Garcia M, Aguilar A, *et al*. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1431–7.
45. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, *et al*. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:71–80.
46. Redondo A, Subirana I, Ramos R, *et al*. [Trends in leisure time physical activity practice in the 1995–2005 period in Girona]. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:997–1004.
47. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, *et al*. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081–93.
48. Steiger JH. Tests for comparing elements of a correlation matrix. *Psychol Bull* 1980;87:245–51.
49. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4.
50. Choi SY, Oh BH, Bae Park J, *et al*. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:911–23.
51. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, *et al*. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003;166:303–9.
52. Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, *et al*. The influence of gender on carotid artery compliance and distensibility in children and adults. *J Clin Ultrasound* 2013;41:340–6.
53. Bartok CJ, Marini ME, Birch LL. High body mass index percentile accurately reflects excess adiposity in white girls. *J Am Diet Assoc* 2011;111:437–41.
54. Philip R, Alpert BS, Schwingshackl A, *et al*. Inverse relationship between Cardio-Ankle Vascular Index and Body Mass Index in healthy children. *J Pediatr* 2015;167:361–5.
55. Yeboah K, Antwi DA, Gyan B, *et al*. Arterial stiffness in hypertensive and type 2 diabetes patients in Ghana: comparison of the cardio-ankle vascular index and central aortic techniques. *BMC Endocr Disord* 2016;16:53.
56. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, *et al*. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:101.
57. Morigami H, Morioka T, Yamazaki Y, *et al*. Visceral adiposity is preferentially associated with vascular stiffness rather than thickness in men with type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:1067–79.
58. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Relationship between cardio-ankle vascular index and components of metabolic syndrome in combination with sex and age. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8:242–4.
59. Kim HL, Lee JM, Seo JB, *et al*. The effects of metabolic syndrome and its components on arterial stiffness in relation to gender. *J Cardiol* 2015;65:243–9.
60. Zhou F, Zhang H, Yao W, *et al*. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome components in a chinese population. *J Biomed Res* 2014;28:262–8.
61. Weng C, Yuan H, Yang K, *et al*. Gender-specific association between the metabolic syndrome and arterial stiffness in 8,300 subjects. *Am J Med Sci* 2013;346:289–94.
62. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, *et al*. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:495–502.
63. Danias PG, Tritos NA, Stuber M, *et al*. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol* 2003;91:195–9.
64. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, *et al*. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res* 2008;31:1347–55.
65. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res* 2011;34:684–5.
66. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, *et al*. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:243–52.
67. Petersen KS, Clifton PM, Lister N, *et al*. Effect of weight loss induced by energy restriction on measures of arterial compliance: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2016;247:7–20.
68. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, *et al*. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J* 2007;71:89–94.
69. Nagayama D, Endo K, Ohira M, *et al*. Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI). *Obes Res Clin Pract* 2013;7:e139–e145.

BMJ Open

Adiposity measures and arterial stiffness in primary care: the MARK prospective observational study

Leticia Gomez-Sanchez, Luis Garcia-Ortiz, Maria C Patino-Alonso, Jose I Recio-Rodriguez, Fernando Rigo, Ruth Marti, Cristina Agudo-Conde, Emiliano Rodriguez-Sanchez, Jose A Maderuelo-Fernandez, Rafel Ramos and Manuel A Gomez-Marcos

BMJ Open 2017 7:

doi: [10.1136/bmjopen-2017-016422](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016422)

Updated information and services can be found at:
<http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016422>

These include:

References

This article cites 69 articles, 6 of which you can access for free at:
<http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e016422#BIBL>

Open Access

This is an Open Access article distributed in accordance with the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt and build upon this work, for commercial use, provided the original work is properly cited. See:
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Email alerting service

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

Topic Collections

Articles on similar topics can be found in the following collections
[Cardiovascular medicine](#) (808)

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

DISCUSIÓN

1. Discusión general

Los resultados presentados en los distintos manuscritos en esta tesis doctoral son novedosos, ya que por primera vez se analizan en una muestra amplia de sujetos con RCV intermedio, la relación existente entre diferentes medidas que incrementan la resistencia a la insulina con los parámetros de estructura y función vascular. El crecimiento progresivo de la obesidad es uno de los principales problemas de salud que afectan a las poblaciones del mundo desarrollado (200, 201), lo que implica aumento de la diabetes mellitus tipo 2 y aumento del SM.

De igual forma, analizar sujetos de RCV intermedio estimado con escalas, consideramos que es importante, ya que es en este grupo de población donde tienen lugar la mayoría de los eventos cardiovasculares (242).

Además, hemos analizado medidas de rigidez arterial, como son el CAVI y la VOP brazo tobillo, poco utilizadas en poblaciones occidentales. Por otra parte, hemos estudiado, algunas medidas de adiposidad como son el CUN-BAE y el BRI, poco conocidas, de las que están surgiendo numerosos estudios que analizan su relación con la rigidez arterial, con resultados a veces contradictorios. Por ello, nuestros resultados permitirán formular nuevas hipótesis, aportando nuevos datos para realizar estudios prospectivos y poder clarificar los resultados obtenidos.

Dentro de los resultados más importantes tenemos, en el primer manuscrito se muestra que el CAVI y la VOP brazo tobillo tienen una correlación alta con la VOP carótida femoral y con el GIM en sujetos con RCV intermedio. Por otra parte, la capacidad para predecir arterioesclerosis en arteria carótida es similar a la mostrada

con la VOP carótida femoral, considerada como el “gold standard” en el diagnóstico de la rigidez arterial (2, 139). No obstante, debido a las dificultades en la técnica de realización su uso generalizado no se ha implementado en la práctica clínica. En resumen, el CAVI se correlaciona positivamente con otros parámetros que miden la estructura y la función vascular, independientemente del RCV y del tratamiento con fármacos antihipertensivos, hipoglucemiante y hipolipemiantes, y puede ser un marcador clínico útil para evaluar la aterosclerosis en arteria carótida.

El resultado más destacado de la asociación de los componentes del SM con el CAVI y con la VOP brazo tobillo es que en los sujetos en los que el diagnóstico del SM se realiza por la asociación de CC, glucemia plasmática basal y presión arterial aumentadas, mostraron los valores más altos de las dos medidas de rigidez arterial analizadas. Este hallazgo está en la misma línea de los resultados de la cohorte de *Framingham Heart Study* (169), donde esta combinación triplica el riesgo de mortalidad. En sujetos con RCV intermedio la asociación de los componentes del SM con el CAVI y la VOP brazo tobillo son mayores en los hombres que en las mujeres, resultado no concordante al obtenido en población oriental (170, 177).

Los parámetros utilizados para evaluar la glucemia (HbA1c, glucemia postprandial y glucemia plasmática basal) muestran una asociación positiva con el CAVI y con la VOP brazo tobillo en sujetos con RCV intermedio. Sin embargo, en el análisis estratificado por estatus glucémico, esta asociación sólo se observa en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Al analizar los resultados con otros trabajos, hemos encontrado discrepancias, probablemente debidos a las características diferentes de las poblaciones analizadas y las variables utilizadas en el análisis multivariante para ajustar los diferentes modelos.

Todo ello, dificulta la comparación de los resultados entre los diferentes estudios. Por ello, existe la necesidad de realizar estudios prospectivos, ajustando en el análisis multivariante por las principales variables que afectan a la rigidez arterial, para así comprender el papel de las diferentes medidas de glucosa sobre la rigidez arterial en sujetos con metabolismo normal de la glucosa en sangre o con prediabetes. No hay que olvidar, que los parámetros glucémicos probablemente no son los principales determinantes de la rigidez arterial, especialmente en pacientes ancianos e hipertensos. Puesto que, los efectos de la glucosa en la sangre sobre la rigidez arterial, probablemente están enmascarados por la asociación de la hipertensión con la diabetes mellitus tipo 2 (199).

Por último, el análisis de la relación entre diferentes parámetros de adiposidad con las dos medidas de rigidez utilizadas muestra que la asociación es mayor con el CAVI, y que las diferentes medidas de adiposidad explicaron mejor la variabilidad de la rigidez arterial evaluada usando el CAVI que utilizando la VOP brazo tobillo. Esto puede explicarse, al menos en parte, porque el CAVI mide la rigidez central y periférica y no está influenciado por la presión arterial en el momento de la medición.

2. Relación entre los parámetros de estructura y función vascular

El presente estudio es el primero, que analiza las relaciones entre el CAVI y varios parámetros utilizados para evaluar la estructura y la función vascular en adultos caucásicos. Los resultados muestran que el CAVI tiene correlación positiva con otros parámetros que miden la estructura y la función vascular, independientemente del RCV y de los fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia. Los puntos de corte que muestran una mayor sensibilidad y especificidad para predecir arterioesclerosis en arteria carótida ($GIM \geq 0,90$ mm) son para el CAVI 8,95, para la VOP brazo tobillo 15,10 m/seg y para la VOP carótida femoral 8,85 m/seg.

De acuerdo con los resultados de este estudio, existen varios trabajos que muestran que el CAVI tiene correlación positiva con el GIM y con la VOP carótida femoral en hipertensos (78, 83, 346), en diabéticos (93), en pacientes con enfermedad coronaria (81, 156) y en población general (95). Estos resultados indican que el CAVI es un predictor clínico útil para evaluar la aterosclerosis. Por lo que, *Kadota y col.* (95) sugirieron su uso como una herramienta de detección para la aterosclerosis, basándose en los hallazgos encontrados en población general analizando los datos de 1.014 adultos orientales (95).

Del mismo modo, encontramos una asociación entre el CAVI y la VOP. Se ha sugerido que la arterioesclerosis puede estimarse con la VOP carótida femoral (50, 347), pero esta puede estar influenciada por la presión arterial y es difícil de realizar (75). Sin

embargo, el CAVI es independiente de la presión arterial en el momento de la medición y es reproducible, fácil de realizar y no requiere técnicas especiales. Por lo que, el CAVI se ha reconocido como un parámetro novedoso para detectar la aterosclerosis (348). *Izuara y col.* (81) sugirieron que el CAVI refleja la esclerosis arterial, incluyendo tanto aterosclerosis carotídea como aterosclerosis coronaria, y que el CAVI podría ser más útil para discriminar aterosclerosis coronaria que la VOP carótida femoral (81). De igual forma, *Nakamura y col.* (82) indicaron que el CAVI podría ser más útil para discriminar la presencia de aterosclerosis coronaria que aterosclerosis carotídea.

Nuestro estudio determinó cual era el mejor punto de corte del CAVI, y de la VOP carótida femoral y VOP brazo tobillo, para predecir el GIM medio promedio y máximo promedio $\geq 0,90$ mm. Los valores del CAVI fueron similares a los descritos por otros autores o recomendados en las guías de práctica clínica en el caso de la VOP carótida femoral (2). Estos resultados sugieren que valores ≥ 9 de CAVI, tienen capacidad para predecir aterosclerosis en arteria carótida en adultos caucásicos, y puede ser útil en la práctica clínica en este grupo de sujetos.

3. Síndrome metabólico y rigidez arterial

Los resultados encontrados en este trabajo muestran que el SM y sus componentes, (excepto el colesterol HDL con las dos medidas de rigidez utilizadas y la CC con la VOP brazo tobillo) se asocian con la VOP brazo tobillo y con el CAVI. Esta asociación es diferente según el género. En los hombres, todos los componentes del SM (con excepción de colesterol HDL con el CAVI y la CC con la VOP brazo tobillo) se asociaron con las dos medidas de la rigidez arterial analizadas. En las mujeres solamente, PAS, PAD, y glucemia plasmática basal se asociaron con las dos medidas, y CC se asoció con el CAVI.

La glucemia plasmática basal ≥ 100 mg/dL fue el componente que mostró valores mayores de VOP brazo tobillo (15,50 m / segundo) en mujeres y del CAVI (9,01) en hombres.

En los sujetos en los que se realizó el diagnóstico de SM por la agrupación de los componentes: CC, glucemia plasmática basal y presión arterial aumentada, mostraron los valores más altos de las dos medidas de rigidez arterial. Este hallazgo es similar a los resultados de la cohorte de *Framingham Heart Study* (169), donde esta combinación triplica el riesgo de mortalidad. Estos resultados sugieren que el análisis de la rigidez arterial en estos grupos puede ser útil para identificar a los sujetos con un mayor RCV (349).

Sin embargo, los resultados encontrados en diferentes trabajos no son uniformes. Así, un estudio que analizó la relación del SM y sus componentes con el CAVI no encontró ninguna asociación significativa entre los componentes del SM y CAVI ≥ 9

(176). En cambio, los resultados de este trabajo sugieren que la asociación de SM y sus componentes con el CAVI es similar a la asociación encontrada con la VOP brazo tobillo. Estas diferencias se deben probablemente al tamaño del estudio (144 sujetos) y las diferencias raciales de las muestras estudiadas.

Los resultados de nuestro trabajo, tampoco coinciden con los publicados por *Sato* y *col.* (350) realizado en 325 sujetos japoneses obesos que participaron en el *Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study*. En él, los valores de CAVI fueron significativamente mayores en los sujetos con SM que en los sujetos sin SM, y CAVI se correlacionó con la severidad del SM. Las discrepancias con nuestros resultados probablemente son debidas a las siguientes razones, los sujetos analizados en este estudio eran de mayor edad (61,4 frente a 49,4 años), y el componente de mayor prevalencia de SM en nuestro grupo era la presión arterial (que tiene menor relación con el CAVI que con otras medidas de rigidez). Por otro lado, en una población japonesa, CAVI demostró ser un predictor de eventos cardiovasculares en obesos (40).

Los sujetos con hipertensión arterial presentan seis veces más de riesgo de tener la VOP brazo tobillo $\geq 17,5$ m/segundo, mientras que el riesgo de tener el valor del CAVI ≥ 9 fue el doble. Estos resultados apoyan los resultados de estudios previos (77, 86, 156), según los cuales, el CAVI es una medida de la rigidez arterial independiente de la presión arterial en el momento de la medición. En relación con el resto de los componentes del SM, los *Odds Ratio* (OR) fueron similares para ambas medidas de rigidez, aunque el aumento de la CC y bajo colesterol HDL sólo alcanzó significación estadística con el CAVI. Esto probablemente es debido a un mayor porcentaje de sujetos con CAVI ≥ 9 .

Los componentes del SM, aumento de la presión arterial y triglicéridos son más frecuentes en los hombres, y los componentes de colesterol HDL y CC son más comunes en las mujeres, mientras que no encontramos diferencias en la glucemia plasmática basal. Estos resultados son similares a los reportados en población española en el estudio DARIOS (163) y apoyan los resultados de estudios previos (177). Pero, son diferentes de los reportados en poblaciones de Asia (177, 351).

Estudios previos, también han mostrado un comportamiento diferente de la rigidez arterial en función del género (177, 352). Los efectos del SM y sus componentes en VOP brazo tobillo no están claras. Varios estudios, en poblaciones orientales, han demostrado que son más evidentes en las mujeres que en los hombres (170, 177). Sin embargo, *Scuteri y col.* (178) informaron que los efectos de SM en la rigidez arterial son similares en ambos géneros, y en este estudio, el número de componentes con SM asociados con las medidas de rigidez arterial fue mayor en los hombres. Sin embargo, la VOP brazo tobillo y el CAVI aumentan proporcionalmente según aumenta el número de componentes en las mujeres, efecto que se produjo en otros estudios realizados en poblaciones asiáticas (170, 171, 173, 177), pero no en los hombres.

Las discrepancias encontradas entre los resultados de los diferentes estudios, en parte, podrían explicarse por la diferencia de edad, por el género, ya que las mujeres tienen las arterias principales con mayor rigidez antes de la pubertad y esta se incrementa después de la menopausia. Por otro lado, en los hombres la rigidez arterial aumenta de forma lineal a partir de la pubertad, lo que sugiere que las mujeres tienen intrínsecamente las arterias principales más rígidas que los hombres, pero estos efectos son mitigados por los esteroides sexuales durante la vida reproductiva (26, 27). Otros

factores que pueden influir en estas diferencias por género incluyen la altura (29), la distribución de la grasa corporal (30) y los factores inflamatorios (31). La técnica de medida utilizada para evaluar la rigidez arterial también puede influir. La razón puede ser que CAVI refleja la rigidez arterial central y periférica (75, 76, 78, 86) y está menos influenciada por los valores de la presión arterial en el momento de la medición (75, 76, 78, 86). Sin embargo, la rigidez arterial evaluada con la VOP brazo tobillo, es una medida de la rigidez arterial periférica.

El impacto de cada uno de los componentes que definen el SM sobre VOP brazo tobillo es diferente según el género (178). Como en otros estudios (29, 170), en este trabajo el aumento de la presión arterial y especialmente PAS mostró la mayor asociación con la VOP brazo tobillo y con el CAVI en nuestro estudio, a diferencia de todos los demás componentes (177, 178). Sin embargo, estudios previos mostraron correlación positiva entre colesterol HDL con VOP brazo tobillo sólo en las mujeres (170, 177). En este estudio, el colesterol HDL se correlaciono con la VOP brazo tobillo y los triglicéridos se correlacionaron con la VOP brazo tobillo y con el CAVI sólo en los hombres. Estos resultados concuerdan con los reportados por *Weng y col.* (177). Sin embargo, los valores bajos de colesterol HDL (38) y los altos de triglicéridos (353) son predictores de morbilidad y mortalidad por ECV. Estas diferencias podrían tener relevancia clínica y pueden ayudar a explicar las diferencias en el RCV entre géneros. Los resultados sugieren que el tratamiento de la hipertrigliceridemia podría mejorar la rigidez arterial, sobre todo en los varones con SM. Por lo tanto, se necesitan más estudios para analizar el papel de colesterol HDL y triglicéridos en la rigidez arterial.

La glucemia plasmática basal induce muchos cambios en las células de tejido vascular, que pueden potencialmente acelerar el proceso aterosclerótico (160, 173, 354). Esto es compatible con los resultados encontrados en este estudio.

La obesidad abdominal es un elemento esencial en el SM (355) y muestra una asociación negativa con CAVI en ambos géneros. A diferencia de nuestro trabajo, la asociación de VOP brazo tobillo con CC se ha encontrado en ambos géneros en las poblaciones de Asia (173, 177). Estas diferencias están relacionadas con las variables de ajuste utilizadas.

La mayor disminución en CAVI entre los sujetos con más componentes del SM podrían ser debido a la menor influencia de la presión arterial en el CAVI (75, 76, 78). Otra posible explicación es el mayor porcentaje de sujetos que recibieron tratamiento farmacológico en los grupos con 4 ó 5 componentes del SM. Por lo tanto, mientras que el 44% de los sujetos en el grupo con 0 ó 1 componente estaban recibiendo fármacos para la hipertensión, la diabetes o dislipemia, los porcentajes, correspondientes entre los sujetos con 4 y 5 componentes de SM fueron del 77% y del 88%.

En resumen, no podemos olvidar, que este es el primer estudio que analiza la asociación de cada componente de SM con dos medidas de la rigidez arterial, después de ajustarlas por los distintos factores de confusión en una muestra amplia de sujetos caucásicos con RCV intermedio.

4. Parámetros glucémicos y rigidez arterial

Los resultados de este estudio muestran una asociación positiva de HbA1c, glucemia postprandial y glucemia plasmática basal con el CAVI y con la VOP brazo tobillo en sujetos caucásicos con RCV intermedio. Al realizar el análisis por estado de hiperglucemia la asociación solo se observó en el grupo de sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Los valores del CAVI y de la VOP brazo tobillo son más altos en sujetos diabéticos que en sujetos con prediabetes o glucosa en sangre normal. Estos hallazgos son independientes de la edad, género, otros FRCV y uso de medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes.

La revisión realizada reveló una controversia con respecto a la relación entre disglucemia y rigidez arterial. Así, en el grupo de **sujetos con el metabolismo de la glucosa normal**, no todos los resultados publicados hasta el momento han obtenido resultados concordantes. Sin embargo, las características de la población y las variables de ajuste fueron diferentes, hecho que puede explicar estas discrepancias. En general, existe una asociación positiva de los parámetros utilizados para medir la glucosa, HbA1c (91, 188-190, 356, 357), glucemia plasmática basal (91, 186, 356) y glucemia postprandial (187), con parámetros de rigidez arterial como son la VOP brazo tobillo (188, 356), la VOP central (357, 358), la VOP carótida femoral (189) o el CAVI (187). Algunos estudios han demostrado que la asociación de la rigidez arterial con la HbA1c es mayor que con la glucemia plasmática basal y con la glucemia postprandial (91, 189). Esto sugiere que la HbA1c podría ser un mejor predictor de rigidez arterial que la glucemia plasmática basal o la glucemia postprandial. En contraste, *Zieman y col.* (191) no encontraron una asociación entre la HbA1c y la rigidez arterial, pero sí encontraron

asociación con la glucemia plasmática basal. Sin embargo, *Liang y col.* (189) no encontraron asociación entre la glucemia plasmática basal o la glucemia postprandial con la VOP carótida femoral.

En el grupo de **sujetos con prediabetes**, en este estudio no encontramos asociación entre las distintas mediciones de glucosa con el CAVI ni con la VOP brazo tobillo. Nuestros resultados coinciden con los encontrados en estudios previos que mostraron que en los sujetos con glucemia basal alterada (195), o intolerancia a la glucosa (358), la glucemia plasmática basal y la glucemia postprandial no se asociaron con los parámetros de rigidez utilizados, incluso después de ajustar por la edad, el género y la presión arterial media. Tampoco encontraron asociación entre la HbA1c y la VOP brazo tobillo en sujetos chinos (192). Pero esta asociación si se ha encontrado en otros estudios, así, los sujetos con intolerancia a la glucosa presentaron mayor rigidez y la VOP brazo tobillo aumentó linealmente según aumentaba la glucemia plasmática basal y la HbA1c (192-194, 359). Sin embargo, muchos de esos estudios no controlaron factores como la edad y la presión arterial. Según algunos autores, la prueba utilizada para el diagnóstico de prediabetes tiene un efecto sobre la rigidez arterial. En consecuencia, *Li y col.* (196) y *Xu y col.* (360) encontraron que los sujetos que sólo presentaron la glucemia basal alterada no mostraron mayor VOP brazo tobillo, pero los sujetos con la glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa presentaron mayor rigidez arterial. Esto sugiere que el impacto de la glucemia basal alterada aislado sobre la rigidez arterial no es tan claro como cuando existe una intolerancia a la sobrecarga de glucosa. En consecuencia, la relación entre las mediciones de la glucosa en sangre y la rigidez arterial en sujetos con prediabetes requiere investigación adicional. Estas

discrepancias entre los resultados reportados en diferentes estudios pueden deberse a las características de los sujetos analizados, las diferentes medidas de rigidez arterial y el uso de distintas variables de ajuste. Todos estos factores dificultan la comparación de los resultados entre los estudios revisados. Existe la necesidad de realizar estudios prospectivos, que utilicen las principales variables que afectan la rigidez arterial como variables de ajuste, para comprender el papel de las diferentes medidas de glucosa en la sangre sobre la rigidez arterial. De esa forma se podrá comprender mejor la relación existente, entre la rigidez arterial y las medidas de glucemia, en sujetos con metabolismo normal de la glucosa en sangre o con prediabetes.

Junto con los resultados de este trabajo, algunos estudios han demostrado que la rigidez arterial es mayor en sujetos con **diabetes mellitus tipo 2** que en sujetos sin diabetes mellitus tipo 2 (197, 356). Múltiples estudios han demostrado una asociación entre los niveles de HbA1c y el aumento de rigidez arterial medida por la VOP brazo tobillo en sujetos con diabetes tipo 2 (358, 361, 362), incluso en los sujetos con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 (196). Del mismo modo, el CAVI fue significativamente mayor en los sujetos hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con sujetos sanos o hipertensos (113). Sin embargo, esta relación no se ha demostrado en todos los estudios. Así, *Xu y col.* (91) no encontraron ninguna asociación. En la revisión realizada por *Cecelja y col.* (199), mostraron que la diabetes era independiente de la rigidez arterial en 10 de los 19 estudios incluidos, representando sólo el 5% de la variación de VOP carótida femoral. Por lo tanto, los parámetros glucémicos no son probablemente los principales determinantes de la rigidez arterial, especialmente en pacientes ancianos e hipertensos. Los efectos de la glucosa en la

sangre sobre la rigidez vascular, probablemente están enmascarados por la confluencia de la hipertensión con la diabetes mellitus tipo 2 en los mismos sujetos.

También, hay que tener en cuenta que las dos medidas de rigidez utilizadas no son equivalentes, ya que CAVI mide la rigidez central y periférica, mientras que VOP brazo tobillo es un parámetro de rigidez periférica.

Asimismo, según los datos publicados por varios autores (75, 76, 156), el CAVI es una medida de rigidez arterial independiente de la presión arterial en el momento de la medida. Sin embargo, junto con la edad, el factor con mayor influencia tiene sobre VOP brazo tobillo es la presión arterial. Por lo tanto, consideramos que las dos medidas pueden ser complementarias. En este estudio, el valor medio de la VOP brazo tobillo aumentó gradualmente a medida que el metabolismo de la glucosa se deterioró. Esto no sucedió con el CAVI, que sólo mostró valores más altos en el caso de sujetos con diabetes mellitus tipo 2, como se puede observar en la tabla 2 (pág 132).

En resumen, se trata del primer estudio realizado en una gran muestra de sujetos de raza caucásica con RCV intermedio, incluyendo a sujetos con glucosa sanguínea normal, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2, que analiza la asociación entre rigidez arterial (con dos medidas de rigidez poco utilizadas en las poblaciones occidentales (CAVI y VOP brazo tobillo) y parámetros glucémicos (con las tres medidas que evalúan el metabolismo de la glucosa en sangre) en sujetos con RCV intermedio. Además la asociación se ha realizado ajustando por los principales factores que afectan la rigidez arterial (edad, hipertensión, tabaquismo, dislipemia y tratamiento farmacológico) (199).

Sin embargo, en el análisis de regresión logística, la asociación en los individuos con diabetes tipo 2 sólo se mantuvo con la VOP brazo tobillo. Este hallazgo, podría sugerir

que la alteración de la VOP brazo tobillo precede a la alteración del CAVI en individuos con diabetes mellitus tipo 2. Por otra parte, los desacuerdos encontrados entre los estudios realizados, puede ser explicado por diferentes motivos como son: la utilización de medidas de rigidez arterial distintas, las características de los sujetos estudiados en cuanto a edad, género, raza... y sobre todo por las variables de ajuste utilizadas en los análisis de regresión realizados.

Por último, no podemos olvidar, que las diferentes medidas utilizadas para evaluar la glucemia, pueden reflejar anomalías diferentes en el metabolismo de la misma en la sangre. Así, las cifras altas de glucemia plasmática basal puede representar disfunción en las células β pancreáticas, la hiperglucemia postprandial puede estar asociada con la resistencia a la insulina (363) y la HbA1c proporciona un promedio ponderado de glucosa en la sangre durante la vida útil de un eritrocito (364).

5. Medidas de adiposidad y rigidez arterial

Los resultados de este estudio muestran que las medidas de adiposidad analizadas tienen asociación negativa con el CAVI y con la VOP brazo tobillo, después de ajustarla por otros FRCV. El BMI y el CUN-BAE tienen mayor capacidad para predecir la rigidez arterial que el BRI y el cociente cintura altura.

En este estudio, el valor medio del CAVI fue mayor en los varones, lo que está de acuerdo con los datos publicados previamente, que indican que el CAVI aumenta linealmente con la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres (aproximadamente 0,2, lo que equivale a 4-5 años) (109, 239). Del mismo modo, no hubo diferencias en la media de la VOP brazo tobillo entre géneros, resultado no concordante con los publicados por *Tomiyama y col.* (352) que mostraron que el efecto de la VOP brazo tobillo es diferente según el género. Las mujeres tienen una rigidez arterial mayor que los hombres en la edad prepuberal, y esta aumenta después de la menopausia. Los hombres, sin embargo, experimentan un aumento lineal en la rigidez arterial desde la pubertad. Esto sugiere que las mujeres tienen las arterias de mayor calibre intrínsecamente más rígidas en comparación con los hombres, pero estos efectos son mitigados por los esteroides sexuales durante los años reproductivos (26, 365).

Esta asociación negativa de las medidas de adiposidad con CAVI ya ha sido descrita en estudios previos. El IMC ha mostrado una asociación negativa en niños (366), en sujetos hipertensos y en sujetos diabéticos tipo 2 (367). Del mismo modo, la CC ha mostrado una relación negativa en sujetos con SM (355, 368). Sin embargo, otros

autores han descrito asociación positiva de las diferentes medidas de adiposidad con el parámetro de rigidez β , pero después de ajustarla por edad y otros posibles factores de confusión, la asociación se mantuvo sólo en los hombres con diabetes mellitus tipo 2 (369). Otros estudios tampoco han encontrado asociación entre el IMC y el CAVI (176).

Los estudios que analizan la asociación de medidas de adiposidad con la VOP brazo tobillo, se han realizado principalmente en poblaciones orientales y se han centrado en evaluar la asociación entre el IMC y la CC como medidas de adiposidad. Los resultados son controvertidos, algunos hallaron una asociación negativa con el IMC (352) y con la CC en hombres o sólo en mujeres (171, 173). Sin embargo, otros trabajos han encontrado una correlación positiva con el IMC y la CC (177). El estudio realizado por *Strasser y col.* (370), que analizó la asociación de diferentes parámetros de adiposidad con la VOP brazo tobillo en adultos de mediana edad encontró una asociación positiva con la CC y la grasa visceral, pero no con el porcentaje de grasa corporal. Los resultados tampoco son consistentes en estudios que utilizaron la VOP carótida-femoral como medida de rigidez. Algunos estudios han descrito una mayor asociación con medidas de adiposidad central o visceral tanto en la población general como en diabéticos (228, 230, 235, 237, 371). Sin embargo, *Strasser y col.* (370) no encontraron asociación con el porcentaje de grasa corporal, y otros estudios tampoco encontraron asociación entre el IMC y el VOP carótida femoral (230, 231). *Rodrigues y col.* (233), encontraron en una muestra poblacional que el IMC se asoció negativamente con VOP carótida femoral ($\beta = -0,103$).

El estudio de la *Cohorte Whitehall II* (239), realizado en trabajadores de Londres, mostró que todas las medidas de adiposidad eran predictores para desarrollar una

rigidez arterial acelerada, después de ajustarlos para posibles factores de confusión. El uso de diferentes medidas para medir la rigidez arterial como CAVI y VOP brazo tobillo, así como ser una población con riesgo cardiovascular intermedio podría explicar algunas de las discrepancias con este trabajo.

La rigidez arterial depende de la elasticidad y el diámetro de la pared arterial y se ha descrito una correlación positiva entre el IMC y el diámetro aórtico medido por resonancia nuclear magnética (372). Esto podría explicar parcialmente la asociación negativa entre las medidas de adiposidad y la rigidez arterial. Estas discrepancias entre los estudios pueden ser parcialmente explicadas por la utilización de diferentes métodos de medición de la rigidez arterial y las variables de ajuste incluidas en el análisis multivariante. Esto puede deberse a que el CAVI refleja la rigidez arterial central y periférica y está menos influenciado por los valores de la presión arterial en el momento de la medición (75, 156). Por el contrario, la rigidez arterial evaluada con VOP brazo tobillo es una medida de la rigidez arterial periférica (333). Otros factores que pueden influir en las diferencias observadas son la edad, el género, la raza y el RCV basal de los sujetos incluidos en el análisis, así como de los fármacos utilizados para el tratamiento de los diferentes factores de riesgo (173, 177, 229, 352). Estas diferencias entre el CAVI y la VOP brazo tobillo, como medidas de rigidez, podrían explicar los resultados mostrados en este estudio, lo que sugiere una mayor asociación de las mediciones de adiposidad con el CAVI que con la VOP brazo tobillo.

La proporción de la variabilidad de las medidas de adiposidad explicada por el CAVI fue mayor que con la VOP brazo tobillo, lo que sugiere una mayor asociación de las mediciones de adiposidad con el CAVI que con la VOP brazo tobillo. La proporción de

variabilidad de la VOP brazo tobillo explicada por las medidas de adiposidad en nuestro estudio fue inferior del 1% (entre 0,7% para el IMC y 0,1% para CUN-BAE). Los resultados son también menores que los publicados en la población general por *Wohlfahrt y col.* (228) (5% para el ratio cintura altura y 3% para IMC) (3), pero similar a los resultados reportados por *Rodrigues y col.* (IMC 0,7%) (233). La proporción de variabilidad del CAVI que se explica por las medidas de adiposidad fue superior al 5% con CUN-BAE e IMC y superior al 3,5% con el ratio cintura altura y con el BRI.

Nuestros resultados muestran que la influencia de las medidas de adiposidad es mayor en el CAVI que en la VOP brazo tobillo. Hasta donde sabemos, ningún otro estudio ha analizado este aspecto utilizando el CAVI como medida de rigidez arterial. Los resultados de este estudio pueden tener relevancia clínica importante porque muestran las asociaciones de medidas de obesidad general y de obesidad abdominal con el CAVI y con la VOP brazo tobillo en sujetos con RCV intermedio. Además, los resultados proporcionan información que podría utilizarse en nuevos estudios prospectivos y podría ayudar a mejorar las ecuaciones de riesgo cardiovascular.

En resumen, nuestros resultados mostraron que la correlación entre las medidas de adiposidad y las medidas de rigidez arterial es mayor con el CAVI que con la VOP brazo tobillo. Las diferentes medidas de adiposidad explicaron mejor la variabilidad de la rigidez arterial evaluada usando CAVI que utilizando VOP brazo tobillo. Todo esto sugiere que la relación con las medidas de adiposidad es mayor si la rigidez arterial se mide utilizando el CAVI que utilizando la VOP brazo tobillo. Esto puede ser porque el CAVI mide la rigidez central y periférica y no está influenciado por la presión arterial en el momento de la medición (76, 156, 373).

6. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño transversal que nos impide establecer relaciones de causalidad entre los diferentes parámetros analizados en los estudios realizados.

La segunda limitación es la selección de la población de estudio. Los sujetos se incluyeron mediante muestreo aleatorio de los sujetos atendidos en las consultas de Atención Primaria con criterios de inclusión amplios. Por lo tanto, la población de estudio incluye a sujetos hipertensos con diagnóstico reciente de hipertensión arterial, algunos sujetos con diabetes e hiperlipidemia, y muchos sujetos que recibían terapia con fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes o hipoglucemiantes. Estas circunstancias pueden modificar los valores de presión arterial y, por lo tanto, pueden limitar la validez de algunos resultados. Sin embargo, la mayoría de los resultados encontrados en los manuscritos presentados no cambian después de ajustar por estas variables en el análisis multivariante. Por consiguiente, la heterogeneidad de la muestra podría dar lugar a algunas limitaciones en la interpretación de los resultados, aunque la muestra es bastante similar a la distribución de los sujetos en la población general, con algún factor de riesgo, que acuden a las consultas de Atención Primaria. Por lo tanto, creemos que representa a la población general con RCV intermedio consultante en Centros de Atención Primaria. En tercer lugar, la medición de la GIM y VOP carótida femoral solamente se realizó en los sujetos incluidos en el Centro de Salud de Salamanca.

Por último, las limitaciones que afectan a alguna de las medidas específicas de cada uno de los manuscritos presentados, se han recogido en cada uno de ellos.

CONCLUSIONES

1ª La asociación positiva del CAVI con los parámetros de estructura y función vascular es independiente del RCV y tratamiento farmacológico realizado. La capacidad del CAVI para predecir arterioesclerosis carotídea es similar a la de la VOP carótida femoral y a la de la VOP brazo tobillo en adultos de raza caucásica.

2ª El síndrome metabólico y la mayor parte de sus componentes se asociaron con la VOP brazo tobillo y con el CAVI, (excepto el colesterol HDL con la VOP brazo tobillo y con el CAVI y la circunferencia de la cintura con la VOP brazo tobillo). Sin embargo, esta asociación es diferente por género. Los datos sugieren una mayor asociación de los valores del CAVI y de la VOP brazo tobillo con los componentes del SM en hombres que en mujeres. También indican una mayor rigidez arterial cuando los componentes que se asocian para definir el SM fueron la presión arterial, la glucemia en ayunas y la circunferencia de la cintura elevada.

3ª La glucemia basal, glucemia postprandial y HbA1c muestran asociación con el CAVI y con la VOP brazo tobillo, independiente de otros factores de confusión en adultos de raza caucásica con RCV intermedio. En el análisis por estatus de hiperglucemia, la asociación sólo se mantiene en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

4ª Las medidas de adiposidad analizadas muestran una asociación negativa con las medidas de rigidez arterial. El porcentaje de variación del CAVI explicado por su relación con las diferentes medidas de adiposidad oscila entre el 5,8% con el CUN-BAE y el 3,7% con el BRI. En el caso de VOP brazo tobillo oscila entre 0,7% con el CUN-BAE e IMC y 0,1% con la CCA. Estos resultados sugieren que las medidas de adiposidad general y porcentaje de grasa corporal explican mejor la variabilidad del CAVI en comparación con las medidas de adiposidad abdominal y visceral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014 Sep 17;2:18-26.
- 2.Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
- 3.Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Oct;Aug 1;37 (29):2315-81.
- 4.Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2007;60(2):184-95.
- 5.Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013 May;14(5):328-92.
- 6.Mukherjee D, Eagle KA, Kline-Rogers E, Feldman LJ, Juliard JM, Agnelli G, et al. Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events). *Am J Cardiol*. 2007 Jul 1;100(1):1-6.
- 7.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.

8. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med*. 2006 Nov;11(3):201-11.
9. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31(14):1682-9.
10. 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.
11. 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.
12. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Lowel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2580-7.
13. Magnussen CG. Carotid artery intima-media thickness and hypertensive heart disease: a short review. *Clin Hypertens*. 2017;23:7-19.
14. 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.
15. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis*. 2014 Apr;5(2):109-13.
16. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol*. 2016 May;32(5):669-79.
17. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*. 2007 Nov;12(4):329-41.
18. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):1-13.
19. Palatini P, Casiglia E, Gasowski J, Gluszek J, Jankowski P, Narkiewicz K, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:725-39.

20. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. *J Hypertens*. 2015 Sep;33(9):1742-57.
21. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:51.
22. Boutouyrie P, Vermeersch aSJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50.
23. Wohlfahrt P, Cifkova R, Movsisyan N, Kunzova S, Lesovsky J, Homolka M, et al. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. *J Hypertens*. 2017 Jun 07;34(234-48).
24. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):210-4.
25. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol*. 2014 Jul;30(7):756-64.
26. Marlatt KL, Kelly AS, Steinberger J, Dengel DR. The influence of gender on carotid artery compliance and distensibility in children and adults. *J Clin Ultrasound*. 2013 Jul-Aug;41(6):340-6.
27. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens*. 2011 Jun;29(6):1023-33.
28. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, et al. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1411-9.
29. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):591-7.
30. Anoop S, Misra A, Bhardwaj S, Gulati S. High body fat and low muscle mass are associated with increased arterial stiffness in Asian Indians in North India. *J Diabetes Complications*. 2014 Aug 8;6:18-25.
31. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:37.

32. Liao J, Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 Feb;16(2):387-91.
33. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Nov;105(5):1652-60.
34. Sacre JW, Jennings GL, Kingwell BA. Exercise and dietary influences on arterial stiffness in cardiometabolic disease. *Hypertension.* 2014 May;63(5):888-93.
35. Cameron JD, Asmar R, Struijker-Boudier H, Shirai K, Sirenko Y, Kotovskaya Y, et al. Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:255-64.
36. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 25;63(7):636-46.
37. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension.* 2017 Jun;69(6):1045-52.
38. 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.
39. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2012 Aug;60(2):556-62.
40. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T, et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis.* 2015 Oct;242(2):461-8.
41. Miyoshi T, Ito H, Horinaka S, Shirai K, Higaki J, Orimio H. Protocol for Evaluating the Cardio-Ankle Vascular Index to Predict Cardiovascular Events in Japan: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Pulse (Basel).* 2017 Jan;4(Suppl 1):11-6.
42. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999 May 11;99(18):2434-9.

43. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
44. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2046-50.
45. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2117-24.
46. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5.
47. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6.
48. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J*. 2005 Mar;69(3):259-64.
49. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
50. 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.
51. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J*. 2009 Mar;73(3):549-53.
52. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
53. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the Kyushu Prevention Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2383-90.

54. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Kadota A, Matsui K, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-cause mortality in the general population: findings from the Takashima study, Japan. *Hypertens Res.* 2010 Sep;33(9):922-5.
55. Sheng CS, Li Y, Li LH, Huang QF, Zeng WF, Kang YY, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a predictor of mortality in elderly Chinese. *Hypertension.* 2014 Nov;64(5):1124-30.
56. Munakata M, Konno S, Miura Y, Yoshinaga K. Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study. *Hypertens Res.* 2012 Aug;35(8):839-42.
57. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35(1):178-80.
58. Miyano I, Nishinaga M, Takata J, Shimizu Y, Okumiya K, Matsubayashi K, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults. *Hypertens Res.* 2010 Jul;33(7):678-82.
59. Kim YB, Park KY, Chung PW, Kim JM, Moon HS, Youn YC. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with both acute and chronic cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis.* 2016 Feb;245:54-9.
60. Lu YC, Lyu P, Zhu HY, Xu DX, Tahir S, Zhang HF, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity compared with mean arterial pressure and pulse pressure in risk stratification in a Chinese population. *J Hypertens.* 2018 Mar;36(3):528-36.
61. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel).* 2017 Jan;4(4):180-92.
62. Huck CJ, Bronas UG, Williamson EB, Draheim CC, Duprez DA, Dengel DR. Noninvasive measurements of arterial stiffness: repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(3):343-9.
63. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001 Oct;38(4):932-7.
64. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995 Sep;26(3):485-90.

65. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010 Aug;24(8):498-504.
66. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000 May;35(5):1049-54.
67. Gosse P, Guillo P, Ascher G, Clementy J. Assessment of arterial distensibility by monitoring the timing of Korotkoff sounds. *Am J Hypertens*. 1994 Mar;7(3):228-33.
68. Mitchell GF, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Ouellet JP, Neutel J, Qian C, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*. 2002 Jun 25;105(25):2955-61.
69. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90.
70. Herment A, Lefort M, Kachenoura N, De Cesare A, Taviani V, Graves MJ, et al. Automated estimation of aortic strain from steady-state free-precession and phase contrast MR images. *Magn Reson Med*. 2011 Apr;65(4):986-93.
71. Couade M, Pernot M, Prada C, Messas E, Emmerich J, Bruneval P, et al. Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Oct;36(10):1662-76.
72. Hallab M, Collette M, Terrier-Barbeau C, Legrand M, Ducluzeau PH, Berrut G, et al. [Regional and peripheral arterial stiffness measured by pOpmetre(R) in patients with Cvx risk factor, link with carotid plaques]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2013 Jun;62(3):189-92.
73. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2006 Apr;13(2):101-7.
74. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens*. 2005 May;19(5):401-6.
75. Shirai K. Analysis of vascular function using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2011 Jun;34(6):684-5.

76. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(11):924-38.
77. Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, et al. Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)-CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(1):49-55.
78. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. *Circ J.* 2007 Nov;71(11):1710-4.
79. Miyoshi T, Ito H. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index. *Pulse (Basel).* 2016 Jul;4(1):11-23.
80. Saiki A, Sato Y, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H, Yamaguchi T, et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):155-68.
81. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, Baba O, Takeuchi Y, Uegaito T, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2008 Nov;72(11):1762-7.
82. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2008 Apr;72(4):598-604.
83. Okura T, Watanabe S, Kurata M, Manabe S, Koresawa M, Irita J, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007 Apr;30(4):335-40.
84. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M, et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res.* 2014 Jul 10;23:18-31.
85. Park JB, Park HE, Choi SY, Kim MK, Oh BH. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):557-67.
86. Shirai K, Utino J, Saiki A, Endo K, Ohira M, Nagayama D, et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev.* 2013 Feb;9(1):66-75.

87. Mineoka Y, Fukui M, Tanaka M, Tomiyasu K, Akabame S, Nakano K, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and coronary artery calcification (CAC) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2012 Mar;27(2):160-5.
88. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, et al. Cardio-ankle vascular index could reflect plaque burden in the coronary artery. *Angiology*. 2011 Jul;62(5):401-8.
89. Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Sakane K, Kamikawa S, Kitawaki T, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Mar 31;17(3):249-58.
90. Sairaku A, Eno S, Hondo T, Teragawa H, Nakano Y, Matsuda K, et al. Head-to-head comparison of the cardio-ankle vascular index between patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Hypertens Res*. 2010 Nov;33(11):1162-6.
91. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Yue XJ, Cheng KK, Liu B, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in the non-diabetic and newly diagnosed diabetic Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Feb;26(2):133-9.
92. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. The cardio-ankle vascular index and carotid ultrasound data reflect different concepts of vascular damage. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(10):1098-100.
93. Kim KJ, Lee BW, Kim HM, Shin JY, Kang ES, Cha BS, et al. Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(4):328-36.
94. Miyamoto M, Kotani K, Okada K, Fujii Y, Konno K, Ishibashi S, et al. The correlation of common carotid arterial diameter with atherosclerosis and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2012 Feb;49(1):63-8.
95. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. *Circ J*. 2008 Feb;72(2):304-8.
96. Choi SY, Park HE, Seo H, Kim M, Cho SH, Oh BH. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(2):178-85.
97. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, Tateno F, Kishi M, Ogawa E, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Feb;22(2):171-5.

- 98.Saji N, Kimura K, Shimizu H, Kita Y. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res.* 2012 Jul;35(7):756-60.
- 99.Yamamoto N, Yamanaka G, Ishikawa M, Takasugi E, Murakami S, Yamanaka T, et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(2):153-8.
- 100.Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, et al. Arterial stiffness determined according to the cardio-ankle vascular index(CAVI) is associated with mild cognitive decline in community-dwelling elderly subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2014 Jan 23;21(1):49-55.
- 101.Kim H, Kim HS, Yoon HJ, Park HS, Cho YK, Nam CW, et al. Association of cardio-ankle vascular index with diastolic heart function in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):200-5.
- 102.Noguchi S, Masugata H, Senda S, Ishikawa K, Nakaishi H, Tada A, et al. Correlation of arterial stiffness to left ventricular function in patients with reduced ejection fraction. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225(3):145-51.
- 103.Sakane K, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kaji Y, Kamikawa S, et al. Association of new arterial stiffness parameter, the cardio-ankle vascular index, with left ventricular diastolic function. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Oct;15(5):261-8.
- 104.Schillaci G, Battista F, Settimi L, Anastasio F, Pucci G. Cardio-ankle vascular index and subclinical heart disease. *Hypertens Res.* 2014 Sep 18;34(26-42).
- 105.Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Hamasaki S, Kusano K, et al. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):840-5.
- 106.Ichihara A, Yamashita N, Takemitsu T, Kaneshiro Y, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, et al. Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Nov;52(5):947-55.
- 107.Shen TW, Wang CH, Lai YH, Hsu BG, Liou HH, Fang TC. Use of cardio-ankle vascular index in chronic dialysis patients. *Eur J Clin Invest.* 2011 Jan;41(1):45-51.
- 108.Takenaka T, Hoshi H, Kato N, Kobayashi K, Takane H, Shoda J, et al. Cardio-ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Dec;15(6):339-44.

109. Choi SY, Oh BH, Bae Park J, Choi DJ, Rhee MY, Park S. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(12):911-23.
110. Wen W, Luo R, Tang X, Tang L, Huang HX, Wen X, et al. Age-related progression of arterial stiffness and its elevated positive association with blood pressure in healthy people. *Atherosclerosis.* 2015 Jan;238(1):147-52.
111. Marti-Lluch R, Garcia-Gil MDM, Camos L, Comas-Cufi M, Elosua-Bayes M, Blanch J, et al. Differences in cardio-ankle vascular index in a general Mediterranean population depending on the presence or absence of metabolic cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2017 Jul 13;264:29-35.
112. Wang H. Cardio-ankle vascular index: a new marker for vascular health evaluation (experience from China). *J Hum Hypertens.* 2014 Jul 31;37:121-39.
113. Wang H, Liu J, Zhao H, Fu X, Shang G, Zhou Y, et al. Arterial stiffness evaluation by cardio-ankle vascular index in hypertension and diabetes mellitus subjects. *J Am Soc Hypertens.* 2013 Nov-Dec;7(6):426-31.
114. Hata K, Nakagawa T, Mizuno M, Yanagi N, Kitamura H, Hayashi T, et al. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study. *Tob Induc Dis.* 2012;10(1):11.
115. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, et al. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J.* 2011;75(3):698-702.
116. Noike H, Nakamura K, Sugiyama Y, Iizuka T, Shimizu K, Takahashi M, et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *J Atheroscler Thromb.* 2010 May;17(5):517-25.
117. Dobsak P, Soska V, Sochor O, Jarkovsky J, Novakova M, Homolka M, et al. Increased cardio-ankle vascular index in hyperlipidemic patients without diabetes or hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(3):272-83.
118. Wang H, Liu J, Zhao H, Zhao X, Li L, Shi H, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and plasma lipids in hypertension subjects. *J Hum Hypertens.* 2014 May 15;34:178-93.
119. Homma S, Kato K, Hayashi J, Yamamoto M. Negative Associations Between Arterial Stiffness Parameter Evaluated by Cardio-Ankle Vascular Index and Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration in Early-Stage Atherosclerosis. *Angiology.* 2014 Jan 8;12:97-108.

120. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Jan 12.
121. Lindholm H, Punakallio A, Lusa S, Sainio M, Ponocny E, Winker R. Association of cardio-ankle vascular index with physical fitness and cognitive symptoms in aging Finnish firefighters. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012 May;85(4):397-403.
122. Mayer L, Bacic-Vrca V, Sulentic P, Sisic I, Maric-Miholic V, Romovski S, et al. Correlation of cardio-ankle vascular index, ten-year risk assessment and other atherosclerosis risk factors. *Coll Antropol.* 2011 Mar;35(1):167-72.
123. Tabara Y, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi Y, Kosugi S, Nakayama T, et al. Factors affecting longitudinal changes in cardio-ankle vascular index in a large general population: the Nagahama study. *J Hypertens.* 2018 May;36(5):1147-53.
124. Bokuda K, Ichihara A, Sakoda M, Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:571-8.
125. Ishimitsu T, Ohno E, Nakano N, Furukata S, Akashiba A, Minami J, et al. Combination of angiotensin II receptor antagonist with calcium channel blocker or diuretic as antihypertensive therapy for patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(6):366-72.
126. Kinouchi K, Ichihara A, Bokuda K, Kurosawa H, Itoh H. Differential Effects in Cardiovascular Markers between High-Dose Angiotensin II Receptor Blocker Monotherapy and Combination Therapy of ARB with Calcium Channel Blocker in Hypertension (DEAR Trial). *Int J Hypertens.* 2011;201:284-97.
127. Kinouchi K, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Murohashi-Bokuda K, Itoh H. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(4):304-12.
128. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Irita J, Enomoto D, Johtoku M, et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008 Oct;69(5):412-22.
129. Miyashita Y, Saiki A, Endo K, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Oct;16(5):621-6.

130. Uehara G, Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Int Med Res.* 2008 Sep-Oct;36(5):1094-102.
131. Watanabe Y, Takasugi E, Shitakura K, Okajima K, Hota N, Kubo Y, et al. Administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor improves vascular function and urinary albumin excretion in low-risk essential hypertensive patients receiving anti-hypertensive treatment with calcium channel blockers. Organ-protecting effects independent of anti-hypertensive effect. *Clin Exp Hypertens.* 2011;33(4):246-54.
132. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Nagumo A, Yamaguchi T, et al. Effect of ezetimibe monotherapy on lipid metabolism and arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Oct 27;17(10):1070-6.
133. Miyashita Y, Endo K, Saiki A, Ban N, Yamaguchi T, Kawana H, et al. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Oct;16(5):539-45.
134. Nagayama D, Saiki A, Endo K, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Improvement of cardio-ankle vascular index by glimepiride in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2010 Dec;64(13):1796-801.
135. Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagumo A, et al. Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:313-9.
136. Munakata M. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: Background, Method, and Clinical Evidence. *Pulse (Basel).* 2016 Apr;3(3-4):195-204.
137. 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.
138. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(1):49-57.
139. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007 Sep;25(9):1751-62.
140. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.

141. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998 Aug;32(2):365-70.
142. Chung CM, Tseng YH, Lin YS, Hsu JT, Wang PC. Association of brachial-ankle pulse wave velocity with atherosclerosis and presence of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1369-75.
143. Kim BH, Jang JS, Kwon YS, Kim JH, Kim IJ, Lee CW. High Brachial Ankle Pulse Wave Velocity as a Marker for Predicting Coronary Artery Stenosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Mar;33(1):88-96.
144. Lee HS, Kim HL, Kim H, Hwang D, Choi HM, Oh SW, et al. Incremental Prognostic Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity to Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015 Aug 3;15:135-43.
145. Ninomiya T, Kojima I, Doi Y, Fukuhara M, Hirakawa Y, Hata J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):477-83.
146. Ato D, and Takami T. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity, Mortality, and Cardiovascular Events. *Cardiovasc Disord*. 2015;2:109.
147. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshide S, Kita Y, et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circ J*. 2017 Sep 25;81(10):1540-2.
148. 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.
149. 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.
150. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1503-11.
151. Borrell LN, Samuel L. The Effect of Pulse Pressure on All-Cause and Cardiovascular-Specific Mortality Risks in US Adults. *Ethn Dis*. 2015 Spring;25(2):152-6.

152. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002 Jan;20(1):145-51.
153. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
154. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):10-6.
155. Endes S, Caviezel S, Dratva J, Schaffner E, Schindler C, Rothe T, et al. Reproducibility of oscillometrically measured arterial stiffness indices: Results of the SAPALDIA 3 cohort study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 Apr;75(2):170-6.
156. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, Iwami T, Kimura M, Hadano Y, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res*. 2008 Jul;31(7):1347-55.
157. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimura K, Hara H, Iemura T, et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity. *Angiology*. 2009 Aug-Sep;60(4):468-76.
158. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009 Oct;27(10):2022-7.
159. Lu Y, Zhu M, Bai B, Chi C, Yu S, Teliewubai J, et al. Comparison of Carotid-Femoral and Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity in Association With Target Organ Damage in the Community-Dwelling Elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 20;6(2).
160. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:7.
161. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.

162. Alkerwi A, Donneau AF, Sauvageot N, Lair ML, Scheen A, Albert A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. *BMC Public Health*. 2011 Jan 04;11(1):4.
163. Fernandez-Berges D, Cabrera de Leon A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Mar;65(3):241-8.
164. Kotani K, Satoh-Asahara N, Nakakuki T, Yamakage H, Shimatsu A, Tsukahara T. Association between metabolic syndrome and multiple lesions of intracranial atherothrombotic stroke: a hospital-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 14;14:108.
165. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 28;56(14):1113-32.
166. van Herpt TT, Dehghan A, van Hoek M, Ikram MA, Hofman A, Sijbrands EJ, et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Apr 27;15:69.
167. Georgiopoulou G, Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Kasiakogias A, Lagiou F, et al. Metabolic syndrome, independent of its components, affects adversely cardiovascular morbidity in essential hypertensives. *Atherosclerosis*. 2016 Jan;244:66-72.
168. Mule G, Calcaterra I, Nardi E, Cerasola G, Cottone S. Metabolic syndrome in hypertensive patients: An unholy alliance. *World J Cardiol*. 2014 Sep 26;6(9):890-907.
169. Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB, Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the framingham heart study. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1943-50.
170. Chen L, Zhu W, Mai L, Fang L, Ying K. The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China. *Atherosclerosis*. 2015 Jun;240(2):345-50.
171. Zhou F, Zhang H, Yao W, Mei H, Xu D, Sheng Y, et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome components in a Chinese population. *J Biomed Res*. 2014 Jul;28(4):262-8.
172. Lavalley FJ, Villarreal JZ, Montes J, Mancillas LG, Rodriguez SE, Gonzalez P, et al. Change in the prevalence of metabolic syndrome in a population of medical students: 6-year follow-up. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:85.

173. Kim HL, Lee JM, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Zo JH, et al. The effects of metabolic syndrome and its components on arterial stiffness in relation to gender. *J Cardiol*. 2015 Mar;65(3):243-9.
174. Ohashi N, Ito C, Fujikawa R, Yamamoto H, Kihara Y, Kohno N. The impact of visceral adipose tissue and high-molecular weight adiponectin on cardio-ankle vascular index in asymptomatic Japanese subjects. *Metabolism*. 2009 Jul;58(7):1023-9.
175. Liu H, Zhang X, Feng X, Li J, Hu M, Yambe T. Effects of metabolic syndrome on cardio-ankle vascular index in middle-aged and elderly Chinese. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011 Apr;9(2):105-10.
176. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Relationship between cardio-ankle vascular index and components of metabolic syndrome in combination with sex and age. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 Oct-Dec;8(4):242-4.
177. Weng C, Yuan H, Yang K, Tang X, Huang Z, Huang L, et al. Gender-specific association between the metabolic syndrome and arterial stiffness in 8,300 subjects. *Am J Med Sci*. 2013 Oct;346(4):289-94.
178. Scuteri A, Najjar SS, Orru M, Usala G, Piras MG, Ferrucci L, et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(5):602-13.
179. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):413-20.
180. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
181. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):421-31.
182. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
183. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, Suh I, Lam TH, Whitlock G, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2836-42.

- 184.Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003 Jun;52(6):1475-84.
- 185.Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):370-9.
- 186.Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Apr 15;10:30.
- 187.Tsuboi A, Ito C, Fujikawa R, Yamamoto H, Kihara Y. Association between the Postprandial Glucose Levels and Arterial Stiffness Measured According to the Cardio-ankle Vascular Index in Non-diabetic Subjects. *Intern Med*. 2015;54(16):1961-9.
- 188.Lee YH, Shin MH, Choi JS, Rhee JA, Nam HS, Jeong SK, et al. HbA1c is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: The Dong-gu study. *Atherosclerosis*. 2016 Apr;247:1-6.
- 189.Liang J, Zhou N, Teng F, Zou C, Xue Y, Yang M, et al. Hemoglobin A1c levels and aortic arterial stiffness: the Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) study. *PLoS One*. 2012;7(8):e38485.
- 190.Rubin J, Nambi V, Chambless LE, Steffes MW, Juraschek SP, Coresh J, et al. Hyperglycemia and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in the Communities study. *Atherosclerosis*. 2012 Nov;225(1):246-51.
- 191.Zieman SJ, Kamineni A, Ix JH, Barzilay J, Djousse L, Kizer JR, et al. Hemoglobin A1c and arterial and ventricular stiffness in older adults. *PLoS One*. 2012;7(10):e47941.
- 192.Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, Liu L, et al. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci*. 2013 Sep;26(9):717-25.
- 193.Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):437-40.
- 194.Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):176-81.
- 195.Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, et al. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2359-65.

- 196.Li CH, Wu JS, Yang YC, Shih CC, Lu FH, Chang CJ. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):E658-62.
- 197.Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2003 Jul;26(7):2133-8.
- 198.Ferreira MT, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with type 2 diabetes: importance of glycemic control: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care.* 2015 May;38(5):897-904.
- 199.Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* 2009 Dec;54(6):1328-36.
- 200.WHO. Global Status Report on non-communicable diseases 2014. Ginebra: World Health Organization; 2014 [citado 11 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. 2014.
- 201.Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Jun;69(6):579-87.
- 202.Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, et al. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):484-94.
- 203.Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- 204.Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ.* 2012 Jan;31(1):219-30.
- 205.Grimble RF. The true cost of in-patient obesity: impact of obesity on inflammatory stress and morbidity. *Proc Nutr Soc.* 2010 Nov;69(4):511-7.
- 206.Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, van Beek AP, Keers JC, Lutgers HL, van der Klauw MM, et al. Health-Related Quality of Life in Relation to Obesity Grade, Type 2 Diabetes, Metabolic Syndrome and Inflammation. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140599.
- 207.Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):755-65.

208. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Dec 5;386(10010):2287-323.
209. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol*. 2006 Jan;129(1):151-6.
210. Patel AV, Hildebrand JS, Gapstur SM. Body mass index and all-cause mortality in a large prospective cohort of white and black U.S. Adults. *PLoS One*. 2014;9(10):e109153.
211. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jan;64(1):2-5.
212. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar;13(3):275-86.
213. Lam BC, Koh GC, Chen C, Wong MT, Fallows SJ. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as predictors of cardiovascular disease risk factors in an adult population in Singapore. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122985.
214. Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, Rolandsson O, Overvad K, Forouhi NG, et al. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med*. 2012;9(6):e1001230.
215. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008 Jul;61(7):646-53.
216. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Nov;21(11):2264-71.
217. Tian S, Zhang X, Xu Y, Dong H. Feasibility of body roundness index for identifying a clustering of cardiometabolic abnormalities compared to BMI, waist circumference and other anthropometric indices: the China Health and Nutrition Survey, 2008 to 2009. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4642.
218. Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public Health*. 2015 Aug 19;15:794.

219. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):426-33.
220. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jun;26(6):789-96.
221. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2010 May;34(5):791-9.
222. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):959-66.
223. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):369-81.
224. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918.
225. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010 Mar;31(6):737-46.
226. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Catalan V, Rodriguez A, Galofre JC, Escalada J, et al. Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):383-8.
227. Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Seidlerova J, Galovcova M, Bruthans J, Filipovsky J, et al. Lower-extremity arterial stiffness vs. aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res*. 2013 Aug;36(8):718-24.
228. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Krajcoviechova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis*. 2014 Aug;235(2):625-31.
229. Moh MC, Sum CF, Lam BC, Ng XW, Su C, Tavintharan S, et al. Evaluation of body adiposity index as a predictor of aortic stiffness in multi-ethnic Asian population with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Mar;12(2):111-8.

230. Teoh WL, Price JF, Williamson RM, Payne RA, Van Look LA, Reynolds RM, et al. Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study. *J Hypertens*. 2013 May;31(5):1010-7.
231. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Relation between insulin and aortic stiffness: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2004 Jan;18(1):1-7.
232. Huisman HW, Schutte R, Venter HL, van Rooyen JM. Low BMI is inversely associated with arterial stiffness in Africans. *Br J Nutr*. 2015 May 28;113(10):1621-7.
233. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens*. 2012 Oct;25(10):1064-9.
234. Nagayama D, Imamura H, Sato Y, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:1-9.
235. Canepa M, AlGhatrif M, Pestelli G, Kankaria R, Makrogiannis S, Strait JB, et al. Impact of central obesity on the estimation of carotid-femoral pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2014 Sep;27(9):1209-17.
236. Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, Tabak AG, Shipley MJ, Wilkinson IB, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One*. 2012;7(5):e37165.
237. Scuteri A, Orru M, Morrell CH, Tarasov K, Schlessinger D, Uda M, et al. Associations of large artery structure and function with adiposity: effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study. *Atherosclerosis*. 2012 Mar;221(1):189-97.
238. 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.
239. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, McEniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension*. 2015 Aug;66(2):294-300.
240. Gentile M, Iannuzzi A, Iannuzzo G, Covetti G, Panico S, Mattiello A, et al. Relation of body mass index with carotid intima-media thickness and diameter is independent of metabolic syndrome in postmenopausal Mediterranean women. *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1104-8.

241. Rashid SA, Mahmud SA. Correlation between Carotid Artery Intima-Media Thickness and Luminal Diameter with Body Mass Index and Other Cardiovascular Risk Factors in Adults. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 Aug;15(3):e344-50.
242. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May;64(5):385-94.
243. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
244. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
245. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Aug;57(8):634-8.
246. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007 Jan;61(1):40-7.
247. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ*. 2001 Sep 8;323(7312):541-5.
248. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti C, Vartiainen E. Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow-up of 14371 middle-aged men and women in Finland. *Stroke*. 1997 Jul;28(7):1361-6.
249. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*. 2001 Jul 24;104(4):393-8.
250. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):765-74.
251. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003 Aug 12;108(6):711-6.

252. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
253. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245-9.
254. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993 Feb;16(2):434-44.
255. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-34.
256. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1588-93.
257. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):848-54.
258. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002 Apr 20;324(7343):939-42.
259. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):242-7.
260. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Chiodini P, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol*. 2006 May 15;163(10):893-902.
261. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):391-7.
262. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.

263. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):450-8.
264. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(11):1345-61.
265. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301-10.
266. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1775-80.
267. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008 Nov 17;102(10 Suppl):1K-34K.
268. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gen Med*. 2006 Dec;3(4):279-91.
269. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(4):386-92.
270. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998 Apr 4;316(7137):1043-7.
271. Akl EA, Gaddam S, Gunukula SK, Honeine R, Jaoude PA, Irani J. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2010 Jun;39(3):834-57.
272. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3060.
273. Lollgen H, Bockenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009 Mar;30(3):213-24.
274. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med*. 2007 Aug-Sep;45(2-3):169-76.

275. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med.* 2004 May 15;116(10):682-92.
276. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 8;301(14):1451-9.
277. Ekelund U, Ward HA, Norat T, Luan J, May AM, Weiderpass E, et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2015 Mar;101(3):613-21.
278. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 May;42(5):879-85.
279. Cordero A, Masia MD, Galve E. Physical Exercise and Health. *Rev Esp Cardiol.* 2014 Sep;67(9):748-53.
280. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 15;369(7):674-5.
281. 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.
282. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014 Jul 29;349:g4490.
283. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr.* 2011 Apr;93(4):684-8.
284. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006 Apr 13;354(15):1601-13.
285. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):535-46.
286. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010 Feb 18;362(7):590-9.

287. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr.* 2006 Oct;136(10):2588-93.
288. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006 Jan 28;367(9507):320-6.
289. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr.* 2008 Mar;138(3):439-42.
290. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
291. Zheng W, McLerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med.* 2011 Feb 24;364(8):719-29.
292. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1339-46.
293. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
294. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2010 Mar;91(3):547-56.
295. van der AD, Nooyens AC, van Duijnhoven FJ, Verschuren MM, Boer JM. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: the EPIC-MORGEN study. *Obesity (Silver Spring).* 2014 Feb;22(2):557-64.
296. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med.* 2009 Sep;71(7):798-804.
297. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, Masson A, Juneau M, Talajic M, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation.* 2000 Apr 25;101(16):1919-24.
298. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J.* 2008 Mar;29(5):640-8.

299. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, Falzon L, Burg MM. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am Heart J.* 2013 Nov;166(5):806-14.
300. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(23):2763-74.
301. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;23(1):51-61.
302. Shibeshi WA, Young-Xu Y, Blatt CM. Anxiety worsens prognosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 22;49(20):2021-7.
303. Szekely A, Balog P, Benko E, Breuer T, Szekely J, Kertai MD, et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery--a 4-year follow-up study. *Psychosom Med.* 2007 Sep-Oct;69(7):625-31.
304. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 17;53(11):936-46.
305. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Sep;3(5):546-57.
306. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA.* 2010 Feb 17;303(7):631-7.
307. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jan 9;375(9709):132-40.
308. Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol.* 2007 Oct 15;166(8):867-79.
309. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010 Oct 11;170(18):1622-31.

310. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc.* 2007 Feb;82(2):159-65.
311. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560-72.
312. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998 Dec;16(12 Pt 2):2079-84.
313. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.
314. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951 Mar;41(3):279-81.
315. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961 Jul;55:33-50.
316. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol.* 1979 Sep;110(3):281-90.
317. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol.* 2007 Jun 1;165(11):1328-35.
318. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976 Jul;38(1):46-51.
319. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1837-47.
320. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
321. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals

from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481-92.

322.Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3078-84.

323.Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans S, et al. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Jun;16(3):304-14.

324.Baena-Diez JM, Subirana I, Ramos R, Gomez de la Camara A, Elosua R, Vila J, et al. Validity Assessment of Low-risk SCORE Function and SCORE Function Calibrated to the Spanish Population in the FRESCO Cohorts. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Apr;71(4):274-82.

325.Maiques Galan A, Brotons Cuixart C, Banegas Banegas JR, Martin Rioboo E, Lobos-Bejarano JM, Alvarez FV, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPS 2016. *Aten Primaria*. 2016 Jun;48 Suppl 1:4-26.

326.Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 May;3(5):339-55.

327.Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Bmj*. 2007 Jul 21;335(7611):136.

328.Baena-Diez JM, Grau M, Sanchez-Perez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernandez-Ibanez MR. The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Oct;62(10):1134-40.

329.Grau M, Marrugat J. Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Apr;61(4):404-16.

330.Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:61.

331.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.

- 332.O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4):697-701.
- 333.Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002 May;25(3):359-64.
- 334.Weil W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):225-8.
- 335.Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):229-31.
- 336.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.
- 337.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.
- 338.Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016 Jan;34(1):3-21.
- 339.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.
- 340.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 Dec;23(2):247-69.
- 341.Elosua R, Garcia M, Aguilar A, Molina L, Covas MI, Marrugat J. Validation of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire In Spanish Women. Investigators of the MARATDON Group. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Aug;32(8):1431-7.
- 342.Redondo A, Subirana I, Ramos R, Solanas P, Sala J, Masia R, et al. [Trends in leisure time physical activity practice in the 1995-2005 period in Girona]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Nov;64(11):997-1004.

343. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
344. Steiger JH. Tests for comparing elements of a correlation matrix. *Psychological Bulletin.* 1980;87,: 245-51.
345. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
346. Suzuki J, Kurosu T, Kon T, Tomaru T. Impact of cardiovascular risk factors on progression of arteriosclerosis in younger patients: evaluation by carotid duplex ultrasonography and cardio-ankle vascular index(CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(6):554-62.
347. Iyata J, Sasaki H, Kakimoto T, Matsuno S, Nakatani M, Kobayashi M, et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 May;80(2):265-70.
348. Kanamoto M, Matsumoto N, Shiga T, Kunimoto F, Saito S. Relationship between coronary artery stenosis and cardio-ankle vascular index (CAVI) in patients undergoing cardiovascular surgery. *J Cardiovasc Dis Res.* 2013 Mar;4(1):15-9.
349. Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA, Badariere J, Bekaert S, Cockcroft JR, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis.* 2014 Apr;233(2):654-60.
350. Satoh N, Shimatsu A, Kato Y, Araki R, Koyama K, Okajima T, et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2008 Oct;31(10):1921-30.
351. Jiang B, Li B, Wang Y, Han B, Wang N, Li Q, et al. The nine-year changes of the incidence and characteristics of metabolic syndrome in China: longitudinal comparisons of the two cross-sectional surveys in a newly formed urban community. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Jun 03;15:84.
352. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis.* 2003 Feb;166(2):303-9.
353. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Dec 04;13:159.
354. Hallberg V, Palomaki A, Lahtela J, Voutilainen S, Tarkka M, Kataja M. Associations of metabolic syndrome and diabetes mellitus with 16-year survival after CABG. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 22;13:25.

355. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Alnaami AM, Sabico S, Al-Ajlan A, et al. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 07;14:101.
356. Wang J, Liu L, Zhou Y, Wang C, Hu H, Hoff K, et al. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. *Neurol Res*. 2014 May;36(5):427-33.
357. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Jul;26(5):365-70.
358. Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, Naing NN, Rahman AR. Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 May;80(2):253-8.
359. Fang FS, Liu MY, Cheng XL, Zhong WW, Miao XY, Li J, et al. Insulin resistance correlates with the arterial stiffness before glucose intolerance. *Intern Med*. 2014;53(3):189-94.
360. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Cheng KK, Yue XJ, Lin JM, et al. Impact of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on arterial stiffness in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Metabolism*. 2010 Mar;59(3):367-72.
361. Chen Y, Huang Y, Li X, Xu M, Bi Y, Zhang Y, et al. Association of arterial stiffness with HbA1c in 1,000 type 2 diabetic patients with or without hypertension. *Endocrine*. 2009 Oct;36(2):262-7.
362. Rhee SY, Guan H, Liu ZM, Cheng SW, Waspadji S, Palmes P, et al. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Apr;76(1):82-92.
363. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med*. 2000 Jun;17(6):433-40.
364. Mostafa SA, Davies MJ, Srinivasan BT, Carey ME, Webb D, Khunti K. Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation? *Postgrad Med J*. 2010 Nov;86(1021):656-62.
365. Bartok CJ, Marini ME, Birch LL. High body mass index percentile accurately reflects excess adiposity in white girls. *J Am Diet Assoc*. 2011 Mar;111(3):437-41.
366. Philip R, Alpert BS, Schwingshackl A, Huang X, Blakely D, Rovnaghi CR, et al. Inverse Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index and Body Mass Index in Healthy Children. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):361-5 e1.

367. Yeboah K, Antwi DA, Gyan B, Govoni V, Mills CE, Cruickshank JK, et al. Arterial stiffness in hypertensive and type 2 diabetes patients in Ghana: comparison of the cardio-ankle vascular index and central aortic techniques. *BMC Endocr Disord.* 2016 Sep 29;16(1):53.
368. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Fernando R, Marti R, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016 Oct 24;15(1):148.
369. Morigami H, Morioka T, Yamazaki Y, Imamura S, Numaguchi R, Asada M, et al. Visceral Adiposity is Preferentially Associated with Vascular Stiffness Rather than Thickness in Men with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Sep 1;23(9):1067-79.
370. Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 May;25(5):495-502.
371. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003 Oct;42(4):468-73.
372. Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol.* 2003 Jan 15;91(2):195-9.
373. Nagayama D, Endo K, Ohira M, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, et al. Effects of body weight reduction on cardio-ankle vascular index (CAVI). *Obes Res Clin Pract.* 2013 Mar-Apr;7(2):e139-e45.

ANEXOS

Anexo I:
Cuestionario de recogida de datos



50719



CCAA	CAP	PARTICIPANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

INICIALES ENCUESTADOR/A:

FECHA EN QUE CONTESTA EL CUESTIONARIO / / día mes año

DNI (con letra)

SEXO hombre mujer

CIP (en Catalunya)

NOMBRE

PRIMER APELLIDO

SEGUNDO APELLIDO

FECHA NACIMIENTO / /

TIPO DE VÍA plaza rambla paseo carretera travesía pasaje urbanización

calle gran vía ronda avenida camino vecindario subida polígono barrio

DIRECCIÓN

NÚMERO PISO ESCALERA PUERTA CÓDIGO POSTAL

POBLACIÓN

TELÉFONOS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fijo	Movil	Trabajo	Familiar

CORREO ELECTRÓNICO



50719



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

 INICIALES ENCUESTADOR/A:

--	--	--

Este impreso permite entrar los datos con un programa automático que reconoce los caracteres escritos.

Por favor, utilice un **bolígrafo de color negro** e intente hacer buena letra.

En estos cuestionarios hay diferentes tipos de respuestas posibles:

a) Respuestas en las que se debe introducir un número o fecha. Por favor, introduzca un número en cada casilla.

Ejemplo: FECHA:

1	7	/	0	4	/	2	0	0	5
día		mes	año						

b) Respuestas en las que se debe introducir un texto o unas palabras. Por favor, utilice letras **mayúsculas** y una letra en cada casilla.

Ejemplo: NOMBRE DEL MEDICAMENTO:

A	S	P	I	R	I	N	A												
---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

c) Respuestas con diferentes opciones. Por favor, marque con una cruz la casilla correspondiente a la respuesta correcta.

Ejemplo: ¿HA ESTADO INGRESADO/DA...? sí no

Si os equivocáis, solo hace falta tachar la opción incorrecta y marcar la correcta: sí no

CUESTIONARIO GENERAL

FECHA EN QUE CONTESTA EL CUESTIONARIO

		/			/				
día		mes	año						

NIVEL SOCIOECONÓMICO

1. Estado civil

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> soltero | <input type="checkbox"/> separado/divorciado | <input type="checkbox"/> otros (comunidades religiosas, colegios) |
| <input type="checkbox"/> casado/cohabita | <input type="checkbox"/> viudo | <input type="checkbox"/> datos insuficientes |

2. ¿Cuantas personas viven con usted (incluyéndose usted mismo)?

--	--

 personas

3. ¿Cuál es su situación laboral actual?

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Está trabajando | <input type="checkbox"/> Trabaja pero tiene una baja laboral de mas de 3 meses | <input type="checkbox"/> Estudiante |
| <input type="checkbox"/> Ama de casa | <input type="checkbox"/> Paro con subsidio | <input type="checkbox"/> Incapacidad permanente |
| <input type="checkbox"/> Jubilado | <input type="checkbox"/> Paro sin subsidio | <input type="checkbox"/> Datos insuficientes |

4. ¿Qué tarea concreta realiza o realizaba?

--

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

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Titulado superior, universidad o similares | <input type="checkbox"/> Técnico de escuela universitaria | <input type="checkbox"/> Escuela secundaria, bachillerato |
| <input type="checkbox"/> Escuela primaria | <input type="checkbox"/> No sabe leer ni escribir | <input type="checkbox"/> Datos insuficientes |

6. ¿Hasta qué edad estudió?

--	--

 años



50719

ANTECEDENTES FAMILIARES

7. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha muerto por causas cardíacas, o ha sufrido una angina de pecho o infarto agudo de miocardio? (en el caso de marcar sí, indicar edad y sexo. Indicar el más joven, si hay más de uno)
 sí edad sexo hombre mujer no datos insuficientes
8. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) ha sufrido un ataque cerebral (embolia, ictus)?
 sí no datos insuficientes
9. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo arteriosclerosis en las piernas (claud. intermitente)?
 sí no datos insuficientes
10. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) es o fue diabético/a?
 sí no datos insuficientes
11. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo el colesterol elevado?
 sí no datos insuficientes
12. ¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos) tiene o tuvo la presión arterial elevada?
 sí no datos insuficientes

ANTECEDENTES PERSONALES

13. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido alguna vez un infarto de miocardio?
 sí no datos insuficientes Año Hospital
14. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido alguna vez una angina de pecho?
 sí no datos insuficientes
15. ¿Toma o ha tomado alguna medicación prescrita por un medico para el tratamiento de angina de pecho?
 sí no datos insuficientes
16. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya sufrido alguna vez una embolia cerebral?
 sí no datos insuficientes Año Hospital
-
17. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol elevado?
 sí no datos insuficientes
18. ¿Algún sanitario (médico o enfermera) le ha prescrito alguna dieta para a reducir el nivel de colesterol? ?
 sí no no procede datos insuficientes
19. ¿Toma o ha tomado durante las últimas 2 semanas alguna mediación prescrita por un médico para reducir el colesterol?
 sí no no procede dudoso datos insuficientes
-
20. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga una elevación de la glucosa (azúcar) en sangre?
 sí no datos insuficientes sí, solamente durante el embarazo
21. ¿Algún sanitario (médico o enfermera) le ha prescrito alguna dieta para reducir la glucosa (azúcar) en sangre?
 sí no no procede datos insuficientes
22. ¿Toma o ha tomado durante las últimas dos semanas alguna mediación prescrita por un médico para reducir la glucosa?
 sí no no procede dudoso datos insuficientes
23. ¿Necesita insulina para el control de la glucosa?
 sí no no procede dudoso datos insuficientes
-
24. ¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que su presión arterial es alta?
 sí no datos insuficientes
25. ¿Algún sanitario (médico o enfermera) le ha prescrito alguna dieta pobre en sal para controlar su presión arterial?
 sí no no procede datos insuficientes
26. ¿Toma o ha tomado durante las últimas dos semanas alguna mediación prescrita por un médico para reducir la presión arterial?
 sí no no procede dudoso datos insuficientes



50719

27. ¿Toma o ha tomado durante las últimas 2 semanas aspirinas para prevenir o tratar enfermedades del corazón?

sí no sí, pero no para el corazón datos insuficientes

28. ¿Alguna vez ha estado sometido a un cateterismo, a una angioplastia, a una intervención quirúrgica tipo bypass, o a una amputación por un problema de circulación en sus piernas?

sí no Año Hospital

29. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor su capacidad para realizar esfuerzos físicos?

- Ninguna limitación para realizar esfuerzos físicos (puede cavar, hacer footing, ...)
- Limitación ligera de la actividad física (puede bailar, subir 8 peldaños sin parar...)
- Limitación marcada de la actividad física (puede ducharse o vestirse, pasar la mopa)
- Cualquier actividad física da sensación de falta de aire o cansancio (no puede ducharse o vestirse,...)
- A veces tiene sensación de falta de aire o cansancio al realizar actividades físicas pero no es posible definir exactamente con que actividad física ocurre.
- Datos insuficientes

Consumo de tabaco

30. ¿Fuma usted actualmente?

sí, regularmente ex-fumador de 1 a 5 años nunca fumador

ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador > de 5 anys datos insuficientes

31. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar? años

32. ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar? años

88 = no procede 99 = datos insuficientes

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

cigarrillos/día puros/día pipas/día

88 = no procede 99 = datos insuficientes

34. Sin contarse usted mismo, ¿cuánta gente fuma con regularidad en su casa ? personas

35. ¿Cuántas horas al día está usted expuesto al humo del tabaco de otras personas? horas

36. ¿Fumaba regularmente su padre o su madre en casa cuando usted era un niño pequeño?

sí no datos insuficientes

Sólo para mujeres

37. ¿Tiene aún su periodo menstrual?

sí, normalmente sí, pero irregularmente no no procede datos insuficientes

38. ¿Qué edad tenía cuando inicio la menopausia? años 88 = no procede 99 = datos insuficientes

39. ¿Ha tomado durante el último mes hormonas sexuales (estrógenos) para los síntomas de la menopausia?

sí no no procede datos insuficientes

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

sí no no procede datos insuficientes



50719

CUESTIONARIO DE MEDICAMENTOS

Anotar el principio activo, dosis y frecuencia de los medicamentos que toma actualmente el participante

PRINCIPIO ACTIVO DEL MEDICAMENTO	DOSIS/ COMPRIMIDO (mg)	FRECUENCIA COMPRIMIDOS
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día
<input type="text"/>	<input type="text"/> , <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> 0.5/día <input type="checkbox"/> 1.5/día <input type="checkbox"/> otra <input type="checkbox"/> 1/día <input type="checkbox"/> 2/día <input type="text"/> /día

Marcar cuando la medicación anotada pertenezca a alguno de estos grupos de medicamentos:

- Antiagregantes Otros hipolipemiantes Antagonistas del Calcio Otros Antihipertensivos AINES
- Dicumarínicos Betabloqueantes Diuréticos Metformina
- Estatinas IECA ARA II Otros Antidiabéticos

Anotaciones (las pautas y tipo de insulina se deben anotar en este apartado)



50719

CUESTIONARIOS DE DIETA

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

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

1. CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS

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

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

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

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

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

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



50719

2. CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Se debe marcar con una X cuando los alimentos sean consumidos en la cantidad equivalente a 1 punto.

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| 1. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 1 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 1 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura o ensaladas consume al día? | 1 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas raciones de verduras Y fruta consume al día? (ver nota) | 1 o más al día de los dos alimentos = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (1 plato o ración de 150g) | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana? (1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco) | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 1 vaso o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salsichas o embutidos consume al día? (ración: 100 - 150 g) | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas veces a la semana consume pan blanco (menos de una ración al día) Y arroz (menos de una ración a la semana) O pan integral (más de cinco raciones a la semana)? (ver nota) | 5 o más a la semana de los dos grupos de alimentos = 1 punto | <input type="checkbox"/> |

Notas:

En la pregunta 4 se suma 1 punto si se consume una o más piezas de fruta **Y** verdura al día.

En la pregunta 9 se suma 1 punto si se consume o bien poco pan blanco **Y** arroz **O** gran cantidad de pan integral.

CUESTIONARIO DE ALCOHOL

Anotar el número de unidades de alcohol que ha consumido el participante durante los últimos 7 días.

no ha consumido alcohol en los últimos 7 días. **Pasar a la página siguiente.**

En caso de consumo indicar el número, en caso de no consumo escribir 0 (no dejar en blanco).

Vasos de vino (50 cc)

Vino tinto

Otros vinos

Cava

Cervezas

Mediana (330 cc)

Quintos (125 cc)

Copas (coñac, whisky, vodka, otros licores)

Numero de copas (40 cc)

Chupitos (25 cc)

Carajillos (25cc)



50719

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA

EN SU TRABAJO:

¿Que tipo de actividad física realiza en su centro de trabajo (o en su vida cotidiana)?

- Básicamente estoy sentado/a y camino poco (funcionario, administrativo...)
- Estoy sentado/a pero hago esfuerzos moderados continuados (cajero...)
- Camino bastante pero no hago ningún ejercicio vigoroso (vendedor, comercial...)
- Camino bastante y hago esfuerzos vigorosos (cartero, transportista...)
- Básicamente hago esfuerzos vigorosos y de mucha actividad (construcción, cargadores...)

EN EL TIEMPO LIBRE:

A continuación le preguntaremos sobre unas actividades referidas a las realizadas **en un mes convencional**

Durante un mes:

¿Cuántos días camina deprisa?

días

¿Cuántos minutos de media al día?

minutos

¿Cuántos días pasea o camina tranquilamente?

días

¿Cuántos minutos de media al día?

minutos

¿Cuántos días camina en la montaña, va de excursión?

días

¿Cuántos minutos de media al día?

minutos

¿Cuántos días sube escaleras?

días

¿Cuántos pisos de media al día?

pisos

¿Cuántos días trabaja en el huerto o en el jardín?

días

¿Cuántos minutos de media al día?

minutos

¿Cuántos días realiza ejercicio o deporte al aire libre, en casa o en el gimnasio?

días

¿Cuántos minutos de media al día?

minutos



50719

CUESTIONARIO DE EDIMBURGO

1. ¿Le duele o le molesta alguna pierna cuando camina?

- sí no no puedo caminar

2. ¿Le aparece alguna vez este mismo dolor cuando está de pie (sin caminar) o cuando está sentado?

- sí no

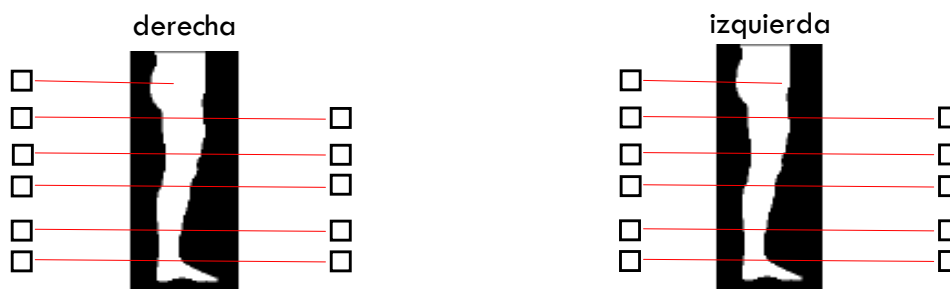
3. ¿Le aparece alguna vez este mismo dolor cuando camina deprisa o sube una pendiente?

- sí no

4. ¿Qué le pasa si cuando le duele se para y se queda de pie?

- el dolor suele desaparecer en menos de 10 minutos el dolor suele continuar más de 10 minutos

5. Si las 4 respuestas anteriores han sido: sí, no, sí, el dolor desaparece en menos de 10 min. Localice con una X el lugar dónde presenta este dolor o molestia



CUESTIONARIOS DE COMORBILIDAD

Marcar con una X las enfermedades que padezca el participante (revisando su HC)

1. OTRAS COMORBILIDADES

Sistema cardiaco

- Fibrilación auricular (I48)

Sistema digestivo

- Enfermedad periodontal (K05.2 al K05.6)
- Enfermedad de Crohn (K50)
- Colitis ulcerosa (K51)
- Otras colitis (K52)
- Hígado graso no alcohólico (K76)

Aparato locomotor

- Artritis psoriásica (M07)
- Artritis reumatoide (M05-M06)
- Gota (M10)
- Espondilitis anquilosante (M45)
- Otras espondiloartropatías inflamatorias (M46.0, M46.1, M46.8, M46.9)
- Lupus eritematoso sistémico (M32)
- Otras enfermedades del tejido conjuntivo (M33-M34-M35)

Transtornos mentales

- Esquizofrenia (F20)
- Transtorno psicótico (F23)
- Transtorno bipolar (F31)
- Episodio depresivo (F32-F33-F34-F38)
- Transtornos fóbicos (F40)
- Transtornos de ansiedad (F41)
- Transtornos obsesivos compulsivos (F42)
- Transtornos de adaptación (F43)

Sistema neurológico

- Migraña (G43)
- Migraña con aura (G43.1)



50719

Marcar con una X las enfermedades que padezca el participante (revisando su HC)

2. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARSLON

- Infarto de miocardio (se excluye cambios EKG sin antecedentes médicos)
 - Insuficiencia cardiaca congestiva
 - Enfermedad vascular periférica (incluye Aneurisma de Aorta)
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Demencia
 - EPOC
 - Enfermedad del tejido conectivo
 - Ulcus péptico
 - Hepatopatía leve (sin hipertensión portal incluye hepatitis crónica)
 - Diabetes mellitus sin evidencia de afectación de órganos diana
-
- Hemiplejia
 - Enfermedad renal moderada-severa
 - Diabetes con afectación de órganos diana (retinopatía, nefropatía, etc.)
 - Tumor sin metástasis (excluir si > 5 años desde el diagnostico)
 - Leucemia (Aguda o Crónica)
 - Linfoma
-
- Enfermedad hepática moderada o severa
-
- Tumor sólido con metástasis
 - SIDA (no únicamente HIV positivo)



50719

3. CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE (CIRS), versión modificada

Valorar la gravedad de la enfermedad el 0 al 4, siguiendo las instrucciones del manual (revisando la HC del participante)

APARATO

PUNTUACIÓN

Cardiología (corazón solamente)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Vascular (sangre, vasos sanguíneos y células, médula ósea, bazo, vasos linfáticos)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Hematológico (enfermedad hematopoyética, linfopoyética, inmunológica)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Respiratorio (pulmones, bronquios, tráquea, por debajo de la laringe)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Otorrinolaringología, oftalmología (ojos, oídos, nariz, garganta, laringe)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Gastrointestinal alto (esófago, estómago y duodeno, páncreas, no incluyen la diabetes)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Gastrointestinal bajo (intestinos, hernias)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Hepático (hígado y árbol biliar)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Renal (riñones solamente)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Genitourinario (uréteres, vejiga, uretra, próstata, órganos genitales)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Musculo-esquelético y tegumento (músculo, hueso, piel)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Neurología (cerebro, médula espinal, nervios, no incluyen la demencia)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Endocrino-Metabólico (incluye diabetes, tiroides, mama, infecciones sistémicas, toxicidad)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Psiquiatría y comportamiento (incluye demencia, depresión, ansiedad, agitación o delirio, psicosis)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4



50719

IDENTIFICADOR DEL PARTICIPANTE



CCAA	CAP	PARTICIPANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

INICIALES EXPLORADOR/A:

FECHA EXPLORACIÓN / /

EXPLORACIÓN FÍSICA

Talla cm

Peso , Kg

Cintura cm

Frecuencia Cardíaca latidos/minuto

	Primera	Segunda	Tercera
Presión sistólica extremidad superior izquierda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Presión diastólica extremidad superior izquierda	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Presión sistólica extremidad superior derecha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Presión diastólica extremidad superior derecha	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ECG

Fibrilación auricular No Si Duración QRS (msg)

Medición (mV) **Introducir datos sin comas ni puntos incluyendo siempre dos decimales**

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



50719

Hora realización

VASERA-reposo

		:			:		
--	--	---	--	--	---	--	--

Índice Tobillo-Brazo (ITB)- Ankle Brachial-Index (ABI)R-ABI (derecho)

--	--

,

--	--	--

L-ABI (izquierdo)

--	--

,

--	--	--

Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)R-CAVI (derecho)

--	--

,

--	--	--

L-CAVI (izquierdo)

--	--

,

--	--	--

Presión arterial (mmHg)**Sistólica****Diastólica**Brazo derecho

--	--	--

 mmHg

--	--	--

 mmHgBrazo izquierdo

--	--	--

 mmHg

--	--	--

 mmHgTobillo derecho

--	--	--

 mmHg

--	--	--

 mmHgTobillo izquierdo

--	--	--

 mmHg

--	--	--

 mmHg**COOXÍMETRO**

Hora realización

		:			:		
--	--	---	--	--	---	--	--

Concentración Monóxido de Carbono [CO]

--	--	--

,

--

 ppmTiempo desde que fumo el último cigarillo

--	--	--

 horas

888 si no es fumador

ANALÍTICA SANGRE EN AYUNASColesterol total (mg/dL)

--	--	--

,

--	--

Colesterol HDL (mg/dL)

--	--	--

,

--	--

Colesterol LDL (mg/dL)

--	--	--

,

--	--

Triglicéridos totales (mg/dL)

--	--	--	--

,

--	--

Glucosa en ayunas (mg/dL)

--	--	--

,

--	--

Hemoglobina glicada (%)

--	--

,

--

Creatinina (mg/dL)

--

,

--	--

ANALÍTICA ORINA EN AYUNASAlbuminúria (mg/dL)

--	--	--

,

--	--

Creatinina (mg/dL)

--	--	--

,

--	--



50719

ANALÍTICA - Marcadores optativos

Fibrinógeno (mg/dL)

Ácido úrico (mg/dL)

Proteína C reactiva (mg/dL)

HEMOGRAMA

Eritrocitos (M/mcL)

Hemoglobina (g/dL)

Hematocrito (%)

Volumen corpuscular medio (fL)

Hemoglobina corpuscular media (pg)

C.H.C.M (g/dL)

A.D.E (%)

Plaquetas (K/mcL)

Volumen plaquetario medio (fL)

Leucocitos (K/mcL)

FORMULA

Neutrófilos (%)

Linfocitos (%)

Monocitos (%)

Eosinófilos (%)

Basófilos (%)

Neutrófilos (K/mcL)

Linfocitos (K/mcL)

Monocitos (K/mcL)

Eosinófilos (K/mcL)

Basófilos (K/mcL)



50719

Hora realización

VASERA-post actividad física

: :

Índice Tobillo-Brazo (ITB)- Ankle Brachial-Index (ABI)

R-ABI (derecho) ,

L-ABI (izquierdo) ,

Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)

R-CAVI (derecho) ,

L-CAVI (Izquierdo) ,

Presión arterial (mmHg)

Sistólica

Diastólica

Brazo derecho mmHg mmHg

Brazo izquierdo mmHg mmHg

Tobillo derecho mmHg mmHg

Tobillo izquierdo mmHg mmHg



50719



IDENTIFICADOR DEL PARTICIPANTE

CCAA	CAP	PARTICIPANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

INICIALES ENCUESTADOR/A:

Copiar la información de los cuestionarios autoadministrados que se le entregaron al participante

FECHA EN QUE SE MIDió LA GLUCOSA POST-PANDRIAL / /
 día mes año

Glucosa DESAYUNO (mg/dL)

Glucosa COMIDA (mg/dL)

Glucosa CENA (mg/dL)

PRIMER DÍA EN QUE SE MIDió LA PRESIÓN ARTERIAL / /
 día mes año

Mañana

Noche

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

SEGUNDO DÍA EN QUE SE MIDió LA PRESIÓN ARTERIAL / /
 día mes año

Mañana

Noche

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

TERCER DÍA EN QUE SE MIDió LA PRESIÓN ARTERIAL / /
 día mes año

Mañana

Noche

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	<u>Primera medida</u>	<u>Segunda medida</u>
Sistólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diastólica	<input type="text"/>	<input type="text"/>



50719

ESCALA DE INSOMNIO DE ATENAS

FECHA EN QUE CONTESTÓ EL CUESTIONARIO / /

1. Inducción del sueño (tiempo que tarda en dormirse después de apagar la luz)

Ningún problema Ligeramente retrasado Marcadamente retrasado Muy retrasado o no durmió

2. Despertares durante la noche

Ningún problema Problema menor Problema considerable Problema serio o no durmió

3. Despertar final antes de lo deseado

No fue antes Un poco antes Notablemente antes Mucho antes o no durmió

4. Duración total del sueño

Satisfactoria Ligeramente insatisfactoria Notablemente insatisfactoria Muy insatisfactoria o no durmió

5. Calidad general del sueño (No importa cuánto tiempo durmió)

Satisfactoria Ligeramente insatisfactoria Notablemente insatisfactoria Muy insatisfactoria o no durmió

6. Sensación de bienestar durante el día

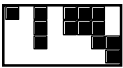
Satisfactoria Ligeramente disminuida Notablemente disminuida Muy disminuida

7. Funcionamiento (físico y mental) durante el día

Normal Ligeramente disminuido Notablemente disminuido Muy disminuido

8. Somnolencia durante el día

Ninguna Moderada Considerable Intensa



11811



IDENTIFICADOR DEL PARTICIPANTE

CCAA	CAP	PARTICIPANTE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

PWA

Fecha: / /

Hora: :

PS en consulta

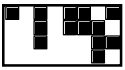
Sistole:	PSS periférica mmHg	<input type="text"/>
Diastole:	PSD periférica mmHg	<input type="text"/>
TAM:	PAMP mmHg	<input type="text"/>
FC:	l/min	<input type="text"/>
Tensión diferencial:	PP periférico mmHg	<input type="text"/>

Hemodynamic

Sistole (central):	PSS central mmHg	<input type="text"/>
Diastole (central):	PSD central mmHg	<input type="text"/>
Tensión diferencial (central):	cPP mmHg	<input type="text"/>
Gasto cardiaco:	GC l/min	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Resistencia vascular periférica total:	s*mmHg/ml	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Indice cardiaco:	l/min*m ²	<input type="text"/> , <input type="text"/>
Área de superficie corporal:	m ²	<input type="text"/> , <input type="text"/>

Rigidez arterial

Tensión de aumento:	mmHg	<input type="text"/>
Indice de aumento@75 (IC90%):	%	<input type="text"/>
Coefficiente de reflexión:	%	<input type="text"/>
VOP:	m/s	<input type="text"/> , <input type="text"/>



Ecografía carótida

PLACAS

CAROTIDA DERECHA

Placa 1 (cm) [][][][][]

Placa 2 (cm) [][][][][]

CAROTIDA IZQUIERDA

Placa 1 (cm) [][][][][]

Placa 2 (cm) [][][][][]

RESUMEN

MEDIA

MAXIMO

Promedio [][][][][]

Promedio [][][][][]

Máximo [][][][][]

Máximo [][][][][]

Mínimo [][][][][]

Mínimo [][][][][]

Velocidad onda de pulso Sphygmocor

[][], [] m/s

Velocidad onda de pulso VASSERA

R-baPWV [][], [][] L-baPWV [][], [][]

OTROS

_____	[][][][][]	_____	[][][][][]
_____	[][][][][]	_____	[][][][][]
_____	[][][][][]	_____	[][][][][]
_____	[][][][][]	_____	[][][][][]
_____	[][][][][]	_____	[][][][][]

Anexo II:
Consentimiento informado y hoja de información
para al paciente



HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE.

Agradecemos su colaboración en el Estudio **MARK** (Improving interMediate RiSk management - Avances en el manejo del riesgo intermedio). Su participación está contribuyendo de manera importante a mejorar los conocimientos que tenemos sobre las enfermedades del corazón.

Finalidad

Los objetivos fundamentales del estudio son estudiar nuevos factores de riesgo, además de los clásicos, para presentar enfermedades del corazón. Queremos saber qué factores se asocian con un mayor riesgo de tener una enfermedad del corazón. Se consideran como factores de riesgo clásicos el hecho de fumar, los niveles de colesterol en sangre, la hipertensión y la diabetes. Los nuevos factores que queremos estudiar son la rigidez y posible obturación de las arterias, así como algunos marcadores sanguíneos.

Descripción del proceso

Durante su participación en el estudio le informaremos de los objetivos del proyecto y responderemos a las dudas que usted pueda plantear.

Las molestias que le podríamos causar por su participación en el estudio serán mínimas; le haremos preguntas sobre su estado de salud, su dieta, actividad física y antecedentes de enfermedades. Asimismo le realizaremos una exploración que consistirá en una exploración física, un electrocardiograma, una ecografía de la arterias carótidas, medición de la tensión arterial, y le haremos una prueba para determinar la rigidez de las arterias.

Le realizaremos un análisis de sangre para poder efectuar determinaciones de laboratorio, como el colesterol y el azúcar. El riesgo que implican estas exploraciones es el mismo que cuando usted se hace una extracción de sangre para practicar un análisis normal, en el que se utiliza material desechable.

Le pediremos que en su casa se tome la presión arterial y se cuantifique la glucosa en sangre. Nosotros le explicaremos muy bien como debe hacerlo.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria.

Para cumplimentar mejor la información relacionada con el estudio, puede ser necesario consultar su historia clínica.

Le garantizamos que sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad según la Ley Orgánica que regula la confidencialidad de los datos informatizados (Ley Orgánica 15/1999), también se respetará la ley de investigación biomédica (14/2007) y cualquier otra que resultara aplicable. Los datos serán utilizados exclusivamente con finalidades de esta investigación científica.

Además, usted tiene derecho a solicitar a los investigadores del estudio, en cualquier momento, y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación de sus datos. Para contactar con estos responsables puede dirigirse a:

Estudio **MARK**
Dr. Luis Garcia Ortiz
Unidad de Investigación "C.S. La Alamedilla"
Avda. Comuneros 27-31. 37003 – Salamanca
Tfno:923124465

También nos gustaría poder contactar con usted dentro de un tiempo (unos 2 años), para hacerle unas preguntas sobre su estado de salud. Esto contribuirá también a mejorar el conocimiento que tenemos de las enfermedades del corazón.

Tras su participación le enviaremos un informe con los resultados de algunas de las exploraciones realizadas y que pueden ser de interés para usted y su médico.

Para llevar a término el proyecto que le hemos expuesto y atendiendo a las disposiciones legales vigentes le solicitamos su autorización. Antes y después de firmar este documento, del cual se quedará usted una copia, puede preguntar todo lo que crea conveniente a los médicos o personal sanitario responsable del estudio.

Nombre:.....

Firma:

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



CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Declaración del participante

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- ✓ De las finalidades e implicaciones del presente estudio;
- ✓ Sobre el proceso de obtención, almacenamiento y proceso de los datos personales;
- ✓ Que puede ser necesario consultar la información relacionada con este estudio de mi historial médico;
- ✓ Que está garantizado el cumplimiento de la ley de protección de datos (15/1999);
- ✓ Que los datos obtenidos tienen como objetivo la investigación biomédica y que se respetará la ley a tal efecto (14/2007);
- ✓ Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales;
- ✓ Además, he podido hacer las preguntas que he considerado oportunas.

Por otra parte, acepto que personal relacionado con el estudio **MARK** se ponga en contacto en el futuro conmigo para conocer mi estado de salud.

Nombre:.....

Firma:

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

Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al participante.

Nombre:.....

Firma:

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

El investigador principal del proyecto, el Dr. Luis Garcia Ortiz, también acata este documento.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

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

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

Anexo III:

Índice de calidad de las publicaciones

aportadas

Índice de calidad de las publicaciones (JCR 2016)

Revista	Categoría	FI	Nº R categoría	Puesto en la categoría	Cuartil
JAT	<i>PERIPHERAL VASCULAR DISEASE - SCIE</i>	2,442	62	30	Q2
<i>Cardiovascular diabetology</i>	<i>CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS</i>	4,752	126	29	Q1
	<i>ENDOCRINOLOGY & METABOLISM</i>		138	25	Q1
<i>PLOS-ONE</i>	<i>MULTIDISCIPLINARY SCIENCES - SCIE</i>	3,057	64	15	Q1
<i>BMJ Open</i>	<i>MEDICINE, GENERAL & INTERNAL - SCIE</i>	2,369	154	38	Q1

FI: Factor impacto. N R: Número de la revista en la categoría. JAT: *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*.

Anexo IV:

Otras publicaciones derivadas del

estudio.

1. **Gómez Sánchez L**; Robles Amieva A; Frontera G; Ramos R; Martí R; Rodríguez Sánchez E; Gómez Sánchez M y Patino Alonso MC. *Asociación del índice vascular cardio tobillo con otros parámetros de estructura y función vascular en adultos*. Comunicación formato poster presentada al XXXVI Congreso Nacional de SEMERGEN. Bilbao, 8-11 de Octubre de 2.014. Publicada en el libro de comunicaciones del Congreso. 792.
2. Gómez MA, **Gómez L**, Patino MC, Recio JI, Agudo C, Maderuelo JA, Rodríguez E, Castaño C, Gómez M y García L. *Relación de parámetros de estructura y función vascular con la glucemia*. 20ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Oviedo 11-13 de Marzo 2015. Publicada en la Revista Hipertensión 2.015; Vol 32. Núm. Esp. Congreso: 72.
3. Gómez MA, **Gómez L**, Patino MC, Recio JI, Ramos R, Martí M, Frontera G, Agudo C, Gómez M y García L. *Relación entre parámetros de estructura y función vascular con el riesgo cardiovascular estimado con escalas europeas y americanas. Estudio MARK*. 20ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Oviedo 11-13 de Marzo 2015. Publicada en la Revista Hipertensión 2.015; Vol 32. Núm. Esp. Congreso: 93.
4. **Gómez-Sánchez L**, García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, Rigo F, Ramos-Blanes R, Martí R, Parramont D, Frontera G, Gómez-Marcos MA. *Serum glucose levels and its association with vascular structure and function in adults with intermediate cardiovascular risk. MARK study*. 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. MILAN, JUNE 12-15, 2.015. Journal of Hypertension Volume 33, e-Supplement 1, 2.015. e 311.
5. Recio-Rodríguez JI, **Gomez-Sanchez L**, Maderuelo-Fernández JA, Ramos R, Mora-Simón S, Martí R, Patino-Alonso MC. *Association of the metabolic syndrome and its components with the brachial-ankle pulse wave velocity*, ha sido presentada en el formato de comunicación oral en la American Society of Hypertension 31ST Annual Cientific Meeting May 13–17, 2016 New York Hilton. Publicada en Journal of the American Society of Hypertension 10 (4S) (2016) e1–e2

6. **Gómez-Sánchez L**; Gómez MA; Patino MC; Recio JI; Agudo C; Maderuelo JA; Sánchez E; Ramos H; Gómez M; Mora S; Alonso R; Sánchez S; Montero C; García L; for the Mark Group. *The association of metabolic syndrome and its components with Cardio-ankle vascular index. Gender differences.* ha sido presentada en el formato de poster en la 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Paris June 2016 y publicada en Journal of Hypertension Volume 34, e-Supplement 1, 2.016. e 179.
7. **Gómez Sánchez L**, Rodríguez Recio JI, Gómez Sánchez M, Agudo Conde C, de Cabo Laso A, Sánchez Salgado B, Rodríguez Martín C, Montero Sánchez C, Maderuelo Fernández JA y García Ortiz L. *Asociación de rigidez arterial y presión arterial en paciente con riesgo intermedio. Estudio MARK* ha sido presentada en el formato de comunicación oral y de Poster en la 21ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Valencia, 9-11 de marzo de 2.016. Publicada en la Revista Hipertensión 2.016; Vol 33. Núm. Esp. Congreso: 24-25.
8. **Gómez Sánchez L**, García Ortiz L, Curto C, Ramos R, Martí R, Paramon D, Frontera D, Quijada García L, Curto C y Gómez Marcos MA. *Rigidez arterial y función renal en paciente con riesgo intermedio. Estudio MARK* ha sido presentada en el formato de Poster en la 21ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Valencia, 9-11 de marzo de 2.016. Publicada en la Revista Hipertensión 2.016; Vol 33. Núm. Esp. Congreso: 62-63.
9. **Gómez Sánchez L**, García Ortiz L, Patino Alonso M.C, Gómez Sánchez M, Sánchez Aguadero N, Castaño Sánchez C, Agudo Conde C, Mora Simón S, Hipola Muñoz R y Gómez Marcos M.A. *Análisis de medidas de la glucemia y función vascular en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio global y por estatus glucémico. Estudio MARK* ha sido presentada en el formato de comunicación oral en la 22ª Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid, 29-31 de marzo de 2.017. Publicada en la Revista Hipertensión 2.017; Vol 34. Núm. Esp. Congreso: 19.
10. Gómez Marcos M.A, **Gómez Sánchez L**, Gómez Sánchez M, Agudo Conde C, Parramon D, Frontera G, Rigo F, Feuerbach N, Pérez Fernández C y Ramos R. *Medidas de adiposidad y rigidez arterial en sujetos del estudio MARK* ha sido

presentada en el formato de comunicación de Poster en la 22.^a Reunión Nacional Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Madrid, 29-31 de marzo de 2.017. Publicada en la Revista Hipertensión 2.017; Vol 34. Núm. Esp. Congreso: 54.

11. **Leticia Gómez-Sánchez L.** *Importancia de la rigidez como factor de riesgo cardiovascular.* 2017 Dec 7;149(11):493-495.

Autores: Gómez Sánchez L; Robles Amieva A; Frontera G; Ramos R; Martí R; Rodríguez Sánchez E; Gómez Sánchez M; Patino Alonso MC en representación del grupo MARK.
Asociación del índice vascular cardio tobillo con otros parámetros de estructura y función vascular en adultos.

Objetivos. Evaluar si la relación entre el *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) con el grosor de la íntima media de arteria carótida (GIM), la velocidad onda de pulso (VOP) e índice de aumento central (IAC) en adultos es independiente del riesgo cardiovascular (RCV) y del tratamiento farmacológico.

Metodología. Estudio trasversal. 500 pacientes, edad entre 35 - 74 años (media: 60,3 ± 8,4), 45,6% mujeres. Mediciones: Con *VASERA*: la velocidad de la onda (VOP) brazo tobillo y el CAVI; Con Ecografía el GIM; Con *Mobil-O-Graph* la VOP carótida femoral y el IAC. RCV con escalas de *D'Agostino* y SCORE.

Resultados. Valor CAVI fue $8,59 \pm 1,1$. 34,1% tienen el CAVI ≥ 9 . Análisis de regresión lineal múltiple, tras ajuste por las ecuaciones de *D'Agostino* o de SCORE, índice de masa corporal, fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y antidiabéticos, todos los parámetros analizados, mantienen asociación positiva con CAVI ($p < 0,01$). Los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para detectar arterioesclerosis carotídea (GIM medio ≥ 9 mm): CAVI (8,95), área bajo la curva (ROC) = 0,671. VOP carótida femoral (8,85) ROC = 0,662 y VOP brazo tobillo (15,01) ROC = 0,664, y con GIM máxima $\geq 0,90$ mm fueron; CAVI (8,60), ROC = 0,620. VOP carótida femoral (8,85) ROC = 0,702 y VOP brazo tobillo (15,75) ROC = 0,636.

Conclusiones. El CAVI muestra asociación positiva con los parámetros de estructura y función vascular independiente del RCV y del tratamiento farmacológico utilizado, la capacidad de predecir aterosclerosis carotídea de los diferentes parámetros analizados es similar.

Autores: Gómez MA, Gómez L, Patino MC, Recio JI, Agudo C, Maderuelo JA, Rodríguez E, Castaño C, Gómez M y García L en representación del grupo MARK. *Relación de parámetros de estructura y función vascular con la glucemia.*

Objetivos. Analizar las relaciones existentes entre diferentes formas de medida de la glucemia con varios parámetros de estructura y función vascular en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio.

Metodología. Estudio trasversal. 500 pacientes, edad 35-74 años (media: $60,3 \pm 8,4$), 45,6% mujeres. Mediciones: con ecografía de carótida común el GIM medio y máximo. Con VASERA: velocidad onda de pulso (VOP) brazo tobillo y *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI); con *Mobil-O-Graph*: VOP carótida femoral y el índice de aumento central (IAC). En una muestra de sangre se realizaron la glucemia basal, la glucemia postprandial y la HbA1c.

Resultados. Hipertensos 80%; diabéticos: 27%; obesos 28%, fumadores 23% y dislipémicos 84%. La media de glucemia basal y postprandial fueron; 97 ± 30 119 ± 32 mg/dL; HbA1c: $5,9 \pm 0,95\%$; GIM medio: $0,74 \pm 0,09$ mm; GIM máxima: $0,90 \pm 0,11$ mm; CAVI = $8,59 \pm 1,1$, 34,1% ≥ 9 ; VOP brazo tobillo = $14,3 \pm 2,4$, 13,1% $\geq 17,5$ m/s; VOP carótida femoral = $8,6 \pm 1,3$, 15,4% ≥ 12 m/s; IAC = $26,7 \pm 13,8$. Todas las medidas de glucemia presentaron correlación positiva con el GIM medio y máximo, con el CAVI y la VOP brazo tobillo pero no con el IAC. La correlación mayor del GIM fue con la HbA1c: (($r = 0,194$ y $r = 0,188$ ($p < 0,001$)) con GIM medio y máximo. La correlación mayor del CAVI y de la VOP brazo fue con la glucemia postprandial: (($r = 0,145$ y $r = 0,176$ ($p < 0,001$ respectivamente)). La VOP carótida femoral solo se correlaciono con la glucemia postprandial $r = 0,101$ ($p = 0,03$). En el análisis de regresión múltiple utilizando como variables dependientes el GIM, el CAVI y la VOP brazo tobillo y como independientes la glucemia basal, postprandial y HbA1c y como

variables de ajuste la edad, el sexo la PA sistólica, el IMC y el colesterol no HDL, la asociación se mantiene, siendo en todos los casos la mayor asociación con la HbA1c ($\beta = 0,260$ IC 95% 0,140-0,380) con el GIM medio; ($\beta = 0,267$ IC 95% 0,139-0,394) con el CAVI y ($\beta = 0,130$ IC 95% 0,040-0,220) con la VOP brazo tobillo ($p < 0,01$ en todos los casos).

Conclusiones. La glucemia basal, postprandial y la HbA1c presentan correlación positiva con el GIM, el CAVI y la VOP brazo tobillo. En el análisis de regresión múltiple la asociación se mantiene en todos los casos, pero es mayor con la HbA1c, después de ajustarla por factores de confusión en una muestra de pacientes con riesgo cardiovascular intermedio.



Autores: Gómez MA, Gómez L, Patino MC, Recio JI, Ramos R, Martí R, Frontera G, Agudo C, Gómez M y García L en representación del grupo MARK. *Relación entre parámetros de estructura y función vascular con el riesgo cardiovascular estimado con escalas europeas y americanas. Estudio MARK.*

Objetivos. Analizar las relaciones existentes entre varios parámetros de estructura y función vascular con el riesgo cardiovascular estimado con escalas europeas y americanas.

Metodología. Estudio trasversal. 500 pacientes, edad 35-74 años (media: 60,3 ± 8,4), 45,6% mujeres. Mediciones: con ecografía de carótida común el GIM medio y máximo. Con *VASERA*: La Velocidad Onda de Pulso (VOP) brazo tobillo y el *Cardio Ankle Vascular Inex* (CAVI); con *Mobil-O-Graph*: Índice de Aumento Central (IAC). Riesgo cardiovascular estimado con la ecuación de SCORE (2003), la escala de la guía europea de hipertensión (2013), *Framingham D'Agostino* (2008) y ecuación de la *American Heart Association* (AHA 2013).

Resultados. Hipertensos 80%; diabéticos: 27%; obesos 28%, fumadores 23% y dislipémicos 84%. GIM medio: 0,74 ± 0,09 mm; GIM máximo: 0,90 ± 0,11mm; CAVI = 8,59 ± 1,1, 34,1% ≥ 9; VOP brazo tobillo = 14,3 ± 2,4, 13,1% ≥ 17,5 m/s; IAC = 26,7 ± 13,8. Riesgo medio con SCORE: 3,44 ± 3,20; Guía europea de hipertensión: 2,45 ± 0,87; AHA: 13,75 ± 10,14; *D'Agostino*: 20,88 ± 13,67. Todas las escalas de estimación del riesgo cardiovascular presentaron correlaciones positivas con el GIM medio y máximo, con el CAVI y con la VOP brazo tobillo y no se correlacionaron con el IAC. La correlación mayor del GIM fue con la ecuación de la AHA: (r = 0,482 y r = 0,464) (p < 0,001) con GIM medio y máximo respectivamente, del CAVI con la ecuación de SCORE r = 0,458 (p < 0,001) y de la VOP brazo tobillo con SCORE r = 0,389 (p < 0,001). La correlación positiva se mantiene entre el GIM, el CAVI y la VOP

brazo tobillo con las cuatro ecuaciones tras ajustarla por edad ($p < 0,001$). Existe correlación negativa entre el IAC con las ecuaciones de SCORE, *D'Agostino* y AHA ($r = -0,114$; $r = - 0,125$ y $r = - 0,137$ respectivamente) ($p < 0,01$).

Conclusiones. El GIM, el CAVI y la VOP brazo tobillo presentan asociación positiva con el riesgo cardiovascular estimado con diferentes escalas y el IAC asociación negativa.

25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection

MILAN, JUNE 12-15, 2015 – MICO Milano Congressi

e311 *Journal of Hypertension* Volume 33, e-Supplement 1, 2015



Autores: Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gomez-Sanchez M, Rodriguez-Sanchez E, Maderuelo-Fernandez JA, Rigo F, Ramos-Blanes R, Marti R, Parramont D, Frontera G, Gomez-Marcos MA. *Serum glucose levels and its association with vascular structure and function in adults with intermediate cardiovascular risk. MARK study.*

Objective. We investigated the relationship between the measure serum glucose levels and vascular structure and function based on carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, central augmentation index and cardio-ankle vascular index in intermediate cardiovascular risk patients.

Design and method. This study analyzed 500 subjects who were included in the MARK study, aged 35 to 74 years (mean: 60.3 ± 8.4), 45.6% women. Measurements: Serum glucose levels were evaluated by fasting glucose, postprandial glucose and HbA1c. Brachial ankle Pulse Wave Velocity (ba-PWV) and *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) using the *VaSera* device; Carotid ultrasound was used to measure carotid intima media thickness (IMT). The *Mobil-O-Graph* was used to measure the central augmentation index (CAIx).

Results. Hypertensives 80%; diabetics: 27%; smokers; 23% and dyslipemics 84%. Basal and postprandial glucose mean was; 97 ± 30 and 119 ± 32 mg/dL; HbA1c: $5.9 \pm 0.95\%$; mean IMT was 0.74 ± 0.09 mm; maximum IMT was 0.90 ± 0.11 mm; CAVI was $8.59 \pm 1,1$; 34.1% > 9; ba-PWV 14.3 ± 2.4 , 13.1% >17.5 m/s; CAIx 26.7 ± 13.8 . All glucose measurements showed a positive correlation with mean and maximum IMT, CAVI and ba-PWV, and a negative correlation with CAIx. IMT showed higher correlation with HbA1c: ($r = 0.194$ y $r = 0.188$, $p < 0.001$), with mean and maximum IMT values, respectively. CAVI and ba-PWV showed higher correlation with postprandial glucose: ($r = 0.145$ y $r = 0.176$ respectively, $p < 0.001$). In multiple linear regression analysis, the vascular structure and function parameters maintained a positive association with basal and postprandial glucose and with HbA1c after adjusting for age, gender, SBP, body mass index and no-HDL cholesterol. The

associations of HbA1c levels were $\beta = 0.260$ (IC 95% 0.140-0.380) with mean IMT, $\beta = 0.267$ (IC 95% 0.139-0.394) with CAVI and $\beta = 0.130$ (IC 95% 0.040-0.220) with ba-PWV ($p < 0.001$).

Conclusions. The basal and postprandial glucose and HbA1c levels showed a positive correlation with IMT, CAVI and ba-PWV values. These association were maintained after adjusting for age and other confounders.

Autores: Recio-Rodriguez JI, Gomez-Sanchez L, Maderuelo-FernandezJA, Ramos R, Mora-Simon S, Marti R, Patino-Alonso MC. *Association of the metabolic syndrome and its components with the brachial-ankle pulse wave velocity.*

Introduction. Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) can reflect both central and peripheral arterial stiffness. Metabolic syndrome (MS) and its components may increase arterial stiffness and the risk of cardiovascular diseases. However, the correlation of MS and its components with arterial stiffness has not been well studied. The aim of this study was to investigate the correlation between MS and its components with the arterial stiffness by measuring baPWV in Spanish population with intermediate cardiovascular risk.

Methods. Cross-sectional study. 2384 participants of the MARK study were analyzed, aged 35 to 74 years (mean 61.3 ± 7.7), 61.7% male. Measurement: Brachial-ankle pulse wave velocity was estimated by equation. Metabolic syndrome was defined according to the NCEP ATP III definition. Waist circumference, blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FPG) and lipid profile were measured. The relationship between baPWV and MS and its components was analyzed.

Results. baPWV was significantly higher in subjects with MS (15.54 ± 2.82) than in those without MS (14.96 ± 3.07) ($p < 0.001$ for both genders). By multivariate regression analysis, after adjusting for age, weight, height, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs and antidiabetic drugs, the baPWV maintained a positive association with the MS ($\beta = 0.661$ and $\beta = 0.666$; $p < 0.001$) in both genders. Also, there is an association with the BP and FPG ($\beta = 1.451$ and $\beta = 0.602$; $p < 0.05$) in

females and with the BP and higher waist circumference ($\beta = 1.664$ and $\beta = 0.436$; $p < 0.05$) in males. Low HDL-C and high triglycerides do not keep any association.

Conclusion. Metabolic syndrome was positively correlated with baPWV. The association of the MS and its components with baPWV differs by gender. Monitoring baPWV can be helpful to identify the early stage of arterial stiffness in those people with MS.

Autores: Gomez-Sanchez L; Gomez MA; Patino MC; Recio JI; Agudo C; Maderuelo JA; Sanchez E; Ramos H; Gomez M; Mora S; Alonso R; Sanchez S; Montero C; Garcia L; for the Mark Group.
The association of metabolic syndrome and its components with Cardio-ankle vascular index. Gender differences.

Objective. *Cardio Ankle Vascular Index (CAVI)* can reflect peripheral arterial stiffness. Metabolic syndrome (MS) and its components may increase arterial stiffness and the risks of cardiovascular diseases. However, the association of MS and its components with arterial stiffness has not been well studied. The aim of this study was to investigate the association between MS/its components and arterial stiffness evaluate by CAVI in Spanish population with intermediate cardiovascular risk.

Design and method. Cross-sectional study. This study analyzed 2384 subjects who were included in the MARK study, aged 35 to 74 years (mean 61.3 ± 7.7), 61.7% male. Measurement: CAVI using the VaSera device. Metabolic syndrome was defined according to the NCEP ATP III definition. Waist circumference, blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FPG) and lipid profile were measured.

Results. CAVI was significantly higher in males (9.04 ± 1.24) than in female (8.77 ± 1.13) ($p < 0.001$). In multivariate regression analysis, after adjusting for age, weight, height, antihypertensive drugs, lipid-lowering drugs and antidiabetic drugs, the CAVI maintained a positive association with the MS ($\beta = 0.265$ and $\beta = 0.247$ $p < 0.01$), in male and in females. In males CAVI was associate with the BP, waist circumference and triglycerides ($\beta = 0.444$; $b = 0.195$ and $\beta = 0.128$; $p < 0.05$), and in females with the BP and FPG ($\beta = 0.247$ and $\beta = 0.231$; $p < 0.05$). The HDL-C no maintained association in both genders. In the logistic regression analysis, after adjustment for confounding factors used in the multiple regression, subjects with higher (CAVI ≥ 9) have twice the risk of having MS, OR = 1.708 in males and OR = 1.849 in females ($p < 0.01$).

Conclusions. Metabolic syndrome was positively associated with CAVI. The association of the components of the MS with CAVI differs by gender. Monitoring CAVI can be helpful to identify early stage of arterial stiffness in those people with MS.



Autores: Gómez Sánchez L, Rodríguez Recio JI, Gómez Sánchez M, Agudo Conde C, de Cabo Laso A, Sánchez Salgado B, Rodríguez Martín C, Montero Sánchez C, Maderuelo Fernández JA y García Ortiz L. *Asociación de rigidez arterial y presión arterial en paciente con riesgo intermedio. Estudio MARK.*

Objetivos. El CAVI se ha considerado como una medida de rigidez arterial más independiente de la cifras de presión arterial en el momento de la medida. El objetivo es analizar la asociación existente entre el CAVI y la VOP con las medidas de presión arterial en la consulta y en el domicilio en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio estimado con escalas.

Métodos. Estudio observacional descriptivo transversal. Realizado en 6 CS y 3 comunidades autónomas. Incluyendo, 2.495 sujetos con RCV intermedio establecido por REGICOR ($7,45 \pm 3,41$) o por SCORE ($3,54 \pm 2,72$). Medidas; PA en la consulta y 3 días mañana y noche en el domicilio del paciente. Función vascular: CAVI y VOP brazo tobillo con el dispositivo *VaSera*. Los pacientes que presentaban un ITB alterado (111) fueron excluidos del análisis.

Resultados. Edad media $61,34 \pm 10,90$. Varones 61,7%. Fumadores 27,7%, diabéticos 34,8%, hipertensos 72,5%; hiperlipémicos 66,8% y obesos 36%. CAVI ≥ 9 51,2%, VOP $\geq 17,5$ m/seg 16,5%. Media CAVI fue $8,93 \pm 2,23$ y VOP brazo tobillo: $15,24 \pm 3,08$. CAVI ≥ 9 tenían mayor edad, más % de varones, diabetes y cifras mayores de HDL, LDL, HBA1c, PAS, PP y un mayor consumo de fármacos y menor IMC, CC, colesterol total, TGC y menor % de fumadores, obesos, hipertensos y dislipémicos. VOP brazo tobillo $\geq 17,5$ tenían mayor edad, más % de hipertensos y de diabetes y cifras mayores de HDL, HBA1c, PAS, PAD, PP y un mayor consumo de fármacos y menor IMC, colesterol total, LDL, y menor % de fumadores, y dislipémicos. El CAVI presentó correlación + con la PAS y PP clínica y en domicilio (entre $r = 0,278$ PP en domicilio y $r = 0,225$ PAD en domicilio), la VOP también presentó correlación

+ con la PAD (entre $r = 0,400$ PAS clínica y $r = 0,099$ con la PAD en domicilio). Análisis de regresión múltiple la asociación entre las medidas de rigidez con las cifras de PA tras ajustarla por edad, sexo, IMC, consumo de alcohol, tasa de filtrado glomerular, consumo de fármacos y ser o no fumador, obeso, hipertenso, diabético o dislipémico se mantenía la asociación de la VOP y del CAVI con todas las medidas de presión arterial. La asociación de la VOP con la presión clínica fue: PAS: $\beta = 0,64$ (IC 95% 0,57-0,60) y PAD: $\beta = 0,68$ (IC 95% 0,56-0,79) y con AMPA PAS: $\beta = 0,53$ (IC 95% 0,45-0,61) y PAD: $\beta = 0,44$ (IC 95% 0,33-0,58). La asociación del CAVI con la presión clínica fue: PAS: $\beta = 0,15$ (IC 95% 0,13-0,18) y PAD: $\beta = 0,17$ (IC95% 0,12-0,21) y con AMPA PAS: $\beta = 0,13$ (IC95% 0,10-0,16) y PAD: $\beta = 0,12$ (IC95% 0,07-0,17).

Conclusiones. El CAVI y la VOP se asocian con la presión arterial clínica y en el domicilio del paciente. Aunque esta asociación es menor con el CAVI, lo que puede sugerir que esta medida de rigidez arterial está menos influenciado por las cifras de presión arterial.

Autores: Gómez Sánchez L, García Ortiz L, Curto C, Ramos R, Martí R, Paramon D, Frontera G, Quijada García L, y M.A. Gómez Marcos. *Rigidez arterial y función renal en paciente con riesgo intermedio. Estudio MARK*

Objetivos. Las medidas de rigidez arterial estimadas con *VaSera*, sobre todo el *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) es la medida principal para evaluar la rigidez vascular en la población oriental y se han relacionado con la función renal. El objetivo de este estudio es analizar la relación existente entre la rigidez arterial evaluada con *VaSera* con los parámetros de función renal en sujetos caucásicos con riesgo cardiovascular intermedio estimado con escalas.

Métodos. Estudio observacional descriptivo transversal. Realizado en 6 centros de salud en 3 comunidades autónomas (Cataluña, Castilla y León y Baleares). Incluyendo, 2.495 sujetos con riesgo cardiovascular intermedio establecido por REGICOR ($7,45 \pm 3,41$) o por SCORE ($3,54 \pm 2,72$). Se analizó la función renal con la creatinina en sangre, el índice albumina creatinina y la tasa de filtrado glomerular con la ecuación de CKDEPI. La función vascular se analizó midiendo con el CAVI y la velocidad de la onda de pulso (VOP) brazo tobillo se midieron con el *VaSera*.

Resultados. Edad media global fue de $61,34 \pm 10,90$. Fumadores 28,6%, diabéticos 33,9%, hipertensos 72,5%; hiperlipémicos 67,2%. La cifra de creatinina fue $0,85 \pm 0,23$, índice albumina creatinina: $3,51 \pm 50,04$ y tasa de filtrado glomerular: $87,50 \pm 14,23$. El CAVI máximo fue $8,93 \pm 2,23$ y la VOP brazo tobillo: $15,24 \pm 3,08$. 1217 pacientes (49,2%) presentaban lesión de órgano diana renal o enfermedad renal. Los sujetos con enfermedad renal presentaban mayor edad ($63,80 \pm 7,14$ y valores superiores de CAVI: $9,12 \pm 1,19$ y de VOP brazo tobillo: $15,49 \pm 2,83$ ($p < 0,001$). El CAVI presentó correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular ($r = -0,232$ y positiva con la cifra de creatinina $r = 0,116$ ($p < 0,001$). La VOP únicamente mostró

correlación negativa con tasa de filtrado glomerular $r = -0,129$ ($p < 0,001$). Ninguna de las dos medidas se relaciona con el IAC. En el análisis de regresión múltiple y de regresión logística la asociación entre las medidas de rigidez arterial con los parámetros de función renal se pierden tras ajustarla por edad y sexo.

Conclusiones. Los sujetos que presentan LOD renal o enfermedad renal presentan valores de CAVI y VOP brazo tobillo mayor. El CAVI y la VOP brazo tobillo presentan correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular. El CAVI presenta correlación positiva con la cifra de creatina en sangre en sujetos de riesgo cardiovascular intermedio. La asociación se pierde tras ajustarla por edad y sexo. Esto sugiere que el valor de estas medidas para predecir enfermedad renal es escaso.



Autores: Gómez Sánchez L, García Ortiz L, Patino Alonso M.C, Gómez Sánchez M, Sánchez Aguadero N, Castaño Sánchez C, Agudo Conde C, Mora Simón S, Hipola Muñoz R y Gómez Marcos M.A. *Análisis de medidas de la glucemia y función vascular en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio global y por estatus glucémico. Estudio MARK.*

Objetivos. Los estudios han demostrado que la diabetes mellitus aumenta la rigidez arterial, pero el impacto de la prediabetes y la glucosa normal siguen siendo controvertido. El objetivo primario de este estudio es investigar la relación entre la glucosa en ayunas (GPA), la glucosa postprandial (GP) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) con la velocidad de la onda de pulso (VOP) brazo tobillo y el *Cardio Anke Vascular Index* (CAVI) en adultos caucásicos con riesgo cardiovascular intermedio. El objetivo secundario fue analizar esta relación por el estado hiperglucémico.

Metodología. Estudio descriptivo transversal. Se analizaron los datos de 2.233 sujetos incluidos en el estudio MARK, 1.385 (62%) varones, edad media fue $61,4 \pm 7,6$ años. En todos los sujetos se midieron GPA (mg/dl) y HbA1c (%) utilizando métodos enzimáticos automatizados. GP (mg/dl) fue auto medida por los propios sujetos a las 2 h después de las comidas (desayuno, almuerzo y cena) durante un día con un glucómetro *Accu-chek®*. El CAVI se midió utilizando un dispositivo *VaSera VS-1500®* (*Fukuda Denshi*) y se la VOP brazo tobillo utilizando una ecuación validada.

Resultados. Presentaban diabetes mellitus, 623 (22,9%), pre-diabetes 756 (33,9%) y metabolismo de la glucemia normal 854 (38,2%). Los valores medios de la GPB fueron 107 ± 35 mg/dl, GP: 120 ± 38 y HbA1c: $6,1 \pm 1,2$. Por subgrupos fueron GPB: (88, 100 y 145 mg/dl); GP:(102, 111 y 156 mg/dl), HbA1c: (5,3, 5,8 y 7,5) en normales, pre-diabéticos y diabéticos respectivamente ($p < 0,05$). Valor medio del CAVI fue $8,82 \pm 1,16$, de la VOP brazo tobillo $14,88 \pm 2,48$; CAVI (8,7, 8,9 y 9,1) y VOP brazo tobillo

(14,4, 14,8 y 15,6) en normales, pre-diabéticos y diabéticos respectivamente ($p < 0,05$). Después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular y los medicamentos concomitantes, los valores del CAVI y de la VOP brazo tobillo fueron significativamente más altos en sujetos con diabetes mellitus que en los grupos con metabolismo de la glucosa normal y con prediabetes ($p < 0,001$). En el análisis de regresión múltiple después de ajustarla por edad, sexo, ser o no fumador, índice de masa corporal, presión arterial media, no HDL colesterol y consumo de fármacos antihipertensivos y antidiabéticos. En global, GPB, GP y HbA1c se asociaron positivamente con el CAVI y con la VOP brazo tobillo. El coeficiente de regresión β de la HbA1c fue de 0,116 con el CAVI y de 0,180 con la VOP brazo tobillo. Los valores de los coeficientes de la GP y de la GPB fueron de 0,006 con la VOP brazo tobillo y $\beta = 0,002$ y 0,003 con el CAVI ($p < 0,01$). En el análisis por estado hiperglucémico, GPB, GP y HbA1c mostraron asociación positiva con el CAVI y con la VOP brazo tobillo solo en el grupo de sujetos con diabetes mellitus tipo 2. HbA1c con el CAVI $\beta = 0,109$ (IC 95% 0,054 - 0,163) y con la VOP brazo tobillo $\beta = 0,276$ (IC 95% 0,149 - 0,404) ($p < 0,001$). GP con el CAVI $\beta = 0,002$ (IC 95% 0,001- 0,003) y con la VOP brazo tobillo $\beta = 0,007$ (IC 95% 0,004 - 0,010) ($p < 0,001$) y GPB con el CAVI $\beta = 0,002$ (IC95% 0,001 - 0,004) y con la VOP brazo tobillo $\beta = 0,004$ (IC 95% 0,001- 0,08) ($p < 0,05$).

Conclusiones. La GPB, PG y HbA1c muestran asociación positiva con CAVI y con VOP brazo tobillo, independiente de otros factores de confusión en adultos de raza caucásica con riesgo cardiovascular intermedio. En el análisis por el estado de hiperglucemia la asociación solo se mantiene en el grupo de sujetos con diabetes mellitus tipo 2.



Autores: Gómez Marcos M.A, Gómez Sánchez L, Gómez Sánchez M, Agudo Conde C, Parramon D, Frontera G, Rigo F, Feuerbach N, Pérez Fernández C y Ramos R. *Medidas de adiposidad y rigidez arterial en sujetos del estudio MARK.*

Objetivos. El aumento de la rigidez arterial puede ser uno de los mecanismos por los que la obesidad incrementa el riesgo cardiovascular independientemente de los factores de riesgo tradicionales. Varios estudios han sugerido que las medidas de adiposidad central pueden ser mejores predictores de riesgo cardiovascular que las de adiposidad general. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue investigar la relación entre las medidas de adiposidad con la rigidez arterial mediante la medición de la VOP brazo tobillo y del CAVI en adultos de raza caucásica con riesgo cardiovascular intermedio. El objetivo secundario fue analizar la capacidad explicativa de la rigidez arterial de cada una de las medidas de adiposidad.

Metodología. Se realizó un estudio transversal, analizando 2354 sujetos, de edades comprendidas entre 35 y 74 años (media $61,4 \pm 7,7$ años), 61,9% varones, incluidos en el estudio MARK. Medidas de la adiposidad: Adiposidad general se evaluó con el índice de masa corporal (IMC), la adiposidad central con la relación cintura-altura (RCA), el porcentaje de masa grasa en el cuerpo con el estimador de adiposidad (CUN-BAE) y el % de grasa corporal y el % de tejido adiposo visceral con el índice de redondez corporal (IRC). La función vascular se evaluó midiendo el *Cardio Ankle Vascular Index* (CAVI) con el dispositivo *VaSera VS-1500® device (Fukuda Denshi)* y la velocidad de onda del pulso (VOP) brazo tobillo usando una ecuación validada.

Resultados. Los varones fuman más (31,5 frente a 22,7), tienen más hipertensión (80,1 frente a 75,4). Por el contrario, las mujeres tenían una mayor prevalencia de obesidad (40,4 vs 33,4), dislipidemia (73,1 frente a 63,6) y diabetes (36,5 vs 31,8). Los valores medios de las medidas de adiposidad fueron: BMI: 29,2, RCA: 0,61, CUN-

BAE: 35,7 y IRC: 5,8, y de las medidas de rigidez: CAVI: 8,8 y VOP brazo tobillo: 14,9. En el análisis de regresión múltiple, todas las medidas de adiposidad muestran asociación negativa con el CAVI y con la VOP brazo tobillo ($p < 0,01$ en todas), después de ajustarla por posibles factores de confusión. La proporción de variabilidad de la rigidez arterial explicada por las medidas de adiposidad fue mayor con el CAVI: BMI: 7,5%, CUN-BAE: 7,2%, RCA: 4,3% y con el BRI: 4,1% y fue mayor en el grupo de diabéticos, de obesos, menores de 62 años y no hipertensos.

Conclusiones. Las medidas de adiposidad analizadas muestran asociación negativa con las medidas de rigidez arterial. La capacidad explicativa de la variabilidad de la rigidez arterial es mayor con el BMI y con el CUN-BAE, y si utilizamos como medida de rigidez el CAVI que si utilizamos la VOP brazo tobillo en sujetos con riesgo cardiovascular intermedio.



Editorial

Importancia de la rigidez arterial como factor de riesgo cardiovascular



Importance of arterial stiffness as a cardiovascular risk factor

Leticia Gómez-Sánchez*

Unidad de Investigación de Atención Primaria La Alamedilla, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

La rigidez arterial se ha establecido como un marcador de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares (ECV), y refleja la disociación entre las edades cronológica y biológica de las grandes arterias. Existen numerosos estudios prospectivos, realizados tanto en población general como en sujetos con factores de riesgo cardiovascular (RCV) asociados, que han concluido que un aumento de la rigidez arterial incrementa la morbimortalidad por ECV y la mortalidad total. Los resultados de estos estudios se resumen en 4 metaanálisis¹⁻⁴. Dos de ellos han utilizado la velocidad de la onda de pulso (VOP) carótida-femoral como medida de rigidez arterial, incluyendo principalmente sujetos occidentales. La primera revisión, realizada por Vlachopoulos et al.¹, incluyó los datos de 17 estudios longitudinales, con un seguimiento de 15.877 sujetos con y sin factores de RCV asociados. Estos investigadores concluyeron que por cada incremento de un m/s de la VOP carótida-femoral aumentó el riesgo ajustado por edad, sexo y factores de RCV un 14% para eventos cardiovasculares totales, y un 15% para mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. Este parámetro mostró una mejor capacidad para predecir resultados adversos en sujetos con mayor RCV basal. La segunda revisión, realizada por Ben-Shlomo et al.³, incluyó los datos de 16 estudios longitudinales, con un seguimiento de 17.635 sujetos con y sin factores de RCV asociados. Estos autores encontraron que por cada incremento de una desviación estándar (DE) del \log_e de la VOP carótida-femoral, después de ajustarla por edad, sexo y otros factores de RCV, la OR fue para la enfermedad coronaria de 1,23 (IC 95%: 1,11-1,35); para el accidente cerebrovascular fue de 1,28 (IC 95%: 1,16-1,42); y para los eventos cardiovasculares fue de 1,30 (IC 95%: 1,18-1,43). El valor predictivo de la VOP fue mayor en los sujetos más jóvenes, mejorando en un 13% la predicción del RCV estimado con Framingham a 10 años en sujetos con RCV intermedio⁵. Las otras dos revisiones han utilizado como medida de rigidez arterial la VOP brazo-tobillo, incluyendo sobre todo sujetos orientales. La primera, realizada por Vlachopoulos et al.², incluyó los datos de 15 estudios longitudinales, con un seguimiento de 8.159 sujetos. En esta revisión se encontró que cada incremento de un m/s de la VOP brazo-tobillo aumentó el riesgo ajustado por edad, sexo y factor de RCV en un 12,

13 y 6% de eventos cardiovasculares totales, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas. La capacidad predictiva de los sujetos con VOP brazo-tobillo fue mayor en los pacientes más jóvenes con enfermedad renal y ECV y menor en los diabéticos. Por último, la revisión realizada recientemente por Ohkuma et al.⁴ incluyó 14.673 sujetos japoneses, incluidos en 14 estudios prospectivos, sin historia de ECV previa. La conclusión de este estudio fue que cada incremento de 1 DE de la VOP brazo-tobillo se asoció con un OR de 1,19 (IC 95%: 1,10-1,29) de desarrollar eventos cardiovasculares mortales y no mortales después de ajustarlo por factores de RCV clásico. La magnitud del efecto del aumento de la VOP brazo-tobillo sobre el riesgo de desarrollo de ECV fue mayor en los participantes sin diabetes mellitus o sin hipertensión. También mejoró la predicción del RCV estimada con la ecuación de Framingham a 10 años⁵, siendo el mejor punto de corte de la VOP brazo-tobillo para considerar sujetos de alto riesgo de 15,91 m/s. Según los autores, estos hallazgos sugieren que la VOP brazo-tobillo podría servir como un indicador del riesgo futuro de desarrollo de ECV en la práctica clínica, tanto en sujetos de riesgo bajo como en los de riesgo intermedio o alto, por lo que la rigidez arterial se considera actualmente uno de los factores de riesgo para el desarrollo de ECV.

Hemos leído con interés el artículo de Rodilla-Sala et al.⁶, publicado en este número de MEDICINA CLÍNICA, que tenía como objetivos la medición de la rigidez arterial en las oficinas de farmacia y analizar si los factores asociados a la misma varían si utilizamos como rigidez arterial alterada un punto de corte ajustado a la edad, o un punto de corte fijo VOP carótida-femoral > 10 m/s. La rigidez arterial se evaluó en 1.247 sujetos mayores de 20 años (827 normotensos y 600 hipertensos tratados), medida en 32 farmacias, pertenecientes a la Sociedad Española de Farmacia Familiar Comunitaria, Comunidad Valenciana (SEFAC-CV), y colaboradoras en el proyecto RIVALFAR (Rigidez arterial en las Farmacias Comunitarias de la Comunidad Valenciana). La medida de la rigidez arterial se realizó mediante método oscilométrico con el dispositivo Mobil-O-Graph®, IEM. La proporción de pacientes con rigidez arterial fue del 17,4% (9,4% en normotensos, 28,3% en hipertensos) utilizando como punto de corte ajustado por grupos de edad, y del 20,5% (6,2% en normotensos, 40,2% en hipertensos) si se utiliza como punto de corte VOP > 10 m/s. Las variables asociadas a la presencia de rigidez arterial aumentada variaron con los dos puntos de corte: en el primer caso, en normotensos

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: leticiagmzsnchz@gmail.com

la rigidez arterial se asoció con el género masculino, obesidad, mayor presión de pulso y frecuencia cardíaca, y en hipertensos, con mayor presión de pulso y menor edad. Sin embargo, la asociación con rigidez arterial > 10 m/s se asoció a mayor edad y presión de pulso en normotensos e hipertensos. La proporción de rigidez arterial encontrada en sujetos hipertensos, y definida como rigidez arterial cuando la VOP carótida-femoral > 10 m/s, es similar a los datos publicados recientemente en la cohorte del estudio *improving interMediAte Risk management* (MARK)⁷. El estudio MARK ha reclutado a 2.495 sujetos (edad media de 61 años y 61% hombres), de RCV intermedio estimado por escalas. El trabajo se ha realizado en 6 centros de atención primaria de 3 comunidades autónomas. Para medir la rigidez arterial se utilizó el dispositivo VaSera VS-1500[®] device (Fukuda Denshi), y las medidas de rigidez arterial evaluadas fueron el *Cardio-Ankle Vascular Index* (CAVI) y la VOP brazo-tobillo. En este estudio, un 45% de los sujetos mostraban CAVI ≥ 9 y el 42%, VOP brazo-tobillo ≥ 15 m/s^{8,9}.

Las dos aportaciones más novedosas del trabajo de Rodilla-Sala et al.⁶ serían, en primer lugar, que ha incorporado un dispositivo sanitario, habitualmente infrautilizado, como son las oficinas de farmacia, para medir la rigidez arterial. Su colaboración facilitará que los clínicos puedan tener valores de rigidez arterial de sus pacientes de forma generalizada, lo que les permitirá una mejor estratificación del RCV. El segundo aspecto importante es la inclusión en el punto de corte de la rigidez arterial el ajuste por la edad, y no solo un punto de corte de referencia previamente establecido sin tener en cuenta ni la edad ni la presión arterial, factores que mayor influencia tienen en la VOP¹⁰. Si estos valores deben ajustarse a la edad es una cuestión que debe resolverse con la realización de estudios prospectivos. Los resultados de este trabajo muestran que la definición de rigidez arterial dependiendo de los grupos de edad frente a un umbral fijo no son intercambiables⁶. Además, establecer qué puntos de corte de rigidez arterial son los más adecuados, independientemente de la metodología y el equipo utilizado, es un paso importante previo a su aplicación en la práctica clínica¹¹. En resumen, hay preguntas sin respuesta, siendo necesario continuar la investigación en el futuro. La evaluación de la rigidez arterial está incluida en las últimas directrices ESH/ESC¹², pero la *American College of Cardiology Foundation* y la *American Heart Association*¹³ consideraron que no había pruebas suficientes para recomendar medidas de rigidez arterial para individuos asintomáticos. Por otra parte, dado que la influencia de los fármacos antihipertensivos sobre la rigidez arterial varía según el grupo farmacológico que utilizemos, habría sido interesante analizar su efecto en la rigidez arterial en el grupo de los 600 hipertensos.

Otro aspecto importante que es necesario comentar es la técnica y dispositivos de medida de la rigidez arterial. Los métodos invasivos o que utilizan ECO de alta resolución, o más recientemente resonancia magnética, están indicados en estudios fisiopatológicos y farmacológicos, pero debido a su dificultad y coste su utilización de forma masiva en la práctica clínica no es posible en estos momentos. En la actualidad la rigidez arterial se puede medir de forma no invasiva, y, debido al creciente interés en la medición clínica de la misma, durante los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos y diferentes técnicas de medición¹⁴. Las técnicas más frecuentemente utilizadas son mediante tonometría por aplanamiento arterial (requiere formación y entrenamiento previo del personal que la realice), y mediante oscilometría (fácil de utilizar)¹⁵. La evidencia sugiere que la oscilometría es la técnica que mejor se ajusta para la evaluación de la VOP en la práctica clínica diaria, debido a su facilidad de uso, precisión y robustez. Los métodos que utilizan una medición basada en un manguito de un solo brazo o muñeca son prometedores.

Las medidas de rigidez arterial, mediante técnicas no invasivas, más utilizadas son la VOP carótida-femoral, la VOP brazo-tobillo y el CAVI. La VOP carótida-femoral, medida mediante tonometría o

doppler, se considera el patrón oro de la rigidez arterial¹². La VOP carótida-femoral, mediante tonometría por aplanamiento, se utiliza ampliamente en estudios clínicos y observacionales, pero la aplicación de la VOP carótida-femoral todavía no se usa en la práctica clínica diaria debido al elevado coste y las dificultades técnicas y de procedimiento que requieren formación previa. Los nuevos dispositivos que la miden mediante oscilometría facilitan su uso en la práctica clínica^{16,17}.

La VOP brazo-tobillo se mide automáticamente colocando un manguito de presión arterial en cada una de las 4 extremidades, y puede utilizarse en la práctica clínica, debido a la sencillez y facilidad de su medición¹⁸, mostrando una correlación alta con la VOP carótida-femoral¹⁹. Por último, el CAVI medido con el dispositivo VASERA tiene una buena repetitividad y reproducibilidad, facilidad de manejo, menos molestias para los sujetos y no está influenciado por las cifras de presión arterial en el momento de la medición²⁰.

Sin embargo, el gran número de parámetros utilizados para definir la rigidez arterial y las diferentes técnicas de medida han obstaculizado el impacto clínico. Por otra parte, cada uno de los parámetros mencionados anteriormente refleja una característica diferente del proceso aterosclerótico, que implica cambios funcionales y/o morfológicos en la pared del vaso. Por lo tanto, la adquisición de mediciones simultáneas con diferentes parámetros de la función y la estructura vascular podrían mejorar la estratificación del riesgo.

Otro aspecto importante, que debemos considerar, es si la medida utilizada ha demostrado tener valor predictivo independiente para eventos cardiovasculares¹⁵, hecho demostrado hasta el momento con la VOP carótida-femoral^{1,3} y con la VOP brazo-tobillo^{2,4} pero no con el CAVI.

En resumen, dado que en la actualidad la rigidez arterial se puede medir de forma fiable, precisa, reproducible y fácil, puede servir como biomarcador útil para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes de riesgo intermedio. Es preciso realizar estudios prospectivos que comparen las diferentes formas de medirla así como los dispositivos existentes, y que analicen cuál es la medida y el dispositivo más adecuado para utilizarlo de forma rutinaria en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2012;60:556-62.
3. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636-46.
4. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: An individual participant data meta-analysis. *Hypertension*. 2017;69:1045-52.
5. Wilson PW, d'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
6. Rodilla-Sala E, Adell-Alegre M, Giner-Galvañ V, Perseguer-Torregrosa Z, Pascual-Izuel J, Climent-Matalá M, et al. Rigidez arterial en sujetos normotensos e hipertensos: frecuencia en farmacias comunitarias. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:469-76.
7. Martí R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:61.
8. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Feuerbach N, Martí R, et al. Glycemic markers and relation with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study. *PloS One*. 2017;12:e0175982.
9. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Ferrando R, Martí R, et al. Association of metabolic syndrome and its components

- with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: A cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:148.
10. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension*. 2009;54:1328–36.
 11. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010;31:2338–50.
 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). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
 13. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122:e584–636.
 14. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66:698–722.
 15. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The noninvasive assessment of vascular aging. *Can J Cardiol*. 2016;32:669–79.
 16. Zhang Y, Yin P, Xu Z, Xie Y, Wang C, Fan Y, et al. Non-invasive assessment of early atherosclerosis based on new arterial stiffness indices measured with an upper-arm oscillometric device. *Tohoku J Exp Med*. 2017;241:263–70.
 17. Reshetnik A, Gohlisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric assessment of arterial stiffness in everyday clinical practice. *Hypertens Res*. 2017;40:140–5.
 18. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: An index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens*. 2005;19:401–6.
 19. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009;27:2022–7.
 20. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: Theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:924–38.

