



Universidad de Navarra

Facultad de Medicina

**ESTILOS DE VIDA Y FACTORES NUTRICIONALES EN LA
PREVENCIÓN DE LA ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA:
PROPUESTA DE UN ÍNDICE DE VIDA SALUDABLE**

M^a Nieves López Laguna

Pamplona 2019



Universidad
de Navarra

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**DR. D. MIGUEL RUIZ-CANELA LÓPEZ, PROFESOR TITULAR Y
SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y
SALUD PÚBLICA DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

CERTIFICA

Que la tesis doctoral que presenta al superior juicio del tribunal Doña M^a Nieves López Laguna sobre el tema "**Estilos de vida y factores nutricionales en la prevención de la arteriopatía periférica: propuesta de un índice de vida saludable**", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de la autora, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Navarra.

Pamplona, a veintiocho de noviembre de dos mil diecinueve



Universidad
de Navarra

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública

**DRA. DÑA. ESTEFANÍA TOLEDO ATUCHA, PROFESORA TITULAR DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA DE LA
UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

CERTIFICA

Que la tesis doctoral que presenta al superior juicio del tribunal Doña M^a Nieves López Laguna sobre el tema "**Estilos de vida y factores nutricionales en la prevención de la arteriopatía periférica: propuesta de un índice de vida saludable**", ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de la autora, en condiciones que le hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Navarra.

Pamplona, a veintiocho de noviembre de dos mil diecinueve

AGRADECIMIENTOS

A los participantes del ensayo PREDIMED, porque sin su colaboración, este trabajo no hubiera sido posible.

A la Universidad de Navarra y especialmente a la Facultad de Medicina, que me han formado desde el inicio.

Al departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública por permitirme trabajar con ellos.

A Miguel Ángel Martínez, gracias por tus consejos porque siempre han sido acertados. Gracias porque desde la facultad ha confiado en mí, y gracias a él inicié la tesis doctoral.

A Miguel Ruiz-Canela, porque en Pamplona, Madrid o Harvard hemos conseguido sacar juntos este proyecto adelante.

A Estefanía Toledo por su colaboración.

A mis compañeros de CUN Madrid, con los que trabajo y me soportan a diario y han puesto su granito de arena para que este trabajo fuera posible.

A mis amigos, por ser un gran tesoro. Por ello también os dedico este trabajo a vosotros.

A mis padres porque, gracias a Dios, no los he podido tener mejores. Gracias a su esfuerzo he tenido la oportunidad de tener la mejor formación. Gracias por ese apoyo incondicional que nos ha hecho superar siempre los obstáculos. Gracias por estar siempre ahí y confiar plenamente en mí.

A Aitor, mi marido. Porque desde que te conocí aunque no lo creas, la vida es más fácil. Gracias por entenderme. Gracias por guiarme cuando me desespero. Gracias por quererme tanto y tan bien.

Gracias a toda mi familia, los que me cuidan desde aquí y desde el cielo, porque gracias a ellos mis éxitos han sido posibles.

Gracias a la familia de Aitor, por acogerme y quererme desde el primer día.

Gracias al que me acompaña todos los días de mi vida, porque Él, me lleva de la mano a diario y sin su ayuda ningún mérito hubiera sido posible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Definición y diagnóstico de la enfermedad arterial periférica	3
1.2. Epidemiología descriptiva y carga de enfermedad de la EAP	5
1.3. Prevención de la arteriopatía periférica	7
1.3.1. Factores de riesgo no modificables	9
1.3.2. Factores de riesgo modificables	10
1.3.2.1. Hipertensión arterial	10
1.3.2.2. Hipercolesterolemia	12
1.3.2.3. Diabetes tipo 2	15
1.3.2.4. Sobrepeso/Obesidad	17
1.3.3. Otras alteraciones metabólicas y EAP	20
1.3.4. Tabaquismo y riesgo de EAP	21
1.3.5. Estilos de vida y prevención primordial de la EAP	23
1.3.5.1. Alimentación y EAP	23
1.3.5.2. Alcohol y EAP	30
1.3.5.3. Actividad física y EAP	31
1.3.6. Índice de vida saludable y riesgo de EAP	32
1.3.7. <i>Life's simple 7</i> y riesgo de EAP	34
2. HIPÓTESIS	37
3. OBJETIVOS	41
3.1. Objetivo principal	43
3.2. Objetivos específicos	43
4. MATERIAL Y MÉTODOS	45
4.1. Estudio PREDIMED	47
4.1.1. Descripción general del estudio	47
4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión	47
4.1.3. Variables sociodemográficas y antropométricas	49
4.1.4. Descripción de la intervención	50
4.1.5. Información nutricional	50
4.1.6. Actividad física	53
4.1.7. Variables clínicas y de estilo de vida	53
4.1.8. Aspectos éticos	54
4.1.9. Financiación	54
4.2. Población a estudio	55
4.2.1. Índice de vida saludable y riesgo de EAP	55
4.2.2. <i>Life's Simple 7</i> y riesgo de EAP	56
4.2.3. Ingesta de fibra y riesgo de EAP	57
4.3. Variables independientes principales	59
4.3.1. Índice de vida saludable	59
4.3.2. <i>Life's Simple 7</i>	60
4.3.3. Fibra y alimentos	61
4.4. Variable dependiente: enfermedad vascular periférica	62
4.5. Análisis estadístico	63
4.5.1. Índice de vida saludable	63
4.5.2. <i>Life's Simple 7</i>	67
4.5.3. Fibra y alimentos	69

5. RESULTADOS	71
5.1. Riesgo de enfermedad arterial periférica según la adherencia a un índice de vida saludable	73
5.2. <i>Life's Simple 7</i> y enfermedad arterial periférica	84
5.3. Relación entre el LS7 y el índice de estilo de vida saludable	89
5.4. Relación entre el consumo de fibra, fruta y verdura y el riesgo de enfermedad arterial periférica	93
6. DISCUSIÓN	99
6.1. Principales resultados de nuestro trabajo	101
6.2. Consistencia de los hallazgos respecto a otros estudios	102
6.2.1. Tabaco y EAP	102
6.2.2. Dieta mediterránea y EAP	103
6.2.3. Consumo de fibra, fruta, verdura y EAP	105
6.2.4. Alcohol y EAP	107
6.2.5. Sobrepeso/obesidad y EAP	107
6.2.6. Actividad física y EAP	108
6.2.7. Índices de estilo de vida y EAP	110
6.2.8. <i>Life's Simple 7</i> y EAP	112
6.3. Plausibilidad biológica	113
6.3.1. Dieta Mediterránea	113
6.3.2. Actividad física	115
6.3.3. Índice de masa corporal	116
6.3.4. Tabaco	117
6.4. Beneficio poblacional de la promoción de un estilo de vida saludable	117
6.5. Limitaciones y fortalezas	119
7. CONCLUSIONES	125
BIBLIOGRAFÍA	129
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	163
PUBLICACIÓN	169
ANEXOS	179
Anexo 1: Cuestionario de inclusión/exclusión al estudio PREDIMED	181
Anexo 2: Cuestionario general estudio PREDIMED	183
Anexo 3: Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	185
Anexo 4: Cuestionario de actividad física	189
Anexo 5: Cuestionario de adhesión a la dieta mediterránea	191

ABREVIATURAS

Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA)

Diabetes tipo 2 (DT2)

Enfermedad Arterial Periférica (EAP)

Enfermedad coronaria (EC)

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Hipertensión arterial (HTA)

Índice de masa corporal (IMC)

Índice tobillo brazo (ITB)

Life's Simple 7 (LS7)

Metabolic equivalent of task (METs)

Organización Mundial de la salud (OMS)

Presión arterial (PA)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y diagnóstico de la enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) o arteriopatía periférica, es un término que habitualmente se utiliza para referirse a la isquemia de los vasos sanguíneos que irrigan las extremidades inferiores, aunque también incluyen otras localizaciones periféricas, como carótidas y arterias vertebrales, arterias de las extremidades superiores, arterias mesentéricas y renales⁽¹⁾. Este término abarca todas las enfermedades arteriales distintas de las arterias coronarias y la aorta⁽¹⁾.

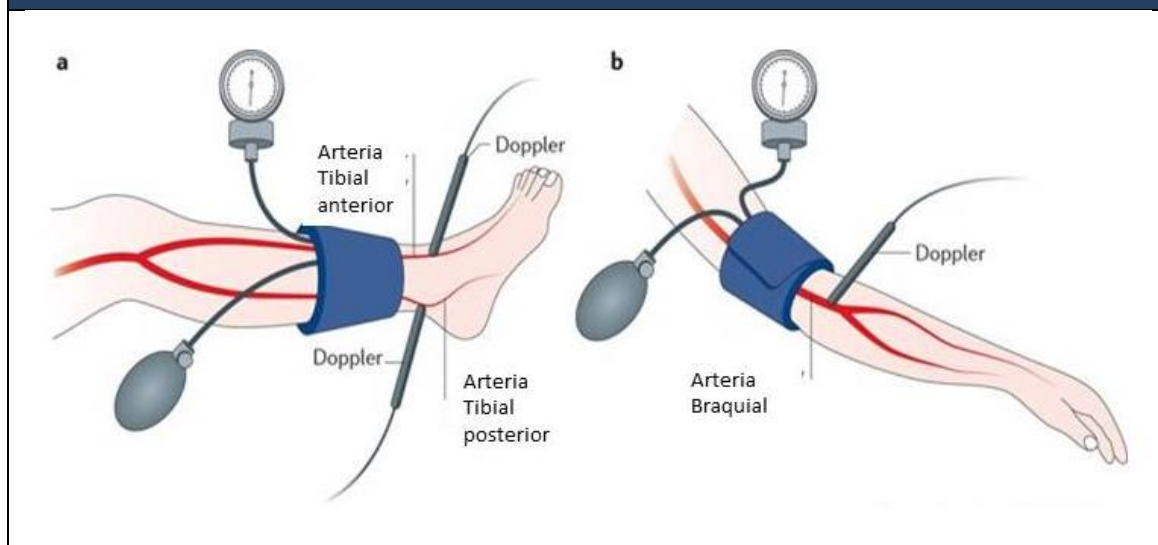
Los síntomas de la EAP a menudo no son visibles, son atípicos o están subestimados, lo que lleva a un diagnóstico en las etapas más graves, por lo que se estima que al menos un 50% de las personas con arteriopatía periférica se encuentran asintomáticos⁽²⁾. La clínica habitual es dolor de ambas extremidades, que cede con el reposo, empeora con la marcha, y claudicación intermitente⁽¹⁾ (dolor en las extremidades inferiores, desencadenado por el ejercicio y que mejora en reposo, debido a una obstrucción arterial crónica). El cuestionario de claudicación de Edimburgo es un método protocolizado para detectar y diagnosticar claudicación. Se desarrolló en 1962 para su uso en encuestas epidemiológicas. Es moderadamente sensible (60-68%), aunque altamente específico (90-100%)⁽³⁾.

Para el diagnóstico de EAP, es muy importante centrarse en una buena anamnesis, con evaluación de los factores de riesgo cardiovascular, así como con una revisión de los síntomas relacionados con los diferentes territorios

vasculares. El índice tobillo-brazo (ITB) es una herramienta no invasiva útil para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad arterial periférica (figura 1). Este índice se calcula midiendo la relación entre la presión arterial sistólica más alta entre la arteria tibial posterior y la arteria dorsal del pie y la presión arterial sistólica más alta entre la arteria radial de ambos brazos⁽¹⁾. Un ITB $\leq 0,90$ se asocia con un riesgo de 2 a 3 veces mayor de muerte cardiovascular. Un ITB $>1,40$ representa rigidez arterial (calcificación arterial) y también se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad⁽¹⁾. Se ha demostrado, que el ITB es un indicador de aterosclerosis y puede servir como marcador pronóstico de eventos cardiovasculares y deterioro funcional, incluso en ausencia de síntomas de EAP^(4,5).

El uso del ITB proporciona una medida objetiva con un alto nivel de especificidad, pero niveles variables de sensibilidad⁽⁶⁾, por lo que se considera la prueba de detección de primera línea para definir esta enfermedad, tanto en fases sintomáticas como asintomáticas en la práctica clínica diaria⁽⁷⁾.

FIGURA 1. Índice tobillo-brazo



Adaptado de Tendera et al. Eur Heart J, 2011; 32(22): 2851–2906.

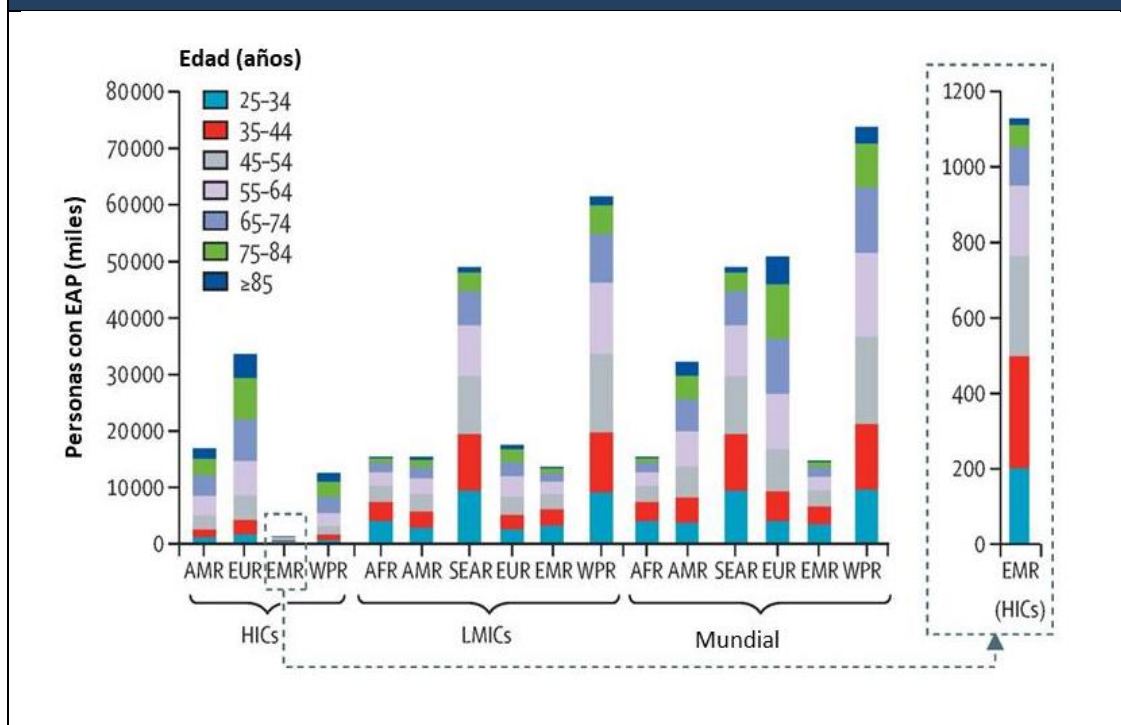
1.2. Epidemiología descriptiva y carga de enfermedad de la EAP.

La EAP se considera la tercera causa principal de morbilidad vascular producida por el acúmulo de placas de ateroma, después del infarto agudo de miocardio y del accidente cerebrovascular⁽⁸⁾. La EAP afecta a más de 200 millones de personas en el mundo, de los cuales 40 millones viven en Europa^(8,9). La mortalidad relacionada con EAP aumentó entre 1990 y 2010 en Europa, llegando a 3,5 por cada 100.000 individuos en 2010 en Europa occidental⁽¹⁰⁾. La prevalencia de EAP, aumenta con la edad y padecen esta enfermedad aproximadamente un 5% en personas con edad entre 45-49 años y de un 20% entre 85-89 años⁽¹⁰⁾.

En España, según el estudio ESTIME, la prevalencia de EAP total en la población adulta entre 55 y 84 años, fue del 8,5% (10,2% en varones y 6,3% en

mujeres)⁽¹¹⁾. En los países con ingresos elevados es, en general, más frecuente en los hombres, aunque la diferencia se atenúa en los ancianos. En los países de ingresos medios y bajos, la prevalencia es en general más alta en mujeres⁽⁸⁾. La figura 2 muestra diferencias por grupo de edad entre regiones de la OMS. En términos absolutos afecta a un número importante de personas de 35 a 54 años⁽¹²⁾.

FIGURA 2. Número de personas con EAP y grupos de edad



AFR= África. AMR= América. EMR= Región del Mediterráneo Oriental. EUR=Europa. HICs= Países de altos ingresos. LMICs= Países de bajos y medianos ingresos. EAP: Enfermedad arterial periférica. SEAR= Sureste Asiático WPR= Región del Pacífico occidental

Adaptado de Song et al. Lancet Glob Health 2019; 7: e1020–30.

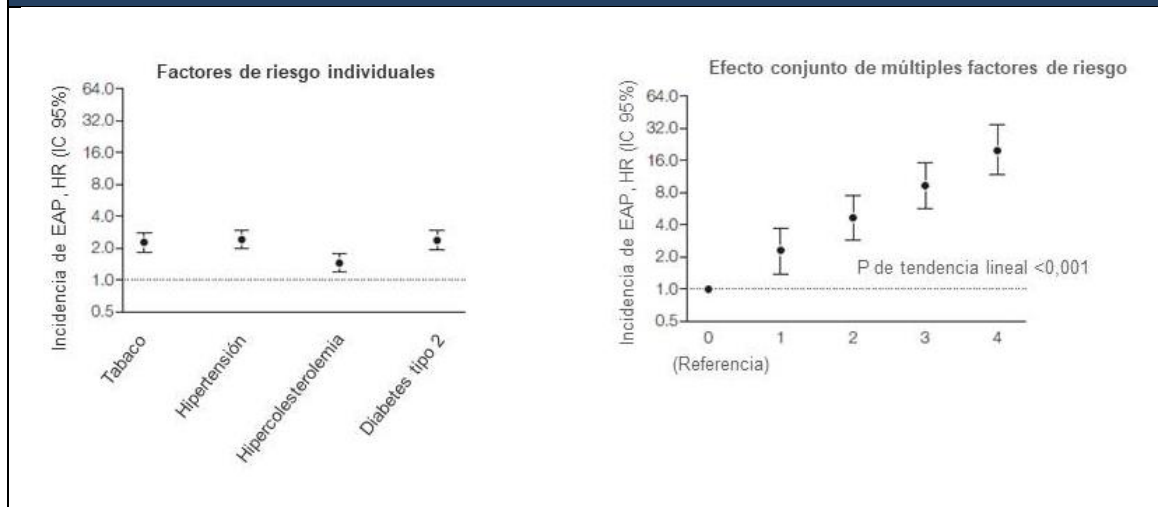
La EAP es un fuerte predictor independiente de mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa⁽¹³⁾. El exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) parece ser similar entre los sujetos con EAP sintomática

y asintomática⁽¹⁴⁾. Teniendo en cuenta los factores de riesgo comunes para la EAP y otras enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, no es sorprendente que las personas con EAP tengan más probabilidades de tener estos otros trastornos de forma concomitante⁽¹⁵⁾.

1.3. Prevención de la arteriopatía periférica

El potencial para la prevención de enfermedades cardiovasculares depende en gran medida de la adherencia a estilos de vida saludables⁽¹⁶⁾. Los cambios en el estilo de vida relacionados con los hábitos alimentarios, el tabaquismo, el patrón de actividad física y evitar el sobrepeso son muy relevantes para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, tanto a nivel individual como parte de las estrategias dirigidas a la población⁽¹⁷⁾. Estas estrategias de prevención son eficaces también para reducir la morbi-mortalidad asociada a la EAP y a la ECV en general, ya que comparten mecanismos de acción y factores de riesgo⁽¹⁷⁾. Fumar o tener antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes tipo 2 se asociaron de forma independiente y significativa con un mayor riesgo de EAP después de un ajuste multivariable⁽¹⁸⁾ (figura 3).

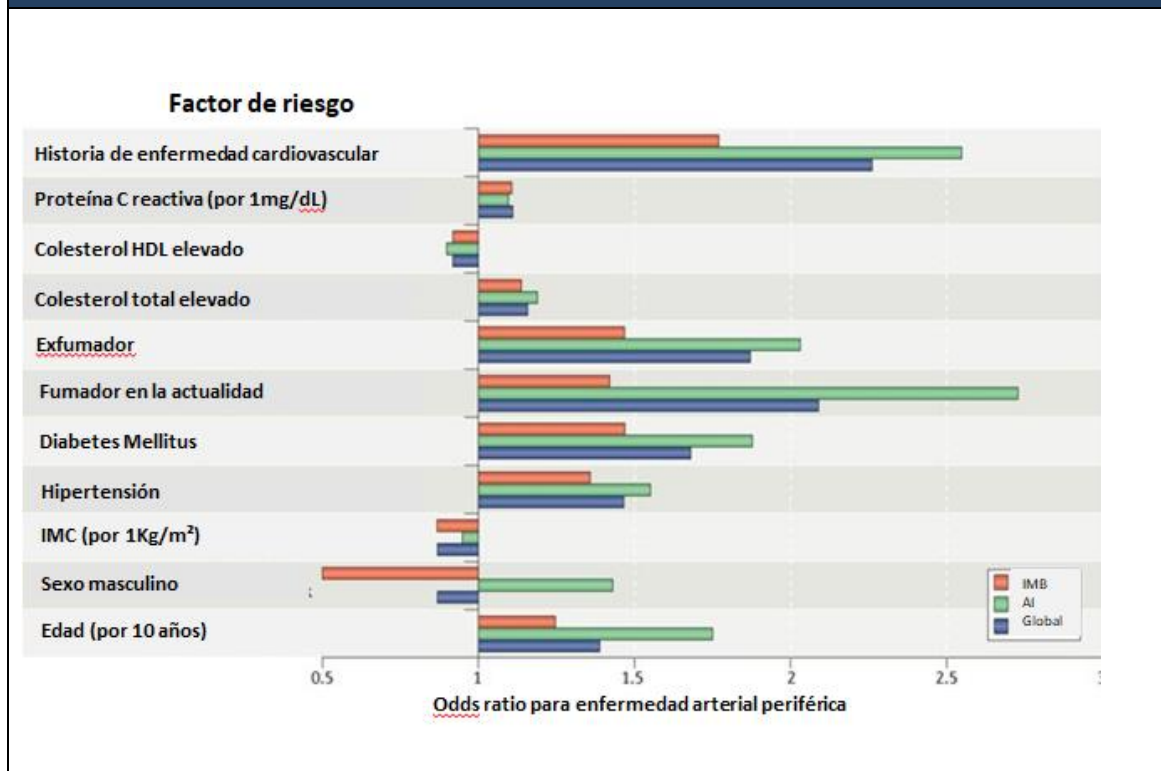
FIGURA 3. Incidencia de enfermedad arterial periférica según factores de riesgo clínico individuales y conjuntos



Adaptado de Joosten et al. JAMA. 2012;308(16):1660-1667.

Los factores de riesgo y los factores protectores asociados a la EAP son bien conocidos⁽¹⁹⁾. En la actualidad, la principal estrategia de prevención es la prevención primaria. Entre los factores de riesgo modificables, los principales son el tabaquismo, la hipertensión, la dislipemia y la diabetes⁽²⁰⁾. En este contexto, Fowkes y cols. estudiaron que los factores de riesgo encontrados en los países de altos ingresos también están relacionados con la EAP en los países de bajos ingresos⁽²⁰⁾. Sin embargo, la importancia de estos factores de riesgo enfatiza que los programas de prevención cardiovascular podrían tener un impacto poblacional global (figura 4).

FIGURA 4. Factores de riesgo para la EAP



IMB: Países de ingresos medios-bajos
AI: Países con ingresos altos

Adaptado de Fowkes et al. Nat Rev Cardiol. 2017;14(3):156-170.

1.3.1. Factores de riesgo no modificables

Los principales factores de riesgo no modificables incluyen ser varón^(4,20), tener más de 50 años, ser de raza afroamericana^(21,22) y tener antecedentes de enfermedad vascular⁽²⁰⁾.

En cuanto a la genética⁽²³⁾, se considera que hay una modesta asociación con la enfermedad, existiendo diversos genotipos que podrían contribuir a esta heredabilidad. Además, varios estudios pequeños de casos y controles han examinado asociaciones específicas entre polimorfismos de genes y la EAP⁽²⁴⁾

y se han identificado varios genes (ADAM12, IL-21Ra y BAG3) como modificadores genéticos de la gravedad de la enfermedad arterial periférica que funcionan a través de la preservación de las células del músculo endotelial y esquelético durante la isquemia⁽²⁵⁾. Un metaanálisis asoció dos genes en el cromosoma 9p21 (DAB2IP, que codifica un inhibidor del crecimiento y la supervivencia celular que se expresa en diferentes tejidos del árbol cardiovascular y CYBA, gen que codifica las oxidasas NADPH vasculares) con el desarrollo de EAP⁽²⁶⁾.

1.3.2. Factores de riesgo modificables.

1.3.2.1. Hipertensión Arterial

A medida que las poblaciones envejecen y adopten estilos de vida más sedentarios, la prevalencia mundial de hipertensión continuará aumentando a 1.500 millones en 2025⁽²⁷⁾. Los casos prevalentes a nivel mundial de hipertensión arterial (HTA) se estimaron en 1130 millones de personas en el año 2015⁽²⁸⁾, de los cuales >150 millones se encontraban en Europa central y oriental. La HTA en adultos se sitúa alrededor de un 30-45%⁽²⁹⁾, con una prevalencia global estandarizada por edad del 24 y el 20% de los varones y las mujeres en 2015⁽²⁸⁾. El diagnóstico de hipertensión arterial, así como los distintos grados de HTA y los objetivos de control de la misma se han actualizado recientemente, clasificados en distintas categorías⁽²⁷⁾ (Tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de los grados de hipertensión arterial

CATEGORIA	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado 2	160-179	y/o	100-110
Hipertensión grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión sólo sistólica	≥ 140	y	< 90

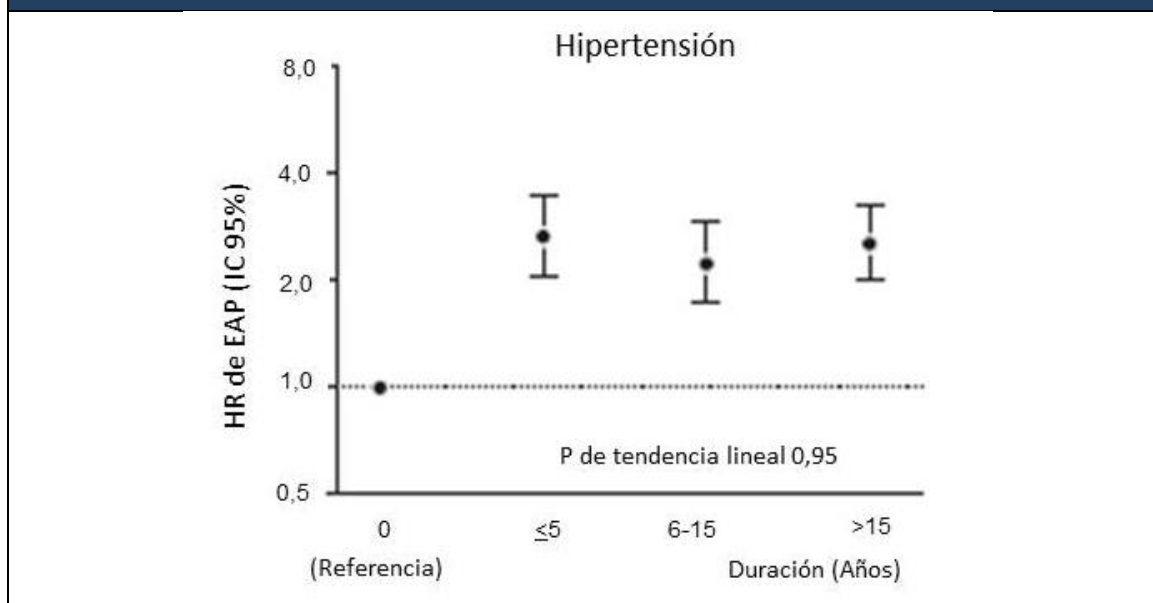
Adaptado de Williams et al. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104.

La presión arterial medida en consulta y de forma ambulatoria tienen una relación directa con la incidencia de algunos eventos cardiovasculares como ictus hemorrágico, ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte súbita y EAP⁽²⁷⁾.

La hipertensión arterial se ha asociado en la mayoría de los estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de EAP, aunque esta asociación no ha sido tan fuerte como la del tabaquismo o la diabetes⁽³⁰⁾. Más concretamente, unas cifras elevadas de presión arterial sistólica se han relacionado directamente con el riesgo de enfermedad arterial periférica, en contraste con el aumento de la presión diastólica que a menudo no se acompaña de forma significativa con el riesgo de EAP^(31,32). El aumento en 20 mmHg de la presión arterial sistólica se asoció con un riesgo 63% mayor de arteriopatía periférica⁽³³⁾. La figura 5, muestra la asociación positiva entre HTA y EAP, e

indica que el tiempo de evolución de la hipertensión no modifica claramente el riesgo de arteriopatía periférica⁽¹⁸⁾. Se observa que existe un aumento del riesgo de EAP en hipertensión arterial de corta, media y larga evolución.

FIGURA 5. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de HTA.



Adaptado de Joosten et al. JAMA. 2012;308(16):1660-1667.

En presencia de isquemia y claudicación de las extremidades inferiores, el tratamiento para el control de las cifras de presión arterial, debe instaurarse lentamente, ya que podría empeorar la isquemia⁽³⁴⁾.

1.3.2.2. Hipercolesterolemia

La prevalencia de dislipemia en la población española se encuentra en torno al 30-51%⁽³⁵⁾. Diversos estudios han mostrado que la exposición a largo plazo a concentraciones de colesterol, incluso moderadamente elevadas se asocia con

ECV en la edad adulta^(36,37). Igualmente, la gran prevalencia de la hipercolesterolemia contribuye sustancialmente a la EAP^(15,38).

En general, la detección de hipercolesterolemia está indicada en todos los hombres adultos ≥ 40 años y en mujeres ≥ 50 años o postmenopáusicas, particularmente, en presencia de otros factores de riesgo⁽³⁹⁾. En pacientes con riesgo muy alto de enfermedad cardiovascular se recomienda, unas cifras de colesterol LDL < 55 mg/dL, aquellos con riesgo elevado CV cifras de colesterol LDL < 70 mg/dL⁽³⁹⁾, en pacientes con riesgo moderado se recomienda LDL < 100 mg/dL y aquellos que estén en el grupo de riesgo bajo se recomiendan cifras de colesterol LDL < 116 mg/dL^(39,40). En cuanto a los triglicéridos (TG), datos recientes favorecen el papel de las lipoproteínas ricas en TG como factor de riesgo de ECV⁽⁴¹⁾. Se define una hipertrigliceridemia leve a moderada si se presentan niveles entre 150 mg/dL y 880 mg/dL y grave si las cifras se encuentran por encima de 880 mg/dL⁽⁴²⁾.

Los niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y colesterol total son factores de riesgo para el desarrollo de ECV⁽³⁷⁾. Se sabe que los altos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína A-1 disminuyen la progresión de la placa de ateroma⁽⁴³⁾.

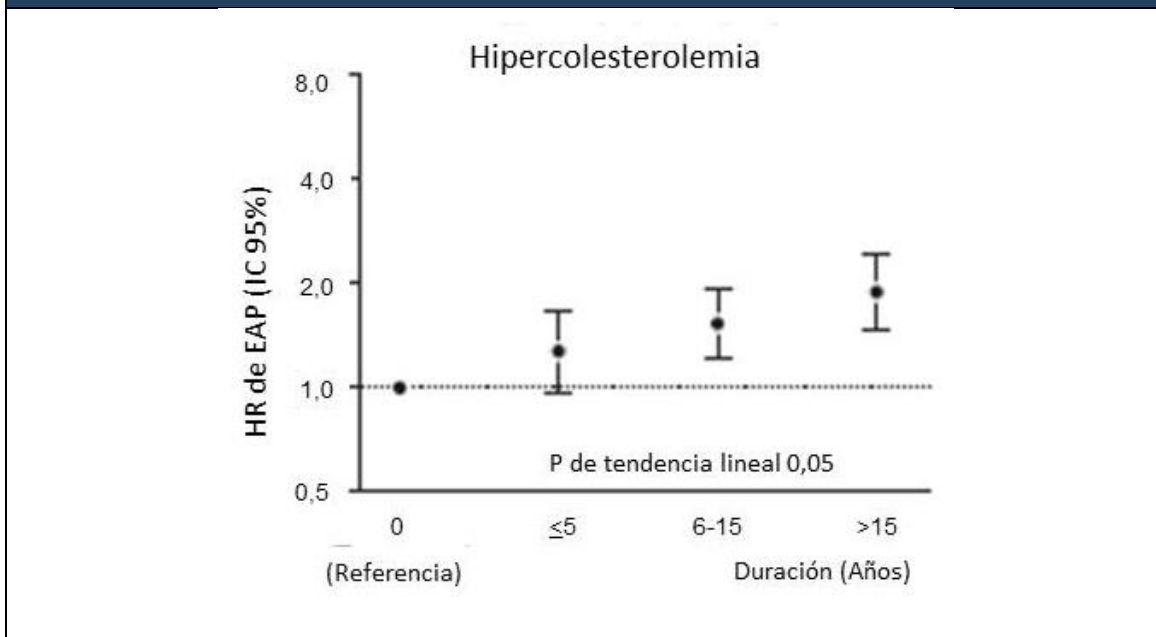
El tratamiento para el control de lípidos disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos además de la claudicación, y mejora la capacidad para caminar⁽³⁹⁾.

La evidencia que indica que la reducción plasmática de LDL disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular es incuestionable. Está demostrado que la reducción de LDL es un aspecto fundamental en la prevención de la ECV⁽³⁹⁾.

En la escala de tratamiento, siempre deben intentarse modificaciones de estilo de vida, incluyendo la dieta, antes de la intervención farmacológica^(1,39,40). La fibra dietética que está presente en las legumbres, frutas, verduras y cereales integrales (como la avena y la cebada), tiene un efecto hipocolesterolémico y representa un buen sustituto dietético de grasas saturadas para maximizar los efectos de la dieta. en niveles de LDL^(39,40,44). Los pacientes deben adoptar una dieta baja en grasas animales y que realicen ejercicio de forma regular, ejercicio aeróbico correspondiente a un gasto energético de 1.500-2.200 kcal/semana, como caminar a buen ritmo unos 25-30 km/semana (o cualquier actividad equivalente)⁽⁴⁵⁾. Una vez que estos medios han demostrado ser insuficientes, se puede iniciar tratamiento farmacológico. Se ha demostrado que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios y disminuyen el tamaño de la placa de ateroma por lo que son los principales fármacos de elección⁽⁴⁶⁾. Los fibratos se pueden administrar a personas que son intolerantes a las estatinas, ya que ayudan a disminuir los niveles de triglicéridos y aumentan los niveles de HDL. En pacientes con EAP, se ha evidenciado que las estatinas aumentan el tiempo de caminar sin dolor⁽⁴⁷⁾.

Cuanto mayor es el tiempo de evolución de la hipercolesterolemia, mayor es el riesgo de desarrollo de EAP, con una p de tendencia lineal significativa (Figura 6).

FIGURA 6. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de cifras elevadas de colesterol en sangre.



Adaptado de Joosten et al. JAMA. 2012;308(16):1660-1667.

1.3.2.3. Diabetes tipo 2

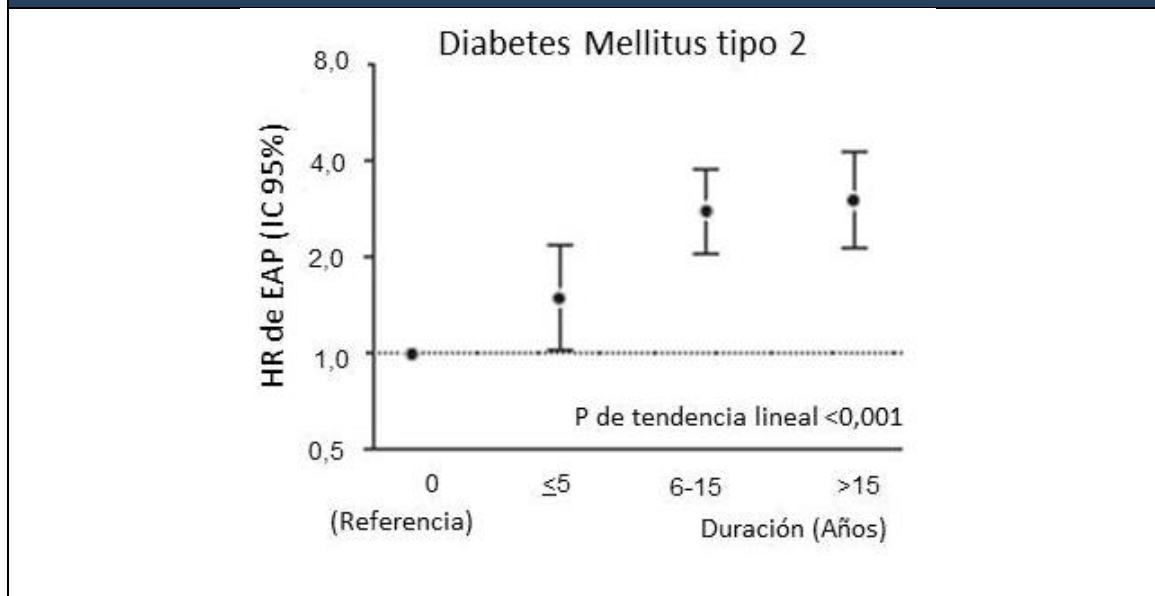
En los últimos años, ha habido un incremento de la prevalencia de diabetes tipo 2 (DT2) llegando a una situación en la que aproximadamente 360 millones de personas tenían diabetes en 2011, de las cuales más del 95% habrían tenido DT2. Se estima que este número aumentará a 552 millones para el año 2030⁽⁴⁸⁾.

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de ECV y de muerte cardiovascular en comparación con personas sin diabetes⁽⁴⁹⁾. Es bien conocida la estrecha relación entre la hiperglucemia crónica con las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, neuropatía y nefropatía, se sabe que un buen control glucémico reduce sustancialmente la incidencia de enfermedad microvascular⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, hay pocos estudios que han demostrado la influencia del control glucémico en las complicaciones macrovasculares, como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica⁽⁵¹⁾. La claudicación intermitente es aproximadamente dos veces más frecuente en pacientes diabéticos que entre pacientes no diabéticos ya que, por cada aumento del 1% en la hemoglobina A1c hay un aumento del 26% en el riesgo correspondiente de desarrollar EAP⁽⁵¹⁾.

Además del control glucémico, la modificación del estilo de vida es un componente fundamental de la prevención de complicaciones en diabéticos. Diversos estudios respaldan los enormes beneficios de adoptar un estilo de vida saludable para reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con DT2⁽⁵²⁾.

Existe una asociación positiva del tiempo de evolución de la diabetes con la EAP de una forma similar a lo que ocurre con la hipercolesterolemia a medio o largo plazo (Figura 7).

FIGURA 7. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de cifras elevadas de glucosa en sangre.



Adaptado de Joosten et al. JAMA. 2012;308(16):1660-1667.

1.3.2.4. Sobrepeso y obesidad

En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial con una prevalencia en constante aumento^(53,54). La prevalencia de sobrepeso estimada en la población española adulta (personas en un rango de edad entre 25 y 64 años) es del 39,3%, y la de obesidad del 21,6%⁽⁵⁵⁾.

Las principales complicaciones clínicas del aumento de peso corporal son el aumento de la presión arterial, la dislipemia, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica, el estado protrombótico y la albuminuria, así como la aparición de DT2 y eventos cardiovasculares⁽⁵⁶⁾. Hay estudios que demuestran que aquellas personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 22 kg/m² tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar hipertensión,

DT2 o síndrome metabólico en comparación con aquellos con IMC por debajo de 22 kg/m^2 a pesar de considerarse un IMC normal hasta $24,9 \text{ kg/m}^2$ ⁽⁵⁷⁾.

El IMC es el indicador utilizado para definir la obesidad como se muestra en la tabla 2⁽⁵⁶⁾.

TABLA 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del peso corporal de los adultos según el índice de masa corporal

Adultos (>18 años)	IMC (Kg/m ²)
Peso bajo	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obeso	≥ 30
Clase 1	30-34.9
Clase 2	35-39.9
Clase 3	≥ 40

Adaptado de Piepoli et al. Rev Esp Cardiol. 2016;69(10):939.

El IMC se calcula dividiendo el peso en kg entre la altura² en metros⁽⁵⁸⁾. Es bien conocido que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian a un mayor riesgo de mortalidad por ECV y mortalidad por cualquier causa⁽⁵⁹⁾. La obesidad definida como un IMC mayor o igual de $30,0 \text{ kg/m}^2$ es en la actualidad una de las causas más importantes de morbimortalidad en todo el mundo⁽⁶⁰⁾. Además de la grasa corporal, también es importante su distribución, por lo que hay que tener en cuenta el perímetro de la cintura ($\geq 94 \text{ cm}$ en varones y $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres), valor a partir del cual no se debe ganar más peso y si el perímetro de la cintura es $\geq 102 \text{ cm}$ en varones y $\geq 88 \text{ cm}$ en mujeres se debe aconsejar una

reducción del peso corporal⁽⁶¹⁾. Se ha demostrado que el exceso de grasa central en particular está fuertemente asociado con el riesgo metabólico y cardiovascular⁽⁵⁹⁾.

El tejido adiposo no es simplemente un depósito pasivo de grasa, sino un órgano endocrino, que es capaz de sintetizar y liberar en el torrente sanguíneo una importante variedad de péptidos y compuestos no peptídicos (adipoquinas) que pueden desempeñar un papel en la homeostasis cardiovascular⁽⁶²⁾. Además de un perfil metabólico alterado, se producen alteraciones en la estructura y función cardíacas en el individuo a medida que el tejido adiposo se acumula en cantidades excesivas, incluso en ausencia de comorbilidades. Por tanto, la obesidad puede afectar a la fisiología del corazón a través de su influencia en factores de riesgo conocidos como dislipemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, marcadores inflamatorios, apnea obstructiva del sueño y el estado protrombótico, así como a través de mecanismos aún no reconocidos⁽⁵⁸⁾.

La evidencia sobre la relación entre la obesidad y el riesgo de EAP es todavía inconsistente, la mayoría de los estudios no muestran asociación, y otros indican un efecto protector⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. De todos modos, la obesidad central (relación cintura-cadera), en lugar de la obesidad total, se asocia más consistentemente con el riesgo de EAP^(66,67). En este tipo de análisis hay que tener en cuenta que el hábito tabáquico puede ser un factor de confusión importante. El hábito tabáquico y el mal estado de salud puedan asociarse simultáneamente con un

menor IMC y una mayor prevalencia de arteriopatía, lo que puede ocultar una asociación positiva entre una mayor adiposidad y el desarrollo de arteriopatía periférica⁽⁶⁵⁾.

Dentro de los diferentes factores protectores, no cabe duda de que la dieta y la actividad física desempeñan un papel determinante en la prevención de la obesidad y, por ello, de las enfermedades cardiovasculares como la EAP^(68,69).

1.3.3. Otras alteraciones metabólicas y EAP

Algunas enfermedades y alteraciones metabólicas, como por ejemplo, determinadas enfermedades de carácter autoinmune e inflamatorio (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), se asocian con un mayor riesgo de EAP⁽⁷⁰⁾. Por otro lado, el fibrinógeno plasmático y la proteína C reactiva son dos marcadores inflamatorios que se han relacionado con la EAP sintomática y asintomática⁽⁷¹⁻⁷³⁾ a través de aumentar la hipercoagulabilidad sanguínea⁽⁷⁴⁾. El fibrinógeno es un factor trombótico y determinante de la viscosidad de la sangre y es uno de varios factores hematológicos^(72,75). Otros marcadores de inflamación, como la Interleucina-6⁽²³⁾, se han relacionado con la prevalencia de EAP, pero no ha sido establecido aún el grado en el que la inflamación es una causa de la enfermedad.

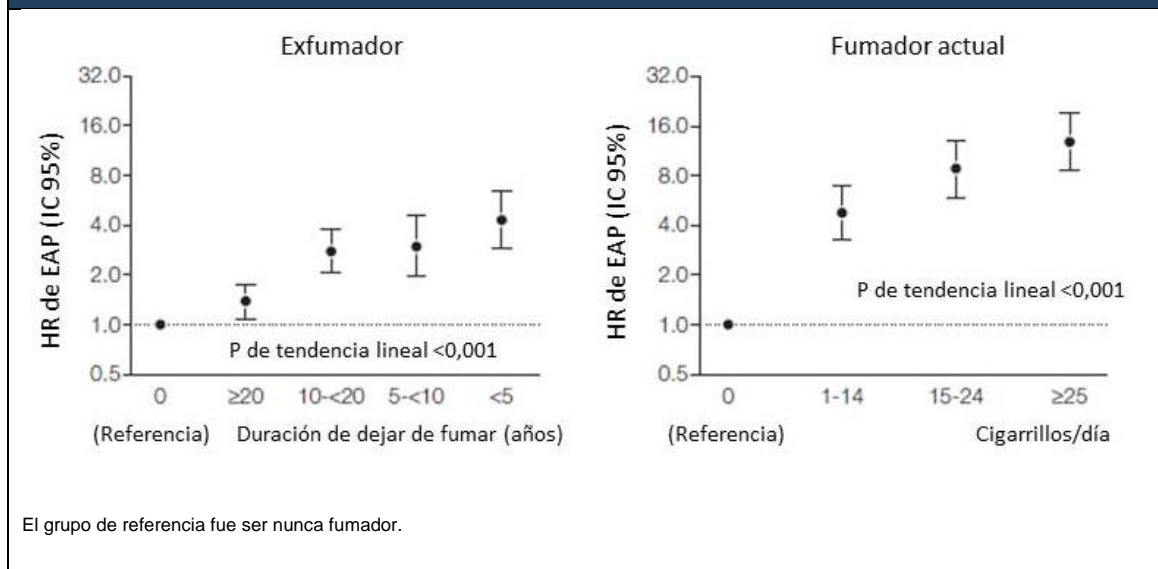
1.3.4. Tabaquismo y riesgo de EAP

El hábito tabáquico es un factor de riesgo causal modificable para la enfermedad cardiovascular⁽⁷⁶⁾. La forma predominante de consumo de tabaco a nivel mundial es en forma de cigarrillos. Aunque la prevalencia del consumo de tabaco ha disminuido entre 1980 y 2012, el número absoluto de personas que fuman en todo el mundo ha aumentado durante este período debido a un aumento en la población mundial^(77,78). Actualmente existe una mayor prevalencia de tabaquismo en hombres que en mujeres a nivel mundial⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Un estudio, que revisó datos sobre el tabaquismo entre 1980 y 2012 de 187 países, estimó que en el año 2012, las tasas de prevalencia estandarizadas por edad del consumo diario de tabaco en hombres y mujeres fueron de 31,1% y 6,2%, respectivamente⁽⁸⁰⁾. Recientemente, se ha visto que en todo el mundo, la prevalencia estandarizada por edad del tabaquismo diario fue del 25% para los hombres y del 5,4% para las mujeres⁽⁷⁸⁾.

El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo y la progresión de la EAP. El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta exponencialmente con un mayor consumo de tabaco^(76,81). Ser fumador, al menos duplica el riesgo de EAP en comparación con no haber fumado nunca⁽¹⁵⁾. Los grandes fumadores tienen un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar claudicación intermitente en comparación con los no fumadores. El patrón de mayor riesgo depende de la duración y la intensidad (p. ej., cigarrillos por día) del consumo^(18,82) como se muestra en la figura 8. Se ha visto que la fuerza de la asociación entre el

tabaco y la EAP es mayor que para otras enfermedades cardiovasculares como por ejemplo, la cardiopatía isquémica^(82,83).

FIGURA 8. Incidencia de enfermedad arterial periférica según el tabaquismo.



Adaptado de Joosten et al. JAMA. 2012;308(16):1660-1667

Las personas que han abandonado el hábito tabáquico siguen teniendo mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad que los que nunca fueron fumadores⁽¹⁸⁾. Hay estudios que indican que este riesgo disminuye después de 10 años de abstinencia⁽¹⁾, aunque otros estudios recientes han demostrado que hay una disminución importante del riesgo después del cese durante 30 años en comparación con fumadores actuales⁽⁸⁴⁾.

Por otro lado, se ha observado que la afectación en las extremidades inferiores tiende a ser más proximal en fumadores que en no fumadores⁽⁸⁵⁾.

El abandono del tabaco es la estrategia que produce mejoría más notable en la capacidad para andar, sobre todo cuando se combina con ejercicio físico regular⁽¹²⁾.

1.3.5. Estilos de vida asociados con la EAP

En la actualidad, la principal estrategia de prevención primordial se centra en la promoción de estilos de vida saludables mediante el cambio de factores sociales, culturales y económicos, por lo que es muy relevante priorizar estas estrategias centradas en los estilos de vida antes que en las intervenciones farmacológicas^(86,87).

1.3.5.1. Alimentación y EAP

Los cambios en la dieta tienen una fuerte asociación con la reducción de los principales factores de riesgo cardiovascular tradicionales⁽⁸⁸⁾. Existe evidencia para apoyar el papel preventivo que algunos nutrientes y alimentos tienen en la prevención de enfermedades coronarias y cerebrovasculares⁽⁸⁸⁾, sin embargo, hay razones importantes para analizar los patrones dietéticos, en lugar de observar nutrientes o alimentos de forma individual⁽⁸⁹⁾. Índices dietéticos, como la dieta mediterránea, el patrón DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), o el índice de alimentación saludable, entre otras han demostrado una reducción sustancial en el riesgo cardiovascular asociado con

una mayor adherencia a estos patrones alimentarios de alta calidad^(90,91). Los principales mecanismos que explican esta protección están relacionados con los efectos de nutrientes específicos en la disminución de la función endotelial^(92,93), a través de la reducción de la inflamación y a través de la influencia que estos nutrientes pueden ejercer sobre el estrés oxidativo⁽⁹⁴⁾.

Una dieta alta en grasas de origen animal, además de efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, perjudica la función endotelial⁽⁹⁵⁾. La vasodilatación dependiente del endotelio mediada por el óxido nítrico es crítica en la regulación del tono vascular y la salud vascular general. Este hallazgo sugiere que una alta ingesta de grasa animal en la dieta por parte de pacientes con EAP y claudicación puede perjudicar aún más la circulación periférica ya comprometida hacia las extremidades inferiores y empeorar el rendimiento al caminar⁽⁹⁶⁾. Adoptar una dieta baja en grasas ha sido una opción frecuentemente recomendada para prevenir la EAP⁽⁸¹⁾. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que una dieta de tipo mediterráneo puede ser mejor que las dietas bajas en grasas en el control de los factores de riesgo cardiovascular⁽⁹⁷⁾.

El posible efecto preventivo de una dieta mediterránea se explica en parte por su efecto antiinflamatorio al reducir los marcadores proinflamatorios, así como las moléculas de adhesión endotelial y monocitaria y las quimiocinas⁽⁹⁸⁾.

Hay pocos estudios sobre el consumo de fibra y el desarrollo de EAP, aunque se sabe que algunos subtipos de grasas en la dieta, la fibra, los antioxidantes

(vitaminas E y C), el ácido fólico, y vitaminas como la vitamina B₆ y B₁₂, la vitamina D, los flavonoides y las frutas y verduras han demostrado una asociación inversa con la EAP^(99,100). Otros autores, no han demostrado una clara disminución entre el riesgo de EAP y el consumo de frutas y verduras, no obstante no pueden excluir un modesto beneficio^(101,102).

A. Consumo de frutas y verduras e ingesta de fibra

Los cambios en los patrones dietéticos y el estilo de vida, como aumentar el consumo de frutas y verduras y una ingesta más equilibrada de carne y alimentos vegetales, son una estrategia práctica y efectiva para reducir la incidencia de enfermedades crónicas⁽¹⁰³⁾. La mayoría de las guías dietéticas recomiendan el consumo de 2 piezas de fruta y 3 raciones de verdura al día⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Aún más, las guía americanas de 2015-2020 recomiendan consumir al menos 4 porciones de frutas y verduras/día para una ingesta de 2000 kcal/día⁽⁹¹⁾.

Las frutas y verduras tienen una baja densidad calórica debido a su alto contenido de agua⁽¹⁰⁷⁾. También tienen un alto contenido de fibra, lo que se considera que aumenta la saciedad y reduce la sensación de hambre, hecho importante para bajar de peso⁽¹⁰⁸⁾. Las frutas y verduras contienen flavonoides, un grupo de fitoquímicos no nutritivos que pueden tener efectos antiobesidad⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

Heffron y cols. observaron una asociación inversa del consumo de frutas y verduras con la EAP prevalente, con la limitación de que el estudio era transversal y no permite la evaluación del consumo dietético que probablemente sea importante en el desarrollo y la progresión de esta enfermedad crónica⁽¹¹²⁾.

Un nutriente importante de las frutas y verduras es la fibra. Además, la fibra dietética se ingiere principalmente en nuestra dieta por frutas, verduras, legumbres y cereales, se recomienda un consumo diario entre 20 y 30 gramos^(91,113). Esta recomendación se basa en varios estudios que han demostrado consistentemente que el alto consumo de fibra está asociado con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular y total^(114,115). Así, Threapleton y cols. en un metaanálisis sobre la ingesta de fibra diaria encontraron que por cada aumento de la ingesta de fibra de 7 g/día, el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria se reducía en un 9%⁽¹¹⁶⁾.

Se ha visto una asociación inversa entre consumo de fibra y EAP⁽¹¹⁷⁾ y también de consumo de frutas y verduras con un menor riesgo de EAP⁽¹¹²⁾.

La fibra dietética puede reducir el riesgo de ECV a través de una variedad de mecanismos, como mejorar el perfil lipídico⁽¹¹⁸⁾, disminuir la presión arterial⁽¹¹⁹⁾ y mejorar la sensibilidad a la insulina⁽¹²⁰⁾ y la actividad fibrinolítica⁽¹²¹⁾. Varios metaanálisis, han mostrado la evidencia de que la fibra dietética está inversamente asociada con factores de riesgo CV, así un mayor consumo de

frutas y verduras está asociado con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, particularmente la mortalidad cardiovascular^(122,123).

La ingesta de fibra también se ha asociado a efectos beneficiosos sobre la inflamación sistémica^(124,125). El consumo de fibra en la dieta se ha relacionado con una menor incidencia de DT2, obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y otros marcadores sustitutos de la aterosclerosis clínica⁽¹¹³⁾.

Algunos investigadores han sugerido que el contenido de fibra no es la única razón de los efectos preventivos mencionados anteriormente de estos alimentos. De hecho, los alimentos ricos en fibra suelen tener un bajo índice glucémico. En el estudio publicado por Larsen y cols. se observó que una dieta con alto consumo de proteínas y bajo índice glucémico, se asociaba con mantenimiento del peso en pacientes obesos, tras 26 semanas de seguimiento, a igualdad de consumo de fibra⁽¹²⁶⁾. Esta posibilidad aumenta el interés en evaluar el papel de los alimentos ricos en fibra y no solo de la ingesta total de fibra en la dieta⁽¹¹³⁾.

Los compuestos bioactivos son componentes no nutritivos que se encuentran en frutas, verduras, cereales integrales y otros alimentos vegetales que podrían reducir el riesgo de enfermedades crónicas importantes^(103,127). Estos antioxidantes dietéticos modulan los radicales libres y previenen la oxidación de LDL y pueden prevenir o retrasar la progresión de las lesiones ateroscleróticas⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾. El posible efecto preventivo de la dieta mediterránea se explica en parte por su efecto antiinflamatorio al reducir los marcadores

inflamatorios⁽⁹⁸⁾, también puede explicarse por el alto contenido de polifenoles antioxidantes que se encuentran en una dieta rica en frutas, verduras, aceite de oliva virgen extra y vino tinto^(131,132).

B. Patrones dietéticos y EAP

Varios patrones dietéticos, como el patrón DASH, el dietary diversity score (DDS), la dieta mediterránea o el índice de alimentación saludable, se han utilizado en grandes estudios prospectivos y han hallado que una mayor adhesión a este tipo de patrones se relaciona con una reducción sustancial en el riesgo cardiovascular⁽¹³³⁾. El patrón DASH, caracterizado por una dieta basada en el consumo de frutas, verduras, productos lácteos bajos en grasa, cereales, aves, pescado y nueces, y con bajo consumo de carnes rojas, dulces, y bebidas azucaradas, se ha asociado con menores cifras de presión arterial⁽¹³⁴⁾. Por otro lado, una dieta baja en grasa mejora la calidad y la esperanza de vida en personas con enfermedades cardiovasculares, así como en estados de obesidad y diabetes tipo 2⁽¹³⁵⁾. Otra dieta popular es el DDS, que cuenta el número de grupos de alimentos o alimentos consumidos regularmente, utilizando cinco grupos principales; cereales/pan, verduras, frutas, carnes y productos lácteos, de acuerdo con la pirámide de alimentos⁽¹³⁶⁾.

La ingesta nutricional y los patrones dietéticos entre pacientes con EAP se han evaluado previamente. Así Gardner y cols.⁽⁹⁵⁾ observaron que la EAP y la

presencia de claudicación se asocian con una dieta alta en grasas saturadas, sodio y colesterol y baja en fibra, vitamina E y consumo de folato. En otro estudio realizado por Antonelli-Incalzi y cols.⁽¹³⁷⁾, se observaron patrones similares: los pacientes con EAP tenían un menor consumo de verduras, fibra, vitaminas C y E, ácido fólico y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en comparación con las personas sin EAP.

La dieta mediterránea, se caracteriza por un patrón dietético rico en alimentos vegetales (cereales, frutas, verduras, legumbres, nueces, semillas y aceitunas), con el aceite de oliva (principalmente aceite de oliva virgen extra) como la principal fuente de grasa, junto con una moderada-alta ingesta de pescado y mariscos, un consumo moderado de huevos, aves y productos lácteos (como queso y yogur), un bajo consumo de carnes rojas y una ingesta moderada de alcohol (principalmente vino durante las comidas)^(138,139).

La adhesión al patrón de dieta mediterránea ha demostrado disminución de mortalidad⁽¹⁴⁰⁾ y de los eventos cardiovasculares^(141,142) y se ha asociado con reducciones significativas en el peso corporal⁽¹⁴³⁾, circunferencia de la cintura⁽¹⁴⁴⁾, presión arterial sistólica y diastólica⁽¹⁴⁵⁾, disminución de la glucosa en ayunas⁽¹⁴⁶⁾, así como un mayor aumento en el colesterol HDL⁽¹⁴⁷⁾. Así mismo, Ruiz-Canela y cols.⁽¹⁴⁸⁾ encontraron que haber sido asignado a una intervención nutricional con promoción de una dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva virgen extra o nueces, reduce sustancialmente el riesgo de EAP clínica sintomática en el marco del estudio

PREDIMED. Otros estudios apoyan esta evidencia; sin embargo, la mayoría de las investigaciones son transversales^(102,137,149–153). Los beneficios de la dieta, y específicamente del aceite de oliva virgen extra, podrían tener un mayor impacto para la prevención primaria de la enfermedad arterial periférica que para otros eventos cardiovasculares.

1.3.5.2. Alcohol y EAP

La relación entre el consumo de alcohol y la enfermedad cardiovascular depende en gran medida del patrón de consumo⁽¹⁵⁴⁾. El patrón de consumo de alcohol propio de los países Mediterráneos se caracteriza por el consumo moderado de vino tinto, consumido durante las comidas, sin excesos⁽¹⁵⁵⁾. En cambio, un consumo excesivo de alcohol y el consumo irregular, están asociados con un mayor riesgo cardiovascular⁽¹⁵⁶⁾.

La ingesta de alcohol según un patrón mediterráneo de consumo, ha mostrado una reducción de la mortalidad por todas las causas en comparación con la abstinencia o la mala adherencia al mismo⁽¹⁵⁷⁾. La ingesta de alcohol se ha asociado con un aumento del ITB⁽¹⁴⁹⁾.

El consumo moderado de alcohol se ha asociado inversamente con la EAP en comparación con los no bebedores en estudios previos^(158–160). Esta asociación no se ha encontrado entre los grandes bebedores y algunos estudios sugieren que un efecto protector está especialmente relacionado con el consumo de

cerveza o vino⁽¹⁶¹⁾. En contraste, algunos estudios no encontraron asociación^(138,162), y otros estudios transversales incluso informaron de un mayor riesgo de EAP para cualquier nivel de consumo de alcohol^(161,163). Los beneficios potenciales del consumo de alcohol pueden depender no solo de la cantidad sino también del patrón de consumo de alcohol⁽¹⁵⁶⁾, en todo caso, no está clara la recomendación para pacientes abstemios, por el riesgo de desarrollo de otras enfermedades.

1.3.5.3. Actividad física y EAP

Las recomendaciones actuales de actividad física para la población general, incluidos los pacientes con EAP, consisten en practicar al menos 150 minutos de actividades físicas moderadas o 75 minutos de actividad física vigorosa o una combinación equivalente de actividades físicas de intensidad moderada por semana^(164,165).

La actividad física⁽¹⁶⁶⁾ se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria. La actividad física total, correr, entrenar con pesas y caminar se asociaron con un riesgo reducido de ECV. La intensidad media del ejercicio se ha asociado con una reducción del riesgo independientemente de la actividad física total^(167,168).

El entrenamiento supervisado se ha considerado una piedra angular en el enfoque terapéutico clínico en pacientes con EAP, ya que mejora varios componentes de la función física y la calidad de vida⁽¹⁶⁹⁾.

La actividad física también está fuertemente relacionada con un menor riesgo de EAP^(170,171). La actividad física vigorosa durante el tiempo libre puede ser una estrategia particularmente efectiva y simple para reducir la enfermedad aterosclerótica en las extremidades inferiores⁽¹⁷²⁾.

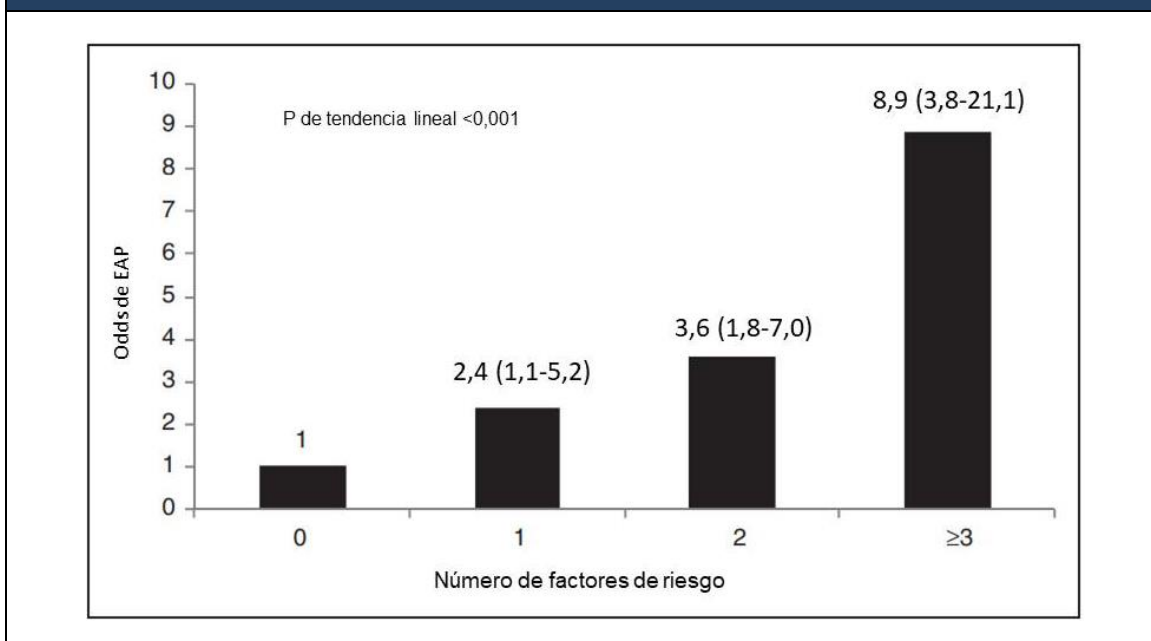
1.3.6. Índice de vida saludable y riesgo de EAP

Una cuestión relevante es conocer el efecto sinérgico que puede tener la combinación de diversos factores asociados con la EAP. Diversos estudios han demostrado que el efecto acumulado de varios factores de riesgo aumenta considerablemente el riesgo de EAP⁽¹⁷³⁾. Un estudio transversal realizado en 6 países europeos encontró un mayor riesgo de EAP en participantes con 5 o más factores de riesgo en comparación con aquellos con 1 factor de riesgo⁽¹⁶³⁾. En un análisis transversal, Eraso y cols⁽¹⁷³⁾ mostraron un riesgo 10 veces mayor de EAP en presencia de 3 o más factores de riesgo (diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión y tabaquismo) en comparación con aquellos que no tenían ningún factor de riesgo. Berger y cols⁽¹⁹⁾ encontraron un aumento del 57% de la EAP prevalente por cada factor de riesgo modificable

adicional, incluyendo fumar, hipertensión, hiperlipidemia, estilo de vida sedentario y diabetes.

La figura 9 muestra la odds de EAP según el número de factores de riesgo de ECV en el estudio NHANES. Se observa que a mayor número de factores de riesgo, mayor frecuencia de EAP⁽¹⁷³⁾.

FIGURA 9. Odds de enfermedad arterial periférica según el número de factores de riesgo clínico (NHANES 1999–2002)



Adaptado de Eraso et al. European Journal of Preventive Cardiology 2014, Vol. 21(6) 704–711.

La adhesión a una combinación de patrones saludables y comportamientos de estilo de vida puede prevenir la mayoría de los eventos vasculares^(142,174). Hay evidencia de que la mayoría de los eventos vasculares pueden prevenirse evitando fumar, participando en actividades físicas regulares, manteniendo un IMC normal y comiendo una dieta saludable⁽¹⁷⁴⁾.

Un estilo de vida saludable incluye evitar fumar, consumo moderado de alcohol, realizar actividad física de forma regular y mantener un índice de masa corporal normal, todo ello unido a una dieta sana y equilibrada como es la dieta Mediterránea. Este estilo de vida, se ha asociado con un menor riesgo de enfermedades crónicas tales como DT2^(175,176), cáncer⁽¹⁷⁷⁾, hipertensión, y otras patologías cardiovasculares⁽¹⁷⁸⁾.

1.3.7. *Life's simple 7* y riesgo de EAP

En el año 2010, la Asociación Americana del Corazón (AHA) diseñó la métrica *Life's Simple 7* (LS7) para mejorar la salud CV de todos los estadounidenses en un 20% para el año 2020. Elaboró unos criterios definidos a través de 7 métricas, que incluyen 4 conductas de salud (bajo IMC, evitar el tabaco, dieta sana y actividad física) y 3 factores de salud: colesterol, presión arterial y glucemia en ayunas⁽¹⁷⁹⁾. Estos siete comportamientos de salud modificables son colesterol total <200 mg/dL, presión arterial sistólica <120 mmHg y diastólica < 80 mmHg y glucemia basal <100 mg/dl, actividad física, dieta ideal, no fumar e IMC>25 kg/m².

La adherencia a la salud CV ideal definida por LS7 se ha asociado con menores riesgos de enfermedad cardiovascular⁽¹⁸⁰⁾, accidente cerebrovascular⁽¹⁸¹⁾, diabetes⁽¹⁸²⁾, insuficiencia cardíaca⁽¹⁸³⁾ y tromboembolismo venoso⁽¹⁸⁴⁾.

Diversos estudios han valorado la asociación entre la adherencia al LS7 y el desarrollo de EAP, relacionándose una mejor salud cardiovascular medida por LS7 con una menor incidencia de enfermedad arterial periférica y una menor disminución del ITB. Las medidas preventivas dirigidas a los componentes LS7 podrían ayudar a reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la EAP⁽¹⁸⁵⁾. Además estos comportamientos de salud son fácilmente medibles con la ayuda del médico de atención primaria ya que tiene en su mano herramientas para valorar los niveles de colesterol, glucosa y presión arterial, ayudando al paciente a encontrarse en valores óptimos, además se debe incidir en el aumento de las conductas saludables y, una vez presentes los factores de riesgo, intervenir sobre todos ellos a escala tanto individual como comunitaria⁽¹⁸⁰⁾.

2. HIPÓTESIS

Tras considerar la evidencia previa entre el patrón de estilo de vida saludable, las métricas del LS7 y la asociación de la fibra con otras enfermedades cardiovasculares, proponemos para nuestro trabajo las siguientes hipótesis:

- Una mayor adhesión a un patrón de estilo de vida saludable puede tener un efecto sinérgico por la combinación de distintos estilos de vida saludables y reducir el riesgo de EAP incidente.

- El número de métricas del LS7 se asocia con un menor riesgo de EAP de forma lineal.

- Un mayor consumo de fibra así como de frutas y verduras se asocia con una reducción del riesgo de EAP.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la asociación entre un estilo de vida saludable y un consumo de fibra o alimentos ricos en fibra y la incidencia de EAP en los participantes del estudio PREDIMED.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Valorar la relación que existe entre la adhesión a un índice de estilo de vida saludable así como de cada uno de los estilos de vida de forma individual y el desarrollo de enfermedad arterial periférica en personas de edad avanzada y con alto riesgo cardiovascular.
2. Analizar la relación que existe entre una mayor número de métricas en el LS7 y el desarrollo de EAP en una población de alto riesgo cardiovascular del estudio PREDIMED.
3. Evaluar la relación entre la ingesta total de fibra, el consumo de frutas y verduras y la incidencia de EAP en participantes del estudio PREDIMED.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. El estudio PREDIMED

4.1.1. Descripción general del estudio

El estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), es un ensayo de campo aleatorizado y multicéntrico desarrollado en España. Una información detallada de la metodología del estudio está publicada⁽¹⁸⁶⁾ y disponible en www.predimed.es.

El objetivo principal del estudio PREDIMED fue evaluar el efecto de una intervención con dieta Mediterránea en la prevención primaria de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular).

El estudio se detuvo de forma prematura, el 22 de julio de 2011, al encontrar un mayor beneficio en el grupo de intervención en comparación con el grupo control en un análisis intermedio previsto en el protocolo, tras una mediana de seguimiento de 4,8 años. El evento primario ocurrió en 288 participantes; hubo 96 eventos en el grupo asignado a dieta mediterránea con aceite de oliva virgen extra (3,8%), 83 en el grupo asignado a una dieta mediterránea con nueces (3,4%) y 109 en el grupo control (4,4%).

4.1.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Los participantes del estudio PREDIMED, eran hombres (de 55 a 80 años) y mujeres (de 60 a 80 años) sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio pero con alto riesgo cardiovascular que se definió si cumplía el criterio de tener

DT2 o al menos tres de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, sobrepeso u obesidad, o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (tabla 3). Los criterios de exclusión se detallan en la tabla 4.

El reclutamiento comenzó el 25 de junio de 2003 y finalizó el 30 de junio de 2009. Participaron 11 nodos reclutadores (Navarra, Valencia, Reus, Mallorca, Sevilla, Málaga, Vitoria, Las Palmas, y tres en Barcelona) y 8 nodos de laboratorio (Navarra, Sevilla, Valencia, Mallorca, Vitoria y tres en Barcelona). El total de sujetos reclutados fue 7447.

TABLA 3: Criterios de inclusión del estudio PREDIMED.	
Diabetes tipo 2	
<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento actual con insulina o hipoglucemiantes orales - Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL en dos determinaciones (ayunas se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 horas) - Glucemia casual ≥ 200 mg/dL con poliuria, polidipsia o pérdida no explicada de peso. - Glucemia ≥ 200 mg/dL a las 2 horas en el test de tolerancia oral a la glucosa. 	
Tres o más factores de riesgo cardiovascular	
<ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo (haber fumado más de 1 cigarrillo/día en el último mes) - Hipertensión (cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o cifras de presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, repetidamente durante el último mes, o tratamiento con antihipertensivos) - Colesterol LDL ≥ 160 mg/dL; o seguir tratamiento hipolipemiente - Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL en varones o ≤ 50 mg/dL en mujeres - IMC ≥ 25 kg/m² - Historia familiar de enfermedad coronaria precoz (infarto de miocardio documentado o muerte súbita antes de 55 años en familiares varones de primer grado o antes de 65 años en familiares mujeres de primer grado) 	

TABLA 4: Criterios de exclusión del estudio PREDIMED.

- Tener antecedentes de ECV: insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica.
- Un IMC superior a 40 kg/m².
- Enfermedades crónicas importantes, SIDA o ser portador del virus de inmunodeficiencia humana.
- Uso de drogas o consumo patológico de alcohol.
- Antecedentes de alergia a aceite de oliva o frutos secos.
- Baja probabilidad de realizar cambio de hábitos dietéticos según el modelo de Prochaska y DiClemente.
- Personas institucionalizadas por enfermedad crónica, con autonomía limitada, sin domicilio fijo, capacidad limitada para andar, no saber leer y escribir o imposibilidad de acudir a las citas con la dietista.
- Tener una enfermedad infecciosa o inflamatoria durante los 3 meses anteriores al reclutamiento.

4.1.3. Variables sociodemográficas y antropométricas.

Los participantes contestaron, al comenzar el estudio, un cuestionario de elegibilidad (anexo 1) y un cuestionario de información general (anexo 2) en los que se recogían el sexo, la edad, el estado civil y la situación laboral. Además, en el cuestionario general se recogió información sobre el peso, la talla, el perímetro de la cintura y la presión arterial entre otras variables antropométricas. De forma anual, se actualizaron estos datos en las visitas de seguimiento, donde personal cualificado, de forma protocolizada, midieron el peso y la estatura con escalas calibradas. También se midió la circunferencia de la cintura usando como referencia el punto medio entre la costilla más baja y la cresta ilíaca con una cinta antropométrica.

4.1.4. Descripción de la intervención

Los 7447 participantes fueron asignados al azar a tres posibles grupos: dieta mediterránea con un suplemento gratuito de aceite de oliva virgen extra, dieta mediterránea con un suplemento gratuito frutos secos, o una dieta control de acuerdo con las recomendaciones de la *American Heart Association* vigentes al comenzar el estudio. Los participantes del estudio fueron aleatorizados 1:1:1 en tres grupos de igual tamaño con estratificación por sexo y edad.

Los participantes fueron asignados al azar correctamente dentro de cada estrato de centro, sexo y edad. Los cónyuges de los participantes que deseaban pertenecer al mismo grupo⁽¹⁸⁶⁾.

4.1.5. Información nutricional

Para los participantes en los dos grupos de dieta mediterránea, los dietistas realizaron sesiones individuales y grupales de entrenamiento dietético en la visita inicial y posteriormente de forma trimestral. Los participantes en el grupo de control también recibieron capacitación dietética en la visita de referencia y contestaron al cuestionario de 14 ítems de adhesión a la dieta mediterránea, utilizado para valorar la adhesión a la dieta mediterránea. Los dos grupos de intervención recibían listas de la compra y recetas de cocina adaptadas a la estación del año, menús semanales, explicaciones de alimentos típicos de la dieta mediterránea.

Se utilizó un cuestionario con 14 ítems⁽¹⁸⁷⁾ para evaluar la adhesión a la dieta mediterránea. Esto permitió evaluar la efectividad de la intervención, y además se utilizó como una herramienta para proporcionar asesoramiento personalizado a los participantes del estudio. En este cuestionario de 14 preguntas, 12 preguntas sobre frecuencia de consumo de alimentos y 2 preguntas específicas sobre hábitos nutricionales considerados característicos de la dieta mediterránea (anexo 3).

Cada pregunta se puntúa con 0 o 1 punto. Se asignaba 1 punto si:

- 1) utiliza el aceite de oliva como principal fuente de grasa para cocinar
- 2) consume más de 4 cucharadas diarias de aceite de oliva
- 3) consume más de 2 raciones diarias (200g cada ración) de verduras
- 4) consume de 3 o más piezas de frutas al día (incluido zumos naturales)
- 5) consume menos de 1 ración diaria (100-150g) de carne roja, hamburguesas o salchichas
- 6) consume menos de 1 ración al día de mantequilla, margarina o nata (12g)
- 7) consume menos de 1 bebida azucarada diaria
- 8) consume más de 7 copas de vino semanales (1 copa: 100ml)
- 9) consume 3 o más raciones de legumbres semanales (150g cada ración)

10) consume 3 o más raciones de pescado a la semana (100-150 g de pescado, 4-5 piezas o 200 g de marisco)

11) consume menos de 2 piezas de repostería (industrial) semanal

12) consume 3 o más raciones semanales (30 g cada ración) de frutos secos

13) responde positivamente al consumo preferente de carnes blancas frente a carnes rojas

14) consume al menos 2 veces por semana verduras, pasta, arroz o algún otro plato acompañado con sofrito (salsa hecha con tomate, ajo, cebolla o puerro y cocinada en aceite de oliva)

La puntuación total de la escala, abarca desde 0 a 14 puntos, indicando una mayor adhesión a un patrón de dieta mediterránea una puntuación más alta^(187,188).

En la visita inicial y de forma anual, una dietista entrenada recogió la información dietética con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) de 137 ítems en los que se preguntaba sobre la frecuencia de consumo de alimentos, bebidas y suplementos^(189,190) (anexo 4). Este cuestionario fue validado y también ha sido evaluado su reproducibilidad en la población adulta española⁽¹⁹¹⁾.

4.1.6. Actividad física

En cuanto a la actividad física, se evaluó anualmente con el cuestionario de Minnesota de actividad física validado para la población española, que es un instrumento válido para medir el tiempo libre de actividad física realizado en el último año en población española^(192,193) (anexo 5).

El equivalente metabólico (MET) se calcula multiplicando el número de horas semanales para cada actividad equivalente metabólico específico de cada una de las actividades realizadas, obteniéndose los METs-horas semanales para cada actividad⁽¹⁹⁴⁾.

4.1.7. Variables clínicas y estilo de vida

El estudio recogió también aspectos del estilo de vida como el hábito tabáquico y el consumo de alcohol. También se evaluaron aspectos sobre educación, estilo de vida, antecedentes de enfermedades y uso de medicamentos.

Los objetivos del estudio se identificaron a través del contacto con los participantes, sus médicos de atención primaria, las revisiones anuales de los historiales médicos y la revisión del registro nacional de defunciones. Un comité de expertos, desconocedor del grupo de aleatorización, revisó la documentación clínica de los participantes con algún evento.

4.1.8. Aspectos éticos

Antes del inicio del estudio se obtuvo la aprobación de los comités de ética de investigación de cada centro reclutador. De cada participante se obtuvo el consentimiento firmado por escrito antes de la inclusión en el estudio.

El protocolo del estudio PREDIMED se registró en el *Current Controlled Trials* de Londres (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN35739639>)

4.1.9. Financiación

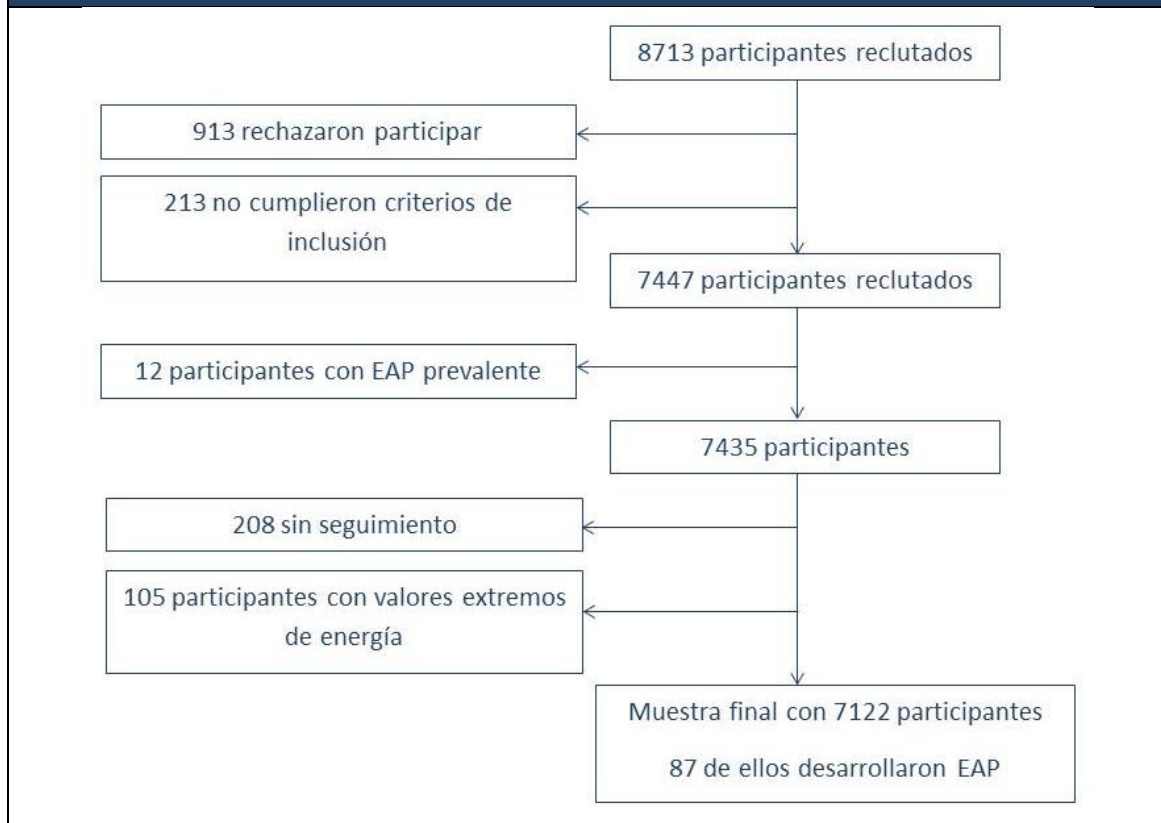
El ensayo PREDIMED ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III - RETIC (Ministerio de Sanidad y Consumo) N° de Expediente: RD06/0045, Red G03/140 y CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03). La Fundación Patrimonio Olivarero Nacional, la California Walnut Commission (USA), Borges SA y Morella Nuts donaron el aceite de oliva virgen, las nueces, las almendras y las avellanas. Estas empresas no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, recogida o análisis ni en la interpretación de los resultados.

4.2. Población a estudio

4.2.1. Índice de vida saludable y riesgo de EAP

En este primer trabajo se estudió la asociación entre una mayor adherencia a nuestro patrón de estilo de vida saludable y la enfermedad arterial periférica. De los 7447 participantes reclutados en el estudio PREDIMED entre el año 2003 y 2009, se excluyeron 12 participantes con EAP prevalente inicial, 208 sin seguimiento y 105 participantes con una ingesta diaria total de energía fuera de unos límites predefinidos: menos de 800 o más de 4200 Kcal/día entre hombres, y menos de 600 o más de 3600 Kcal/día entre mujeres. Entre los 7122 participantes incluidos, la prevalencia de diabetes tipo 2 al inicio del estudio fue del 48,8%. El diagrama de flujo se expone en la figura 10.

FIGURA 10. Diagrama de flujo de participantes

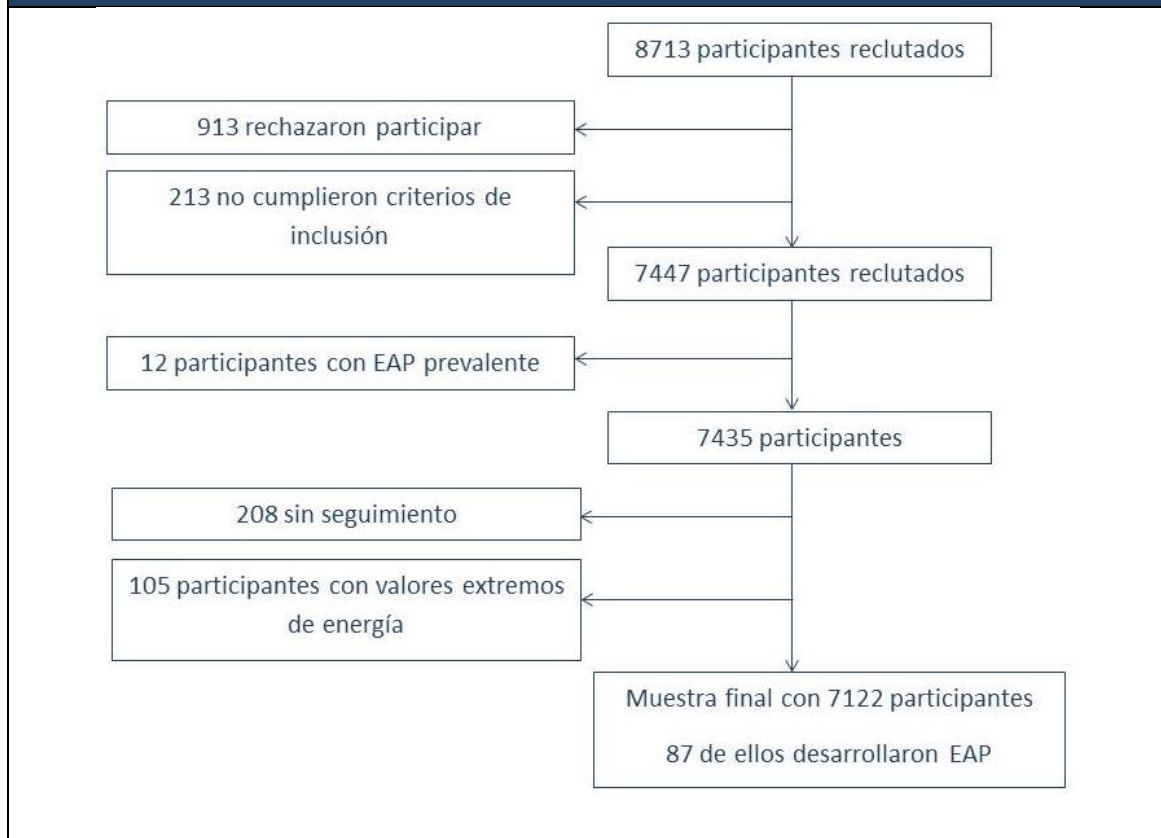


4.2.2. *Life's Simple 7* y riesgo de EAP

En nuestro segundo trabajo, se examinó la asociación entre el impacto de las métricas LS7 en la incidencia de enfermedad vascular periférica.

Similar al trabajo previo, de los 7447 participantes reclutados en el estudio PREDIMED entre el año 2003 y 2009, se excluyeron 12 participantes con EAP prevalente, 208 sin seguimiento y 105 participantes con una ingesta diaria total de energía fuera de unos límites predefinidos: menos de 800 o más de 4200 Kcal/día entre hombres, y menos de 600 o más de 3600 Kcal/día entre mujeres. El diagrama de flujo se expone en la figura 11.

FIGURA 11. Diagrama de flujo de participantes



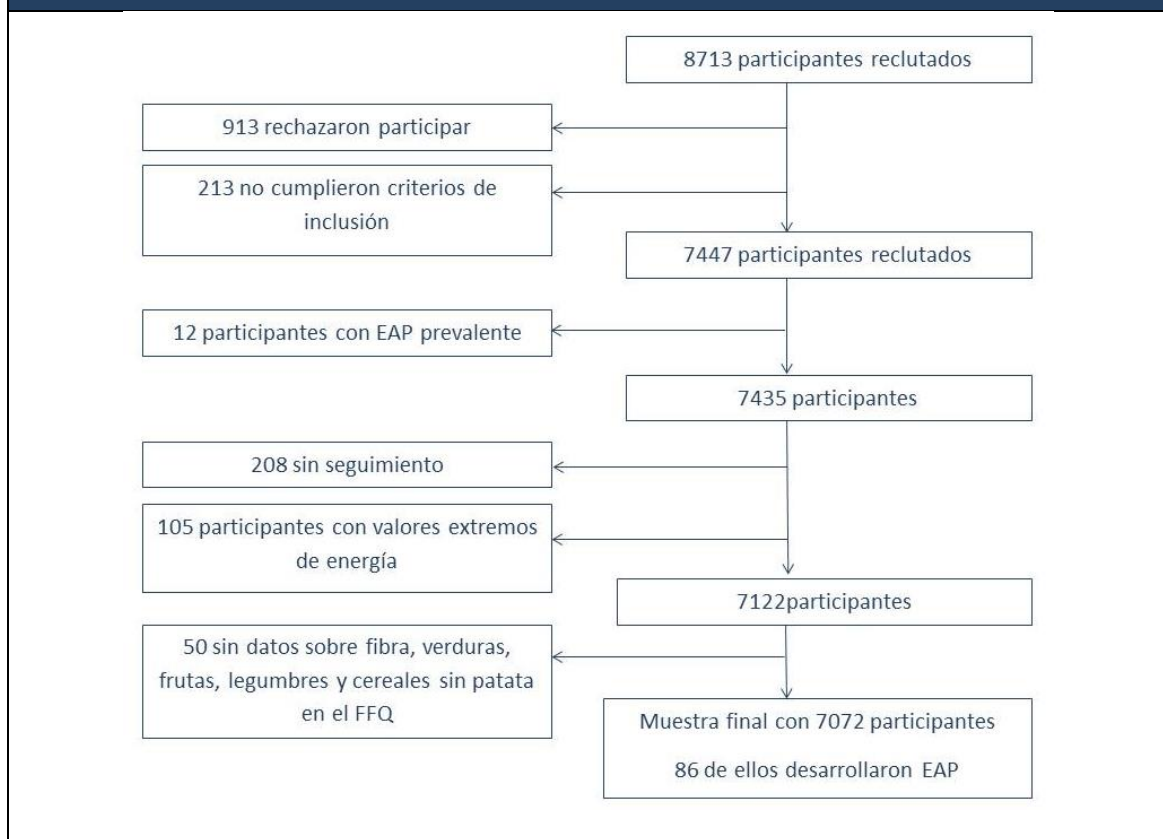
4.2.3. Ingesta de fibra y riesgo de EAP

En el tercer trabajo, nuestro objetivo fue evaluar prospectivamente la asociación entre el consumo de fibra y los alimentos ricos en fibra (frutas, legumbres, verduras) y el riesgo de EAP incidente en una población de alto riesgo cardiovascular.

En nuestro análisis, excluimos a 12 participantes con enfermedad arterial periférica prevalente basal, 208 sin seguimiento y 105 participantes con una ingesta diaria total de energía fuera de nuestros límites predefinidos: menos de 800 o más de 4200 Kcal/día entre hombres, y menos de 600 o más de 3600

Kcal/día entre mujeres. También excluimos a 50 participantes porque les faltaban valores, lo que condujo a una muestra final de 7072 participantes, de los cuales 86 desarrollan EAP, como queda detallado en el diagrama de flujo correspondiente (Figura 12).

FIGURA 12. Diagrama de flujo de participantes



4.3. Variables independientes principales

4.3.1. Índice de vida saludable

La información para elaborar el índice de estilo de vida se realizó a partir de la información recogida en los cuestionarios del estudio PREDIMED descritos previamente. El conjunto consideró cinco factores: tabaquismo, adhesión a dieta mediterránea, actividad física en el tiempo libre, consumo de alcohol e IMC. El cuestionario de adhesión a la dieta, se valoró excluyendo el consumo de alcohol, ya que el consumo de alcohol se incluyó como uno de los criterios que definían un estilo de vida saludable. De este modo el cuestionario de la adhesión a la dieta mediterránea podía tener un valor el mínimo de 0 puntos y máximo de 13 puntos. En la tabla 5 se muestran los puntos de corte para dicotomizar cada uno de los 5 componentes del índice de estilo de vida saludable y el sistema de puntuación. El intervalo de puntuación del índice iba de 0 (estilo de vida poco saludable) a 5 (estilo de vida muy saludable).

Tabla 5. Índice de estilo de vida saludable			
1. Tabaco			
Nunca fumador y Exfumador		1 puntos	
Fumador actual		0 punto	
2. Adhesión a dieta mediterránea			
Alta adhesión a dieta mediterránea (≥ 9 puntos en el cuestionario)		1 punto	
Baja adhesión a dieta mediterránea (< 9 puntos en el cuestionario)		0 puntos	
3. Actividad física			
≥ 500 METs-minutos / semana)		1 punto	
< 500 METs-minutos / semana)		0 puntos	
4. Ingesta total de alcohol			
Moderada	Mujeres: 5-25 g/día	Varones: 10-50 g/día	1 punto
Baja o Alta	Mujeres: < 5 ó > 25 g/día	Varones: < 10 ó > 50 g/día	0 puntos
5. Índice de masa corporal			
IMC 25-30 Kg/m ²		1 punto	
IMC < 25 ó > 30 Kg/m ²		0 puntos	

4.3.2. *Life's Simple 7*

En el año 2010, la *American Heart Association* se planteó el objetivo de reducir la mortalidad cardiovascular mediante la elaboración de unos criterios saludables definidos a partir de 7 métricas de salud CV óptimas, que incluyen 4 conductas de salud (1-4) y 3 factores cardiosaludables (5-7):

1. Índice de masa corporal < 25 kg/m²
2. No fumar
3. Dieta saludable
4. Actividad física moderada > 150 minutos/semana
5. Cifras de colesterol total inferiores a 200 mg/dL

6. Presión arterial sistólica <120 mmHg y presión arterial diastólica <80 mmHg
7. Cifras de glucemia basal por debajo de 100 mg/dL

En la entrevista basal se realizaron las analíticas y mediciones para evaluar la hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Además se realizó una exploración física donde se incluían constantes como la presión arterial, medida por triplicado con un aparato electrónico y otras variables como el peso y la talla⁽¹⁸⁶⁾. La intervención se realizó en los centros de salud correspondientes a los participantes.

El análisis utilizó las métricas descritas por la AHA sobre LS7⁽¹⁷⁹⁾, obtenidas en situación basal con una adaptación de la dieta saludable a nuestro patrón de dieta mediterránea. La métrica de dieta saludable se definió alcanzando al menos 9 puntos en una escala validada de 14 puntos de adhesión a dieta mediterránea⁽¹⁸⁷⁾.

4.3.3. Fibra y alimentos

La ingesta alimentaria se midió con el uso de un cuestionario validado de frecuencia alimentaria (FFQ) que se recogía anualmente de los participantes⁽¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾. El FFQ incluyó 137 alimentos, se preguntó a los participantes sobre la frecuencia de consumo de cada alimento durante el año pasado, especificando el tamaño de porción habitual y las frecuencias de

consumo de alimentos se informaron en una escala incremental con 9 niveles (nunca o casi nunca; 1–3 veces/mes; 1, 2–4 y 5–6 veces/semana; y 1, 2–3, 4–6 y 6 veces/día).

El cuestionario incluía trece productos vegetales (acelgas/espinacas, repollo/coliflor, lechuga/achicoria, tomate, zanahoria/calabaza, calabacín/pepino, pimiento, espárragos, cebolla, champiñones, cardo/puerro, legumbres y gazpacho), diez frutas (naranja/mandarina/pomelo, manzana/pera, plátano, melocotón/albaricoque/ nectarina, melón, sandía, fresas, cerezas/ciruelas pasas, kiwi y uvas) y tres productos integrales (pan, cereales para el desayuno y galletas). La ingesta de nutrientes se calculó utilizando tablas españolas de composición de alimentos⁽¹⁹⁵⁾. La reproducibilidad también fue validada⁽¹⁹¹⁾.

4.4. Variable dependiente: Enfermedad vascular periférica.

En nuestro estudio, el diagnóstico confirmado de EAP en pacientes sintomáticos requirió al menos 1 de los siguientes criterios⁽¹⁴⁸⁾:

- Un índice tobillo-brazo de menos de 0,9 en reposo.
- Un diagnóstico clínico de enfermedad oclusiva arterial basado en pruebas de imagen (ecografía doppler, angiografía por resonancia magnética, tomografía computarizada o angiografía invasiva).

- Un procedimiento quirúrgico endovascular o cirugía (revascularización o amputación).

El personal médico de los 11 centros reclutadores del estudio PREDIMED realizó cada año una búsqueda sistemática en las historias clínicas de atención primaria y especializada para identificar posibles casos incidentes de enfermedad arterial periférica. Si se hallaba un informe con el diagnóstico de EAP se enviaba toda la información disponible a un comité de adjudicación de eventos. Este comité, que era ciego al grupo de intervención, confirmaba los casos en los que se podía establecer que se cumplía al menos uno de los criterios.

4.5. Análisis estadístico

4.5.1. Índice de vida saludable.

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se presentan como medias y desviación estándar (DE) y las variables categóricas se presentan como porcentajes (%).

La variable sobre el estilo de vida se utilizó en los análisis tanto de forma continua (0 a 5 puntos) como una variable categórica. Se consideraron cuatro categorías según su nivel de adhesión al índice de estilo de vida saludable: ausencia de adhesión (0-1), baja adhesión (2), adhesión moderada (3) y alta adhesión (4-5).

El tiempo de seguimiento de cada participante se calculó como el tiempo transcurrido en años desde la fecha del cuestionario inicial hasta la fecha de diagnóstico de EAP y en quienes no habían tenido EAP fecha de fallecimiento, fecha de la última visita o fecha de final del estudio, lo que ocurriese antes. El análisis utilizó modelos regresión de Cox para estimar las hazard ratios (HR) para la EAP y su intervalo de confianza al 95% de acuerdo con los diferentes niveles de adhesión al patrón de estilo de vida saludable. La categoría de ausencia de adhesión (puntuación de 0 e 1) del índice se utilizaró como categoría de referencia.

El estudio incluyó tres modelos de regresión de Cox con un número creciente de variables de ajuste. En primer lugar se realizó un modelo ajustado por edad y sexo. En segundo lugar, el modelo ajustado multivariable (modelo 1) en el que adicionalmente se ajustaba por nivel educativo (educación primaria o inferior, educación secundaria o educación universitaria), hipertensión (sí/no), hipercolesterolemia (sí/no), diabetes prevalente (sí/no) y altura (metros). En el modelo 2, se ajustó adicionalmente al modelo 1 por circunferencia de la cintura (cm), la ingesta total de energía, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, uso de terapia hormonal sustitutiva, uso de antiagregantes, uso de estatinas, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, uso de betabloqueantes, uso de diuréticos, uso de insulina u otros antidiabéticos e ingesta total de vitamina D y de vitamina B₁₂. Todos los modelos de regresión de Cox fueron estratificados por grupo de intervención y centro de reclutamiento con la opción “strata” de Stata. La puntuación de

nuestro patrón de estilo de vida saludable, se utilizó como variable continua para realizar pruebas de tendencia lineal.

En una segunda fase se analizó la asociación entre cada uno de los factores utilizados para valorar el índice de estilo de vida saludable y el riesgo de EAP, ajustado por edad, sexo, nivel educativo (educación analfabeta o primaria versus educación secundaria o universitaria), hipertensión (sí/no), hipercolesterolemia (sí/no), diabetes prevalente (sí/no), altura (metros) y por cada uno del resto de factores del índice.

Para comprobar la consistencia de los resultados se realizaron varios análisis de sensibilidad: 1) excluyendo los casos de EAP que ocurrieron durante los primeros 2 años de seguimiento, 2) excluyendo los casos de EAP que ocurrieron después de 5 años de seguimiento, 3) excluyendo los participantes con ECV incidente (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular) y 4) excluyendo los participantes con límites de consumo de energía total por debajo del percentil 1 o por encima del percentil 99.

Como análisis de sensibilidad también se cambió la definición de algunos de los factores utilizados para la propuesta del índice de estilo de vida saludable:

- Utilizar punto de corte de actividad física más elevado: 1 punto si la actividad era igual o superior a 1000 METs minuto/semana.
- Dar una puntuación mayor al consumo moderado de alcohol: 0 puntos por alto consumo de alcohol, 1 punto por abstinencia o bajo consumo, 2 puntos por consumo moderado de alcohol.

- Utilizar la circunferencia de la cintura como factor en lugar del IMC: 1 punto si la circunferencia de cintura <102 cm en hombres o <88 cm en mujeres.
- Dar 1 punto a los nunca fumadores pero no a los exfumadores.

También se calculó una puntuación de estilo de vida saludable con solo 4 factores después de excluir el IMC. En este caso la puntuación mínima era de 0 y la máxima de 4.

Además, se realizaron 3 análisis estratificados según el estado de diabetes al inicio del estudio, el sexo y grupo de edad (<70 años frente a 70 años). Para calcular el valor p de significación estadística de la interacción se utilizó el test de máxima verosimilitud. Esta prueba se aplicó al comparar dos modelos de regresión de Cox con y sin factor de interacción. El factor de interacción se calculó como el término producto entre el índice de estilos de vida con 3 categorías y las variables de estratificación mencionadas previamente (2 grados de libertad).

Para conocer la capacidad de discriminación del modelo de regresión de Cox se calculó el índice C de Harrell ajustando las co-variables incluidas en el modelo 1. Los intervalos de confianza al 95% para el índice C se hicieron a partir de los errores estándar de Jackknife.

Para conocer el impacto poblacional del índice estilos de vida y cada uno de sus componentes se calculó la fracción preventiva poblacional (FPP%). Esta medida permite estimar el porcentaje de casos incidentes de EAP que se

podrían prevenir a nivel poblacional obtenidos a partir de una población teórica donde todos los participantes estuvieron en el grupo de bajo riesgo y asumiendo una relación causal⁽¹⁹⁶⁾.

Los análisis se realizaron con STATA versión 13.0.

4.5.2. *Life's Simple 7*

Las características basales, se presentan utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y proporciones para las variables cualitativas.

Cada una de las métricas se analizó como variable dicotómica, asignándose 1 punto cuando los participantes cumplían la métrica y 0 cuando no, según se cumplieran o no los criterios de adecuación al *Life's simple 7*, previamente descrito. Sumando estas variables, cada participante podía tener un resultado de 0 a 7 puntos. Para el análisis principal, se dividió a los participantes en 4 categorías (0-1, 2, 3 y 4 o más métricas) en función del número de métricas que acumulaban.

El tiempo de seguimiento de cada participante se calculó como el tiempo transcurrido en años desde la fecha del cuestionario inicial hasta la fecha de diagnóstico de EAP, fecha de fallecimiento, fecha de la última visita o fecha de final del estudio, lo que ocurriese antes.

El análisis, empleó un modelo inicial multivariable de regresión de Cox para calcular las hazard ratio y su intervalo de confianza al 95% de eventos cardiovasculares mayores ajustando por edad, sexo, nivel de estudios (educación primaria o inferior, educación secundaria o universitaria), altura (metros), perímetro de la cintura (cm), uso de anticoagulantes orales, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, ingesta de vitaminas (D, B₁₂) e ingesta energética total.

En el segundo modelo, se ajustó adicionalmente por uso de estatinas, insulina y otros antidiabéticos orales. El grupo con 0-1 métricas, se empleó como categoría de referencia.

Finalmente, se realizó un análisis descriptivo para comprar el índice de estilo de vida saludable y la métrica LS7. También se analizó la asociación entre un LS7 modificado y el riesgo de EAP. Este LS7 modificado consistió en añadirle el ítem sobre el consumo de alcohol moderado del índice de estilo de vida saludable. Esta modificación de la escala tenía, por tanto, una puntuación teórica mínima de 0 puntos y máxima de 8 puntos. En este análisis se utilizaron las mismas variables de ajuste descritas en los modelos para analizar la relación entre el LS7 original y el riesgo de EAP descritos previamente.

Los análisis se realizaron con STATA versión 13.0.

4.5.3. Fibra y alimentos

Los participantes fueron categorizados en terciles de ingesta de fibra, frutas, y verduras. Las variables cuantitativas se presentan como valores medios y desviación estándar (DE) y las variables categóricas se presentan como porcentajes (%).

Las características basales se presentan de acuerdo con terciles de consumo de frutas y verduras, como medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas y como números y porcentajes para variables categóricas.

Las personas-año para cada participante se calcularon desde la fecha de cumplimentación del cuestionario de referencia hasta la fecha de diagnóstico de EAP, muerte, última fecha registrada en las historias, o al final del período de seguimiento.

El análisis utilizó modelos de regresión de Cox para estimar la relación entre la ingesta total de fibra dietética y el consumo de frutas, verduras y el riesgo de EAP durante el seguimiento. Calculamos las razones de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza (IC) al 95% utilizando el grupo de menos consumo como categoría de referencia. Se ajustó un modelo crudo, un modelo ajustado por sexo y dos modelos ajustados multivariados.

El primer modelo incluyó como covariables edad, sexo, altura (metros), consumo de alcohol, tabaquismo, IMC, actividad física, ingesta total de energía y diabetes. En el segundo modelo, también ajustamos por antecedentes familiares de enfermedad coronaria, cereales sin patata, carbohidratos y grasas, e ingesta de vitaminas (C, D, B₆, B₁₂) y betacarotenos. Cada modelo se ajustó por fibra, fruta y verdura, excluyendo al propio de ese análisis.

Los análisis se realizaron con STATA versión 13.0.

5. RESULTADOS

5.1. Riesgo de enfermedad arterial periférica según la adherencia a un índice de vida saludable.

Entre los 7122 participantes seleccionados del estudio PREDIMED, se confirmaron 87 casos incidentes de EAP, a lo largo de una mediana de seguimiento de 4,8 años.

La distribución de los participantes y casos de EAP según la puntuación de nuestro patrón de vida saludable, teniendo en cuenta los factores que forman el índice (tabaquismo, adhesión a dieta mediterránea, actividad física en el tiempo libre, consumo de alcohol e IMC) fue de 95 (2 casos de EAP) con 0 factores, 980 (17 casos) con 1 factor, 2593 (35 casos) con 2 factores, 2581 (29 casos) con 3 factores, 831 (4 casos) con 4 factores y 42 (0 casos) con 5 factores.

En la siguiente tabla (tabla 6) se muestra la distribución de las características basales de los participantes que fueron diagnosticados de EAP y del resto de participantes del estudio PREDIMED.

Tabla 6. Características basales en los participantes del estudio PREDIMED				
	Total	Casos de EAP	Resto de participantes	Valor p
N	7122	87	7035	
Edad, años (DE)	67,1 (6,2)	68,3 (7,1)	67,1 (6,2)	0,115
Sexo (Mujer)	4095 (57,5)	27 (0,7)	4068 (99,3)	<0,001
Nivel de estudios (%)				0,083
➤ Secundarios o universitarios	1582 (22,2)	26 (1,6)	1556 (98,4)	
Hipercolesterolemia (%)	5138 (72,1)	48 (0,9)	5090 (99,1)	<0,001
Diabetes (%)	3473 (48,8)	57 (1,6)	3416 (98,4)	0,002
Hipertensión (%)	5889 (82,7)	72 (1,2)	5817 (98,8)	0,986
Altura (DE)	1,6 (0,1)	1,61 (0,1)	1,60 (0,1)	0,125
IMC, Kg/m ² (%)				0,195
➤ <25	538 (7,6)	10 (1,9)	528 (98,1)	
➤ 25-30	3240 (45,5)	43 (1,3)	3197 (98,7)	
➤ >30	3344 (46,9)	34 (1,0)	3310 (98,9)	
Actividad física, METs-min/semana (DE)	7122 (100,0)	87 (1,2)	7035 (98,8)	0,338
Tabaco (%)				<0,001
➤ Nunca fumador	4369 (61,4)	33 (0,8)	4336 (99,2)	
➤ Exfumador	1759 (24,7)	28 (1,6)	1731 (97,4)	
➤ Fumador actual	994 (13,9)	26 (2,6)	968 (98,4)	
Consumo de alcohol, gramos/día (%)				0,093
➤ Moderado consumo de alcohol	2065 (28,9)	22 (1,1)	2043 (98,9)	
➤ Abstemios	4682 (65,7)	56 (1,2)	4626 (98,8)	
➤ Alto consumo de alcohol	375 (5,2)	9 (2,4)	366 (97,6)	
Historia familiar de EC (%)	1585 (22,3)	14 (0,9)	1571 (99,1)	0,164
Adhesión a la dieta mediterránea (DE)	8,7 (1,9)	8,4 (1,9)	8,7 (1,9)	0,198
Tratamiento con estatinas (%)	2861 (40,2)	20 (0,7)	2841 (99,3)	0,001
Tratamiento antidiabético (%)	2318 (32,5)	40 (1,7)	2278 (98,3)	0,007
Consumo energético, kcal/d (DE)	2247,1 (553,8)	2227 (578)	2247 (554)	0,748
Vitamina D, µg/día (DE)	6,3 (9,3)	5,1 (3,1)	6,3 (9,3)	<0,001
Vitamina B ₁₂ , µg/día (DE)	9,9 (5,5)	10,0 (5,6)	9,9 (5,5)	0,823

En la siguiente tabla (tabla 7) se muestra la distribución de los componentes del índice de estilo de vida. Los participantes se agrupan según la puntuación alcanzada en este ítem.

Tabla 7. Componentes del índice de estilo de vida saludable en participantes del estudio PREDIMED

	Total	Índice de vida saludable						Valor p
		0	1	2	3	4	5	
N	7122	95	980	2593	2581	831	42	
IMC (Kg/m²)								
<25, N (%)	538 (7,5)	0 (0)	8 (0,8)	66 (2,6)	205 (7,9)	217 (26,1)	42 (100)	<0,001
Actividad física								
≥ 500 METs-min/semana, N (%)	5233 (73,5)	0 (0)	209 (21,3)	1790 (69,0)	2374 (92,0)	818 (98,4)	42 (100)	<0,001
Tabaco								
Nunca o exfumador, N (%)	6128 (86,0)	0 (0)	658 (67,1)	2197 (84,7)	2415 (93,6)	816 (98,2)	42 (100)	<0,001
Consumo de alcohol (%)								
Consumo moderado, N (%)	2065 (28,9)	0 (0)	54 (5,5)	385 (14,9)	894 (34,6)	690 (83,0)	42 (100)	<0,001
Adhesión a la dieta mediterránea								
9 o más puntos, N (%)	3479 (48,8)	0 (0)	51 (5,2)	748 (28,9)	1855 (71,9)	783 (94,2)	42 (100)	<0,001

La tabla 8 muestra las principales características clínicas y de estilo de vida de acuerdo con tres categorías del índice de estilo de vida saludable (de 0 a 1 punto, 2 puntos y de 3 a 5 puntos). Los participantes con mayor adhesión (3-5) en la puntuación, eran más frecuentemente hombres, había un mayor porcentaje de participantes con hipercolesterolemia, y un nivel educativo más alto, en comparación con los participantes con el nivel más bajo de adhesión al índice de estilo de vida.

Tabla 8. Características basales según nivel de adhesión al índice de vida saludable en el estudio PREDIMED

	Índice de vida saludable			Valor p
	0-1	2	3-5	
N	1075	2593	3454	
Edad, años (DE)	66,4 (6,4)	67,2 (6,2)	67,2 (6,2)	0,215
Sexo (Mujer)	645 (60,0)	1616 (62,3)	1834 (53,1)	<0,001
Nivel de estudios (%)				
➤ Secundarios o universitarios	235 (21,9)	505 (19,5)	842 (24,4)	<0,001
Historia familiar de ECV (%)	221 (20,6)	582 (22,5)	782 (22,6)	0,343
Hipercolesterolemia (%)	756 (70,3)	1863 (71,9)	2519 (72,9)	0,229
Diabetes (%)	530 (49,3)	1252 (48,3)	1691 (49,0)	0,812
Hipertensión (%)	895 (83,3)	2175 (83,3)	2819 (82,7)	0,061
Altura (DE)	1,60 (0,1)	1,59 (0,1)	1,61 (0,1)	0,233
IMC (Kg/m ²) (%)				
➤ <25	8 (0,7)	66 (2,6)	464 (13,4)	<0,001
➤ 25-30	428 (39,8)	1189 (45,9)	1623 (47,0)	
➤ >30	639 (59,4)	1338 (51,6)	1367 (39,6)	
Actividad física tiempo libre (%)				
➤ < 500 METs-min/semana	866 (80,6)	803 (31,0)	220 (6,4)	<0,001
➤ ≥ 500 METs-min/semana	209 (19,4)	1790 (69,0)	3234 (93,6)	
Tabaco (%)				
➤ Nunca fumador	542 (50,4)	1685 (65,0)	2142 (62,0)	<0,001
➤ Exfumador	417 (38,8)	396 (15,3)	181 (5,2)	
➤ Fumador actual	116 (10,8)	512 (19,8)	1131 (32,7)	
Consumo de alcohol (%)				
➤ Moderado consumo de alcohol	54 (5,0)	385 (14,9)	1626 (47,1)	<0,001
➤ Abstemios	935 (86,9)	2042 (78,8)	1705 (49,4)	
➤ Alto consumo de alcohol	86 (8,0)	166 (6,4)	123 (5,3)	

La asociación entre el índice de estilo de vida saludable y el riesgo de EAP se muestra en la tabla 9. Observamos una asociación inversa estadísticamente significativa en los participantes con una puntuación más alta del índice (3-5 puntos) y el riesgo de EAP, en comparación con los participantes con una puntuación de 0 o 1 en el índice de estilo de vida saludable.

Tabla 9. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las categorías de adherencia al patrón de estilo de vida saludable en el estudio PREDIMED

	Índice de estilo de vida saludable			Para cada punto adicional	p de tendencia lineal
	0-1	2	3-5		
N	1075	2593	3454		
Casos/persona-año	19/4544	35/11370	33/15396		
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	0,67 (0,38-1,18)	0,40 (0,22-0,73)	0,68 (0,55-0,84)	<0,001
Modelo 1^a	1 (referencia)	0,65 (0,37-1,14)	0,40 (0,22-0,72)	0,64 (0,51-0,80)	<0,001
Modelo 2^b	1 (referencia)	0,62 (0,35-1,09)	0,39 (0,20-0,75)	0,63 (0,49-0,81)	<0,001

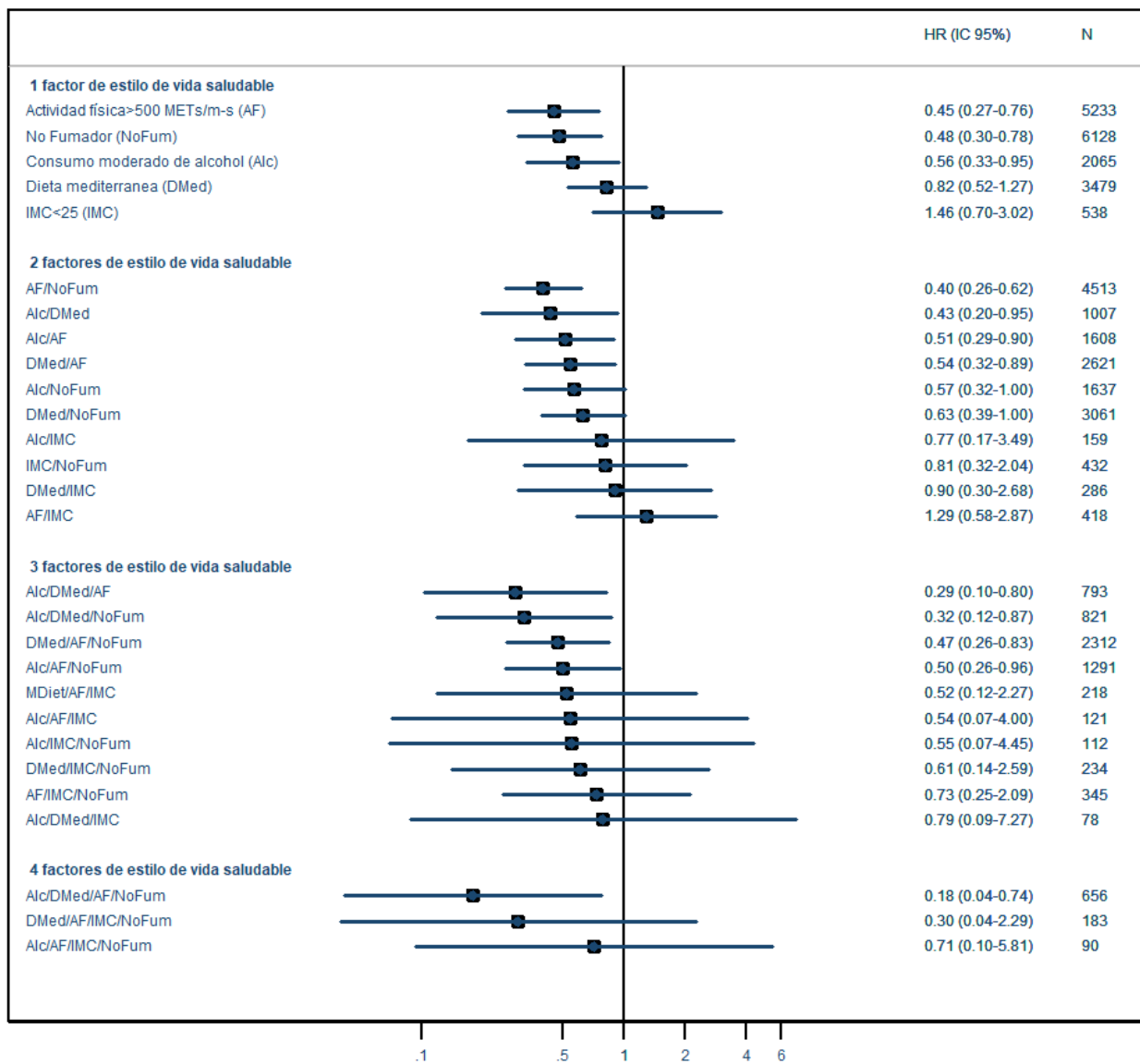
a: adicionalmente ajustado por nivel de educación, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y altura
b: adicionalmente ajustado por perímetro de cintura, energía total, terapia hormonal sustitutiva, historia familiar de EC, vitaminas (D, B₁₂, ácido fólico), estatinas, AAS, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, insulina y otro antidiabéticos orales.

La asociación encontrada en la tabla 9 fue similar tras ajustar por distintos factores de confusión. En el modelo en el que se ajustó por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, los participantes con al menos 3 factores de nuestro patrón saludable, tuvieron una reducción significativa del riesgo relativo de EAP del 60% (IC al 95%: 28%-78%) en comparación con aquellos con el menor número de factores. En este modelo, la reducción del riesgo para un factor del estilo de vida saludable adicional fue del 36% (IC al 95%: 20%-49%) cuando se incluyó la puntuación estilo de vida saludable como una variable continua. Estos resultados permanecieron casi sin cambios después del ajuste por factores de riesgo adicionales asociados con el riesgo de EAP.

La figura 13 muestra el efecto individual y en conjunto de varias combinaciones de los factores de estilo de vida saludable y EAP. El número de participantes con un factor de estilo de vida saludable específico, o una combinación de

ellos, varió enormemente. No fumar, realizar una actividad física superior a 500 MET/minuto/semana y el consumo moderado de alcohol fueron factores individuales asociados con un menor riesgo de EAP de forma estadísticamente significativa. La combinación de estos 3 factores y la dieta mediterránea, confirió el riesgo más bajo de EAP; se observó una asociación positiva pero no significativa entre un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ y EAP (Figura 13).

FIGURA 13. Hazard ratios e intervalos de confianza al 95% para cada componente o combinaciones de factores de estilo de vida saludable en el estudio PREDIMED.



AF: Actividad física > 500 METs/m-s
 NoFum: No fumador
 Alc: Consumo moderado de alcohol
 DMed: Dieta mediterránea
 IMC: IMC < 25 Kg/m²

En general, no se encontraron cambios relevantes en distintos análisis de sensibilidad realizados (tabla 10). Los resultados se mantuvieron casi sin cambios después de modificar los límites de energía total, o después de excluir los casos tardíos de enfermedad arterial periférica o los casos de otros eventos de enfermedad cardiovascular diferentes de la EAP. La asociación inversa se incrementó incluso tras excluir los casos incidentes tempranos de EAP (informados dentro de los primeros 2 años de seguimiento). También se encontraron resultados similares cuando se cambiaron los criterios utilizados para definir varios factores de estilo de vida saludable. En concreto, se aumentó el punto de corte para puntuar la actividad física saludable (de 500 a 1000 METS-min/semana), y el resultado fue una reducción del riesgo ligeramente inferior (34%). En otro análisis se dio 1 punto a los abstemios y 2 puntos a los que consumían alcohol de forma moderada. En este caso la puntuación máxima podía ser de 6 puntos y la asociación encontrada fue similar para la máxima categoría (4 a 6 puntos). Igualmente se utilizó el perímetro de cintura en lugar del IMC como parámetro de puntuación y la reducción del riesgo se atenuó aunque siguió siendo estadísticamente significativa. Por último, se puntuó positivamente sólo a los no fumadores y en este caso la reducción del riesgo para la categoría de 3 a 5 puntos fue incluso mayor.

Tabla 10. Análisis de sensibilidad que evalúan la asociación entre la puntuación del estilo de vida saludable y el riesgo de EAP en el estudio PREDIMED.

	Puntuación del patrón de estilo de vida saludable				p tendencia lineal
	N	0-1	2	3-5	
Participantes con energía entre el percentil 1 y 99	7083	1 (referencia)	0,65 (0,37-1,15)	0,40 (0,22-0,73)	<0,001
Excluyendo casos tempranos incidentes de EAP (informados dentro de los primeros 2 años de seguimiento)	7096	1 (referencia)	0,60 (0,32-1,14)	0,33 (0,16-0,65)	<0,001
Excluyendo casos incidentes tardíos de EAP (informados después de 5 años de seguimiento)	7103	1 (referencia)	0,59 (0,29-1,18)	0,45 (0,23-0,89)	0,005
Excluyendo casos incidentes de enfermedad cardiovascular	6850	1 (referencia)	0,64 (0,36-1,13)	0,38 (0,21-0,69)	<0,001
Nuevo punto de corte de actividad física ^a	7122	1 (referencia)	0,77 (0,46-1,31)	0,46 (0,26-0,83)	<0,001
Nueva puntuación para el consumo de alcohol ^b	7122	1 (referencia)	0,74 (0,42-1,30)	0,44 (0,25-0,77)	<0,001
Perímetro de cintura en lugar de IMC ^c	7122	1 (referencia)	0,62 (0,33-1,15)	0,47 (0,26-0,85)	<0,001
Nueva puntuación para el tabaco ^d	7122	1 (referencia)	0,60 (0,36-0,98)	0,36 (0,20-0,64)	<0,001

^a <1000 METs/minuto/semana = 0 puntos y ≥1000 METs/minuto/semana = 1 punto
^b Consumo elevado de alcohol = 0 puntos, abstemios/consume bajo de alcohol= 1 punto, moderado consumo de alcohol = 2 (la última categoría incluyó 4 a 6 puntos para la puntuación de estilo de vida saludable)
^c Perímetro de cintura ≥ 102 (hombres) o ≥ 88 (mujeres) = 0 puntos, Perímetro de cintura < 102 (hombres) o < 88 (mujeres) = 1 punto
^d Nunca fumadores= 1 punto, Exfumadores o fumadores actuales=0 puntos

Posteriormente se realizan 3 análisis estratificados para explorar una posible modificación del efecto del índice de estilo de vida dependiendo del sexo, la edad y el diagnóstico de diabetes. Cuando se estratificó por el diagnóstico de DT2 al inicio del estudio (tabla 11), observamos una asociación inversa estadísticamente significativa entre la puntuación de nuestro patrón de vida saludable y la EAP sólo entre los participantes no diabéticos (p de interacción = 0,037). También se encontró una modificación del efecto según el grupo de edad (<70 vs. 70 años), aunque la p para la interacción no fue significativa (0,341). Por último, no hubo diferencias en el análisis estratificado por sexo.

Tabla 11. Hazard ratios^a e intervalos de confianza del 95% de los eventos de EAP según las categorías de adherencia a la puntuación de estilo de vida saludable estratificado por sexo, grupo de edad y estado de diabetes.

Puntuación del patrón de estilo de vida saludable					
	Casos	0-1	2	3-5	p de interacción
Sexo					
Femenino (4095)	27	1 (referencia)	0,73 (0,36-1,49)	0,41 (0,20-0,85)	0,805
Masculino (3027)	60	1 (referencia)	0,56 (0,21-1,50)	0,43 (0,15-1,23)	
Edad					
< 70 años (4537)	45	1 (referencia)	0,61 (0,29-1,26)	0,26 (0,12-0,59)	0,341
≥ 70 años (2585)	42	1 (referencia)	0,96 (0,35-2,65)	0,65 (0,23-1,79)	
Diabetes tipo 2					
No (3649)	30	1 (referencia)	0,37 (0,15-0,88)	0,21 (0,08-0,53)	0,037
Si (3473)	57	1 (referencia)	1,11 (0,47-2,61)	0,66 (0,28-1,59)	

a Ajustado por edad, sexo, nivel educativo, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y altura

En un análisis estratificado adicional por tabaquismo, las HR (IC al 95%) de EAP según peso óptimo (IMC <25 kg/m²) fueron de 0,61 (0,15-2,46) para los que nunca fumaron, 0,89 (0,24-3,28) para los exfumadores y 4,30 (1,51-12,26) para los fumadores actuales. Se encontró una interacción estadísticamente significativa entre estas dos variables (p de interacción = 0,038).

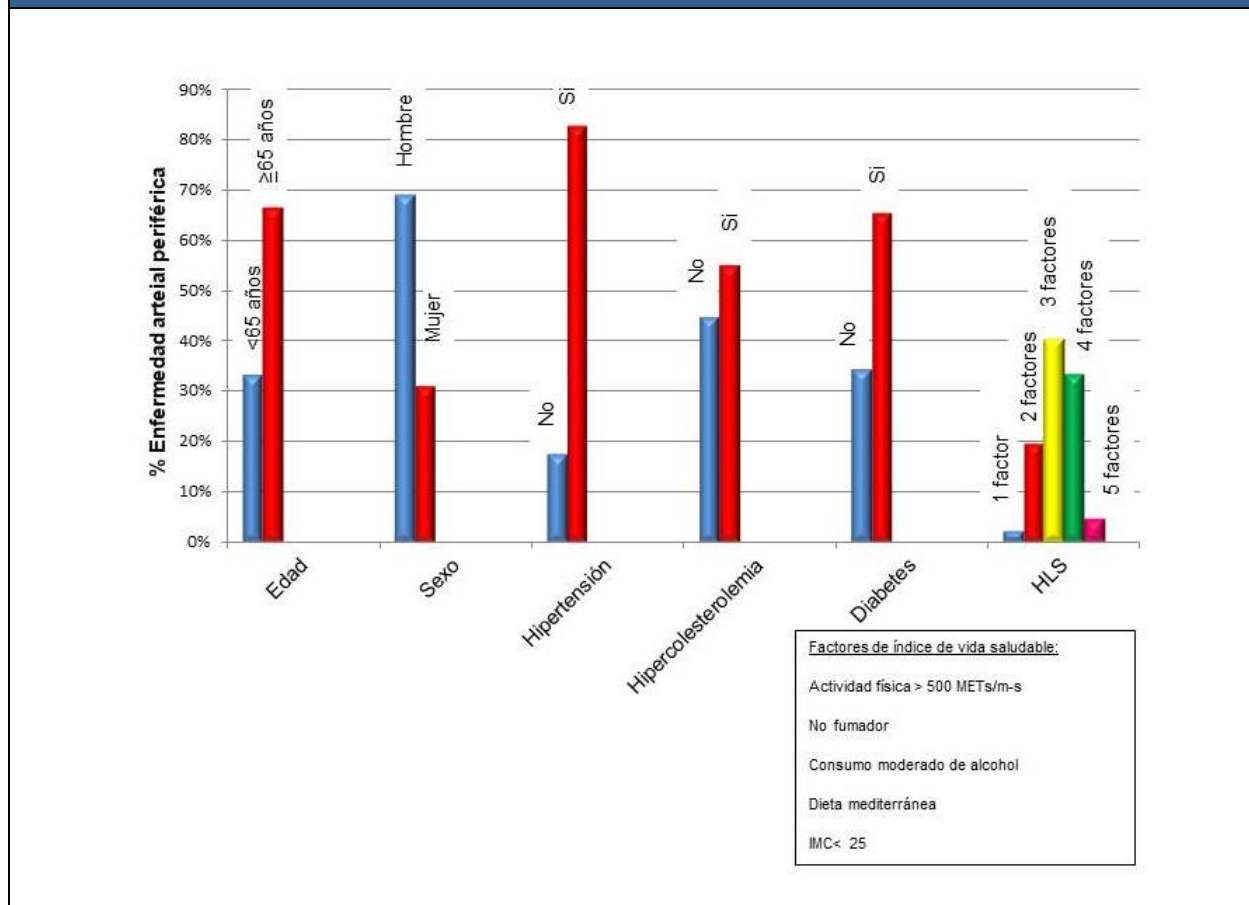
El cálculo del índice C de Harrell para conocer la capacidad de discriminación del índice de estilo de vida saludable, se hizo a partir de un modelo de regresión en el que se incluyó la puntuación del índice de estilo de vida saludable y los factores de riesgo tradicionales de EAP (edad, sexo, nivel de estudios, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y estatura). El valor del índice C de Harrell fue de 0,84 (IC al 95%: 0,80-0,88), por tanto, se discriminó

correctamente al 84% de los participantes. El índice C de Harrell sólo con los factores de riesgo tradicionales fue de 0,81 (IC al 95%: 0,77-0,86).

Finalmente, calculamos la fracción preventiva poblacional (FPP%), ajustando por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. La FPP% ajustado multivariable para la combinación de 2 factores del estilo de vida saludable (no fumar y actividad física) fue del 32,6% (IC al 95%: 15,3% - 46,3%). La FPP% para tener 4 factores (no fumar, actividad física, dieta mediterránea y consumo moderado de alcohol) aumentó a 80,5% (IC al 95%: 21,3%-95,1%) durante una mediana de seguimiento de 4,8 años. Este hallazgo sugiere que el 80,5% de los nuevos casos de EAP podrían haberse evitado si todos los participantes hubieran estado en la puntuación más alta de estilo de vida saludable teniendo en cuenta estos 4 factores de vida saludable.

A continuación se expone el porcentaje de participantes según edad, sexo, y principales factores de riesgo cardiovascular en el grupo de EAP. Así mismo, se presenta como se distribuye según el número de factores de estilo de vida saludable en el grupo de pacientes con EAP (Figura 14).

FIGURA 14: Participantes según edad, sexo, principales factores de riesgo cardiovascular y número de factores de estilo de vida saludable en el grupo de enfermedad arterial periférica.



5.2. Life's Simple 7 y enfermedad arterial periférica.

Los resultados de este apartado se basan en la misma población que en el apartado anterior. De este modo, de los 7122 participantes sin EAP al inicio del estudio, se identificaron 87 casos incidentes de EAP tras una mediana de seguimiento de 4,8 años.

En los análisis siguientes, cada una de las métricas se analizó como variable dicotómica, según se cumpliera o no los criterios de adhesión al LS7. Para el

análisis principal se dividió a los participantes en 4 categorías (0-1, 2, 3, y 4-7) en función del número de métricas que acumulaban.

Las características generales de la población, según el número de métricas de LS7 se recogen en la siguiente tabla (tabla 12).

Tabla 12. Distribución de las características de la muestra por número de métricas del LS7						
	Total	0-1	2	3	4-7	Valor p
N	7122	2446	2470	1489	717	
Edad, años (DE)	67,1 (6,2)	66,3 (6,2)	67,5 (6,2)	67,7 (6,1)	67,0 (6,0)	0,411
Sexo (% Mujer)	4095 (57,5)	1128 (46,1)	1634 (66,2)	973 (65,4)	360 (50,2)	<0,001
Altura, metros (DE)	1,6 (0,1)	1,62 (0,1)	1,59 (0,1)	1,59 (0,1)	1,61 (0,1)	<0,001
IMC (%)						
➤ <25	538 (7,6)	42 (7,8)	143 (26,5)	190 (35,3)	163 (30,3)	<0,001
➤ 25-30	3240 (45,5)	1117 (34,5)	1104 (34,1)	674 (20,8)	345 (10,7)	
➤ >30	3344 (46,9)	1287 (38,5)	1223 (36,6)	625 (18,7)	209 (6,3)	
Actividad física (METs-min/semana) (media)	231,4 (2397)	171,5 (137,9)	185,1 (181,3)	266,5 (266,9)	522,6 (371,2)	<0,001
Tabaquismo (%)						
➤ Nunca	4369 (61,3)	950 (21,7)	1757 (40,2)	1139 (26,1)	523 (11,9)	<0,001
➤ Fumador actual	994 (13,9)	533 (53,6)	269 (27,1)	127 (12,8)	65 (6,5)	
➤ Exfumador	1759 (24,7)	963 (54,8)	444 (256,2)	223 (12,7)	129 (7,3)	
PAS (mmHg) (DE)	148,7 (18,9)	151,1 (18,5)	148,9 (18,4)	146,9 (19,0)	143,2 (21,19)	<0,001
PAD (mmHg) (DE)	82,7 (10,1)	84,1 (9,9)	82,7 (9,9)	81,7 (10,1)	80,3 (10,9)	0,003
Colesterol (mg/dL) (DE)	211,0 (37,8)	221,73 (35,0)	210,19 (37,9)	204,5 (39,6)	193,9 (31,9)	<0,001
LDL (mg/dL) (DE)	130,1 (33,4)	138,8 (30,9)	129,2 (33,8)	124,8 (35,1)	117,3 (29,5)	<0,001
HDL (mg/dL) (DE)	54,1 (14,1)	52,5 (13,1)	54,7 (14,5)	55,4 (14,5)	54,4 (14,1)	<0,001
Triglicéridos (mg/dL) (DE)	137,1 (79,3)	156,5 (96,5)	135,5 (71,7)	122,4 (63,6)	112,5 (55,2)	<0,001
Glucemia (mg/dL) (DE)	121,9 (41,3)	134,6 (42,8)	119,7 (39,7)	112,9 (39,4)	107,9 (34,4)	<0,001
Alcohol (g) (%)						
➤ Abstemio	4682 (65,7)	1550 (33,1)	1703 (36,4)	988 (21,1)	441 (9,4)	<0,001
➤ Moderado	2065 (28,9)	752 (36,4)	656 (31,8)	429 (20,8)	228 (11,0)	
➤ Alto	375 (5,3)	144 (38,4)	111 (29,6)	72 (19,2)	48 (12,8)	

El número de casos de EAP observados según las categorías de LS7 fue de 43 en la categoría 0-1, 28 en la categoría 2, 13 casos de EAP en la categoría 3 y 3 casos en la categoría 4-7.

Como era de esperar, el porcentaje de pacientes con buen control de glucemia, lípidos, presión arterial sistólica y diastólica, IMC, adecuada adhesión a la dieta mediterránea y ejercicio, se incrementaba a medida que aumentaba el número de métricas del LS7 (tabla 13).

	Total	0-1	2	3	4-7	Valor p
No fumador	4369	21,7	40,2	26,1	11,9	<0,001
IMC<25 Kg/m ²	538	7,8	26,6	35,3	30,3	<0,001
PAS<120mmHg	368	7,9	22,3	34,2	35,6	<0,001
PAD<80 mmHg	2901	29,5	34,9	22,8	12,8	<0,001
Colesterol total <200mg/dL	2703	18,4	35,0	28,5	18,1	<0,001
Glucemia <100mg/dL	2689	11,8	39,8	31,9	16,5	<0,001
Dieta mediterránea >9 puntos	3479	20,0	34,6	29,6	15,7	<0,001
Ejercicio >500 MET	739	0,0	10,0	33,0	56,9	<0,001

Tras el ajuste multivariable por edad, sexo, nivel de estudios, altura, cintura, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, vitaminas (D y B₁₂) y energía, los participantes con 4 o más métricas del LS7, tuvieron un riesgo significativamente inferior de desarrollar EAP en comparación con el grupo de 0-1 métricas [HR=0,21; IC al 95% (0,06-0,74)]. Así mismo, se objetivó, una reducción del riesgo en los grupos de 2 y 3 métricas, aunque no alcanzó significación estadística (tabla 14).

Del mismo modo se realizó ajuste multivariable por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de EC, vitaminas (D, B₁₂), estatinas, insulina y otros antidiabéticos orales y energía. En este modelo se obtuvo un resultado muy similar en la reducción del riesgo de EAP [HR=0,23; IC al 95% (0,07-0,81)] en el grupo con 4 o más métricas en comparación con el grupo con menor número de métricas (0-1)

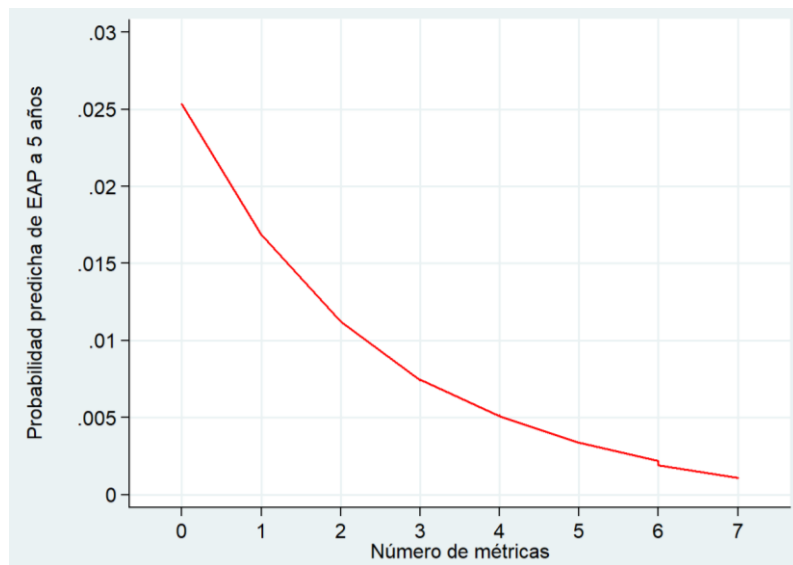
Se calculó la *p de tendencia lineal* que resultó significativa ($p < 0,001$) para ambos modelos de ajuste multivariable.

Tabla 14. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las métricas de <i>Life's simple 7</i>					
	<i>Life's Simple 7</i>				<i>p</i> tendencia lineal
	0-1	2	3	4-7	
N	2446	2470	1489	717	
Casos/persona-año	43/10667	28/10793	13/6611	3/3238	
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	0,77 (0,47-1,25)	0,55 (0,29-1,05)	0,22 (0,07-0,72)	<0,001
Modelo 1^a	1 (referencia)	0,77 (0,47-1,26)	0,57 (0,30-1,08)	0,21 (0,06-0,74)	<0,001
Modelo 2^b	1 (referencia)	0,81 (0,50-1,30)	0,62 (0,33-1,16)	0,23 (0,07-0,81)	<0,001

a: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de EC, vitaminas (D, B₁₂) y energía.
b: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de EC, vitaminas (D, B₁₂), estatinas, insulina y otros antidiabéticos orales y energía.

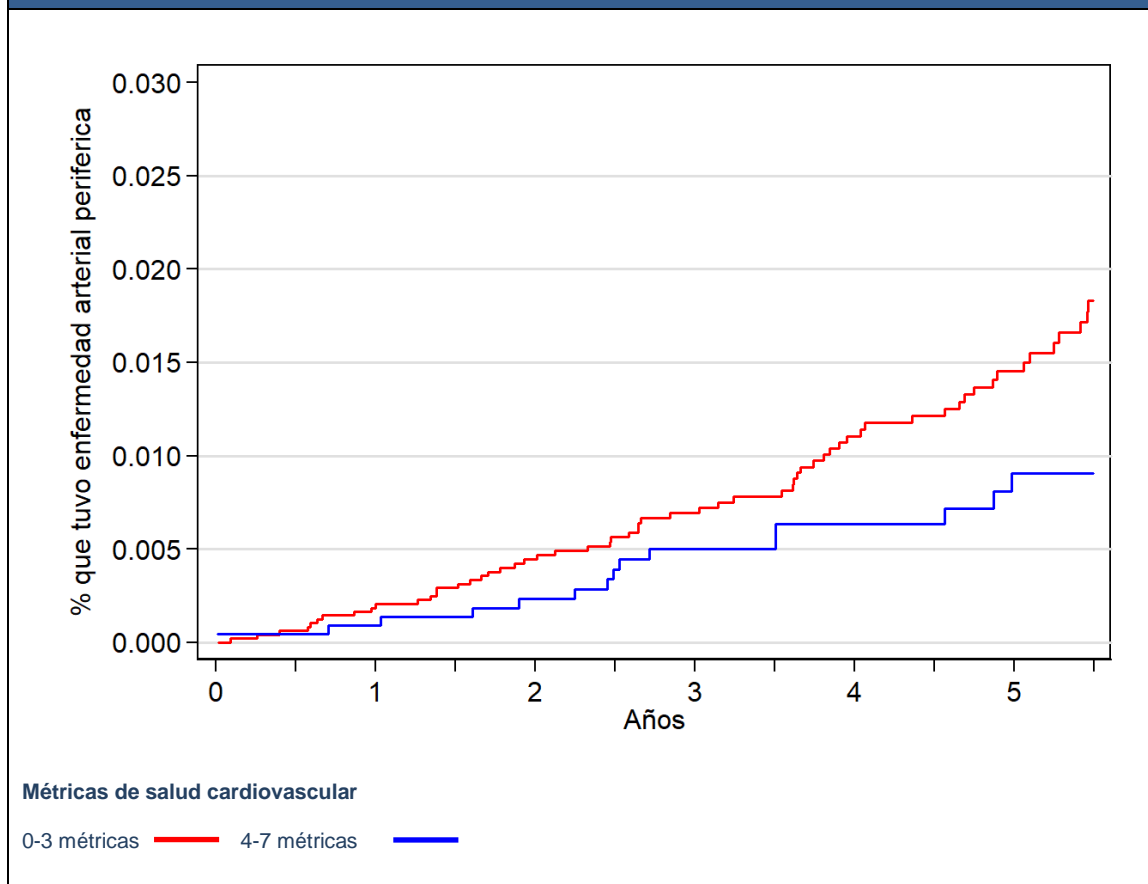
La figura 15 muestra la probabilidad predicha de ser diagnosticado de EAP tras 5 años de seguimiento según el número de métricas. Se observa que esta probabilidad predicha es inversamente proporcional al número de métricas del LS7.

Figura 15. Probabilidad (%) predicha de padecer EAP tras una mediana de 4,8 años de seguimiento según el número de métricas.



Las curvas que muestran el porcentaje de participantes que desarrollaron EAP según la categoría de métricas como variable dicotómica (0-3 métricas/4-7 métricas), presentaron una separación significativa durante el seguimiento apreciable desde el primer año (figura 16).

Figura 16. Estimador de Nelson–Aalen del riesgo acumulado de padecer EAP en función de las métricas como variable dicotómica

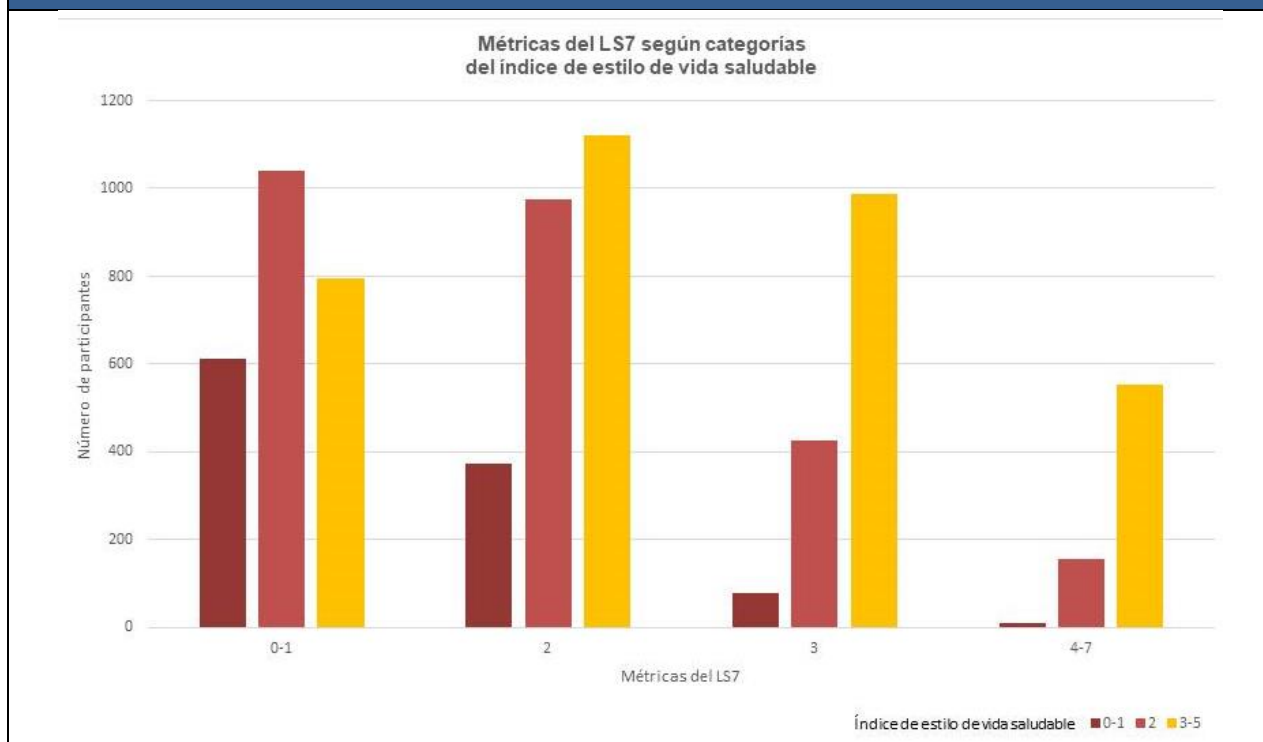


5.3. Relación entre el LS7 y el índice de estilo de vida saludable

En este apartado se analiza la relación entre el índice de estilo de vida saludable y la métrica del LS7. En la figura 17 se muestra la distribución de las categorías del índice de estilo de vida saludable (agrupadas en categorías 0-1, 2 y 3-5) según las métricas del LS7 (agrupadas en categorías 0-1, 2, 3, y 4-7). En la métrica del LS7 con mayor puntuación (4-7) se observa que la mayoría tiene una puntuación elevada en el índice de estilo de vida saludable. No

obstante, en el resto de categorías del LS7 hay participantes con una puntuación alta del índice de estilo de vida saludable.

Figura 17: Métricas del LS7 según categorías del índice de estilo de vida saludable



En la tabla 15 se muestra cómo se distribuye la puntuación del índice de estilo de vida saludable en las distintas métricas del LS7. En todas las métricas del LS7 la mayor parte de los participantes tienen una puntuación intermedia (2 o 3 puntos) del índice de estilo de vida saludable. Lo observado en la figura 17 y la tabla 15 sugiere que ambas escalas miden de forma distinta los estilos de vida saludable.

Tabla 15. Métricas del LS7 según puntuación en el índice de estilo de vida saludable						
	0	1	2	3	4	5
No fumador	0 (0)	542 (12,4)	1685 (38,6)	1662 (38,0)	457 (10,5)	23 (0,5)
IMC<25 Kg/m²	0 (0)	8 (1,5)	66 (12,3)	205 (38,1)	217 (40,3)	42 (7,8)
PAS<120mmHg y PAD<80mmHg	8 (2,4)	51 (15,2)	117 (34,9)	112 (33,4)	42 (12,5)	5 (1,5)
Colesterol total <200mg/dL	38 (1,4)	363 (13,7)	955 (36,0)	951 (35,9)	326 (12,3)	19 (0,7)
Glucemia <100mg/dL	36 (1,4)	340 (13,0)	956 (36,6)	949 (36,4)	314 (12,0)	15 (0,6)
Dieta mediterránea >9 puntos	0 (0)	33 (1,3)	485 (19,4)	1277 (51,0)	671 (26,8)	36 (1,4)
Ejercicio >500 MET-h/semana	0 (0)	39 (5,2)	230 (43,5)	329 (43,5)	148 (19,6)	10 (1,3)

En la tabla 16 se muestra el riesgo de EAP según categorías de un LS7 al que se ha añadido el consumo de alcohol. El consumo moderado de alcohol es una de las tres categorías del índice de estilo de vida saludable donde se ha encontrado una mayor asociación inversa con el riesgo de EAP (Figura 13). Al añadir el consumo de alcohol a las métricas del LS7 se observa una asociación más fuerte si se comparan la HR de la categoría extrema de este LS7 modificado (0,12 [0,02-0,85] en el modelo 1) con la HR observada en la categoría más alta del LS7 original (Tabla 14).

Tabla 16. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las métricas de *Life's simple 7* modificado

	<i>Life's Simple 7</i> modificado					<i>p</i> tendencia lineal
	0-1	2	3	4	5-7	
N	1871	2389	1716	780	366	
Casos/persona-año	36/8182	31/10381	13/7583	6/3500	1/1663	
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	0,75 (0,47-1,21)	0,41 (0,21-0,78)	0,36 (0,15-0,89)	0,11 (0,02-0,77)	<0,001
Modelo 1^a	1 (referencia)	0,69 (0,43-1,10)	0,38 (0,20-0,72)	0,38 (0,16-0,90)	0,12 (0,02-0,85)	<0,001
Modelo 2^b	1 (referencia)	0,77 (0,47-1,27)	0,47 (0,25-0,90)	0,37 (0,15-0,93)	0,14 (0,02-1,01)	<0,001

a: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de EC, vitaminas (D, B₁₂) y energía.
b: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de EC, vitaminas (D, B₁₂), estatinas, insulina y otros antidiabéticos orales y energía.

Del mismo modo se realizó ajuste multivariable por edad, sexo, estudios, altura, cintura, terapia hormonal sustitutiva, antecedentes familiares de ECV, vitaminas (D, B₁₂), estatinas, insulina y otros antidiabéticos orales y energía. En este modelo se obtuvo un resultado muy similar en la reducción del riesgo de EAP [HR=0,14; IC al 95% (0,02-1,01)], que si bien no alcanzó la significación estadística ($p=0,051$), se ha objetivado una tendencia lineal (p de *tendencia lineal* <0,001) y una relación significativa en los grupos de 3 y 4 métricas en comparación con el grupo con menor número de métricas (0-1).

La figura 17 muestra la distribución de las categorías del índice de estilo de vida saludable dentro de las métricas del LS7.

5.4. Relación entre el consumo de fibra, fruta y verdura y el riesgo de enfermedad arterial periférica.

Estos resultados se basan en 7072 participantes del estudio PREDIMED de los que durante una mediana de seguimiento de 4,8 años, hubo 86 casos incidentes de EAP. La tabla 17 muestra las principales características clínicas y de estilo de vida de acuerdo con los terciles de ingesta de fibra.

Tabla 17. Características basales según tercil de consumo de fibra					
	Fibra				Valor p
	Total	Q1	Q2	Q3	
N	7072	2358	2357	2357	
Edad (años) (media)	67,1 (6,2)	67,4 (6,3)	66,9 (6,0)	66,8 (6,2)	0,084
Sexo (Mujer)	4068 (57,5)	60,5	56,3	55,7	0,001
Altura (m)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	0,700
IMC (kg/m ²) (%)					
➤ <25	535 (7,6)	161 (6,8)	174 (7,4)	200 (8,5)	<0,001
➤ 25-30	3223 (45,6)	998 (42,3)	1133 (48,1)	1092 (46,3)	
➤ >30	3314 (46,9)	1199 (50,9)	1050 (44,6)	1065 (45,2)	
Actividad física (METs-min/semana) media (DE)	231,3 (239,6)	196,7 (199,3)	238,8 (238,9)	258,3 (271,2)	<0,001
Verduras (g/ día)(DE)	334,5 (148,8)	251,6 (93,8)	329,2 (108,9)	423,4 (175,7)	<0,001
Frutas (g/ día) (DE)	368,2 (202,4)	238,1 (113,3)	366,8 (149,8)	499,8 (231,1)	<0,001
Cereales sin patata (g/día) (DE)	143,1 (85,0)	112,6 (63,5)	141,9 (81,2)	174,9 (95,5)	<0,001
Hidratos de carbono (g/día) (DE)	235,3 (74,5)	188,7 (53,6)	233,0 (61,2)	284,3 (73,9)	<0,001
Proteínas (g/día) (DE)	91,7 (21,8)	80,4 (18,2)	91,3 (18,5)	103,4 (22,1)	<0,001
Grasas (g/día) (DE)	97,8 (28,7)	89,7 (25,9)	97,9 (27,2)	105,8 (30,6)	<0,001
Vit C (mg/día) (DE)	200,1 (89,3)	140,7 (49,4)	194,9 (59,9)	264,8 (100,8)	<0,001
Vit D (µg/día) (DE)	6,3 (9,3)	5,7 (10,3)	6,3 (10,1)	7,0 (7,1)	<0,001
Vit B ₆ (mg/día) (DE)	2,3 (0,6)	1,9 (0,4)	2,3 (0,4)	2,8 (0,6)	<0,001
Vit B ₁₂ (µg/día) (DE)	9,9 (5,5)	8,9 (4,2)	9,9 (5,1)	10,8 (6,9)	<0,001
Beta-carotenos (µg/día) (DE)	3523,1 (2304,1)	2385,2 (1442,7)	3433,1 (1786,5)	4751,4 (2801,0)	<0,001
Tabaquismo (%)					
➤ Nunca	4343 (61,4)	1455 (61,7)	1423 (60,4)	1465 (62,2)	0,019
➤ Fumador actual	989 (13,9)	364 (15,4)	327 (13,9)	298 (12,6)	
➤ Exfumador	1740 (24,6)	539 (22,9)	607 (25,6)	594 (25,2)	
Hipercolesterolemia (%)	5104 (72,2)	70,1	71,3	75,1	<0,001
Diabetes (%)	3441 (48,7)	49,8	48,8	47,4	0,240
Hipertensión (%)	5844 (82,6)	82,8	83,9	81,1	0,035
Nivel de estudios					
Secundarios (%)	1577 (22,3)	22,3	21,0	23,6	0,119
Historia familiar de EC (%)	1577 (22,3)	21,8	21,7	23,4	0,277
Consumo de alcohol (%)					
➤ Moderado	2065 (29,2)	660 (27,9)	694 (29,4)	711 (30,2)	0,146
➤ Abstemios	4682 (66,2)	1572 (66,7)	1567 (66,5)	1543 (65,5)	
➤ Alto consumo	325 (4,6)	126 (5,3)	96 (4,1)	103 (4,4)	

Encontramos un mayor porcentaje de mujeres en el grupo de menor consumo cuando lo comparamos con el de mayor consumo, así mismo se encontró un mayor porcentaje de pacientes con IMC >30 Kg/m² y de fumadores actuales en este grupo.

La tabla 18 muestra las principales características clínicas y de estilo de vida de acuerdo con los terciles de ingesta de fruta.

Tabla 18. Características basales según tercil de consumo de fruta.					
	Fruta				Valor p
	Total	Q1	Q2	Q3	
N	7072	2362	2353	2357	
Edad (años) (media)	67,1 (6,2)	66,8 (6,1)	67,2 (6,3)	67,1 (6,1)	0,185
Sexo (Mujer)	4068 (57,5)	56,5	56,6	59,5	0,062
Altura (m)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	0,678
IMC (kg/m ²) (%)					
> <25	535 (7,6)	189 (8,0)	175 (7,4)	171 (7,3)	0,722
> 25-30	3223 (45,6)	1056 (44,7)	1092 (46,4)	1075 (45,6)	
> >30	3314 (46,8)	1117 (47,3)	1086 (46,2)	1111 (47,1)	
Actividad física (METs-min/semana) media (DE)	231,3 (239,6)	204,8 (221,0)	237,9 (243,6)	251,1 (250,9)	<0,001
Verduras (g/ día)(DE)	334,5 (148,8)	296,7 (127,8)	330,4 (134,5)	376,5 (169,8)	<0,001
Fibra (g/ día) (DE)	2,0 (0,8)	1,5 (0,7)	1,9 (0,8)	2,5 (0,6)	<0,001
Cereales sin patata (g/día) (DE)	143,1 (85,0)	144,8 (86,1)	139,7 (85,4)	144,8 (83,4)	0,267
Hidratos de carbono (g/día) (DE)	235,3 (74,5)	213,1 (70,4)	227,5 (68,8)	265,4 (74,2)	<0,001
Proteínas (g/día) (DE)	91,7 (21,8)	87,1 (21,4)	90,8 (50,5)	97,2 (22,2)	0,001
Grasas (g/día) (DE)	97,8 (28,7)	94,8 (28,9)	97,5 (27,5)	101,0 (29,4)	0,004
Vit C (mg/día) (DE)	200,1 (89,3)	142,7 (55,4)	191,6 (61,3)	266,1 (96,8)	<0,001
Vit D (µg/día) (DE)	6,3 (9,3)	6,2 (10,4)	6,3 (10,2)	6,4 (6,9)	<0,001
Vit B ₆ (mg/día) (DE)	2,3 (0,6)	2,1 (0,5)	2,3 (0,5)	2,6 (0,7)	<0,001
Vit B ₁₂ (µg/día) (DE)	9,8 (5,6)	9,6 (4,9)	9,8 (4,7)	10,2 (6,8)	<0,001
Beta-carotenos (µg/día) (DE)	3523,1 (2304,1)	3013,1 (2022,2)	3501,6 (2256,7)	4055,5 (2491,2)	<0,001
Tabaquismo (%)					
> Nunca	4343 (61,4)	1369 (57,9)	1451 (61,7)	1523 (64,6)	<0,001
> Fumador actual	989 (13,9)	400 (16,9)	317 (13,5)	272 (11,5)	
> Exfumador	1740 (24,6)	593 (25,1)	585 (24,8)	562 (23,8)	
Hipercolesterolemia (%)	5104 (72,2)	69,6	71,7	75,3	<0,001
Diabetes (%)	3441 (48,7)	48,6	49,8	47,7	0,344
Hipertensión (%)	5844 (82,6)	82,3	82,2	83,5	0,435
Nivel de estudios					
Secundarios (%)	1577 (22,3)	22,8	22,7	21,4	0,455
Historia familiar de EC (%)	1577 (22,3)	21,3	23,2	22,5	0,279
Consumo de alcohol (%)					
> Moderado	2065 (29,2)	693 (29,3)	727 (30,9)	645 (27,4)	<0,001
> Abstemios	4682 (66,2)	1529 (64,7)	1526 (64,9)	1627(69,0)	
> Alto consumo	325 (4,6)	140 (5,9)	100 (4,3)	85 (3,6)	

Los participantes que se encontraban en el grupo de menor consumo de fruta realizaban menos actividad física, eran más frecuentemente fumadores en la actualidad y consumían más cantidad de alcohol, comparados con el grupo de mayor consumo.

La tabla 19 muestra las principales características clínicas y de estilo de vida de acuerdo con los terciles de ingesta de verdura.

Tabla 19. Características basales según tercil de consumo de verdura.					
	Verdura				Valor p
	Total	Q1	Q2	Q3	
N	7072	2358	2369	2345	
Edad (años) (media)	67,1 (6,2)	67,5 (6,3)	67,1 (6,1)	66,6 (6,1)	0,321
Sexo (Mujer)	4068 (57,5)	56,6	57,3	58,7	0,345
Altura (m)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	0,640
IMC (kg/m ²) (%)					
> <25	535 (7,6)	162 (6,9)	164 (6,9)	209 (8,9)	0,054
> 25-30	3223 (45,6)	1076 (45,6)	1087 (45,9)	1060 (45,2)	
> >30	3314 (46,9)	1120 (47,5)	1118 (47,2)	1076 (45,9)	
Actividad física (METs-min/semana) media (DE)	231,3 (239,6)	211,9 (208,9)	230,9 (242,5)	250,9 (262,9)	<0,001
Fibra (g/día)(DE)	2,0 (0,8)	1,6 (0,7)	1,9 (0,8)	2,5 (0,7)	<0,001
Frutas (g/día) (DE)	2,0 (0,8)	1,8 (0,8)	1,9 (0,8)	2,2 (0,8)	0,815
Cereales sin patata (g/día) (DE)	143,1 (85,0)	141,7 (86,3)	142,6 (83,1)	145,1 (85,5)	0,158
Hidratos de carbono (g/día) (DE)	235,3 (74,5)	222,8 (73,3)	232,8 (70,8)	250,5 (76,7)	0,001
Proteínas (g/día) (DE)	91,7 (21,8)	84,6 (20,2)	90,9 (19,6)	99,6 (22,8)	<0,001
Grasas (g/día) (DE)	97,8 (28,7)	93,5 (27,2)	97,6 (27,9)	102,3 (30,3)	<0,001
Vit C (mg/día) (DE)	200,1 (89,3)	147,7 (62,6)	191,5 (65,3)	261,6 (95,9)	<0,001
Vit D (µg/día) (DE)	6,3 (9,3)	5,5 (8,7)	6,5 (11,6)	6,9 (6,9)	<0,001
Vit B ₆ (mg/día) (DE)	2,3 (0,6)	1,9 (0,5)	2,3 (0,5)	2,8 (0,6)	<0,001
Vit B ₁₂ (µg/día) (DE)	9,9 (5,6)	8,7 (4,3)	9,9 (6,4)	10,9 (5,6)	<0,001
Beta-carotenos (µg/día) (DE)	3523,1 (2304,1)	2044,4 (1020,9)	3242,1 (1448,8)	5293,7 (2725,8)	<0,001
Tabaquismo (%)					
> Nunca	4343 (61,4)	1452 (61,6)	1441 (60,8)	1450 (61,8)	0,037
> Fumador actual	989 (13,9)	365 (15,5)	321 (13,6)	303 (12,9)	
> Exfumador	1740 (24,6)	541 (22,9)	607 (25,6)	592 (25,3)	
Hipercolesterolemia (%)	5104 (72,2)	1702 (72,2)	1689 (71,3)	1713 (73,1)	0,406
Diabetes (%)	3441 (48,7)	1116 (47,3)	1134 (47,9)	1191 (50,8)	
Hipertensión (%)	5844 (82,6)	1989 (84,4)	1962 (82,8)	1893 (80,7)	0,004
Nivel de estudios					
Secundarios (%)	1577 (22,3)	508 (21,5)	508 (51,4)	561 (23,9)	0,069
Historia familiar de EC (%)	1577 (22,3)	447 (18,9)	540 (22,8)	590 (25,2)	<0,001
Consumo de alcohol (%)					
> Moderado	2065 (29,2)	667 (28,3)	704 (29,7)	694 (29,6)	0,642
> Abstemios	4682 (66,2)	1575 (66,8)	1555 (65,6)	1552 (66,2)	
> Alto consumo	325 (4,6)	116 (4,9)	110 (4,6)	99 (4,2)	

Los participantes en el tercil superior consumieron más frutas, verduras, legumbres y cereales integrales.

En el modelo ajustado multivariable, se observó una asociación inversa no significativa entre una mayor ingesta de fibra y el riesgo de EAP. Para el grupo de ingesta media, encontramos una HR =0,85; IC al 95% (0,45-1,62), y para el grupo de mayor ingesta, una HR=0,46; IC al 95% (0,16-1,37), ambos en comparación con la adherencia más baja (tabla 20).

Tabla 20. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de fibra				
	Fibra			Valor p
	Q1	Q2	Q3	
N	2358	2357	2357	
Casos/persona-año	36/10524	33/10436	17/10101	
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	0,92 (0,58-1,45)	0,57 (0,31-1,06)	0,126
Modelo 1^a	1 (referencia)	1,12 (0,71-1,78)	0,68 (0,35-1,32)	0,481
Modelo 2^b	1 (referencia)	0,85 (0,45-1,62)	0,46 (0,16-1,37)	0,341

a: adicionalmente ajustado por edad, sexo, diabetes, tabaco, altura, hipertensión, hipercolesterolemia y actividad física
b: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, hipertensión, hipercolesterolemia, actividad física, diabetes, altura, perímetro de cintura, tabaco, alcohol, estatinas, antidiabéticos orales, antecedentes familiares de EC, verduras, frutas, cereales sin patata, carbohidratos, grasas, vitaminas (C, D, B₆, B₁₂) y betacarotenos.

Cuando se valoró el consumo de fibra total, así como el consumo de los alimentos ricos en fibra de forma independiente (frutas y verduras) no se observaron diferencias significativas en el modelo de ajuste multivariable en ninguno de los supuestos (tablas 21 y 22).

Tabla 21. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de fruta

	Fruta			Valor p
	Q1	Q2	Q3	
N	2362	2353	2357	
Casos/persona-año	38/10623	30/10280	18/10159	
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	0,83 (0,51-1,34)	0,74 (0,40-1,40)	0,326
Modelo 1^a	1 (referencia)	0,92 (0,56-1,51)	0,91 (0,46-1,77)	0,422
Modelo 2^b	1 (referencia)	0,88 (0,48-1,61)	1,21 (0,48-3,05)	0,482

a: adicionalmente ajustado por edad, sexo, diabetes, tabaco, altura, hipertensión, hipercolesterolemia y actividad física
b: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, hipertensión, hipercolesterolemia, actividad física, diabetes, altura, perímetro de cintura, tabaco, alcohol, estatinas, antidiabéticos orales, antecedentes familiares de EC, fibra, verduras, cereales sin patata, carbohidratos, grasas, vitaminas (C, D, B₆, B₁₂) y betacarotenos.

Tabla 22. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de verduras

	Verduras			Valor p
	Q1	Q2	Q3	
N	2358	2369	2345	
Casos/persona-año	34/10615	28/10355	24/10090	
Ajustado por edad y sexo	1 (referencia)	1,12 (0,69-1,83)	1,16 (0,65-2,05)	0,884
Modelo 1^a	1 (referencia)	1,23 (0,74-2,03)	1,18 (0,65-2,14)	0,554
Modelo 2^b	1 (referencia)	1,27 (0,75-2,16)	1,41 (0,66-3,01)	0,318

a: adicionalmente ajustado por edad, sexo, diabetes, tabaco, altura, hipertensión, hipercolesterolemia y actividad física
b: adicionalmente ajustado por edad, sexo, estudios, hipertensión, hipercolesterolemia, actividad física, diabetes, altura, perímetro de cintura, tabaco, alcohol, estatinas, antidiabéticos orales, antecedentes familiares de EC, fibra, frutas, cereales sin patata, carbohidratos, grasas, vitaminas (C, D, B₆, B₁₂) y betacarotenos.

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo apoyan la hipótesis de que la adhesión a un índice de estilo de vida saludable que incluye el abandono del hábito tabáquico, la adhesión a la dieta mediterránea, practicar actividad física, ingesta moderada de alcohol y normopeso, además de las métricas del *Life's simple 7*, así como la dieta rica en fibra, podrían reducir de forma muy relevante la incidencia de EAP en una población de alto riesgo cardiovascular.

6.1. Principales resultados de nuestro trabajo

Nuestros resultados indican que en participantes del estudio PREDIMED, una mayor puntuación en un índice de estilo de vida saludable se asocia con un menor riesgo de EAP. Específicamente, la combinación de no fumar, beber alcohol con moderación, seguir la dieta mediterránea, y practicar actividad física de forma regular en el tiempo libre, puede disminuir el riesgo de EAP en un 82% en una población de alto riesgo cardiovascular, en comparación con los participantes que no siguen estos estilos de vida saludable.

Igualmente, en este estudio encontramos que en los participantes del estudio PREDIMED, un mayor cumplimiento de las recomendaciones *Life's Simple 7* (LS7) de la AHA se asocian con un menor riesgo de EAP. Tener al menos 4 métricas del LS7 se asociaba de forma significativa con una reducción del 77% en comparación con los que tenían una o ninguna métrica del LS7, tras ajustar por otros factores de riesgo asociados con la EAP.

Finalmente, nuestro trabajo encontró una asociación inversa no significativa entre un mayor consumo de fibra y el riesgo de EAP. No se encontró una asociación significativa entre el consumo de frutas o verduras y el riesgo de EAP en los participantes del estudio PREDIMED.

6.2. Consistencia de los hallazgos respecto a otros estudios.

6.2.1. Tabaco y EAP

Numerosos estudios han encontrado que el tabaco es uno de los principales factores de riesgo de la EAP. Un estudio de cohortes con más de 26000 fumadores varones de 50 a 69 años mostró que los años fumando y el número de cigarrillos eran los factores más importantes asociados con el desarrollo de claudicación intermitente y que la deshabituación tabáquica se asociaba con una reducción del riesgo del 14% en comparación con los que seguían fumando⁽¹⁶²⁾. Lu y cols. en un metaanálisis con 55 estudios publicados entre 1989 y 2011 (43 de ellos transversales, 10 de cohortes y 2 de casos y controles), mostraron que el riesgo de EAP era menor en los exfumadores en comparación con los fumadores, si bien los exfumadores seguían teniendo más riesgo de EAP si se comparaban con personas que nunca habían fumado [OR 1,76 (IC al 95%: 1,58-1,90, p <0,001)]⁽¹⁹⁷⁾. En una revisión sistemática realizada por Ngu y cols⁽¹⁹⁸⁾ 3 de 12 estudios encontraron una asociación positiva entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el desarrollo de EAP⁽¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾ y otros 6

encontraron una asociación positiva entre la exposición al humo de tabaco ambiental y la presencia de daño vascular clínicamente relevante⁽²⁰²⁻²⁰⁷⁾.

Nuestros resultados mostraron una reducción del riesgo de EAP del 52% en personas fumadoras o exfumadores en comparación con los fumadores actuales. Aún más, la reducción del riesgo cuando se comparó a los nunca fumadores frente a los fumadores actuales fue del 64%. Estos resultados refuerzan la importancia de la prevención del tabaquismo y el abandono temprano del tabaco para reducir el riesgo de EAP. En nuestro estudio no se disponía de información sobre la exposición ambiental al humo del tabaco por lo que la reducción del riesgo podría ser aún mayor a la encontrada si se hubiese podido tener en cuenta.

6.2.2. Dieta mediterránea y EAP

Ruiz-Canela y cols. evaluaron la asociación entre la dieta mediterránea y la aparición de EAP sintomática en participantes del estudio PREDIMED⁽¹⁴⁸⁾. Este estudio encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre los dos grupos aleatorizados a dieta mediterránea y EAP sintomática en comparación con el grupo control. La reducción del riesgo fue mayor en el grupo de dieta mediterránea enriquecido con aceite de oliva virgen extra [HR=0,36; IC al 95% (0,20-0,62)] que en el grupo enriquecido con frutos secos [HR=0,52; IC al 95% (0,32-0,86)]. Igualmente, un estudio de casos y controles

encontró una asociación inversa entre una mayor adhesión a la dieta mediterránea y el desarrollo de EAP en pacientes con diabetes tipo 2⁽¹³⁸⁾.

Puede resultar sorprendente que en nuestro trabajo no se encontró una asociación significativa entre una mayor adhesión a la dieta mediterránea y el riesgo de EAP, si bien si encontramos una estimación puntual protectora [HR=0,82; IC al 95% (0,52-1,27)]. Varias razones pueden explicar esta falta de asociación en nuestro trabajo. Primero, hubo una pequeña diferencia entre las dos categorías de adhesión a la dieta mediterránea según el cuestionario de 13 ítems utilizado al inicio del estudio (7 vs 10 puntos para el grupo bajo y alto, respectivamente). En segundo lugar, en nuestro análisis no se utiliza el consumo moderado de alcohol, un factor protector para el riesgo de EAP, como un componente de la dieta, ya que se incluyó como un factor de estilo de vida por separado. De hecho, se encontró un menor riesgo de EAP entre los participantes que siguieron ambos factores de estilo de vida. En tercer lugar, en el análisis de Ruiz-Canela⁽¹⁴⁸⁾ se pudo comprobar el efecto de la intervención durante el tiempo de seguimiento del ensayo mientras que en nuestro análisis lo que se comparó fue la diferencia según la adhesión a la dieta mediterránea referido por los participantes a nivel basal. En cuarto lugar, el papel protector de la dieta mediterránea podría explicarse por el efecto de algunos alimentos y nutrientes específicos como el aceite de oliva virgen extra, las frutas y verduras, la fibra, los ácidos poliinsaturados, o el aporte global de polifenoles o antioxidantes de la dieta. Existe evidencia de que las dietas particularmente altas en grasas saturadas, sodio y colesterol y bajas en la ingesta de fibra,

vitamina E y ácido fólico aumentan el riesgo de EAP^(95,101). Algunos estudios han observado una asociación inversa con una ingesta de fibra de cereales⁽¹¹⁷⁾ y de alimentos ricos en antioxidantes (vitamina A, C y E), vitamina B₆⁽²⁰⁸⁾, ácido fólico y ácidos grasos⁽¹⁵³⁾ y el desarrollo de EAP. En el estudio InCHIANTI se pudo comprobar también un menor riesgo de EAP asociado a una mayor ingesta de grasas de origen vegetal, vitamina E y mayores concentraciones de colesterol HDL⁽¹³⁷⁾.

6.2.3. Consumo de fibra, frutas, verduras y EAP

Diversos estudios han encontrado una asociación entre la ingesta de fibra total o la derivada de determinados grupos de alimentos, y un menor riesgo de EAP. En un estudio transversal, Donnan y cols. observaron una relación positiva entre la ingesta de fibra procedente de cereales y el ITB en una regresión lineal múltiple en la que también ajustaron por edad, altura, tabaquismo y energía total, si bien esta asociación fue estadísticamente significativa en varones pero no en mujeres⁽¹⁴⁹⁾. Merchant y cols. observaron un menor riesgo de EAP asociado a una mayor ingesta de fibra procedente de cereales en una población que incluye a fumadores y no fumadores⁽¹¹⁷⁾. En un estudio prospectivo con fumadores varones, se encontró una asociación inversa entre cuartiles de ingesta de fibra total y el riesgo de claudicación intermitente si bien en el modelo multivariable no se ajustó por otros alimentos⁽¹⁶²⁾. Más recientemente, en el estudio Malmö, con más de 26.000 participantes seguidos

durante más de 20 años, se encontró asociación entre la EAP y un el alto consumo de fibra ($\geq 2,4$ g/MJ) que era uno de los seis componentes que definían este patrón de dieta saludable⁽²⁰⁹⁾.

El número de estudios que han analizado la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de EAP es escaso y los resultados encontrados no son consistentes. Hung y cols. estudiaron el papel de la fibra en el desarrollo de la EAP y no encontraron evidencia de que el consumo de frutas y verduras protegiera frente a la EAP, aunque no se pudo excluir un modesto beneficio⁽¹⁰¹⁾. Más recientemente, Heffron y cols. encontraron una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras (3 o más raciones al día) y la prevalencia de EAP en comparación con los que tenían un bajo consumo de frutas y verduras en un estudio poblacional⁽¹¹²⁾. En este estudio poblacional con cerca de 3,7 millones de participantes, esta asociación se mantuvo sólo en personas fumadoras o exfumadoras cuando se realizó un análisis estratificado⁽¹¹²⁾. Finalmente, Mattioli y cols. encontraron una correlación inversa entre el consumo de frutas y verduras y el ITB en un estudio con 237 mujeres premenopáusicas e hipertensas⁽²¹⁰⁾.

6.2.4. Alcohol y EAP

De forma similar a nuestros resultados, diversos estudios han encontrado una asociación inversa entre un consumo moderado de alcohol y el riesgo de EAP en comparación con los no bebedores⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾. Sin embargo, en un estudio transversal esta asociación no se encontró entre los grandes bebedores y el efecto protector estaba especialmente relacionado con el consumo de vino en varones, pero no con cerveza u con bebidas destiladas⁽¹⁶¹⁾. En un estudio de casos y controles con diabéticos no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre cualquier tipo de consumo de alcohol y la EAP⁽¹³⁸⁾. Es posible que los potenciales beneficios del consumo de alcohol dependan no sólo de la cantidad sino también del patrón de consumo por lo que sería necesario explorar más en este sentido para analizar el efecto que tienen los distintos tipos de bebidas alcohólicas y cómo se consumen⁽¹⁵⁶⁾.

6.2.5. Sobrepeso/obesidad y EAP

En el *Cardiovascular Health Study* se analizó la asociación entre el sobrepeso/obesidad y el riesgo de EAP, en 5419 participantes de al menos 65 años⁽⁶⁵⁾. En ese estudio se encontró una asociación transversal inversa entre el IMC y el riesgo de EAP: por cada aumento en 5 unidades en el IMC se redujo el riesgo de EAP en un 8% [razón de prevalencias, RP=0,92; IC al 95%: 0,85-1,00]⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, entre las personas con buena salud que nunca habían fumado, la dirección de asociación era opuesta [RP=1,20; IC al 95%: 0,94-

1,52)]⁽⁶⁵⁾. Además, cuando se analizó la asociación de forma prospectiva también se encontró una asociación directa entre el IMC basal y la EAP incidente [HR=1,32; IC al 95% (1,00-1,76)].

También un estudio de aleatorización mendeliana sugirió una relación causal entre la obesidad y el desarrollo de EAP después de controlar por factores intermedios⁽⁶³⁾.

Esta asociación directa entre el IMC y el riesgo de EAP parece contrastar con nuestros resultados en los que se encontró un mayor riesgo (aunque no significativo) de EAP en los participantes con normopeso (IMC <25 kg/m²) en comparación con los que tenían sobrepeso u obesidad. Sin embargo, cuando realizamos un análisis estratificado por tabaquismo, esta asociación inversa fue estadísticamente significativa sólo en los fumadores actuales. Por el contrario, encontramos un menor riesgo de EAP, aunque no significativo, en participantes con peso normal que nunca habían fumado. En este análisis se encontró una interacción significativa entre el tabaquismo y el IMC, por lo que el tabaquismo modificaba el efecto del IMC.

6.2.6. Actividad física y EAP

La asociación entre la actividad física y el riesgo de EAP parece ser bastante consistente en distintos estudios. En un estudio transversal con más de 3 millones de participantes se observó una asociación significativa entre los que

realizaban algún tipo actividad física y una menor prevalencia de EAP, en comparación con los que no realizaban ejercicio⁽¹⁷⁰⁾. También en este estudio se vio una relación inversa y significativa entre la frecuencia e intensidad de la actividad física y la prevalencia de la EAP⁽¹⁷⁰⁾. Parsons y cols. analizaron de forma transversal y prospectiva la asociación entre la actividad física medida con acelerómetro y la EAP en 945 varones con edad media de 78,4 años participantes en el *British Regional Heart Study*. En este estudio encontraron una asociación entre la actividad física de moderada a vigorosa (≥ 3 MET) y un menor riesgo de EAP, indicado por un ITB ≤ 0.9 ⁽¹⁷¹⁾. También observaron que tanto la actividad física en general como el nivel de intensidad así como bajos niveles de sedentarismo se asociaban prospectivamente con un menor riesgo de EAP.

En un metaanálisis realizado por Heikkilä y cols. donde analizaron 18 estudios transversales o prospectivos, se observó que las personas con diagnóstico o hallazgos clínicos de EAP fueron menos activas físicamente⁽²¹¹⁾. Los hallazgos de los estudios longitudinales^(172,196,212-214) apuntaron a que la actividad física más intensa se asociaba con menor probabilidad de desarrollar EAP; sin embargo, estos estudios carecían de potencia suficiente para estimar con precisión esta relación entre el nivel de intensidad y el riesgo de EAP.

6.2.7. Índices de estilos de vida y EAP

Existen pocos estudios que hayan combinado distintos factores (de riesgo o protectores) y el riesgo de EAP. Un estudio transversal realizado en 6 países europeos con un total de 10287 participantes, encontró un mayor riesgo de EAP en participantes con 5 o más factores de riesgo (ser fumador, cifras de presión arterial >140/90 mmHg o uso de antihipertensivos, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, o perímetro de la cintura >102 cm en varones o >88 cm en mujeres), en comparación con aquellos con 1 factor de riesgo⁽¹⁶³⁾. En otro estudio transversal, Eraso y cols hallaron un riesgo 10 veces mayor de EAP en presencia de 3 o más factores de riesgo (diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión y tabaquismo) en comparación con no presentar ningún factor de riesgo [OR 10,2; IC al 95% (6,4–16,3)]⁽¹⁷³⁾. Finalmente, Berger y cols. encontraron un aumento del 57% de la EAP prevalente por cada factor de riesgo modificable adicional, incluido el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el estilo de vida sedentario y la diabetes, en una población de 3,3 millones de pacientes⁽¹⁹⁾.

En los estudios anteriores se observa que hay variabilidad en los factores que se utilizan para valorar el riesgo de FA. Entre los factores que se combinan se incluyen enfermedades o alteraciones metabólicas (hipertensión, diabetes, o hipercolesterolemia) y estilos de vida no saludables (tabaquismo, sedentarismo). Sin embargo, no hemos encontrado estudios que hayan creado un índice en el que se combinen distintos estilos de vida saludables.

Joosten y cols. en un estudio prospectivo de 44985 hombres en los Estados Unidos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, construyeron el índice de modo que un mayor adhesión estuviese relacionada con mayor protección, es decir, con un menor riesgo de desarrollar EAP⁽¹⁸⁾. En concreto estos autores evaluaron la asociación individual y global de 4 factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia y DT2. En este estudio encontraron una *HR* de EAP de 0,23; IC al 95% (0,14-0,36) entre los hombres sin ninguno de los factores de riesgo en comparación con los participantes con al menos 1 factor de riesgo tras ser seguidos durante 24,2 años. Dichos resultados son consistentes con nuestros hallazgos al mostrar que la EAP es altamente prevenible.

Nuestro índice está en línea con otros índices en los que se combinan determinantes de los factores de riesgo y, por tanto, donde se pone mayor énfasis en la prevención primordial⁽⁶⁹⁾. Los estilos de vida que componen nuestro índice son similares a los utilizados por otros autores en los que se ha encontrado un efecto protector en relación con la diabetes⁽²¹⁵⁾ y la insuficiencia cardíaca⁽²¹⁶⁾. La principal diferencia de estos índices con el nuestro radica en el hecho de utilizar la dieta mediterránea para medir la calidad de la dieta. Esto parece justificado ya que se trata de una población mediterránea y como se ha comentado antes hay resultados previos que muestran una fuerte asociación inversa entre la adhesión a la dieta mediterránea y el riesgo de EAP⁽²¹⁷⁾.

6.2.8. *Life's Simple 7* y EAP

Un índice que merece una consideración especial es la métrica *Life's Simple 7* (LS7) diseñada por la AHA. Como se ha comentado en la introducción esta métrica se ha utilizado en numerosos estudios para mostrar el efecto sinérgico que tiene la combinación de una serie de factores de riesgo cardiovascular en la prevención de enfermedades cardiovasculares⁽¹⁸¹⁻¹⁸³⁾.

Diversos estudios han analizado la asociación entre el LS7 y el riesgo de EAP^(185,218). Una mejor salud cardiovascular, tal como se define en la puntuación más alta de *Life's Simple 7*, se asocia con un riesgo sustancialmente menor de enfermedad arterial periférica^(185,218). En la cohorte *Jackson Heart Study*⁽²¹⁹⁾, de los 4403 participantes, aquellos con tres o más indicadores pobres de salud (IMC>30Kg/m², PA>140/90mmHg, colesterol total >240 mg/dL, glucosa >126 mg/dL, ≤ 1 punto para adherencia a dieta saludable, 0 min/semana de actividad física, o ser fumador actual) del LS7 mostraron una mayor probabilidad de EAP prevalente [OR=1,34; IC al 95% (1,11-1,63)]. En el análisis prospectivo, una mayor puntuación en el LS7 se asoció con un menor riesgo de desarrollar EAP incidente más baja. Nuestro estudio, mostró un resultado similar donde los participantes con 4 o más métricas del LS7, tuvieron un riesgo significativamente inferior de desarrollar EAP en comparación con el grupo de 0-1 métricas [HR=0,21; IC al 95% (0,06-0,74)]. Aún más, cuando se añadió un consumo de alcohol moderado como métrica adicional del LS7 se encontró una mayor reducción del riesgo de EAP lo que sugiere el efecto

beneficioso que puede tener el consumo de alcohol más allá de los factores protectores recogidos en el LS7 original.

6.3. Plausibilidad biológica

6.3.1. Dieta mediterránea

El papel protector de la dieta mediterránea podría explicarse por el efecto antiinflamatorio y antioxidante de muchos de los alimentos (aceite de oliva, frutas, verduras, pescado, legumbres, carne de pavo o pollo, vino con las comidas) y los nutrientes compuestos bioactivos que aportan estos alimentos^(217,220). La aterosclerosis, se produce por la retención y acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol, que contienen apoB, dentro de la íntima arterial, en sitios de predilección por la formación de placa⁽²²¹⁾. Los estudios sugieren que la exposición a largo plazo a niveles bajos de LDL se asocia con una reducción proporcional hasta tres veces mayor en el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽²²¹⁾. El alto consumo de alimentos ricos en fibra es uno de los rasgos característicos de la dieta mediterránea y es conocido el efecto de la ingesta de fibra de la dieta en la reducción del colesterol total y el colesterol LDL⁽²²²⁾.

Un posible mecanismo subyacente para el aumento del riesgo cardiovascular es la disfunción endotelial⁽⁹²⁾. La vasodilatación dependiente del endotelio mediada por óxido nítrico es crítica en la regulación del tono vascular y la salud

vascular general. Pacientes con EAP y claudicación tenían una ingesta dietética alta en grasas saturadas, sodio y colesterol y baja en ingestas de fibra, vitamina E y ácido fólico⁽⁹⁵⁾. Una dieta alta en grasas no saludables está asociada con la disfunción vasodilatadora dependiente del endotelio debido, en parte, a la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico⁽⁹⁶⁾.

En el estudio PREDIMED se encontró que la mayor reducción del riesgo de EAP estaba asociada a la dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra, en mayor medida que en el grupo de dieta mediterránea con frutos secos. Es probable que una parte importante del efecto beneficioso provenga del efecto del aceite de oliva virgen extra^(220,223).

El consumo moderado de alcohol, principalmente de vino tinto, componente principal de la dieta mediterránea, tiene mayor beneficio que otras bebidas alcohólicas en la reducción de la inflamación y la aterosclerosis⁽²²³⁾. Este efecto del vino tinto se ha atribuido a la acción conjunta del alcohol y de los polifenoles⁽²²³⁾.

Scoditti y cols.⁽¹³¹⁾ mostraron un efecto protector del aceite de oliva y los polifenoles del vino tinto para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La angiogénesis inflamatoria es un proceso patogénico clave en la aterosclerosis, y está estrechamente regulado por la enzima proinflamatoria ciclooxigenasa (COX-2) y las enzimas metaloproteinasas degradantes de la matriz (MMP). Los polifenoles antioxidantes del aceite de oliva virgen extra (oleuropeína e hidroxitirosol) y el vino tinto (resverastrol y quercetina) en las células

endoteliales producen una reducción de la angiogénesis inflamatoria a través de la inhibición de MMP-9 y COX-2⁽¹³¹⁾. Además pueden inducir una reducción en el daño endotelial y pueden mejorar la capacidad regenerativa del endotelio, apoyando un papel protector en la enfermedad vascular aterosclerótica⁽²²⁴⁾.

En cuanto a la fibra, se sabe que prolonga el vaciado del estómago al formar un gel, que se cree que reduce el aumento de la glucosa en la sangre postprandial y los lípidos, los cuales son factores de riesgo para la aterosclerosis⁽²⁰⁹⁾. La fibra también dilata el estómago, lo que produce una secreción hormonal que aumenta la saciedad. Esto contribuye a la reducción de la ingesta y a la mejora del metabolismo de la glucosa. Al disminuir el peso corporal, la ingesta de fibra también reduce la presión arterial⁽¹¹⁴⁾. Además, se ha demostrado que la tasa de excreción de ácidos biliares aumenta por la fibra dietética, lo que reduce el colesterol de lipoproteínas totales y de baja densidad⁽²⁰⁹⁾. La síntesis de colesterol también es inhibida por la producción de ácidos grasos de cadena corta a partir de fibra por bacterias en el intestino⁽²⁰⁹⁾.

6.3.2. Actividad física

El mecanismo biológico por el que existe una relación inversa entre la actividad física y la enfermedad aterosclerótica en las arterias coronarias se aplicaría a la enfermedad vascular periférica⁽¹⁷⁰⁾. El entrenamiento físico parece prevenir y restaurar el deterioro de la función endotelial relacionado con la edad, probablemente a través de la restauración de la disponibilidad de óxido nítrico,

la reducción del estrés oxidativo y la renovación del proceso apoptótico en el endotelio, minimizando así la inflamación vascular y disminuyendo la formación de placas ateroscleróticas⁽²²⁵⁾. En concreto, es conocido que el ejercicio regular aumenta la biogénesis mitocondrial y aumenta el sistema antioxidante mitocondrial, lo que induce acciones antiinflamatorias, como la supresión de TNF- α que puede ofrecer protección contra el deterioro vascular inducido por TNF- α ⁽²²⁵⁾.

6.3.3 Índice de masa corporal

Las anomalías en la función hormonal del tejido adiposo pueden contribuir a la enfermedad metabólica. La obesidad se asocia con una función endotelial anormal⁽⁶²⁾. La disminución de óxido nítrico en la obesidad puede estar relacionada con un aumento en el estrés oxidativo o puede ser el resultado de las citocinas proinflamatorias⁽⁵⁸⁾. Una disminución en la función de óxido nítrico produciría vasoconstricción y un aumento en la resistencia vascular que puede predisponer a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁵⁸⁾.

Huang y cols. tras estudiar 14 polimorfismos comunes de un solo nucleótido de 14 loci establecidos que se asociaron con el IMC en estudios de asociación del genoma en asiáticos orientales, hallaron que una puntuación más alta de riesgo genético se asoció con un mayor riesgo de EAP; y al utilizar el enfoque de aleatorización mendeliana, este análisis proporcionó evidencia de la relación causal biológicamente plausible entre la obesidad y la EAP⁽⁶³⁾.

6.3.4. Tabaco

El tabaco está relacionado con alteraciones endoteliales, cambios en la formación y recambio de fibrina y cambios en la viscosidad sanguínea⁽²²⁶⁾. Fumar daña la pared vascular, provocando una disminución de la producción de prostaciclina y aumentando la interacción entre las plaquetas y la pared de los vasos⁽²²⁷⁾. Se ha visto, que los fumadores tienen niveles plasmáticos más elevados de fibrinógeno y de hematocrito, junto con alteración de los perfiles de lípidos y lipoproteínas en la sangre y reducción de los antioxidantes circulantes⁽²²⁶⁾. Todo ello conlleva un mayor riesgo de enfermedad arterioesclerótica.

Las diferencias en la expresión génica inducida por el tabaquismo en lechos arteriales distintos pueden explicar las variaciones en los efectos a corto y largo plazo del tabaquismo sobre la placa en las arterias femorales frente a otras localizaciones, mostrando que el tabaco induce más lesiones en las arterias de las extremidades inferiores que en las arterias cerebrales o coronarias^(228,229).

6.4. Beneficio poblacional de la promoción de un estilo de vida saludable.

Nuestros hallazgos refuerzan los beneficios de un estilo de vida saludable en la prevención de la EAP desde una perspectiva de salud pública. Una puntuación simple que capture los 5 factores del índice de estilo de vida saludable en los registros médicos electrónicos podría tener un gran impacto en la prevención

de EAP y otras enfermedades cardiovasculares. Al recopilar de manera rutinaria estas 5 características, los médicos pueden tener una oportunidad para brindar comentarios y consejos a los pacientes de alto riesgo cardiovascular. Igualmente, las 7 métricas del LS7 (bajo IMC, evitar el tabaco, dieta sana, actividad física y las cifras de colesterol, presión arterial y glucemia en ayunas) son fácilmente medibles en la consulta de atención primaria, para la mejora de la salud cardiovascular de nuestros pacientes. Sin embargo, los profesionales de la salud deben ser especialmente cautelosos al recomendar el consumo de alcohol, ya que algunos pacientes pueden presentar un uso excesivo.

Por otra parte, nuestro índice de estilo de vida saludable permitiría que las personas puedan controlar su propio riesgo de sufrir EAP, ya que los 5 factores incluidos en nuestro índice (evitar fumar, consumo moderado de alcohol, realizar actividad física de forma regular, mantener un IMC normal, unido a una dieta sana y equilibrada como es la dieta mediterránea) son fácilmente medibles por la población general y no dependen de mediciones de laboratorio o la necesidad de ser evaluados por profesionales de la salud.

Finalmente, hemos cuantificado la carga de enfermedad arterial periférica que podría prevenirse mediante el cumplimiento de un patrón de estilo de vida saludable. Hemos estimado que más del 80% de los casos de EAP podrían haberse evitado mediante la combinación de un patrón de estilo mediterráneo, actividad física regular, consumo moderado de alcohol y abstinencia de fumar.

Este hallazgo es similar o incluso mayor que los riesgos atribuibles a la población encontrados en estudios previos para accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio⁽²³⁰⁻²³²⁾.

6.5. Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio presenta varias fortalezas y limitaciones.

6.5.1. Limitaciones

La principal limitación del estudio es el bajo número de casos incidentes de EAP. A pesar de esto, se pudo encontrar una asociación significativa entre el índice de estilo de vida saludable y el LS7 y la incidencia de EAP. Sin embargo, esta limitación puede ser una explicación de la ausencia de asociación significativa entre el consumo de fibra total y el riesgo de EAP y también quizás en relación al consumo de frutas y verduras y el riesgo de EAP. En definitiva, el bajo número de casos incidentes permitió encontrar asociaciones de gran magnitud que son el resultado del efecto sinérgico de distintos estilos de vida pero no asociaciones entre exposiciones específicas, como la fibra, y el riesgo de EAP. Este bajo número también limitó los análisis por subgrupos para valorar la modificación del efecto de los estilos de vida o la dieta por factores que tradicionalmente han estado fuertemente asociados a la EAP como es el caso del tabaquismo. No obstante, sí pudimos comprobar la existencia de una

modificación del efecto del sobrepeso/obesidad por el tabaco en relación al riesgo de EAP.

Otra limitación es que en el estudio PREDIMED no se midió de forma sistemática el ITB y por tanto se infraestimó la incidencia de EAP ya que no se pudieron detectar los casos asintomáticos. Esto puede explicar también, al menos en parte, la asociación no significativa encontrada para el consumo frutas y verduras y para la ingesta total de fibra. Sería necesario replicar este estudio teniendo en cuenta el ITB como criterio diagnóstico para comprobar si se mantienen los resultados observados o si incluso se encuentra asociaciones de mayor magnitud entre los estilos de vida saludable y el riesgo de EAP.

Otra limitación de este trabajo es que los análisis se han realizado en un diseño de tipo observacional y por tanto no se puede establecer una relación causal en las asociaciones encontradas. En este diseño siempre existe la posibilidad de que exista una confusión residual porque no se mida bien los factores de confusión y también porque no se haya ajustado por otros factores de confusión. Sin embargo, el ajuste por múltiples factores de confusión minimizan esta posibilidad así como los distintos análisis por subgrupos y análisis de sensibilidad realizados. Por otra parte, existen otros criterios que sí sugieren un efecto causal como la relación temporal entre la exposición medida y la EAP incidente, la fuerza de la asociación encontrada al combinar los distintos estilos de vida saludable, la consistencia encontrada con los resultados con otros estudios sobre estilos de vida y riesgo de EAP, la coherencia con asociaciones

encontradas con otras enfermedades cardiovasculares, y la plausibilidad biológica de las asociaciones encontradas.

Otra limitación está relacionada con el sesgo de información por el uso de los CFCA que se utilizaron para conocer la el consumo de alimentos, nutrientes y el patrón de dieta mediterránea. Este método no permite cuantificar de una forma exacta ni completa el consumo de alimentos y asume que los patrones dietéticos se han mantenido estables a lo largo de un seguimiento prolongado. No obstante, en el estudio PREDIMED se actualizó esta información para corregir la frecuencia de consumo de alimentos y en nuestros análisis lo tuvimos en cuenta al valorar la asociación de la fibra y frutas y verduras con el riesgo de EAP. Por otro lado, los posibles errores relacionados con la recogida de esta información se minimizaron al cumplimentarse en una entrevista cara a cara con una dietista-nutricionista entrenada en este tipo de estudios. Además, CFCA utilizado ha sido previamente validado en España y ha mostrado una buena validez al contrastarse frente a registros repetidos de ingesta alimentaria^(189,190).

Igualmente, existe un posible sesgo relacionado con la información basal recogida sobre estilos de vida (por ejemplo, actividad física y tabaquismo) a partir de cuestionarios. Este sesgo se minimizó gracias a que la información se recogió por personal entrenado y en el caso de la actividad física se utilizó un cuestionario validado^(192,193).

Otra limitación es que los participantes tenían un alto número de factores de riesgo cardiovascular y la mayoría de ellos tenían sobrepeso u obesidad. Esto redujo la potencia para analizar la asociación entre el IMC y el riesgo de EAP en personas con normopeso y no fumadoras.

Finalmente, la generalización de nuestros hallazgos es limitada porque los participantes son adultos de edad avanzada, con alto riesgo cardiovascular pero que viven en un país mediterráneo con alta esperanza de vida. Es importante replicar los análisis realizados en población más joven y con menos factores de riesgo para comprobar la magnitud de las asociaciones y el posible impacto que tendrían intervenciones preventivas en estas poblaciones.

6.5.2. Fortalezas

Una fortaleza de nuestro estudio es la naturaleza prospectiva de la cohorte PREDIMED. Esto permite establecer la secuencia temporal entre las exposiciones medidas (índice de vida saludable, consumo de fibra, frutas y verduras, y el LS7) y el desarrollo de EAP. Esto es una ventaja en comparación con numerosos estudios mencionados previamente en los que han analizado esta asociación con un diseño transversal.

El largo periodo de seguimiento y los análisis de sensibilidad realizados han permitido tener en cuenta el posible periodo de latencia necesario para explicar el efecto de la adhesión al patrón de estilo de vida saludable y el desarrollo de EAP.

Si bien el número de casos incidentes fue bajo, el gran tamaño muestral del estudio PREDIMED ha permitido realizar múltiples ajustes por potenciales factores de confusión y se ha podido completar múltiples análisis de sensibilidad para explorar la consistencia de nuestros resultados.

La utilización de cuestionarios validados tanto para el registro dietético a través de CFCA como para la medición de otras covariables como la actividad física, aporta fiabilidad a los datos obtenidos a través de estas herramientas.

La confirmación de eventos por un comité de expertos y la revisión de historiales médicos por médicos especialistas permite una uniformidad en el diagnóstico y clasificación de los mismos.

Por último, la validez interna de nuestros resultados se basa en la calidad metodológica del ensayo PREDIMED, cuyos datos fueron recogidos de acuerdo a un protocolo y por personal (dietistas-nutricionista o enfermeras) entrenado y con experiencia en este tipo de estudios.

7. CONCLUSIONES

1ª. En el estudio PREDIMED, la alta adhesión a un índice de estilo de vida saludable que incluye un consumo moderado de alcohol, $IMC < 25 \text{Kg/m}^2$, realizar actividad física moderada, no fumar y la adhesión a la dieta mediterránea, reduce de forma significativa el riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica en individuos con alto riesgo vascular.

2ª. La actividad física, la ausencia de tabaquismo y el consumo moderado de alcohol son los tres factores que individualmente se asociaron y de forma significativa con un menor riesgo de enfermedad arterial periférica.

3ª. En el estudio PREDIMED, la presencia de 4 o más métricas de la escala *Life's Simple 7* se asocia a una reducción del riesgo de enfermedad arterial periférica cuando se compara con un perfil cardiosaludable muy bajo (0-1 métricas).

4ª. Se ha encontrado una asociación entre un alto consumo de fibra y un menor riesgo de enfermedad arterial periférica cuando se compara con participantes con bajo consumo de fibra en el estudio PREDIMED, si bien esta asociación no fue estadísticamente significativa.

5ª. La asociación entre el consumo de frutas y verduras, y el riesgo de enfermedad arterial periférica en el estudio PREDIMED no fue estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816.
2. Ramos R, Quesada M, Solanas P, et al. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):305–11.
3. Lend GC, Fowkes FGR. The Edinburgh Claudication Questionnaire: An improved version of the WHO/Rose questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1101–9.
4. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the Ankle-Brachial Index: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890–909.
5. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;300(2):197–208.
6. Xu D, Li J, Zou L, et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: A structured review. *Vasc Med*. 2010;15(5):361–9.
7. Ariyoh S, Houehanou Y, Houinato S, et al. Epidemiology of lower extremity artery disease in a rural setting in Benin, West Africa: The TAHES study. *Int J Cardiol*. 2018;267(2017):198–201.

8. Song P, Rudan D, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(8):e1020–30.
9. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40.
10. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9(1):145-158.e21.
11. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol*. 2009;28(1):20–5.
12. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M.-L, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of peripheral artery diseases of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–906.
13. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, et al. Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(21):1736–42.

14. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, Natural History and Cardiovascular Events in Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population. *Int J Epidemiol.* 1996;25(6):1172–81.
15. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509–26.
16. Backer G, Sutter J, Graham I, et al. Risk factor management at the level of the individual using lifestyle changes. *ESC CardioMed.* Oxford University Press, 2018.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, 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. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
18. Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA.* 2012;308(16):1660–7.
19. Berger JS, Hochman J, Lobach I, et al. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories. *J Vasc Surg.* 2013;58(3):673-681.e1.
20. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJI, et al. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):156–70.

21. Kullo IJ, Turner ST, Bailey KR, et al. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003;8(4):237–42.
22. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. 2007;45(2):319–27.
23. McDermott MM, Lloyd-Jones DM. The Role of Biomarkers and Genetics in Peripheral Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1228–37.
24. Knowles JW, Assimes TL, Li J, et al. Genetic susceptibility to peripheral arterial disease: A dark corner in vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(10):2068–78.
25. Okeke E, Dokun AO. Role of genetics in peripheral arterial disease outcomes; significance of limb-salvage quantitative locus-1 genes. *Exp Biol Med*. 2018;243(2):190–7.
26. Murabito JM, White CC, Kavousi M, et al. Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):100–12.
27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;25(6):1105–87.

28. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55.
29. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68.
30. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738–43.
31. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, et al. Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly. *Arch Intern Med*. 2003;160(19):2934.
32. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation*. 1993;88(3):837–45.
33. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: Cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:1–8.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):160.e1-160.e78.

35. Cordero A, Fácila L. Situación actual de la dislipemia en España: La visión del cardiólogo. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(S1):2–7.
36. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–603.
37. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–72.
38. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, et al. The Effect of Novel Cardiovascular Risk Factors on the Ethnic-Specific Odds for Peripheral Arterial Disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(6):1190–7.
39. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019; ehz455. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
40. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *NEJM.* 2019;381(16):1557–67.

41. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634–9.
42. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–61.
43. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. The next 10 years in the management of peripheral artery disease: Perspectives from the “PAD 2009” conference. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(3):375–80.
44. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, et al. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(7):66.
45. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1483–92.
46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
47. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108(12):1481–6.

48. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.
49. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–34.
50. H. Shamon, H. Duffy, N. Fleischer, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
51. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in. *Ann Intern Med*. 2012;141:421–31.
52. Gang Liu, Yanping Li, Yang Hu, et al. Influence of Lifestyle on Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2018;47(3):549–62.
53. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1–17.
54. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(5):537–47.

-
55. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Arestib G, et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579–87.
 56. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. Guía ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-e87.
 57. Toledo E, Beunza JJ, Núñez-Córdoba J, et al. Factores de riesgo metabólico en una cohorte de adultos jóvenes y su relación con un índice de masa corporal entre 22 y 25 kg/m². *Med Clin (Barc)*. 2009;132(17):654–60.
 58. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation*. 2006;113(6):898–918.
 59. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10(4):497–511.
 60. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132.
 61. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Vol. 894, World Health Organization technical report series. Switzerland; World Health Organization 2000.

62. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and Cardiovascular Disease : Pathophysiology , Evaluation , and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006;113(6):898–918.
63. Huang Y, Xu M, Xie L, et al. Obesity and peripheral arterial disease: A Mendelian Randomization analysis. *Atherosclerosis*. 2016;247:218–24.
64. Heffron SP, Dwivedi A, Rockman CB, et al. Body mass index and peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2019;292:31–6.
65. Ix JH, Biggs ML, Kizer JR, et al. Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults. *Am J Epidemiol*. 2011;174(9):1036–43.
66. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, et al. Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. *Am J Epidemiol*. 1993;137(5):559–68.
67. Vidula H, Liu K, Criqui MH, et al. Metabolic syndrome and incident peripheral artery disease - The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):198–203.
68. Sotos-Prieto M, Mattei J, Cook NR, et al. Association between a 20-year cardiovascular disease risk score based on modifiable lifestyles and total and cause-specific mortality among US men and women. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21).
69. Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, et al. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):43–51.

-
70. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, et al. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):439–45.
 71. Ridker PM, Stampfer MJ. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285(19):2481–5.
 72. Lowe GDO, Fowkes FGR, Dawes J, et al. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh artery study. *Circulation.* 1993;87(6):1915–20.
 73. Singh TP, Morris DR, Smith S, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between C-Reactive protein and major cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(2):220–33.
 74. Mota A, de Castro Santos M, Lima e Silva F, et al. Hypercoagulability markers in patients with peripheral arterial disease: association to ankle-brachial index. *Angiology.* 2009;60(5):529–35.
 75. Altes P, Perez P, Esteban C, et al. Raised Fibrinogen Levels and Outcome in Outpatients With Peripheral Artery Disease. *Angiology.* 2018;69(6):507–12.

-
76. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink ML, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1158–65.
 77. Saleheen D, Zhao W, Rasheed A. Epidemiology and public health policy of tobacco use and cardiovascular disorders in low- and middle-income countries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):1811–9.
 78. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2017;389(10082):1885–906.
 79. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet.* 2012;380(9842):668–79.
 80. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA.* 2014;311(2):183–92.
 81. Aggarwal S, Loomba RS, Arora R. Preventive aspects in peripheral artery disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012;6(2):53–70.
 82. Rigotti NA, McDermott MM. Smoking Cessation and Cardiovascular Disease: It's Never Too Early or Too Late for Action. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):508–11.
 83. Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, Lipids, Glucose Intolerance, and Blood Pressure as Risk Factors for Peripheral

- Atherosclerosis Compared with Ischemic Heart Disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135(4):331–40.
84. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):498–507.
85. Sotoda Y, Hirooka S, Orita H, et al. Recent Knowledge of Smoking and Peripheral Arterial Disease in Lower Extremities. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2015;70(3):211–9.
86. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;(45):S5A–S67A.
87. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Vasc Med.* 2017;22(3):NP1–43.
88. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *J Am Med Assoc.* 2002;288(20):2569–78.
89. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3–9.
90. Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA. Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc.* 2017;44:407–11.
91. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. 2015 Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.

92. Brown A, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function : implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(4):673–86.
93. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651–75.
94. Vetrani C, Costabile G, Di Marino L, et al. Nutrition and oxidative stress : a systematic review of human studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2013;64(3):312–26.
95. Gardner AW, Bright BC, Ort KA, et al. Dietary intake of subjects with peripheral artery disease and claudication. *Angiology.* 2011;62(3):270–5.
96. Dow CA, Stauffer BL, Greiner JJ, et al. Influence of habitual high dietary fat intake on endothelium-dependent vasodilation. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(7):711–5.
97. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011;124(9):841-51.e2.
98. Urpi-Sarda M, Casas R, Chiva-Blanch G, et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. *Pharmacol Res.* 2012;65(6):577–83.
99. Buil-Cosiales P, Martinez-Gonzalez MA, Ruiz-Canela M, et al. Consumption of fruit or fiber-fruit decreases the risk of cardiovascular disease in a mediterranean young cohort. *Nutrients.* 2017;9(3):1–13.

-
100. Bertoia ML, Pai JK, Cooke JP, et al. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):94–101.
 101. Hung H-C, Merchant A, Willett W, et al. The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease. *Epidemiology*. 2003;14(6):659–65.
 102. Naqvi AZ, Davis RB, Mukamal KJ. Nutrient intake and peripheral artery disease in adults: Key considerations in cross-sectional studies. *Clin Nutr*. 2014;33(3):443–7.
 103. Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr*. 2013;4(3):384S-92S.
 104. The World Health Report 2002—reducing risks, promoting healthy life, World Health Organization, Geneva (2003).
 105. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, et al. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004;7(1A):245–50.
 106. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Estrategia nacional de nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (NAOS). Ed. Coiman. Madrid. 2005.
 107. Drewnowski A, Almiron-Roig E, Marmonier C, et al. Dietary energy density and body weight: is there a relationship? *Nutr Rev*. 2004;62(11):403–13.

-
108. Rolls BJ, Ello-Martin JA, Tohill BC. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? *Nutr Rev.* 2004;62(1):1–17.
 109. Brian B, Feskens EJM, Schulze MB, et al. Fruit and vegetable intakes and subsequent changes in body weight in European populations: Results from the project on Diet, Obesity, and Genes (DiOGenes). *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):202–9.
 110. Bes-Rastrollo M, Martínez-González MÁ, Sánchez-Villegas A, et al. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition.* 2006;22(5):504–11.
 111. Crujeiras AB, Parra MD, Rodríguez MC, et al. A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* 2006;22(6):593–9.
 112. Heffron SP, Rockman CB, Adelman MA, et al. Greater Frequency of Fruit and Vegetable Consumption Is Associated with Lower Prevalence of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1234–40.
 113. Buil-Cosiales P, Toledo E, Salas-Salvado J, et al. Association between dietary fibre intake and fruit, vegetable or whole-grain consumption and the risk of CVD: results from the PREvención con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) trial. *Br J Nutr.* 2016;116(3):534–46.

114. Pereira M, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary Fiber and Risk of Coronary Heart Disease. A Pooled Analysis of Cohort Studies. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):370–6.
115. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, et al. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Nutr.* 2006;136(10):2588–93.
116. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6879.
117. Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, et al. Dietary Fiber Reduces Peripheral Arterial Disease Risk in Men. *J Nutr.* 2003;133(11):3658–63.
118. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V, et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):834–9.
119. Keenan JM, Pins JJ, Frazel C, et al. Oat ingestion reduces systolic and diastolic blood pressure in patients with mild or borderline hypertension: a pilot trial. *J Fam Pract.* 2002;51(4):369.
120. Pereira MA, Jacobs DRJ, Pins JJ, et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):848–55.

121. Pereira MA, Pins JJ. Dietary fiber and cardiovascular disease: experimental and epidemiologic advances. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(6):494–502.
122. Wang X, Ouyang Y, Liu J, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease , and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ.* 2014;4490:1–14.
123. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease , total cancer and all- cause mortality – a systematic review and dose- response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):1029–56.
124. Anderson JW. Dietary fiber prevents carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(6):536–41.
125. Martinette MT, Arends LR, van 't Veer P, et al. Dietary Fiber and Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 2015;165:150–6.
126. Larsen TM, Dalskov SM, Van Baak M, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med.* 2010;363(22):2102–13.
127. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *J Nutr.* 2004;134(12):3479S-3485S.
128. Sánchez-Moreno C, Jiménez-Escrig A, Saura-Calixto F. Study of low-density lipoprotein oxidizability indexes to measure the antioxidant activity of dietary polyphenols. *Nutr Res.* 2000;20(7):941–53.

129. Cocate PG, Natali AJ, Oliveira Ad, et al. Fruit and vegetable intake and related nutrients are associated with oxidative stress markers in middle-aged men. *Nutrition*. 2014;30(6):660–5.
130. Puchau B, Zulet MÁ, González de Echávarri A, et al. Dietary total antioxidant capacity: A novel indicator of diet quality in healthy young adults. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(6):648–56.
131. Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, et al. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: A potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2012;527(2):81–9.
132. Marin C, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, et al. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):267–74.
133. Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA. Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc*. 2013;72(4):407–11.
134. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3–10.
135. Nosova E V., Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the “heart-healthy diet” for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2015;61(1):265–74.

136. Kant AK, Schatzkin A, Ziegler RG. Dietary diversity and subsequent cause-specific mortality in the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(3):233–8.
137. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, McDermott MM, et al. Association between nutrient intake and peripheral artery disease: Results from the InCHIANTI study. *Atherosclerosis.* 2006;186(1):200–6.
138. Ciccarone E, Di Castelnuovo A, Salcuni M, et al. A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1744–52.
139. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, et al. Mediterranean diet pyramid today . Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274–84.
140. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599–608.
141. Martínez-González MA, Ros E, Estruch R. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1388–9.
142. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(4):237–44.

143. Bendall CL, Mayr HL, Opie RS, et al. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(18):3070–84.
144. Agnoli C, Sieri S, Ricceri F, et al. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):22.
145. De Pergola G, D'Alessandro A. Influence of Mediterranean Diet on Blood Pressure. *Nutrients*. 2018;10(11):pii: E1700.
146. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;1:34–40.
147. Hernáez A, Castañer O, Elosua R, et al. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):633–43.
148. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D, et al. Association of Mediterranean Diet With Peripheral Artery Disease: The PREDIMED Randomized Trial. *JAMA*. 2014;311(4):415–7.
149. Donnan PT, Thomson M, FG, Fowkes FG, et al. Diet as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population: The Edinburgh Artery Study. *Am J Clin Nutr*. 1993;57:917–21.
150. Klipstein-Grobusch K, Den Breeijen JH, et al. Dietary Antioxidants and Peripheral Arterial Disease: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 2001;3(4):63.

151. Gimeno SGA, Hirai AT, Harima HA, et al. Fat and fiber consumption are associated with peripheral arterial disease in a cross-sectional study of a Japanese-Brazilian population. *Circ J*. 2008;72(1):44–50.
152. Naqvi AZ, Davis RB, Mukamal KJ. Dietary fatty acids and peripheral artery disease in adults. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):545–50.
153. Lane JS, Magno CP, Lane KT et al. Nutrition impacts the prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *J Vasc Surg*. 2008;48(4):897–905.
154. Murray RP, Connett JE, Tyas SL, et al. Alcohol volume, drinking pattern, and cardiovascular disease morbidity and mortality: is there a U-shaped function? *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):242–8.
155. Willett, W C, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy diet. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1402S-6S.
156. Hernandez-Hernandez A, Gea A, Ruiz-Canela M, et al. Mediterranean alcohol-drinking pattern and the incidence of cardiovascular disease and cardiovascular mortality: The SUN project. *Nutrients*. 2015;7(11):9116–26.
157. Gea A, Bes-Rastrollo M, Toledo E, et al. Mediterranean alcohol-drinking pattern and mortality in the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project: a prospective cohort study. *Br J Nutr*. 2014;111(10):1871–80.
158. Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation*. 1997;95(3):577–80.

-
159. Djousse L, Levy D, Murabito JM, et al. Alcohol consumption and risk of intermittent claudication in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2000;102(25):3092–7.
 160. Mukamal KJ, Kennedy M, Cushman M, et al. Alcohol consumption and lower extremity arterial disease among older adults: the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(1):34–41.
 161. Jepson RG, Fowkes FG, Donnan PT, et al. Alcohol intake as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population in the Edinburgh Artery Study. *Eur J Epidemiol*. 1995;11(1):9–14.
 162. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK, et al. Prospective study of diet, lifestyle, and intermittent claudication in male smokers. *Am J Epidemiol*. 2000;151(9):892–901.
 163. Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, et al. The PANDORA study: Peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6(6):509–19.
 164. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. World Health Organization Geneva; (2010).
 165. Olson R, Piercy K, Troiano R, et al. U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2nd edition. 2018.
 166. Lanier JB, Bury DC, Richardson SW. Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):919–24.

167. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm E, et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*. 2000;288(16):1994–2000.
168. Varghese T, Schultz WM, McCue AA, et al. Physical activity in the prevention of coronary heart disease: implications for the clinician. *Heart*. 2016;102(12):904–9.
169. Gerage AM, Correia M de A, Oliveira PML, et al. Physical Activity Levels in Peripheral Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(3):410–6.
170. Stein RA, Rockman CB, Guo Y, et al. Association Between Physical Activity and Peripheral Artery Disease and Carotid Artery Stenosis in a Self-Referred Population of 3 Million Adults. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2015;35(1):206–12.
171. Parsons TJ, Sartini C, Ellins EA, et al. Objectively measured physical activity and sedentary behaviour and ankle brachial index: Cross-sectional and longitudinal associations in older men. *Atherosclerosis*. 2016;247:28–34.
172. Delaney JAC, Jensky NE, Criqui MH, et al. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;230(2):278–83.

173. Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER, et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):704–11.
174. Yu E, Rimm E, Qi L, et al. Diet, lifestyle, biomarkers, genetic factors, and risk of cardiovascular disease in the nurses' health studies. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1616–23.
175. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001;345(11):790–7.
176. Toumillehto J, Lindström J, Eriksson J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2013;344(18):1343–50.
177. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004;7:187–200.
178. Chiuve SE, Albert CM. Adherence to a healthy lifestyle and sudden cardiac death among women - Reply. *JAMA.* 2011;306(17):1861.
179. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020. *Circulation.* 2010;121(4):586–613.
180. Díez-Espino J, Pilar Buil-Cosiales, Nancy Babio, et al. Impacto de Life's Simple 7 en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos españoles con alto riesgo de la cohorte del estudio PREDIMED. *Rev Española Cardiol.* 2019; ehz455. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

181. Kulshreshtha A, Vaccarino V, Judd SE, et al. Life's Simple 7 and Risk of Incident Stroke: the Reasons for geographic and racial differences in stroke study. *Stroke* 2013;44(7):1909-14.
182. Fretts A, Howard BV, Mcknight B, et al. Life ' s Simple 7 and Incidence of Diabetes Among American Indians: The Strong Heart Family Study. *Diabetes Care*. 2014;37:2240–5.
183. Folsom AR, Shah AM, Lutsey PL, et al. American Heart Association's Life's Simple 7: Avoiding Heart Failure and Preserving Cardiac Structure and Function. *Am J Med*. 2015;128(9):970-976.e2.
184. Folsom AR, Olson NC, Lutsey PL, et al. American Heart Association's Life's Simple 7 and incidence of venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2015;90(5):E92.
185. Unkart JT, Allison MA, Criqui MH, et al. Life's Simple 7 and Peripheral Artery Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Prev Med* 2019;56(2)262-270.
186. Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):377–85.
187. Schroder H, Fito M, Estruch R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr*. 2011;141(6):1140–5.

188. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134.
189. Fernandez-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;1808–16.
190. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512–9.
191. de la Fuente-Arrillaga C, Vazquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, et al. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13(9):1364–72.
192. 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(8):1431–7.
193. 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(12):1197–209.
194. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575–81.
195. Moreiras O, Carvajal A, Cabrera L, et al. Tabla de composición de alimentos. Ediciones Piramide. 2018.

196. López-Laguna N, Martínez-González MA, Toledo E, et al. Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: The PREDIMED study. *Atherosclerosis*. 2018;275:133–40.
197. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart*. 2014;100(5):414–23.
198. Ngu NL, McEvoy M. Environmental tobacco smoke and peripheral arterial disease: A review. *Atherosclerosis*. 2017;266:113–20.
199. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Association between level of exposure to secondhand smoke and peripheral arterial disease: cross-sectional study of 5,686 never smokers. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):273–6.
200. He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation*. 2008;118(15):1535–40.
201. Jones MR, Magid HS, Al-Rifai M, et al. Secondhand Smoke Exposure and Subclinical Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2016; doi:10.1161/JAHA.115.002965.
202. Lu L, Mackay DF, Pell JP. Secondhand smoke exposure and intermittent claudication: a Scotland-wide study of 4231 non-smokers. *Heart*. 2013;99(18):1342–5.
203. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *Am J Med*. 2004;116(3):145–50.

-
204. Woo KS, Chook P, Leong HC, et al. The impact of heavy passive smoking on arterial endothelial function in modernized Chinese. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1228–32.
 205. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996;334(3):150–4.
 206. Argacha J-F, Adamopoulos D, Gujic M, et al. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension.* 2008;51(6):1506–11.
 207. Heiss C, Amabile N, Lee AC, et al. Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1760–71.
 208. Merchant AT, Hu FB, Spiegelman D, et al. The use of B vitamin supplements and peripheral arterial disease risk in men are inversely related. *J Nutr.* 2003;133(9):2863–7.
 209. Kulezic A, Bergwall, Sara, Fatemi S, et al. Healthy diet and fiber intake are associated with decreased risk of incident symptomatic peripheral artery disease – A prospective cohort study. *Vasc Med.* 2019; doi:1358863X19867393.
 210. Mattioli AV, Coppi F, Migaldi M, et al. Fruit and vegetables in hypertensive women with asymptomatic peripheral arterial disease. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;27:110–2.

-
211. Heikkilä K, Coughlin PA, Pentti J, et al. Physical activity and peripheral artery disease: Two prospective cohort studies and a systematic review. *Atherosclerosis*. 2019;286:114–20.
 212. Engström G, Ögren M, Hedblad B, et al. Asymptomatic leg atherosclerosis is reduced by regular physical activity. Longitudinal results from the cohort “men born in 1914.” *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(6):502–7.
 213. Lakshmanan R, Hyde Z, Jamrozik K, et al. Population-based observational study of claudication in older men: the Health in Men Study. *Med J Aust*. 2010;192(11):641–5.
 214. Tapp RJ, Balkau B, Shaw J, et al. Association of glucose metabolism , smoking and cardiovascular risk factors with incident peripheral arterial disease : The DESIR study. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):84–9.
 215. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790–7.
 216. Del Gobbo LC, Kalantarian S, Imamura F, et al. Contribution of Major Lifestyle Risk Factors for Incident Heart Failure in Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *JACC*. 2015;3(7):520–8.
 217. Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Lifestyle and Dietary Risk Factors for Peripheral Artery Disease. *Circ J*. 2014;78(3):553–9.
 218. Garg PK, O’Neal WT, Mok Y, et al. Life’s Simple 7 and Peripheral Artery Disease Risk: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Prev Med*. 2018;55(5):642–9.

219. Collins TC, Slovut DP, Newton R, et al. Ideal cardiovascular health and peripheral artery disease in African Americans: Results from the Jackson Heart Study. *Prev Med Rep.* 2017;18(7):20–5.
220. Mena M-P, Sacanella E, Vazquez-Agell M, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):248–56.
221. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J.* 2016;70(2).
222. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63(7):582–8.
223. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1683–93.
224. Martín-Peláez S, Covas MI, Fitó M, et al. Health effects of olive oil polyphenols: Recent advances and possibilities for the use of health claims. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(5):760–71.
225. Antunes BMM, Rossi FE, Cholewa JM, et al. Regular Physical Activity and Vascular Aging. *Curr Pharm Des.* 2016;22(24):3715–29.
226. Price JF, Mowbray PI, Lee A J, et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J.* 1999;20(5):344–53.

227. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart*. 2012;7(2):113–20.
228. Sulkava M, Raitoharju E, Levula M, et al. Differentially expressed genes and canonical pathway expression in human atherosclerotic plaques - Tampere Vascular Study. *Sci Rep*. 2017;7:41483.
229. Steenman M, Espitia O, Maurel B, et al. Identification of genomic differences among peripheral arterial beds in atherosclerotic and healthy arteries. *Sci Rep*. 2018;8(1):3940.
230. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000;343(1):16–22.
231. Akesson A, Weismayer C, Newby PK, et al. Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women. *Arch Intern Med*. 2007;167(19):2122–7.
232. Li Y, Pan A, Wang DD et al. Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the us population. *Circulation*. 2018;138(4):345–55.

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas	Pág.
Tabla 1. Clasificación de los grados de hipertensión arterial	11
Tabla 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud del peso corporal de los adultos según el índice de masa corporal	18
Tabla 3. Criterios de inclusión del estudio PREDIMED	48
Tabla 4. Criterios de exclusión del estudio PREDIMED	49
Tabla 5. Índice de estilo de vida saludable	60
Tabla 6. Características basales en los participantes del estudio PREDIMED	74
Tabla 7. Componentes del índice de estilo de vida saludable en participantes del estudio PREDIMED	75
Tabla 8. Características basales según nivel de adhesión al índice de vida saludable en el estudio PREDIMED	76
Tabla 9. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las categorías de adherencia al patrón de estilo de vida saludable en el estudio PREDIMED	77
Tabla 10. Análisis de sensibilidad que evalúan la asociación entre la puntuación del estilo de vida saludable y el riesgo de EAP en el estudio PREDIMED	81
Tabla 11. Hazard ratios e intervalos de confianza del 95% de los eventos de EAP según las categorías de adherencia a la puntuación de estilo de vida saludable estratificado por sexo, grupo de edad y estado de diabetes	82
Tabla 12. Distribución de las características de la muestra por número de métricas del LS7	85
Tabla 13. Componentes de LS7 según puntuación total	86
Tabla 14. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las métricas de <i>Life's simple 7</i>	87

Tabla 15. Métricas del LS7 según puntuación en el índice de estilo de vida saludable	91
Tabla 16. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según las métricas de <i>Life's simple 7</i> modificado	92
Tabla 17. Características basales según tercil de consumo de fibra	93
Tabla 18. Características basales según tercil de consumo de fruta.	94
Tabla 19. Características basales según tercil de consumo de verdura.	95
Tabla 20. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de fibra.	96
Tabla 21. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de fruta	97
Tabla 22. Hazard ratio e intervalos de confianza al 95% de los eventos de EAP según el tercil de consumo de verduras	97

Figuras	Pág.
Figura 1. Índice tobillo-brazo	5
Figura 2. Número de personas con EAP y grupos de edad	6
Figura 3. Incidencia de enfermedad arterial periférica según factores de riesgo clínico individuales y conjuntos	8
Figura 4. Factores de riesgo para la EAP	9
Figura 5. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de HTA.	12
Figura 6. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de cifras elevadas de colesterol en sangre.	15
Figura 7. Incidencia de enfermedad arterial periférica según la duración de cifras elevadas de glucosa en sangre	17
Figura 8. Incidencia de enfermedad arterial periférica según el tabaquismo.	22
Figura 9. Odds de enfermedad arterial periférica según el número de factores de riesgo clínico (NHANES 1999–2002)	33
Figura 10. Diagrama de flujo de participantes	56
Figura 11. Diagrama de flujo de participantes	57
Figura 12. Diagrama de flujo de participantes (B)	58
Figura 13. Hazard ratios e intervalos de confianza al 95% para cada componente o combinaciones de factores de estilo de vida saludable en el estudio PREDIMED	79
Figura 14. Participantes según edad, sexo, principales factores de riesgo cardiovascular y número de factores de estilo de vida saludable en el grupo de enfermedad arterial periférica.	84

Figura 15. Probabilidad predicha de padecer EAP tras una mediana de 4,8 años de seguimiento según el número de métricas	88
Figura 16. Estimador de Nelson–Aalen del riesgo acumulado de padecer EAP en función de las métricas como variable dicotómica	89
Figura 17: Métricas del LS7 según categorías del índice de estilo de vida saludable	90

PUBLICACIÓN



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis



Risk of peripheral artery disease according to a healthy lifestyle score: The PREDIMED study



Nieves López-Laguna^{a, b}, Miguel A. Martínez-González^{b, c, d}, Estefania Toledo^{b, c}, Nancy Babio^{c, e}, José V. Sorlí^{c, f}, Emilio Ros^{c, g}, Miguel Ángel Muñoz^h, Ramon Estruch^{c, i}, José Lapetra^{c, j}, Carlos Muñoz-Bravo^k, Miquel Fiol^{c, l}, Lluís Serra-Majem^{c, m}, Xavier Pintó^{c, n}, José I. González^{c, f}, Montse Fitó^{c, h}, Josep Basora^e, Fernando Arós^{c, o}, Miguel Ruiz-Canela^{b, c, *}

^a Emergency Department, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain

^b Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Navarra, IdiSNA, Pamplona, Spain

^c CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

^d Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, USA

^e Human Nutrition Unit, Faculty of Medicine and Health Sciences, IISPV, Rovira i Virgili University, Reus, Spain

^f Department of Preventive Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

^g Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^h Instituto de Investigación en Atención Primaria Idiap Jordi Gol, Barcelona, Spain

ⁱ Department of Internal Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^j Department of Family Medicine, Research Unit, Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Sevilla, Spain

^k Department of Public Health, University of Malaga, Malaga, Spain

^l Institute of Health Sciences, University of Balearic Islands and Son Espases Hospital, Palma de Mallorca, Spain

^m Research Institute of Biomedical and Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain

ⁿ Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, Barcelona, Spain

^o Department of Cardiology, University Hospital Araba, Vitoria, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 February 2018

Received in revised form

22 May 2018

Accepted 30 May 2018

Available online 31 May 2018

Keywords:

Peripheral artery disease

Healthy lifestyle

Mediterranean diet

Physical activity

Alcohol consumption

Smoking

ABSTRACT

Background and aims: The PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) is a multicentre trial analyzed as a prospective cohort study. A total of 7122 participants (aged 55–80 years) at high risk of cardiovascular disease in the PREDIMED trial were recruited in 11 centres in Spain. The prevalence of subjects with type 2 diabetes was 50%. Our objective was to determine the contribution of lifestyle factors to the development of peripheral artery disease (PAD).

Methods: Incident clinical PAD in relation to a healthy lifestyle 5-point score defined as adherence to a Mediterranean diet (MedDiet), moderate alcohol intake, regular physical activity, normal weight (BMI < 25) and non-smoking was measured.

Results: Eighty-seven incident PAD cases were diagnosed during a median follow-up of 4.8 years. Compared with participants with 0 or 1 healthy lifestyle factor, the multivariable hazard ratio for PAD was 0.65 (95% confidence interval (CI) 0.37 to 1.14) for 2 factors, and 0.40 (0.22–0.72) for 3 or more. Moderate alcohol consumption, non-smoking, physical activity and following a MedDiet were significantly inversely associated with PAD whereas no association was found for normal weight (BMI < 25 kg/m²). PAD risk monotonically decreased with an increasing number of lifestyle factors, and the greatest reduction was found for a score combining moderate alcohol consumption, MedDiet and physical activity or non-smoking. The multivariable-adjusted population attributable risk percent for the combination of these 4 factors was 80.5% (95% CI: 21.3%–95.1%).

* Corresponding author. Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Navarra, IdiSNA, 31008, Pamplona, Spain.
E-mail address: mcanela@unav.es (M. Ruiz-Canela).

Conclusions: Our results demonstrate that a simple healthy lifestyle score is associated with a substantially reduced risk of PAD in a high cardiovascular risk population with a high prevalence (50%) of subjects with type 2 diabetes.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Peripheral artery disease (PAD) is the third leading atherosclerotic disease after myocardial infarction (MI) and stroke, affecting more than 200 million people worldwide [1]. The global burden of PAD has increased over the last 2 decades both in terms of disability and mortality [2], as well as economic cost [3].

Moreover, the increasing prevalence of diabetes [1], and a higher survival rate of patients after a cardiovascular event, may lead to a greater manifestation of PAD [4].

In addition to age and type 2 diabetes, major traditional risk factors associated with PAD include tobacco, hypertension and hypercholesterolemia [5–8]. Moreover, the combined effect of these risk factors increases dramatically the risk of PAD [9]. Lifestyle modifications are currently the most cost-effective interventions to reduce the burden of this disease [7]. In this context, a current recommendation to improve cardiovascular health is the promotion of the greatest number of cardiovascular health behaviours or factors [10]. The challenge is to identify the ideal cardiovascular health metrics associated with a lowest risk of PAD.

A number of healthy lifestyle factors are associated with a lower risk of PAD [7] [8], [11]. Smoking cessation is one of the interventions with greatest health impact since the magnitude of the association with PAD is higher than with other cardiovascular diseases [12]. Additionally, intake of healthy nutrients and foods [13], including moderate alcohol consumption [14], as well as different healthy dietary patterns have been associated with a lower risk of PAD [6,15–18]. Physical activity is also strongly related to a lower probability of PAD [19,20]. Previous studies have assessed the association between a combination of risk factors and the risk of PAD. However, the combined effect of a healthy lifestyle associated with the risk of PAD remains unknown.

We aimed to prospectively assess whether a healthy lifestyle (HLS) score, captured by a combination of non-smoking, regular physical activity, body mass index (BMI) < 25 kg/m², good adherence to a Mediterranean diet (MedDiet), and moderate alcohol consumption, is associated with a lower risk of PAD in a population at high vascular risk from the PREDIMED trial, where 50% of participants were type 2 diabetics.

2. Materials and methods

2.1. Study population

The design and methods have been previously described [21,22]. The PREDIMED study (Prevención con Dieta Mediterránea) was a multicentre, randomized trial conducted in Spain to assess the effect of a MedDiet on cardiovascular disease (<http://www.isrctn.com/ISRCTN35739639>). Participants were men (aged 55–80 years) and women (aged 60–80 years) without cardiovascular disease at the beginning of the study, but who had type 2 diabetes (T2D) or at least three of the following risk factors: smoking, hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol levels, low high-density lipoprotein cholesterol levels, overweight or obesity, or a family history of premature coronary heart disease.

A total of 7447 participants were randomly assigned to one of

three diets (a MedDiet supplemented with extra-virgin olive oil, a MedDiet supplemented with nuts, or a low-fat diet in the control group). In our analysis, we excluded 12 participants with baseline prevalent PAD, 208 without follow-up and 105 participants with total daily energy intake outside of our predefined limits: less than 800 or more than 4200 Kcal/day among men, and less than 600 or more than 3600 Kcal/day among women. Among the 7122 included participants, the prevalence of T2D at baseline was 48.8%.

2.2. Ascertainment of PAD cases

Cases of PAD were included as a secondary end-point in the research protocol (available at www.predimed.es). Medical records were systematically examined to document the presence of PAD diagnosis. In order to confirm a PAD case, at least one of the following criteria needed to be documented: an ankle-brachial index lower than 0.9 at rest, clinical evidence of arterial occlusive disease, or an endovascular or open surgical revascularization (or amputation). Myocardial infarction, stroke, and death from cardiovascular causes were also documented from repeated contacts with participants/family physicians, review of medical records, and consultation of the National Death Index. All PAD and other cardiovascular events were confirmed by the central end-point adjudication committee who was blinded with respect to the lifestyle and diet of the participants.

2.3. Assessment of healthy lifestyle factors and other covariates

A baseline questionnaire provided information about socio-demographic characteristics, lifestyle and health-related habits, and personal and family history of chronic diseases. Alcohol and food intake was evaluated using a 137-item validated food-frequency questionnaire administered at baseline and yearly thereafter [23]. A 14-item validated questionnaire, excluding the item about alcohol consumption, was used to assess adherence to the MedDiet [24]. Physical activity was assessed with a validated Spanish version of the Minnesota physical activity questionnaire [25]. Trained personnel measured weight and height at baseline using standard methods.

2.4. Definition of healthy lifestyle

Five lifestyle factors were considered: smoking status, adherence to a MedDiet [24], leisure-time physical activity, alcohol consumption, and BMI. The MedDiet adherence screener was calculated excluding alcohol consumption and therefore the minimum could be 0 points and the maximum 13 points. Each variable was dichotomized as healthy or unhealthy according to the following criteria: (1) never or former smoker vs. current smoker; (2) high adherence (≥ 9 points in the 13-item questionnaire) vs low adherence to the MedDiet (<9 points); (3) moderate physical activity (≥ 500 METs-minutes/week) vs. low physical activity (<500 METs-minutes/week); (4) moderate total alcohol intake (10–50 g/day in men or 5–25 g/day in women) vs low or high alcohol intake (<10 or >50 g/day in men and <5 or >25 g/day in women); (5) BMI < 25 kg/m² vs. BMI ≥ 25 kg/m². Participants

received 1 point for each healthy lifestyle factor and the score ranged from 0 to 5 points.

For the analyses, we grouped participants into three categories (0–1, 2, 3–5 points) according to the total HLS. We also considered the score as a continuous variable.

2.5. Statistical analyses

Quantitative variables are presented as mean values and standard deviation (SD) and categorical variables are presented as percentages (%).

Person-years for each participant were calculated from the return date of the baseline questionnaire to the date of diagnosis of PAD, death, date of last clinic visit or last recorded date in the medical records, whichever came first. Cox proportional hazards models were used to obtain the hazard ratios (HRs) for PAD according to different levels of adherence to the healthy lifestyle score, and considering the lower score (0–1 HLS factors) as the reference category.

We fitted an age and sex-adjusted model and two multivariable-adjusted models adjusted for potential confounders. All Cox regression models were stratified by intervention group and recruitment center. The first adjusted model (model 1) included as covariates age, sex, educational levels (illiterate or elementary education vs. secondary education or university), hypertension (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), prevalent diabetes (yes/no), and height (meters). In model 2, we additionally adjusted for waist circumference, total energy intake, family history of premature coronary heart disease, hormone replacement therapy, antiplatelet therapy, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, β -blockers, diuretics, insulin, other hypoglycaemic agents, total vitamin D intake, and dietary vitamin B12 intake. The HLS score was used as a continuous variable to conduct tests of linear trend. We repeated multivariable Cox regression models (using the same covariates as model 1) to calculate the association between individual and several combinations of the HLS factors and PAD.

Several sensitivity analyses were conducted by excluding PAD cases that had occurred during the first 2 years of follow-up, PAD cases occurring after 5 years of follow-up, participants with incident cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke or cardiovascular death) and excluding those with total energy below percentile 1 or above percentile 99. In addition, we repeated analyses after changing the definition of the following lifestyle factors: physical activity (1 point ≥ 1000 METs/minute-week), alcohol consumption (0 points for high alcohol consumption, 1 point for abstinence or low consumption, 2 points for moderate alcohol consumption), waist circumference instead of BMI (1 point if waist circumference < 102 in men or < 88 in women), and smoking (1 point for never smokers but not for former smokers). Finally, we calculated a HLS score with only 4 lifestyle factors after excluding BMI (score from 0 to 4).

We performed subgroup analyses by diabetes status, sex, and age group (< 70 ys vs. ≥ 70 ys). We explored statistical significance of interaction by using the likelihood ratio test that compared the fully adjusted Cox regression model and the same model with the product term including one of these variables (yes/no) and the HLS score with 3 categories (2 degrees of freedom).

Discrimination was evaluated using the Harrell C index and adjusting for the covariates included in model 1. The 95% confidence intervals for C index were derived from jackknife standard errors [26].

We calculated the population attributable risk percent (PAR%), an estimate of the percentage of incident cases of PAD in this population during follow-up that would theoretically not have occurred if all participants had been in the low-risk group,

assuming a causal relation. We adjusted for age, sex, educational levels, hypertension, hypercholesterolemia, prevalent diabetes, and height. We used the STATA command *punafcc* to calculate the PAFs and 95% CI [27].

Analyses were performed with STATA version 13.0.

3. Results

Among the 7122 participants, 87 incident cases of PAD were clinically diagnosed during a median follow-up of 4.8 years. The distribution of participants according to the HLS score was 95 (2 PAD cases) with 0 factors; 980 (17 cases) with 1 factor; 2593 (35 cases) with 2 factors; 2581 (29 cases) with 3 factors; 831 (4 cases) with 4 and 42 (0 cases) with 5 HLS factors. Table 1 shows the main clinical and lifestyle characteristics according to three categories of the HLS. Participants with higher adherence (3–5) to the HLS score, were more likely to be men, had slightly higher hypercholesterolemia, lower hypertension, and higher educational level.

We observed a significant inverse association between a higher HLS score (3–5 points) and PAD risk compared to participants with 0 or 1 HLS factor (Table 2). After adjusting for traditional cardiovascular risk factors, participants with at least 3 HLS factors had a significant 60% (95%CI: 28%–78%) relative risk reduction of PAD compared to those with the lowest number of HLS factors. In this model, risk reduction for an additional HLS factor was 36% (95%CI: 20%–49%) when we included the HLS score as a continuous variable. These results remained almost unchanged after adjustment for additional risk factors associated with PAD risk.

Fig. 1 shows the individual and joint effect of several combinations of the healthy lifestyle factors and PAD. The number of participants with one specific HLS factor, or a combination of them, varied greatly. Non-smoking, physical activity beyond 500 METs/minute-week and moderate alcohol intake were individual factors significantly associated with lower PAD risk. The combination of these 3 factors and the MedDiet conferred the lowest risk of PAD (Fig. 1).

Table 1
Baseline characteristics of participants according to the healthy lifestyle score.

	Healthy lifestyle score		
	0–1	2	3–5
N	1075	2593	3454
Age, years (SD)	66.4 (6.4)	67.2 (6.2)	67.2 (6.2)
Sex			
Women	645 (60.0)	1616 (62.3)	1834 (53.1)
Educational level (%)			
Secondary or more	235 (21.9)	505 (19.5)	842 (24.4)
Family history CHD (%)	221 (20.6)	582 (22.5)	782 (22.6)
Hypercholesterolemia (%)	756 (70.3)	1863 (71.9)	2519 (72.9)
Diabetes (%)	530 (49.3)	1252 (48.3)	1691 (49.0)
Hypertension (%)	895 (83.3)	2175 (83.3)	2819 (82.7)
Height, m (SD)	1.60 (0.1)	1.59 (0.1)	1.61 (0.1)
Body mass index (kg/m ²) (%)			
<25	8 (0.7)	66 (2.6)	464 (13.4)
25–30	428 (39.8)	1189 (45.9)	1623 (47.0)
>30	639 (59.4)	1338 (51.6)	1367 (39.6)
Leisure-time physical activity (%)			
< 500 METs-min/w	866 (80.6)	803 (31.0)	220 (6.4)
≥ 500 METs-min/w	209 (19.4)	1790 (69.0)	3234 (93.6)
Smoking status (%)			
Never	542 (50.4)	1685 (65.0)	2142 (62.0)
Current	417 (38.8)	396 (15.3)	181 (5.2)
Former	116 (10.8)	512 (19.8)	1131 (32.7)
Alcohol intake			
Moderate	54 (5.0)	385 (14.9)	1626 (47.1)
Abstainers	935 (86.9)	2042 (78.8)	1705 (49.4)
High	86 (8.0)	166 (6.4)	123 (3.5)

Table 2
Hazard ratios and 95% confidence intervals of PAD events according to the categories of adherence to the healthy lifestyle (HLS) score in the PREDIMED study.

	HLS score			p for trend	For each additional point
	0–1	2	3–5		
N	1075	2593	3454		
Cases/person-years	19/4544	35/11370	33/15396		
Age and sex-adjusted	1 (reference)	0.67 (0.38–1.18)	0.40 (0.22–0.73)	<0.001	0.68 (0.55–0.84)
Model 1 ^a	1 (reference)	0.65 (0.37–1.14)	0.40 (0.22–0.72)	<0.001	0.64 (0.51–0.80)
Model 2 ^b	1 (reference)	0.62 (0.35–1.09)	0.39 (0.20–0.75)	<0.001	0.63 (0.49–0.81)

^a Additionally adjusted for educational level, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and height.
^b Additionally adjusted for waist, total energy, hormone replacement therapy, family history of CVD, vitamins (D, B12, folic acid), statins, AAS, diuretics, ACE inhibitors, insulin and another oral antidiabetics.

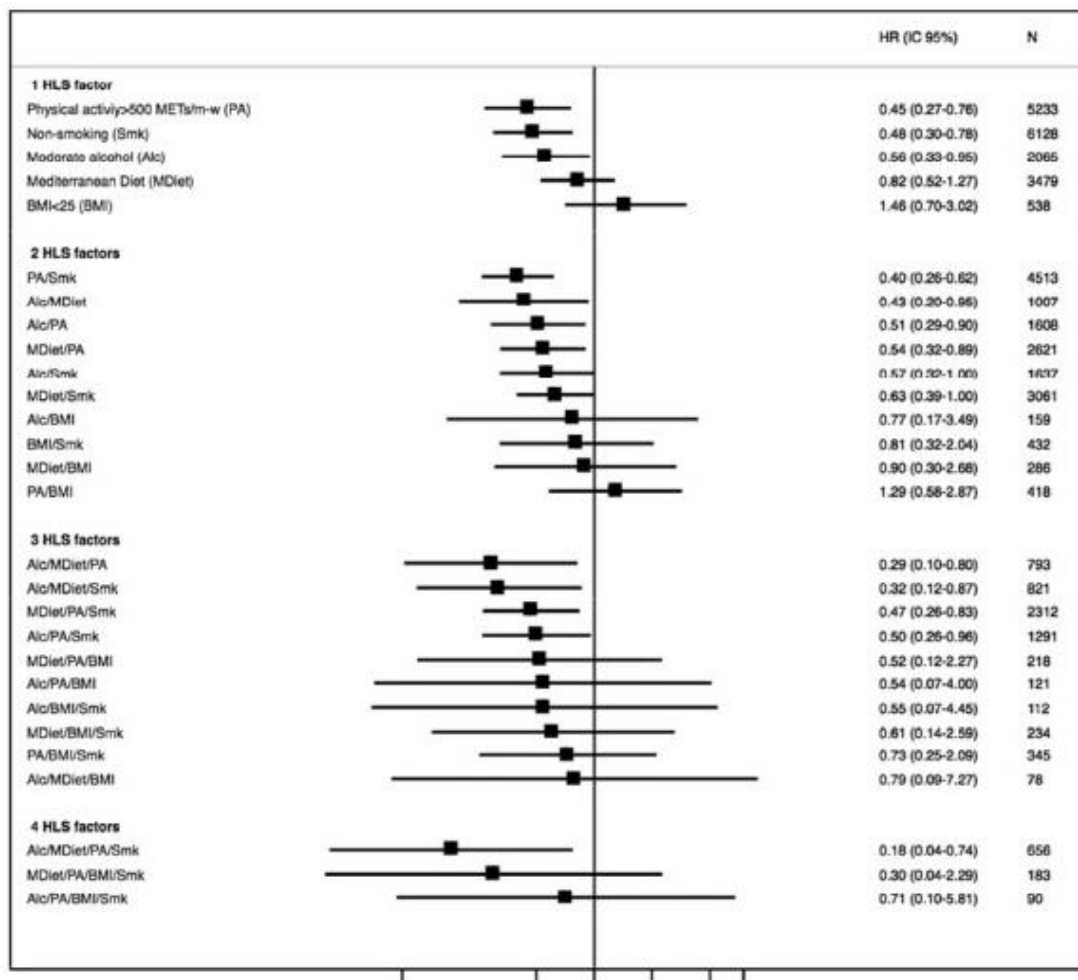


Fig. 1. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals for each component or combinations of healthy lifestyle factors. Adjusted for age, sex, educational level, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and height and all HLS factors. MDiet – Mediterranean diet (≥ 9 points in the 14-item questionnaire); Alc = alcohol (10–50 g/day in men or 5–25 g/day in women); PA = physical activity (≥ 500 METs/minute-week; BMI = body mass index; normal BMI (< 25 kg/m²); Smk = smoke (never smoker and former smokers).

We observed a positive but non-significant association between a BMI < 25 kg/m² and PAD (Fig. 1). In an additional stratified analysis by smoking status, the HRs (95%CI) of PAD according to optimal weight (BMI < 25 kg/m²) were: 0.61 (0.15–2.46) for never smokers,

0.89 (0.24–3.28) for former smokers, and 4.30 (1.51–12.26) for current smokers (p for interaction, 2 df = 0.038).

We found no relevant change in the sensitivity analyses (Table 3). Results remained almost unchanged after modifying total

Table 3
Sensitivity analyses assessing the association between the healthy lifestyle (HLS) score and PAD risk in the PREDIMED study.

	N	HLS score			p for trend
		0–1	2	3–5	
Participants with energy between percentile 1 and 99	7083	1 (reference)	0.65 (0.37–1.15)	0.40 (0.22–0.73)	<0.001
Excluding early incident cases of PAD (reported within the first 2 years of follow-up)	7096	1 (reference)	0.60 (0.32–1.14)	0.33 (0.16–0.65)	<0.001
Excluding late incident cases of PAD (reported after the first 5 years of follow-up)	7103	1 (reference)	0.59 (0.29–1.18)	0.45 (0.23–0.89)	0.005
Excluding incident cases of cardiovascular disease	6850	1 (reference)	0.64 (0.36–1.13)	0.38 (0.21–0.69)	<0.001
Using a new cut-point for physical activity ^a	7122	1 (reference)	0.77 (0.46–1.31)	0.46 (0.26–0.83)	<0.001
Using an alternative score for alcohol consumption ^b	7122	1 (reference)	0.74 (0.42–1.30)	0.44 (0.25–0.77)	<0.001
Using waist circumference instead of BMI ^c	7122	1 (reference)	0.62 (0.33–1.15)	0.47 (0.26–0.85)	<0.001
Using an alternative score for smoking ^d	7122	1 (reference)	0.60 (0.36–0.98)	0.36 (0.20–0.64)	<0.001

^a <1000 METs/minute-week = 0 points and ≥1000 METs/minute-week = 1 point.

^b High alcohol consumption = 0 points; alcohol abstinence/low consumption = 1 point; moderate alcohol consumption = 2 (last category included 4 to 6 points for the HLS score).

^c Waist circumference ≥102 (men) or ≥88 (women) = 0 points; waist circumference < 102 (men) or < 88 (women) = 1 point.

^d Never smoking = 1 point; current or former smokers = 0 points.

energy limits, or after excluding late PAD cases or cases of other cardiovascular disease events different from PAD. A slightly lower PAD risk was found after excluding early incident cases of PAD (reported within the first 2 years of follow-up). Similar results were also found when we changed criteria used to define several HLS factors (Table 3).

The Harrell C index was 0.84 (95% CI: 0.80–0.88). Therefore, a regression model including the HLS score and traditional PAD risk factors (age, sex, level of studies, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and height) correctly discriminated 84% of participants. The Harrell C only with these traditional risk factors was 0.81 (95% CI: 0.77–0.86).

When we stratified by T2D status at baseline (Table 4), we observed a statistical inverse association between the HLS score and PAD only among non-diabetic participants (*p* for interaction = 0.037). We also found a modification of the effect according to age group (<70 vs. ≥70 years) although the *p* for interaction was not significant (0.134). We observed similar results in the analysis stratified by sex.

After adjusting for the traditional cardiovascular risk factors, the multivariable adjusted PAR% for the combination of 2 HLS factors (non-smoking and physical activity) was 32.6% (95% CI: 15.3%–46.3%). The PAR% for having 4 HLS factors (non-smoking, physical activity, MedDiet and moderate alcohol consumption) increased to 80.5% (95% CI: 21.3%–95.1%) during a median follow-up of 4.8 years. This finding suggests that 80.5% of new cases of PAD might have been prevented if all participants had been in the highest HLS score.

4. Discussion

In this cohort of high cardiovascular risk participants, an

increasing HLS score was associated with a decreasing risk of PAD. Specifically, we observed that a combination of 3 HLS factors, including drinking alcohol in moderation, eating a healthy Med-Diet, non-smoking, or practising regular physical activity in leisure time may decrease the risk of PAD by 70% in a high cardiovascular risk population, compared with participants with 0 or 1 healthy lifestyle factor.

To the best of our knowledge, no previous studies have analyzed the relationship between a HLS score taking into account different dimensions of a healthy lifestyle and the development of incident PAD. Notwithstanding, Joosten and cols assessed the individual and cumulative associations of 4 cardiovascular risk factors, including smoking, hypertension, hypercholesterolemia and T2D, in the Health Professionals Follow-up Study but they did not assess diet, physical activity or BMI [28]. They found a HR of PAD of 0.23 (95% CI: 0.14–0.36) among men without any of the risk factors compared with participants with at least 1 risk factor. Such results are consistent with our findings in showing that PAD is highly preventable. However, our HLS allows a greater empowerment of individuals to control their own risk of suffering PAD as the 5 factors included in our score are easily measurable by the general population and, do not rely on laboratory measurements or the need to be assessed by health professionals.

Previous studies have focused on the association between traditional cardiovascular risk factors and PAD. A cohort study with male smokers showed an association between classical risk factors for atherosclerosis with intermittent claudication, including an inverse association with leisure time exercise [29]. In this study, tobacco (years smoking and number of cigarettes) was the most important factor associated with the development of PAD [29]. A cross-sectional study conducted in 6 European countries found a

Table 4
Hazard ratios^a and 95% confidence intervals of PAD events according to the categories of adherence to the healthy lifestyle (HLS) score stratified by sex, age group and diabetes status.

	Cases	HLS score			p for interaction
		0–1	2	3–5	
Sex					
Female (4095)	27	1 (reference)	0.73 (0.36–1.49)	0.41 (0.20–0.85)	0.805
Male (3027)	60	1 (reference)	0.56 (0.21–1.50)	0.43 (0.15–1.23)	
Age group					
< 70 y (4537)	45	1 (reference)	0.61 (0.29–1.26)	0.26 (0.12–0.59)	0.341
≥ 70 y (2585)	42	1 (reference)	0.96 (0.35–2.65)	0.65 (0.23–1.79)	
Baseline type-2 diabetes					
No (3649)	30	1 (reference)	0.37 (0.15–0.88)	0.21 (0.08–0.53)	0.037
Yes (3473)	57	1 (reference)	1.11 (0.47–2.61)	0.66 (0.28–1.59)	

^a Adjusted for age, sex, educational level, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and height.

higher PAD risk in participants with 5 or more risk factors in comparison with those with 1 risk factor [30]. In a cross-sectional analysis Eraso and cols showed a 10-fold higher risk of PAD in the presence of 3 or more risk factors (diabetes, chronic kidney disease, hypertension, and smoking) [9]. Berger and cols found a 57% increase of prevalent PAD for every additional modifiable risk factor including smoking, hypertension, hyperlipidemia, sedentary lifestyle and diabetes [5]. Recent studies have confirmed the protective role of physical activity [19,20] and the detrimental effect of smoking [12].

Similar to our results, moderate alcohol consumption has been inversely associated with PAD compared with non-drinkers in previous studies [31–34]. This association has not been found among heavy drinkers [33] and some studies suggest that a protective effect is specially related with beer or wine consumption [14,32]. In contrast, some studies found no association [16,29], and other cross-sectional studies have even reported a higher PAD risk for any level of alcohol intake [14,30]. The potential benefits of alcohol consumption may dependent not only of the quantity but also the alcohol consumption pattern [35].

Our study showed a non-significant association between a high adherence to a MedDiet at baseline and lower risk of PAD. In contrast, a case-control study found an inverse association between a MedDiet score and PAD in patients with T2D [16]. We have also described the protective effect of a MedDiet intervention on the occurrence of symptomatic PAD in PREDIMED participants [17]. Several reasons may explain this lack of association in the present work. First, there was a small difference between the two categories of adherence to the MedDiet according to the 13-item questionnaire used at baseline (7 vs 10 points for the low and high group, respectively). Second, in our analysis we did not use moderate alcohol consumption, a protective factor for PAD risk, as a component of the MedDiet since it was included as a separate HLF. In fact, we found a lower PAD risk among participants who followed both lifestyle factors. Third, the protective role of a MedDiet could be explained by some specific foods and nutrients such as fiber [29,36,37], polyunsaturated acids [38], fruit and vegetables [36,39], flavonoids [40], and dietary antioxidants [15,41–43]. A recent study did not report an association between a healthy diet pattern or any healthy food except for alcohol (moderate) and coffee consumption [34]. Therefore, more research is warranted to determine which is the best healthy diet pattern and its main components for the prevention of PAD [6].

Surprisingly, we found a higher risk of PAD in participants with normal weight compared with those with overweight or obesity. In analysis stratified by smoking, this association was statistically significant among current smokers, and we observed a significant interaction between smoking status and BMI (<25 vs. ≥25 kg/m²). This finding probably shows the association between smoking and poor health with lower BMI. In contrast, we found a lower PAD risk, although non-significant, in participants with normal weight who had never smoked. A study with older participants who reported good health and were never smokers found that normal weight may decrease the risk of PAD [44]. Moreover, the causality of obesity in the development of PAD has been suggested in a Mendelian association study after controlling for potential intermediate factors [45].

Our results show the synergistic effect embedded in a HLS score compared with isolated factors including non-smoking, practicing physical activity, drinking alcohol moderately, and eating a MedDiet. The combination of these 4 factors may contribute to 82% (95% CI: 26%–96%) PAD relative risk reduction in a population of older participants at high cardiovascular risk. This impressive reduction may be explained by the combined anti-inflammatory and antioxidant effects, together with their synergy, of these HLS which are

key mechanisms for the preservation of the endothelial function, and slow the progression of the atherosclerotic process involved in PAD [46–50].

We observed a stronger inverse association between the HLS score and PAD risk among participants with 70 years or younger and among those without T2D at baseline. Moreover, the interaction between baseline diabetes status and PAD score was statistically significant. These results suggest that a greater risk reduction of PAD could be achieved in a younger population and without T2D. However, new data from larger studies are needed to compare with our results obtained in stratified analyses.

Finally, we have quantified the burden of PAD that might be prevented through adherence to a healthy lifestyle score. We have estimated that more than 80% of PAD cases could have been prevented by the combination of a Mediterranean style-pattern, regular physical activity, moderate alcohol consumption and abstinence from smoking. This finding is similar or even higher than the population attributable risks found in previous studies for ischaemic stroke or myocardial infarction [51–53]. Our finding reinforces the benefits of a simple healthy lifestyle score on PAD prevention from a public health perspective [54]. Moreover, the clinical impact and application in clinical medicine of our results can be greatly reinforced by using a simple score capturing these 5 HLS factors in the electronic medical records. By routinely collecting these 5 characteristics, clinicians may have a window of opportunity to provide feedback and advice to high cardiovascular risk patients. Nevertheless, health professionals should be especially cautious in recommending alcohol use since some patients could be lead to overuse.

Our study has several strengths and limitations that deserve clarification. One limitation is the low number of new PAD cases and participants with 3 or more HLS factors which may have precluded sufficient power to attain statistical significance in some analyses. In spite of these low numbers, the strength of the association could have been greater with a larger sample size. Another limitation is that participants had a high number of cardiovascular risk factors and most of them were overweight or obese. As a consequence, we were not able to show the protective role that normal weight may have against PAD. Finally, the generalizability of our findings is limited because all our participants lived in a Mediterranean country and were at high cardiovascular risk. The main strengths of our study are the large sample size, the long-term follow-up, and the inclusion of a large number of potential confounders.

In conclusion, high adherence to a HLS drastically reduces the risk of PAD developing in individuals at high vascular risk. The combination of moderate alcohol consumption, moderate physical activity, non-smoking, and a MedDiet could dramatically reduce the risk of PAD in a high cardiovascular risk population.

Conflicts of interest

The authors declared they do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript.


Financial support

Supported by the official funding agency for biomedical research of the Spanish Government, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), through grants provided to research networks specifically developed for the trial (RTIC G03/140, to RE; RTIC RD 06/0045, to Miguel A. Martínez-González) and through Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), and by grants from Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC 06/2007), the Fondo de Investigación

- kwm274.
- [34] R.P. O'gilvie, P.L. Lutsey, G. Heiss, et al., Dietary intake and peripheral arterial disease incidence in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, *Am. J. Clin. Nutr.* 105 (2017) 651–659, <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137497>.
- [35] A. Hernandez-Hernandez, A. Gea, M. Ruiz-Canela, et al., Mediterranean alcohol-drinking pattern and the incidence of cardiovascular disease and cardiovascular mortality: the SUN project, *Nutrients* 7 (2015) 9116–9126, <https://doi.org/10.3390/nu7115456>.
- [36] H.-C. Hung, A. Merchant, W. Willett, et al., The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease, *Epidemiology* 14 (2003) 659–665, <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000086882.59112.9d>.
- [37] S.G.A. Gimeno, A.T. Hirai, H.A. Harima, et al., Fat and fiber consumption are associated with peripheral arterial disease in a cross-sectional study of a Japanese-Brazilian population, *Circ. J.* 72 (2008) 44–50, <https://doi.org/10.1253/circj.72.44>.
- [38] K. Katsouyanni, Y. Skalkidis, E. Petridou, et al., Diet and peripheral arterial occlusive disease: the role of poly-, mono-, and saturated fatty acids, *Am. J. Epidemiol.* 133 (1991) 24–31.
- [39] R. Antonelli-Incalzi, C. Pedone, M.M. McDermott, et al., Association between nutrient intake and peripheral artery disease: results from the InCHIANTI study, *Atherosclerosis* 186 (2006) 200–206, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.016>.
- [40] P. Lagiou, E. Samoli, A. Lagiou, et al., Flavonoid classes and risk of peripheral arterial occlusive disease: a case-control study in Greece, *Eur. J. Clin. Nutr.* 60 (2006) 214–219, <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602291>.
- [41] G.C. Leng, D.F. Horrobin, F.C. Fowkes, et al., Plasma essential fatty acids, cigarette smoking, and dietary antioxidants in peripheral arterial disease. A population-based case-control study, *Arterioscler. Thromb.* 14 (1994) 471–478, <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.3.471>.
- [42] K. Klipstein-Grobusch, J.H. Den Breeijen, D.E. Grobbee, et al., Dietary antioxidants and peripheral arterial disease the Rotterdam study, *Am. J. Epidemiol.* 154 (2002) 145–149.
- [43] A.Z. Naqvi, R.B. Davis, K.J. Mukamal, Nutrient intake and peripheral artery disease in adults: key considerations in cross-sectional studies, *Clin. Nutr.* 33 (2014) 443–447, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.06.011>.
- [44] J.H. Ix, M.L. Biggs, J.R. Kizer, et al., Association of body mass index with peripheral arterial disease in older adults, *Am. J. Epidemiol.* 174 (2011) 1036–1043, <https://doi.org/10.1093/aje/kwr228>.
- [45] Y. Huang, M. Xu, L. Xie, et al., Obesity and peripheral arterial disease: a Mendelian Randomization analysis, *Atherosclerosis* 247 (2016) 218–224, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.034>.
- [46] G. Brevetti, G. Giugliano, L. Brevetti, et al., Inflammation in peripheral artery disease, *Circulation* 122 (2010) 1862–1875, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.918417>.
- [47] R.P. Wildman, P. Muntner, J. Chen, et al., Relation of inflammation to peripheral arterial disease in the national health and nutrition examination survey, 1999–2002, *Am. J. Cardiol.* 96 (2005) 1579–1583, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.067>.
- [48] I. Tzoulaki, G.D. Murray, A.J. Lee, et al., Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 354–362, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl441>.
- [49] N.R. Madamanchi, A. Vendrov, M.S. Runge, Oxidative stress and vascular disease, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25 (2005) 29–38, <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>.
- [50] G. Brevetti, A. Silvestro, V. Schiano, et al., Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index, *Circulation* 108 (2003) 2093–2098, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095273.92468.D9>.
- [51] M.J. Stampfer, F.B. Hu, J.E. Manson, et al., Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle, *N. Engl. J. Med.* 343 (2000) 16–22.
- [52] A. Akesson, C. Weismayer, P.K. Newby, A. Wolk, Combined effect of low-risk dietary and lifestyle behaviors in primary prevention of myocardial infarction in women, *Arch. Intern. Med.* 167 (2007) 2122–2127.
- [53] J. Lv, C. Yu, Y. Guo, Z. Bian, et al., Adherence to healthy lifestyle and cardiovascular diseases in the Chinese population, *J. Am. Coll. Cardiol.* 69 (2017) 1116–1125.
- [54] Y. Li, A. Pan, D.D. Wang, X. Liu, K. Dhana, O.H. Franco, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, M. Stampfer, W.C. Willett, F.B. Hu, Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population, *Circulation* (2018 Apr 30), <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047>.

ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario de inclusión/exclusión en el estudio PREDIMED



ESTUDIO PREDIMED

Inclusión / exclusión

Identificador del participante:

Nodo	C.Salud	Médico	Paciente	Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.
 01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.
 00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3años

Fecha del examen

		/					
Dia	Mes		Año				

Primer apellido	Segundo apellido	Nombre														
Dirección																
Calle, Plaza, Paseo, Avenida		Número Piso Puerta														
Población		Código postal														
Teléfono	Teléfono	Fecha de nacimiento														
		<table style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="font-size: 8px;">/</td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td style="font-size: 8px;">Dia</td> <td style="font-size: 8px;">Mes</td> <td></td> <td style="font-size: 8px;">Año</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			/					Dia	Mes		Año			
		/														
Dia	Mes		Año													

Sexo: Hombre Mujer

¿Evita usted habitualmente comer con mucha grasa de origen animal (mantequilla, manteca, bollería industrial...)? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

<input type="radio"/> Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses	<input type="radio"/> No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
<input type="radio"/> Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses	<input type="radio"/> No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
<input type="radio"/> No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días	<input type="radio"/> datos insuficientes


¿Sigue usted una alimentación rica en fibra, es decir con abundante fruta, verdura y legumbres? En caso de no ser así, ¿estaría usted dispuesto a intentarlo?

<input type="radio"/> Sí, lo hago desde hace MÁS de 6 meses	<input type="radio"/> No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 6 meses
<input type="radio"/> Sí, lo hago desde hace MENOS de 6 meses	<input type="radio"/> No lo hago, y no lo intentaré en los próximos 6 meses
<input type="radio"/> No lo hago, pero lo intentaré en los próximos 30 días	<input type="radio"/> datos insuficientes

Procedencia: Europea Latinoamericana Norteafricana Subsahariana Asiática Otras

¿Piensa mudarse a otro municipio en los próximos años o tiene alguna limitación que le impida o dificulte poder acudir a los controles y reuniones programados?

sí no datos insuficientes



¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que padezca una enfermedad que le impida seguir alguna dieta determinada que incluya aceite de oliva y/o frutos secos ?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez un infarto de miocardio?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una angina de pecho?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una embolia o un accidente vascular cerebral?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez una claudicación intermitente?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido una diabetes?

- sí no datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga el colesterol alto?

- sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento hipolipemiante?

- sí no

En caso afirmativo, anotar:

Col. total Col. HDL Col. LDL Triglicéridos

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que tenga la presión alta?

- sí no datos insuficientes

¿Sigue usted algún tratamiento antihipertensivo?

- sí no

En caso afirmativo, anotar:

Presión arterial sistólica: Presión arterial diastólica:

¿Algun familiar directo (padres, hermanos, hijos, tíos) ha sufrido o fallecido un infarto de miocardio o angina a una edad inferior a 55 años (varones)/65 años (mujeres) ?

- sí no datos insuficientes

¿Fuma usted cigarrillos actualmente?

- sí, regularmente ex-fumador de 0 a 1 año ex-fumador de 1 a 5 años ex-fumador > de 5 años
 nunca fumador datos insuficientes

En caso afirmativo, ¿cuantos años hace que fuma? 88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Aproximadamente, ¿cuántos cigarrillos, puros o pipas fuma al día?

cigarrillos/día puros/día pipas/día 88 = no procede 99 = datos insuficientes

¿Es usted capaz de cambiar/seguir la dieta que le aconsejen los médicos del estudio?

- sí no datos insuficientes

INCLUSIÓN sí no

MOTIVO de exclusión:

- No cumplir criterios de inclusión Enfermedad Cardiovascular previa
 Dificultad de seguimiento del estudio o cambio de hábitos alimenticios Enfermedad médica grave
 Falta de interés de participación en el estudio Imposibilidad para cambiar de hábitos
 Datos insuficientes
 Otros



Anexo 2. Cuestionario general estudio PREDIMED

Durante el último mes, ¿Ha tomado algún medicamento de los siguientes?

- Aspirina, Adiro o similar sí no no sabe / no contesta
- Otras medicinas para aliviar el dolor o la fiebre sí no no sabe / no contesta
- Tranquilizantes, sedantes, pastillas para la ansiedad, pastillas para dormir. sí no no sabe / no contesta
- Vitaminas o minerales sí no no sabe / no contesta
- Medicamentos para el corazón sí no no sabe / no contesta
- Medicamentos para la presión arterial sí no no sabe / no contesta
- Medicamentos para el colesterol sí no no sabe / no contesta
- Insulina sí no no sabe / no contesta
- Medicamentos para la diabetes (diferentes de la insulina) sí no no sabe / no contesta
- Solo mujeres: Tratamiento hormonal sí no no sabe / no contesta
- Otros sí no no sabe / no contesta

En caso afirmativo, nombre del medicamento/s
Indicar el nombre del fármaco, la dosis y el tiempo del tratamiento en años

LOS TRATAMIENTOS ANOTADOS POR EL PACIENTE DEBEN SER CONFIRMADOS POR LA ENFERMERA A PARTIR DE LA HISTORIA CLÍNICA DEL CENTRO DE SALUD

ESTUDIO PREDIMED

Cuestionario general

Identificador del participante:

Nombre Ciudad Edad Sexo Nota

Notas: anotar el número de nodo correspondiente.
 01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocio / 04. Baleares /
 05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
 09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.
Médico: anotar el número del médico correspondiente.
Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.
Visita: anotar el número de visita correspondiente.
 00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3años

Información de contacto (Pariente o amigo):

Primer apellido Segundo apellido Nombre

Teléfono Teléfono

GRUPO asignado: Aceite de oliva virgen
 Frutos secos
 Control

VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS

Lugar de nacimiento:

- Galicia
- Asturias
- Cantabria
- País Vasco
- Navarra
- La Rioja
- Aragón
- Cataluña
- Comunidad Valenciana
- Murcia
- Madrid
- Castilla-La Mancha
- Castilla-La Mancha
- Andalucía
- Canarias
- Baleares

País (solo rellenar en caso de extranjeros):

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Viudo/a Divorciado/a Separado/a Religioso

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

- Titulado Superior o similares
- Técnico Escuela Universitaria
- Escuela secundaria o Bachiller
- Escuela primaria
- No sabe leer ni escribir
- Datos insuficientes

Número de personas con las que comparte el hogar:

¿Cuál es su situación laboral actual?

- Está trabajando
- Incapacidad permanente
- Ama de casa
- Estudiante
- Jubilado
- Trabajo pero tiene una baja laboral de más de tres meses
- Para con subsidio
- Para sin subsidio
- Datos insuficientes

¿Se considera una persona tensa y/o agresiva? Puntúese de 0 (más relajado) a 10 (más competitivo)

Qué trabajo concreto hace o hacía

Qué trabajo concreto hace o hacía el/la cabeza de familia



EXPLORACIÓN FÍSICA

Altura cm Cintura cm Cadera cm
 Peso kg Índice tobillo-brazo cm

		PAS	PAD	FC
Brazo no dominante	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(paciente sentado)	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Brazo izquierdo	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(paciente decubito supino)	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Brazo derecho	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(paciente decubito supino)	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tobillo izquierdo	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(paciente decubito supino)	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tobillo derecho	1	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(paciente decubito supino)	2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ITB Izquierdo (PAS mayor del tobillo izquierdo / PAS mayor de los brazos) ,
 ITB Derecho (PAS mayor del tobillo derecho / PAS mayor de los brazos) ,

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos, etc...) ha fallecido por causas cardíacas, o ha tenido algún problema cardíaco?

- sí, antes de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres) sí, después de los 55 años (varones) / 65 años (mujeres)
 no Datos insuficientes

¿Ha sido usted informado por personal sanitario, que haya tenido alguna vez arritmias o alguna enfermedad cardíaca?

- sí no datos insuficientes

Diagnóstico

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) ha tenido algún accidente vascular cerebral?

- sí, antes de los 55 años no sí, después de los 55 años datos insuficientes

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

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene la tensión arterial alta?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Algún familiar directo (padres, hermanos, hijos...) tiene o ha tenido cáncer?

- sí, antes de los 55 años sí, después de los 55 años no datos insuficientes

¿Se cansa excesivamente o le falta el aire al realizar algún ejercicio (subir escaleras, caminar, etc.)?

- No disnea
 Disnea a grandes esfuerzos (bailar, caminar durante media hora, trabajos de jardinería, etc.)
 Disnea a moderados esfuerzos (ducharse, vestirse, etc.)
 Disnea a mínimos esfuerzos (cualquier actividad, levantarse de la cama)
 Disnea sin especificar grado
 Datos insuficientes

¿Algún médico le ha diagnosticado de alguna de estas enfermedades? Puede haber más de una respuesta.

- Embolia pulmonar Trombosis venosa profunda Cataratas
 Aneurisma de aorta Bronquitis crónica - Enfisema Agnosia del suelo
 Insuficiencia cardíaca izquierda Depresión Cáncer o Tumores

Edad del diagnóstico: años

Solo mujeres: ¿Que edad tenía cuando inició la menopausia? años

¿Le ha molestado a ud. alguna vez la gente criticándole su forma de beber?

- sí no datos insuficientes

¿Ha tenido ud. la impresión de que debería beber menos?

- sí no datos insuficientes

¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?


- sí no datos insuficientes

¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar los nervios o para librarse de una resaca?

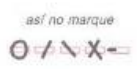
- sí no datos insuficientes



PÁGINA
3



marque así



así no marque

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

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

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

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

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

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																											
	NUNCA O CASI NUNCA	AL DÍA																										
		AL MES	A LA SEMANA			AL DÍA																						
	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																				
VI. ACEITES Y GRASAS																												
84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
89. Aceite de soja (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
91. Margarina (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
92. Mantequilla (porción individual, 12 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
93. Manteca de cerdo (10 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
94. Marca de aceite de oliva que usa habitualmente:	<table border="1" style="font-size: 8px; width: 100%;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>0</td></tr> </table>							0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	No marque aquí
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	0																			
CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																												
VII. BOLLERÍA Y PASTELERÍA																												
95. Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
96. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
97. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
98. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
99. Croissant, ensalmada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
100. Donuts (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
101. Magdalenas (1-2 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
102. Pasteles (uno, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
103. Churros, porras y similares (1 ración, 100 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
104. Chocolates y bombones (30 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
105. Cacao en polvo-cacaos solubles (1 cucharada de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
106. Turrón (1/8 de barra, 40 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
107. Mantecados, mazapán (90 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																												
VIII. MISCELÁNEA																												
108. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
109. Sopas y cremas de sobre (1 plato)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
110. Mostaza (una cucharadita de postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
111. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
112. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
113. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
114. Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
115. Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
116. Azúcar (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
117. Miel (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
118. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 gr.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
119. Otros alimentos de frecuente consumo:																												
119.1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
119.2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
119.3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				

Por favor, marque una única opción para cada alimento.

		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																										
		NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA																						
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																		
IX. BEBIDAS	120. Bebidas carbonatadas con azúcar; bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	121. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	122. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	123. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	124. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	125. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	126. Café (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	127. Té (1 taza, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	128. Mosto (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	129. Vaso de vino rosado (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	130. Vaso de vino moscatel (50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	131. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	132. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	133. Vaso de vino blanco (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	134. Vaso de cava (100 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	135. Cerveza (1 jarra, 330 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
	136. Licores, anís o anisetes... (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
137. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																				
138. ¿A que edad empezó a beber alcohol (vino, cerveza o licores), incluyendo el que toma con las comidas con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																												
	Edad (años)																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table> Decena Unidad								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
139. ¿Cuántos años ha bebido alcohol con regularidad (más de siete "bebidas" a la semana)?																												
	Años																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table> Decena Unidad								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
119. Otros alimentos de frecuente consumo																												
	119.1 (No marque aquí)																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
	119.2 (No marque aquí)																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
	119.3 (No marque aquí)																											
	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			

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

Marcas de los suplementos de vitaminas o minerales o de los productos dietéticos		CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																										
		NUNCA O CASI NUNCA	A LA SEMANA			AL DÍA																						
			1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+																		
140.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
140.1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
140.2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
140 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
140.1 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
140.2 (No marque aquí)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> </table>								0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																			

Muchas gracias por su colaboración

Anexo 4. Cuestionario de actividad física

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ACTIVIDADES EN EL JARDÍN				
51.Cortar el césped con máquina				
52.Cortar el césped manualmente				
53.Limpiar y arreglar el jardín				
54.Cavar el huerto				
55.Quitar nieve con pala				
TRABAJOS Y ACTIVIDADES CASERAS				
56.Trabajos de carpintería dentro de casa				
57.Trabajos de carpintería (exterior)				
58.Pintar dentro de casa				
59.Pintar fuera de casa				
60.Limpiar la casa				
61.Mover muebles				
CAZA Y PESCA				
62.Tiro con pistola				
63.Tiro con arco				
64.Pescar en la orilla del mar				
65.Pescar con botas altas dentro del río				
66.Caza menor				
67.Caza mayor (ciervos, osos...)				
OTROS (ESPECIFICAR)				



ESTUDIO PREDIMED Cuestionario de actividad física

Identificador del participante:

Fecha del examen: / /

DNI:

CIP:

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

A continuación encontrará un cuadro con un listado de actividades físicas y unas columnas con periodos de tiempo de realización de las mismas (semana, mes, trimestre y año). Cada columna está dividida en días y minutos.

La forma de rellenar el cuestionario es la siguiente:

- Se lee atentamente cada actividad una a una y cuando se encuentre una que se haya realizado durante la última semana, con números claros y sin salirse del recuadro se rellenan las casillas correspondientes a los días y minutos.
- Seguidamente se repite la misma acción para el último mes, el último trimestre y el último año.

Ha de tener en cuenta que si ha realizado alguna actividad la última semana supone también que la ha realizado el último mes, trimestre y año.

Para asegurar la uniformidad de la información recogida consideramos que:

- cada piso de escaleras = 1/2 min.
- una vuelta en esquí acuático = 5 min.
- un set de tenis individual = 20 min.
- un set de tenis dobles = 15 min.
- golf 9 hoyos = 90 min.

Ejemplo:

Una persona que:

- durante la última semana ha ido a caminar media hora cada día menos el fin de semana, ha de anotar un 5 en la columna de días de práctica a la semana y 30 en minutos/día de práctica. Si durante el último año también ha ido a caminar pero durante 2 meses en el verano no ha hecho esta actividad, tendrá que anotar 200 en la columna de días de práctica al año y 30 en minutos / día de práctica.
- durante la última semana ha subido 2 veces al día 2 pisos por la escalera a de anotar un 7 en la columna de días de práctica a la semana y 2 a minutos/ día de práctica. Si esta actividad la repite todo el año, tendrá que anotar 365 en la columna días de práctica al año y 2 en minutos / día de práctica.

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear	5	30	200	30
5.Subir escaleras	7	2	365	2

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
ANDAR/BAILAR/SUBIR ESCALERAS				
1.Pasear				
2.Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o en periodos de descanso del mismo				
3.Andar (llevando carrito de la compra)				
4.Andar (llevando bolsas de la compra)				
5.Subir escaleras				
6.Andar campo a través				
7.Excursiones con mochila				
8.Escalar montañas				
9.Ir en bicicleta al trabajo				
10.Ballar				
11.Aerobic o ballet				
12.Jugar con los niños (corriendo, saltando,...)				
EJERCICIOS DE MANTENIMIENTO GENERAL				
13.Hacer ejercicio en casa				
14.Hacer ejercicio en un gimnasio				
15.Caminar deprisa				
16.Trotar ("Jogging")				
17.Correr 8-11 km/h				
18.Correr 12-16 km/h				
19.Levantar pesas				
ACTIVIDADES ACUÁTICAS				
20.Esquí acuático				
21.Surf				
22.Navegar a vela				
23.Ir en canoa o remar (por distracción)				
24.Ir en canoa o remar (en competición)				
25.Hacer un viaje en canoa				

ACTIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		AÑO	
	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA	DIAS DE PRACTICA	MINUTOS/DIA DE PRACTICA
26.Nadar (más de 150 metros en piscina)				
27.Nadar en el mar				
28.Bucear				
DEPORTES DE INVIERNO				
29.Esquiar				
30.Esquí de fondo				
31.Patinar (ruedas o hielo)				
OTRAS ACTIVIDADES				
32.Montar a caballo				
33.Jugar a los bolos				
34.Balonvolea				
35.Tenis de mesa				
36.Tenis individual				
37.Tenis dobles				
38.Badminton				
39.Baloncesto (sin jugar partido)				
40.Baloncesto (jugando un partido)				
41.Baloncesto (actuando de árbitro)				
42.Squash				
43.Fútbol				
44.Golf (llevando el carrito)				
45.Golf (andando y llevando los palos)				
46.Balonmano				
47.Petanca				
48.Artes marciales				
49.Motociclismo				
50.Ciclismo de carretera o montaña				



Anexo 5. Cuestionario de adhesión a la dieta mediterránea

ESTUDIO PREDIMED Cumplimiento de la dieta

Identificador del participante:

Nodo
C.Salud
Médico
Paciente
Visita

Nodo: anotar el número de nodo correspondiente.

01. Andalucía - Málaga / 02. Andalucía - Sevilla - S.Pablo / 03. Andalucía - Sevilla - V.Rocío / 04. Baleares /
05. Cataluña - Barcelona norte / 06. Cataluña - Barcelona Sur / 07. Cataluña - Reus - Tarragona / 08. Madrid Norte /
09. Madrid Sur / 10. Navarra / 11. País Vasco / 12. Valencia

C.Salud: anotar el número del centro de salud correspondiente.

Médico: anotar el número del médico correspondiente.

Paciente: anotar el número del paciente correspondiente.

Visita: anotar el número de visita correspondiente.

00. Inclusión - exclusión / 01. Visita Inicial / 02. Visita 3 meses / 03. Visita 1 año / 04. Visita 2 años / 05. Visita 3 años

Fecha del examen

_____ / _____ / 200____

Día
Mes
Año

- | | | |
|---|--|--------------------------|
| 1. ¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar? | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 2. ¿Cuanto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc.)? | 4 o más cucharadas = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día?
<small>(las guarniciones o acompañamientos = 1/2 ración) 1 ración = 200g.</small> | 2 o más (al menos una de ellas en ensalada o crudas) = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día? | 3 o más al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? <small>(ración: 100 - 150 g)</small> | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día?
<small>(porción individual: 12 g)</small> | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día? | menos de 1 al día = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 8. ¿Bebe usted vino? ¿Cuánto consume a la semana? | 7 o más vasos a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 9. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana?
<small>(1 plato o ración de 150 g)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 10. ¿Cuántas raciones de pescado-mariscos consume a la semana?
<small>(1 plato pieza o ración: 100 - 150 de pescado o 4-5 piezas o 200 g de marisco)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 11. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulce o pasteles a la semana? | menos de 2 a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 12. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? <small>(ración 30 g)</small> | 3 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 13. ¿Consume usted preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? <small>(carne de pollo: 1 pieza o ración de 100 - 150 g)</small> | Sí = 1 punto | <input type="checkbox"/> |
| 14. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)? | 2 o más a la semana = 1 punto | <input type="checkbox"/> |



