



Entramado

ISSN: 1900-3803

ISSN: 2539-0279

Universidad Libre de Cali

Ángel-Solarte, Ingrid Johana; Acosta-Tapia, Gyselle; Álvarez-Rosero, Rosa  
Elvira; Muñoz-Ordóñez, Guillermo Wilson; Urbano-Cano, Astrid Lorena  
Epigenética y estilos de vida saludables de la Enfermedad Arterial Periférica \*  
Entramado, vol. 18, núm. 1, e217, 2022, Enero-Junio  
Universidad Libre de Cali

DOI: <https://doi.org/10.18041/1900-3803/entramado.1.7289>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265472214019>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

UAEH [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso  
abierto

# Epigenética y estilos de vida saludables de la Enfermedad Arterial Periférica \*

**Ingrid Johana Ángel-Solarte**

Universidad del Cauca, Popayán - Colombia  
ingsolarte@unicauca.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0001-5184-1262>


**Gyselle Acosta-Tapia**

Universidad del Cauca, Popayán - Cauca,  
agyselle@unicauca.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0002-5360-9966>

**Rosa Elvira Álvarez-Rosero**

Docente tiempo completo, Universidad del Cauca, Popayán - Colombia  
ralvarez@unicauca.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0001-6507-5984>

**Guillermo Wilson Muñoz-Ordóñez**

Médico Cirujano Vascular Unidad Vascular, Hospital Universitario San José, Popayán - Colombia  
gwmunoz@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1367-1319>

**Astrid Lorena Urbano-Cano \***

Docente tiempo completo Universidad del Cauca, Popayán - Colombia

alurbano@unicauca.edu.co

 <https://orcid.org/0000-0001-9902-9185>

\*Autor por correspondencia

## RESUMEN

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad Arterial Periférica; epigenética; estilos de vida

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias de las extremidades inferiores, afectando a gran parte de la población mundial. Se conoce que los factores de riesgo más reconocidos de la enfermedad y el estilo de vida pueden producir cambios epigenéticos que influyen en el desarrollo de la EAP. Por lo anterior, el propósito de este estudio, fue evidenciar la relación entre la epigenética y el estilo de vida, asociado a la EAP, a partir de una revisión. La búsqueda se realizó en las bases de datos de PubMed, Cochrane, Science Direct y Google Scholar, eligiendo solo artículos en español e inglés publicados en los últimos 10 años. Se encontró que aquellas personas con comportamientos saludables como realizar actividad física, buena alimentación y dejar de fumar, inducen cambios epigenéticos como la expresión de miARN, metilación del ADN y modificación de histonas, procesos implicados en el desarrollo y progresión de la EAP. La epigenética vislumbra la necesidad de nuevas estrategias que conduzcan a la prevención, tratamiento y autocuidado de los comportamientos saludables para mejorar la calidad de vida de las personas y reducir la carga por esta enfermedad.

Recibido: 15/05/2021 Aceptado: 30/11/2021

Este es un artículo Open Access bajo la licencia BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) Published by Universidad Libre - Cali, Colombia.

**Cómo citar este artículo:** ÁNGEL-SOLARTE, Ingrid Johana; ACOSTA-TAPIA, Gyselle; ÁLVAREZ-ROSETO, Rosa Elvira; MUÑOZ-ORDÓÑEZ, Guillermo Wilson; URBANO-CANO, Astrid Lorena. Epigenética y estilos de vida saludables de la Enfermedad Arterial Periférica. En: Entramado. Enero - Junio, 2022. vol. 18, no. 1 e-7289 p. 1-16. <https://doi.org/10.18041/1900-3803/entramado.1.7289>



# Epigenetics and healthy lifestyles of Peripheral Arterial Disease

## ABSTRACT

### KEYWORDS

Peripheral Arterial Disease; epigenetics; lifestyles

Peripheral Arterial Disease (PAD) is characterized by the progressive occlusion of the arteries of the lower extremities, affecting a large part of the world population. It is known that the most recognized risk factors for disease and lifestyle can produce epigenetic changes that influence the development of PAD. Therefore, the purpose of this study was to demonstrate the relationship between epigenetics and lifestyle, associated with PAD, based on a review. The search was carried out in the databases of PubMed, Cochrane, Science Direct, and Google Scholar, choosing only articles in Spanish and English published in the last 10 years. It was found that those people with healthy behaviors such as physical activity, good nutrition, and quitting smoking, induce epigenetic changes such as miRNA expression and DNA methylation and histone modification, processes involved in the development and progression of PAD. Epigenetics envisions the need for new strategies that lead to the prevention, treatment, and self-care of healthy behaviors to improve people's quality of life and reduce the burden of this disease.

# Epigenética e Estilos de Vida Saudáveis na Doença Arterial Periférica

## RESUMO

### PALAVRAS-CHAVE

Doença Arterial Periférica; epigenética; estilos de vida

A Doença Arterial Periférica (DAP) é caracterizada pela oclusão progressiva das artérias das extremidades inferiores, afectando uma grande proporção da população mundial. Sabe-se que os factores de risco mais reconhecidos para a doença e estilo de vida podem levar a mudanças epigenéticas que influenciam o desenvolvimento do DAP. Portanto, o objectivo deste estudo era demonstrar a relação entre epigenética e estilo de vida associado ao DAP, com base numa revisão. A pesquisa foi realizada nas bases de dados da PubMed, Cochrane, Science Direct e Google Scholar, escolhendo apenas artigos em espanhol e inglês publicados nos últimos 10 anos. Verificámos que pessoas com comportamentos saudáveis tais como actividade física, boa nutrição e cessação do tabagismo induzem alterações epigenéticas tais como expressão do miRNA, metilação do ADN e modificação do histonal, processos envolvidos no desenvolvimento e progressão do DAP. A epigenética prevê a necessidade de novas estratégias que conduzam à prevenção, tratamento e autocuidado de comportamentos saudáveis para melhorar a qualidade de vida das pessoas e reduzir o peso desta doença.

## I. Introducción

La Enfermedad Arterial Periférica (EAP) es una condición, que se caracteriza por la oclusión progresiva de las arterias en las extremidades inferiores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo, siendo la tercera causa de morbilidad vascular aterosclerótica, después de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular ([Libby et al., 2019](#); [Criqui y Aboyans, 2015](#); [Portilla, Muñoz y Sierra 2014](#); [Fowkes et al. 2013](#); [Muniyappa y Sowers, 2013](#)).

La EAP, puede ser poco frecuente en las poblaciones rurales y emergente en poblaciones urbanas en desarrollo, debido al estilo de vida sedentario que acompaña la urbanización, lo cual contribuye a la aparición de factores de riesgo cardiovasculares conocidos para la enfermedad como: tabaquismo, Hipertensión Arterial (HTA), dislipidemia, y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que pueden estimular cambios epigenéticos, en los microARN (miARN), la modificación de histonas y la metilación del ADN ([Song et al., 2019](#); [Guardiola et al., 2015](#)).

En la última década, en los países latinoamericanos se produjo una desigualdad socioeconómica, que ha contribuido a la implementación de estilos de vida no saludables, como la alimentación hipercalórica y los hábitos sedentarios; los cuales inducen patrones epigenéticos característicos, que influyen en el desarrollo de ciertas enfermedades como la EAP, condición que en Colombia ha sido infradiagnosticada, afectando grupos humanos particulares, con nuevas tendencias epigenéticas enmarcadas en la susceptibilidad ambiental ([Baedke y Nieves Delgado, 2019](#)).

En Colombia, así como en Latinoamérica aún no existen investigaciones que ayuden a comprender mejor la relación entre la epigenética y la EAP, los estudios para otros países, incluido los Estados Unidos aún son pocos. Sin embargo, la relación entre la epigenética y las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), ha sido mejor documentada identificando marcadores tempranos de riesgo, así como posibles tratamientos a través de mecanismos epigenéticos ([Hangchuan Shi et al., 2021](#); [López-Jaramillo et al., 2011](#); [Baccarelli et al., 2010](#)). Por otro lado, no se evidencian estudios en mestizos latinoamericanos que relacionen epigenética y estilos de vida con la enfermedad, no obstante, se realizó un estudio en la población indígena tsimane de Bolivia, que demostró que la tasa de envejecimiento podría estar relacionada con DM2, pero sin evidencia en EAP ([Horvath et al., 2016](#); [Gurven et al., 2012](#)).

En esta revisión se abordarán las últimas investigaciones en EAP y se discutirá sobre la importancia y relación de la modificación de los estilos de vida saludables asociados a los factores de riesgo y la epigenética, en poblaciones susceptibles al desarrollo de ECV; lo cual permitirá una comprensión temprana de los mecanismos de progresión de la enfermedad.

## 2. Materiales y métodos

Este es un estudio de tipo descriptivo a partir de revisiones sistemáticas, que permiten recopilar y sintetizar la información bibliográfica. Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos: PubMed, Cochrane, ScienceDirect y Google Scholar; realizando la identificación mediante la combinación de palabras clave tales como: prevalencia, factores de riesgo, epigenética y estilos de vida saludables, asociados a EAP.

### Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de elegibilidad de documentos académicos, se tuvo en cuenta los artículos con población mayor a 40 años ya diagnosticados con EAP; publicados en inglés y español en los últimos 10 años entre el 31 de octubre de 2010 al 31 de octubre de 2020, en revistas con un proceso de revisión por pares. Se descartaron todos los documentos de estudios no publicados.

### Selección de estudios y recolección de información

Los estudios se seleccionaron a partir de una revisión de títulos y resúmenes, con la finalidad de explorar su relación con el tema de estudio, seguido de la lectura del artículo completo. La búsqueda incluyó un total de 66 artículos que se enfocan principalmente en los factores de riesgo, el estilo de vida y mecanismos epigenéticos asociados a la EAP. Para llevar a cabo la revisión, se tomó en cuenta el protocolo del manual de revisores Cochrane v 5.1.0, presentado en la [Figura 1](#).

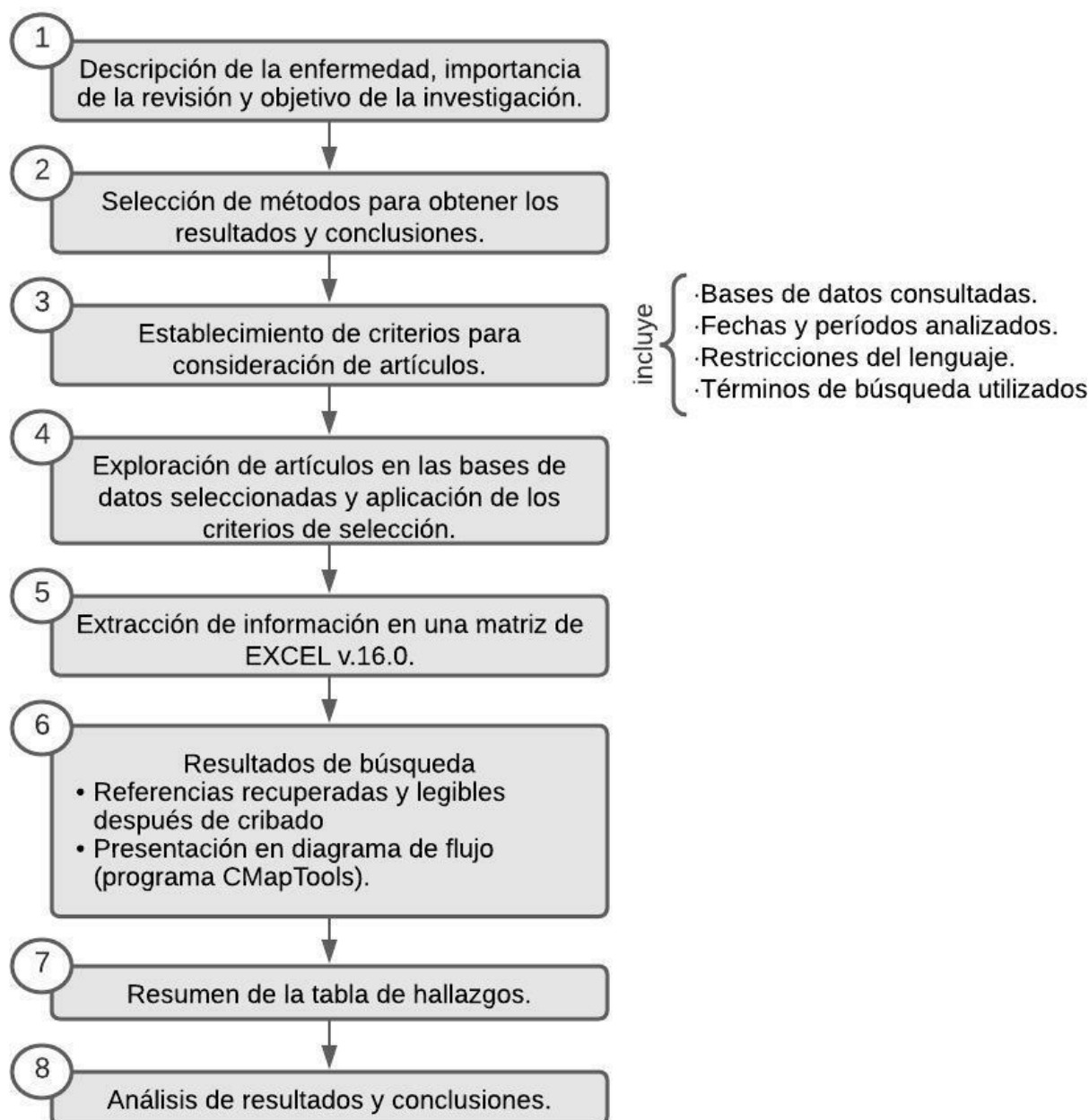


Figura 1. Protocolo de revisión bibliográfica  
Fuente: Elaboración propia

### 3. Resultados

De acuerdo con la estrategia de búsqueda, se identificaron y seleccionaron los artículos encontrados en el periodo entre el 31 de octubre de 2010 al 31 de octubre 2020; 120 artículos fueron relevantes teniendo en cuenta los títulos y resúmenes, de los cuales 72 artículos fueron seleccionados, ya que cumplieron con los criterios de inclusión ([Figura 2](#)).

Con el fin de exponer y presentar de forma organizada la información obtenida en la revisión, y resolver el objetivo propuesto por esta investigación, se establecieron dos categorías, dentro de las cuales se agruparon los documentos considerados más relevantes ([Tabla 1](#)).

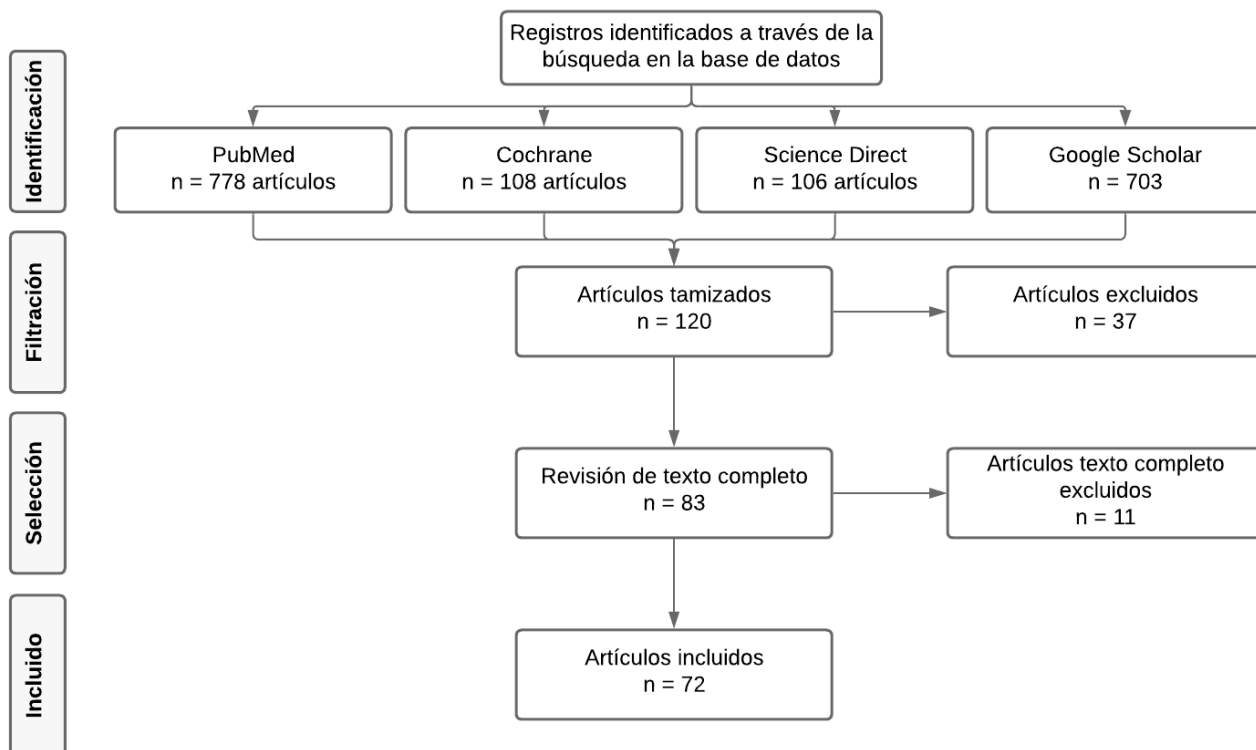


Figura 2. Diagrama de la búsqueda bibliográfica.  
Fuente: Elaboración propia

Tabla 1.  
Resultados relevantes de la revisión de bibliografía

Estilo de vida				
Titulo	Fuente	Año	Autores	
Obesity Paradox in Peripheral Arterial Disease: Results of a Propensity Match Analysis from the National Inpatient Sample.	PubMed	2019	<a href="#">Ludhwani y Wu</a>	
Nutritional Considerations for Peripheral Arterial Disease : A Narrative Review.	PubMed	2019	<a href="#">Delaney, Smale, y Miller</a>	
Reevaluating nutrition as a risk factor for cardio-metabolic diseases.	Google Scholar	2018	<a href="#">López-Jaramillo, Otero, Camacho, Baldeón, y Fornasini</a>	
El gran ensayo de campo nutricional.	Google Scholar	2017	<a href="#">Salas-Salvadó y Mena-Sánchez</a>	
Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus.	PubMed	2017	<a href="#">Yang et al.</a>	
Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives.	PubMed	2016	<a href="#">Fowkes et al.</a>	
An Integrated Approach for Vascular Health: A Call to Action.	Google Scholar	2015	<a href="#">Neill, Rana, y Bowman</a>	
Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis.	PubMed	2014	<a href="#">Messner y Bernhard</a>	
Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease.	PubMed	2014	<a href="#">Lu, Mackay, y Pell</a>	

Epigenética				
Titulo	Fuente	Año	Autores	
Physical Activity and Genome-wide DNA Methylation: The Register Groni del COR Study.	PubMed	2020	<a href="#">Fernández-Sanlés <i>et al.</i></a>	
Peripheral Arterial Disease Genetics : Progress to Date and Challenges Ahead.	PubMed	2017	<a href="#">Belkin y Damrauer</a>	
MicroRNA-181b Improves Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity by Regulating Endothelial Function in White Adipose Tissue.	PubMed	2016	<a href="#">Sun <i>et al.</i></a>	
Epigenética y obesidad	Science direct	2016	<a href="#">Casanello, Krause, y Castro-rodríguez</a>	
Exercise training and DNA methylation in humans.	PubMed	2015	<a href="#">Voisin, Eynon, Yan, y Bishop</a>	
Epigenética en la arteriosclerosis	PubMed	2015	<a href="#">Guardiola, Vallvé, Zaina, y Ribalta</a>	
The Genetic Basis of Peripheral Arterial Disease: Current Knowledge, Challenges and Future Directions	PubMed	2015	<a href="#">Kullo y Leeper</a>	
Relevance of microRNA in metabolic diseases.	Google Scholar	2014	<a href="#">Price, Ramirez, y Fernández-Hernando</a>	
Chapter 7: The Effect of Nutrition and Exercise on Epigenetics and the Development of Cardiovascular Disease.	Google Scholar	2014	<a href="#">Whayne Jr</a>	
The Role of Redox Signaling in Epigenetics and Cardiovascular Disease.	PubMed	2013	<a href="#">Kim, Ryan, y Archer</a>	

Fuente: Elaboración propia

#### 4. Características de los estudios seleccionados

Los estudios incluidos en la revisión bibliográfica corresponden a población con EAP, mayor a 40 años sin discriminar por el sexo. Se identifican de manera recurrente los factores de riesgo clásicos de la EAP, como tabaquismo, DM2, HTA, dislipidemia, sobrepeso y obesidad, los cuales en la mayoría de los estudios se relacionan con la poca actividad física y dietas hipercalóricas. En la [Figura 3](#), se observan las frecuencias de estos factores asociados.

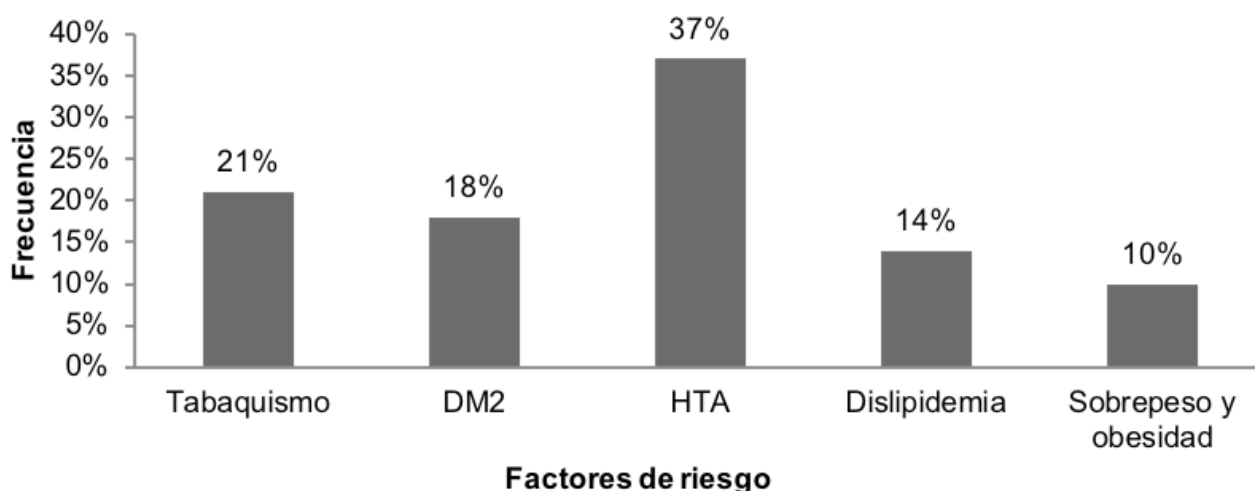


Figura 3. Frecuencia de los factores de riesgo clásicos asociados a EAP.

Fuente: Elaboración propia.



Con relación a la categoría de epigenética, los estudios hacen referencia principalmente a tres mecanismos epigenéticos (miARN, metilación del ADN, modificación de histonas). A pesar de encontrar relación entre estas modificaciones con el estilo de vida y la EAP, varios autores recalcan la importancia de profundizar más en este tema. En América son pocos los estudios que abordan esta relación, y la mayoría de los estudios reportados hacen referencia a los Estados Unidos, adicionalmente, en Colombia no se encontraron estudios en esta línea de investigación, por lo que se tuvieron en cuenta aquellas publicaciones que relacionan las ECV con los cambios epigenéticos en Latinoamérica.

## 5. Discusión

En esta revisión se evidencia que los factores de riesgo que predisponen al desarrollo y la progresión de EAP, se agrupan en factores modificables y no modificables en los que se incluyen: el tabaquismo, la HTA, la dislipidemia, la DM2, la edad, el género, los polimorfismos genéticos y la ancestría ([Kullo y Leeper, 2015](#); [Hirsch y Duval, 2013](#); [Tendera et al., 2011](#)). Actualmente, existe suficiente información que relaciona el estilo de vida de las personas con el padecimiento de factores de riesgo de las ECV, a continuación, se expone cómo los patrones de comportamientos de las personas, representan un papel muy importante en la calidad de vida.

Se encontró que el factor más importante en pacientes con EAP es el hábito de fumar, éste puede aumentar el riesgo hasta 7 veces en comparación con los no fumadores; también, se ha demostrado que el grado de exposición al tabaquismo influye en la gravedad de la enfermedad, la oclusión, los procesos de revascularización, las tasas de amputación de las extremidades inferiores y la mortalidad ([El-menyar, Suwaidi y Al-thani, 2013](#); [Suárez Fernández et al., 2012](#)). En un metaanálisis, se evidencia que la magnitud de la asociación entre el tabaquismo activo y EAP es mayor a la reportada entre tabaquismo y enfermedad coronaria ([Lu, Mackay y Pell, 2014](#); [Suárez Fernández et al., 2012](#)).

Estudios sugieren que los compuestos del cigarrillo incrementan el riesgo de EAP, puesto que inducen la aterogénesis temprana, iniciando con una mayor expresión de la actividad de la angiotensina II y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, las cuales promueven la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) que reducen el Óxido Nítrico (ON), aumentan el estrés oxidativo y la actividad de las moléculas de adhesión, desencadenando un proceso proinflamatorio, protrombótico y aterogénico que finalmente resulta en disfunción endotelial; además, una consecuencia adicional del tabaquismo es la proliferación, migración y apoptosis de las células del músculo liso ocasionando inflamación, engrosamiento de la íntima y por último la formación de la placa de ateroma ([Messner y Bernhard, 2014](#)). En América, países como: Brasil, Cuba, Argentina, México, Uruguay, Ecuador, Estados Unidos y Colombia, han mostrado la asociación entre el tabaquismo y esta enfermedad, en la mayoría de los estudios, más del 80 % de los pacientes con claudicación han tenido antecedentes de tabaquismo ([Sharath et al., 2018](#); [Rodríguez et al., 2018](#); [Urbano et al., 2018](#); [Garofolo, Ferreira y Junior, 2014](#); [Del Brutto et al., 2014](#); [Cruz-Fornaguera y Domínguez, 2012](#); [Loría-Castellanos y Hernández-Cruz, 2011](#); [Sandoya, 2011](#)).

El tabaquismo se relaciona con una baja alimentación en frutas, verduras, antioxidantes, y con un alto consumo de comidas ricas en grasas saturadas; además, se ha encontrado que gran parte de la población fumadora no realiza actividad física. [Urbano et al., \(2018\)](#) reportaron que la combinación del hábito de fumar y la presencia de DM2 incrementan el riesgo de EAP (OR 7,3; IC del 95 % 5,0 - 10,8). De igual manera indicaron que la interacción de 3 o más de estos factores (HTA, DM2, obesidad y fumar) incrementan el riesgo en 11,8 (IC del 95 % 5,4 - 25,6) de padecer la enfermedad en una población de la ciudad de Popayán, Colombia. Estudios realizados en población estadounidense demostraron que el efecto acumulativo de 3 o más factores de riesgo, en los que se incluyó el tabaquismo, DM2, HTA y la enfermedad renal crónica, incrementa el riesgo a desarrollar EAP hasta 10 veces (OR 10,2; IC del 95 %: 6,4-16,3). Investigadores como [Eraso et al., \(2014\)](#) y [Berger et al., \(2013\)](#) señalaron que existe una asociación directa entre la cantidad de factores de riesgo modificables presentes, el estilo de vida sedentario y la carga de EAP.

El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI), afirma que la DM2 aumenta el riesgo de esta enfermedad de 2 a 4 veces, riesgo que se atribuye a la hiperglucemia, que facilita la sobreproducción de compuestos derivados de la glicación y oxidación tanto de lípidos como de proteínas, denominados Productos Finales de Glicación (AGEs). Los AGEs al unirse a sus receptores RAGEs en la pared endotelial promueven la formación de EROs aumentando el estrés oxidativo, inhibiendo la producción de ON y como consecuencia induce la disfunción endotelial ([Carvajal, 2017](#); [Yang et al., 2017](#); [Fowkes et al., 2016](#); [Portilla, Muñoz y Sierra, 2014](#)). Por lo tanto, en varios estudios la DM2 se ha encontrado como factor principal para desarrollar EAP en poblaciones menores de 65 años; adicionalmente, en el 2019, se identificó



la asociación de EAP en individuos diabéticos ( $57,36 \pm 10,43$  años) con un  $OR = 10,14$  ( $IC = 3,57-28,79$ ) en población mediterránea ([Arora et al., 2019](#); [Velescu et al., 2016](#)).

Por otro lado, se ha identificado una asociación significativa para la dislipidemia y EAP entre los grupos mexicanoamericanos e hispanos ( $p = 0,0001$ ), esta asociación se debe a que la DM2 sumada a bajos niveles de Lipoproteína de Alta Densidad (HDL), junto con altos niveles de Lipoproteína de Baja Densidad (LDL), contribuyen a la disfunción endotelial, seguida de la acumulación de placa en las arterias, puesto que el endotelio permite el paso de lipoproteínas a la íntima, generando LDL oxidadas con propiedades proinflamatorias y pro aterogénicas, esta última, es causada por el aumento de la expresión de ICAM-1 y EROs, mientras que la acción aterogénica se debe a la reducción de la expresión de caveolina-1 la cual controla la producción de ON, inflamación y entrada de LDL ([Ousmaal et al., 2020](#); [Arora et al., 2019](#); [Carvajal Carvajal, 2017](#); [Carvajal Carvajal, 2015](#)).

En la mayoría de estudios epidemiológicos, la HTA incrementa de 2 a 3 veces el riesgo de EAP, puesto que, influye sobre la respuesta inflamatoria, disminuyendo la producción de ON, relacionado con el aumento de EROs y el incremento del estrés por oxígeno, activando mecanismos proinflamatorios y provocando disfunción endotelial. La relación entre EAP y HTA no ha sido tan fuerte como con tabaquismo o DM2; la interpretación de estos resultados es difícil, porque la HTA puede afectar de manera diferencial el grado de isquemia y la aparición de síntomas, según lo reporta la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ([Fowkes et al., 2016](#); [Cobos, 2014](#); [Tendera et al., 2011](#); [Tycinska et al., 2011](#)).

La prevalencia de HTA en pacientes con EAP, varía entre países: en Suiza (66,6 %) mientras que en los Países Bajos esta corresponde al 92,1 % ([Olinic et al., 2018](#)). En Latinoamérica, un estudio de cohorte que muestra que la prevalencia de HTA fue del 76 %, mientras en el consenso latinoamericano de hipertensión en pacientes con DM2 y Síndrome Metabólico (SM), estimó una prevalencia de (25-36 %) en Argentina, Uruguay (30 %), Paraguay (21-30 %), el sur de Brasil (31-33 %), y en Colombia (24 %) ([Zurique-Sánchez et al., 2019](#); [López-Jaramillo et al., 2017](#); [Cantú-Brito et al., 2012](#)). El estudio concluye que la alta prevalencia de HTA representa un problema de salud pública por lo que se realizó una comparación con otros factores de riesgo clásicos para EAP, datos presentados en la Figura 2 ([Prince et al., 2017](#)).

Otro de los factores que desempeñan un papel importante tanto en el desarrollo de EAP como de ECV, DM2, SM, HTA, dislipidemia e insuficiencia cardíaca es la obesidad. Sin embargo, a pesar de la asociación entre EAP y obesidad, varios estudios indican que los pacientes con sobrepeso y obesidad leve, tienden a tener un pronóstico más favorable de EAP que las personas de peso normal o bajo, a este fenómeno se le ha denominado la “paradoja de la obesidad” ([Bluro, 2015](#); [Lavie et al., 2014](#); [Morse, Gulati y Reisin, 2010](#)). A la fecha, la mayoría de estudios no han encontrado asociación entre la obesidad y la EAP o algunos otros indican solo un leve aumento del riesgo cuando se toma como referente de obesidad el Índice de Masa Corporal (IMC) ([Hicks et al., 2018](#); [Valdés Ramos y Espinosa Benítez, 2013](#)). Por otro lado, un estudio de salud cardiovascular realizado en Estados Unidos, identificó en una población de edad avanzada, que el IMC se asocia inversamente con la EAP incidente y prevalente, adicionalmente, este estudio concluyó que mantener el peso normal en edades avanzadas, puede disminuir la incidencia de EAP y su comorbilidad con otras entidades clínicas ([Ix et al., 2011](#)). Por otra parte, [Ludhwni y Wu \(2019\)](#), reportaron que los pacientes con obesidad y EAP, tenían menos probabilidad de amputación en las extremidades inferiores ( $OR=0,90$ ;  $IC=0,84-0,95$ ;  $p<0,001$ ).

No obstante, en una cohorte estadounidense, se estableció que, el aumento de la circunferencia de la cintura y de la relación cintura-cadera incrementa significativamente el riesgo de EAP ([Hicks et al., 2018](#); [Fowkes et al., 2016](#)). Esto podría explicarse, porque este tipo de obesidad produce un estado inflamatorio crónico, debido a la acumulación de adipocitos que altera la homeostasis vascular y activan el sistema renina angiotensina produciendo la disminución de ON, ocasionando disfunción endotelial. Por otro lado, la grasa perivascular a nivel local produce citocinas proinflamatorias, incidiendo de manera independiente sobre el tejido endotelial y la disfunción de las células musculares lisas contribuyendo de este modo al desarrollo de la enfermedad vascular ([Iantorno et al., 2014](#)).

Debido a que, las ECV son la principal causa de muerte y discapacidad prevenible en el mundo, se ha encontrado que comparten factores de riesgo que están influenciados por el estilo de vida de los individuos ([Ford, Greenlund y Hong, 2012](#)). Por otra parte, varios estudios reportan que la práctica regular de actividad física y un estilo de vida saludable, se asocia con menos resultados adversos, estos han demostrado que la prevalencia de comportamientos vasculares saludables como: una dieta rica en frutas, verduras, frutos secos y fibra además de abandonar el consumo de tabaco y la adopción de una rutina regular de actividad física, se asocia con una disminución no solo de la mortalidad, de hasta el 88 % debido a causas

circulatorias, sino también en el inicio y la progresión de la aterosclerosis ([Delaney, Smale y Miller, 2019](#); [Neill, Rana y Bowman, 2015](#)). La práctica regular de la actividad física tiene efecto protector en pacientes con EAP, puesto que, incrementa la producción de ON y disminuye los EROs, este efecto protector está relacionado con la cantidad de energía gastada (expresada en unidades MET), por lo que la marcha en periodos de 30 a 45 minutos como mínimo 3 veces por semana en pacientes con claudicación, representa el tratamiento no farmacológico más recomendable ([Quirós-Meza, Salazar-Nassar y Castillo-Rivas, 2016](#)).

Por otra parte, se reconoce que la implementación de hábitos saludables es imprescindible para reducir o evitar el riesgo de padecer patologías como SM, dislipidemia, HTA, obesidad, DM2 y EAP ([Colberg et al., 2010](#)). [Lilja et al., \(2019\)](#), afirman que una alimentación saludable como la dieta mediterránea reduce el riesgo de padecer EAP en un 56 % en personas diabéticas. [López-Jaramillo et al., \(2018\)](#), indican que una dieta saludable debe ser moderada y variada, por lo que, debe incluir una proporción adecuada de grasas saturadas e insaturadas entre el 25 y 30 % de la energía diaria consumida, carbohidratos (50 – 55 %) y de un 15 a 25 % (3-4 porciones diarias) frutas, verduras y leguminosas, también, deben hacer parte las vitaminas, los minerales y el agua. Es importante mencionar que los estudios sobre el consumo de antioxidantes no poseen un efecto clínicamente significativo debido a que estas moléculas generalmente no tienen como principal acción un efecto antioxidante ([Giannopoulos et al., 2018](#)). Sin embargo, se necesitan más ensayos controlados que muestren los efectos de los hábitos de estilo saludable sobre los resultados de la EAP.

Los cambios del estilo de vida pueden reducir la carga de esta enfermedad, siendo por ahora el tratamiento más beneficioso. Teniendo en cuenta el impacto de este tipo de conductas saludables, se recomienda la promoción de actividades que ayuden a mejorar la salud cardiovascular y sus factores de riesgo asociados. El estudio de prevención con dieta mediterránea (PREDIMED), indica que la combinación de más de 3 comportamientos saludables disminuye el riesgo de desarrollar EAP en un 60 %. Adicionalmente los autores concluyen que aproximadamente el 80 % de los casos nuevos de EAP en este estudio, podrían haberse evitado con la implementación de cambios en el estilo de vida como bajo consumo de alcohol, una alimentación sana, no fumar y la práctica de actividad física ([Salas-Salvadó y Mena-Sánchez, 2017](#)).

Por otro lado, es importante mencionar que el estilo de vida y los factores de riesgo pueden producir cambios epigenéticos implicados en el desarrollo y progresión de la EAP; que incluye la modificación de histonas, miARN y la metilación del ADN, procesos que provocan que un gen sea susceptible de transcripción y pueda alterar su expresión ([Leeper, Kullo y Cooke, 2012](#)). Es posible que estas modificaciones epigenéticas sean heredables, y que los cambios sufridos tras una exposición ambiental sean transmitidos a la descendencia, por lo que investigadores como [Kullo y Leeper \(2015\)](#), señalan la importancia de evaluar los patrones de metilación del ADN de las personas con EAP, para explicar cómo las exposiciones ambientales u otros factores de riesgo regulan genes importantes para la progresión de la enfermedad.

Dentro de la literatura se han descrito cambios en el patrón de metilación del ADN, como la hipermetilación y la hipometilación, en el caso de la hipermetilación se han encontrado biomarcadores genéticos implicados en procesos importantes de la homeostasis vascular, como la disfunción endotelial, el metabolismo de los lípidos, y el control de la inflamación-oxidación, debido a la expresión de mediadores de superficie que dirigen la adhesión y migración de leucocitos, influenciando el estado y calcificación de la placa aterosclerótica y por tanto de la EAP ([Guardiola et al., 2015](#)).

Varios estudios han demostrado que algunos factores de riesgo para EAP, regulan la expresión génica a través de estos mecanismos epigenéticos. Como, por ejemplo: la relación entre fumar y la metilación del ADN, en el que se incluye la asociación entre el tabaquismo con la hipometilación del ADN, provocando la proliferación de células musculares lisas, como consecuencia de la señalización redox, causada generalmente cuando el peróxido de hidrógeno, recluta ADN metiltransferasas (ADMT) de la cromatina y produce hipometilación en la aterosclerosis ([Kim, Ryan y Archer, 2013](#)). La DM2 por su parte se sabe que afecta la acetilación de histonas y la expresión de miARN; la hipertensión se ha relacionado con la hipermetilación; y estudios han encontrado sitios metilados asociados con la obesidad, donde los cambios en la metilación no han sido revertidos al bajar de peso; también se ha encontrado una asociación significativa entre el estado de metilación del ADN, el nivel de insulina en sangre, las lipoproteínas de muy baja densidad, los triglicéridos y el IMC ([Sun et al., 2017](#); [Belkin y Damrauer, 2017](#); [Casanello, Krause y Castro-Rodríguez, 2016](#)).

Por otra parte, estudios han encontrado algunos genes implicados en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, así como de EAP, los cuales son regulados por miARN, que participan en los procesos inflamatorios, el metabolismo de los lípidos-lipoproteínas, la disfunción endotelial, la angiogénesis, la migración, la apoptosis y la proliferación celular. Además, se ha

demostrado que los cambios en los niveles de expresión génica de algunos miARN en plasma y suero, están relacionados con la dislipidemia, la resistencia a insulina, la obesidad, la HTA, la DM2 y con ECV ([Price, Ramirez y Fernández-Hernando, 2014](#)).

La relación entre la regulación de la expresión génica y EAP tienen resultados satisfactorios en la epigenética del ejercicio. Un estilo de vida sedentario se ha relacionado con un epigenoma poco favorable, adicionalmente, en las células de la sangre, se ha identificado que la actividad física regula los niveles de metilación en genes de enfermedades asociadas a inflamación y respuesta inflamatoria ([Ling y Ro, 2014](#); [White et al., 2013](#)). También, los estudios indican que el ejercicio induce la hipometilación de genes implicados en la adaptación muscular, el metabolismo mitocondrial y lipídico, el metabolismo de la glucosa, la angiogénesis ([Voisin et al., 2015](#); [Barrès et al., 2012](#)).

Debido a que la particularidad de la epigenética, reside en su capacidad para regular la expresión génica a través de las exposiciones ambientales, estudios sugieren que el ejercicio genera alteraciones transitorias en los perfiles de expresión de miARN y también que el entrenamiento físico, produce cambios epigenéticos favorables en las células somáticas y heredables en las células germinales, confiriendo a la progenie beneficios para la salud, como la prevención de una enfermedad y la adaptación al ejercicio; además, estas modificaciones mejoran la forma de almacenamiento del tejido adiposo, de forma que influyen en la rehabilitación de enfermedades ateroscleróticas, DM2, obesidad e insuficiencia cardíaca ([Fernández-Sanlés et al., 2020](#); [Denham, 2017](#); [Rönn et al., 2013](#); [Davidsen et al., 2010](#)).

Por otro lado, también existe evidencia sobre el efecto de la dieta en los mecanismos epigenéticos, como lo es la metilación de ADN, la cual está relacionada con la obesidad y la DM2; la nutrición influye sobre las ADMT que son las catalizadoras de este proceso epigenético, y sobre la disponibilidad de moléculas dadoras de grupos metilo. Los estudios demuestran que la ingesta de alimentos con metionina y vitaminas B12, B9 y B6, son necesarios para la metilación del ADN, puesto que son imprescindibles para la síntesis de S-adenosilmetionina, que es una molécula donante del grupo metilo a la cadena de ADN ([Guardiola et al., 2015](#); [Whayne, 2014](#)).

Es importante mencionar que varios estudios han encontrado que en los países de ingresos bajos y medios, existe una alta prevalencia de comportamientos poco saludables; en países latinoamericanos como Colombia, la antropización y el bajo nivel socioeconómico ha provocado que las poblaciones sean más sedentarias, teniendo mayor prevalencia de tabaquismo y menor consumo frutas y verduras, comportamientos que como se ha mencionado en apartados anteriores se relacionan con la aparición de factores de riesgo clásicos de la EAP y ECV, así como las modificaciones epigenéticas ([González, Sarmiento, Lozano, Ramirez y Grijalba, 2014](#); [Aschner, 2010](#)).

Se encontró algunos documentos que relacionan la epigenética con la obesidad y DM2 para población latinoamericana general y colombiana evidenciando la falta de herencia en la aparición de la enfermedad, también existen estudios que comparan grupos étnicos desde una perspectiva genética, sin embargo, aún no se han estudiado las variantes asociadas a cambios epigenéticos en hispanos/latinos y su relación con EAP ([Sofer et al., 2019](#); [Cahuana Berrocal et al., 2019](#); [López-Jaramillo, 2011](#)). Se recomienda que las futuras investigaciones se centren en identificar variantes epigenéticas relacionadas con el estilo de vida asociadas a EAP, en población latinoamericana y en particular en Colombia, donde aún no existen estudios en esta línea de investigación diferentes a revisiones.

El estilo de vida puede ralentizar o acelerar el reloj epigenético, aumentando la predisposición a enfermedades o controlando el envejecimiento de forma saludable, por lo que es fundamental concientizar a la población sobre la importancia de implementar comportamientos sanos, que ayuden a reducir los factores de riesgo convirtiéndose en un mecanismo de intervención epigenética para envejecer bien ([Declerck y Berghe et al., 2018](#)).

Finalmente, tras los datos analizados se evidencia cómo el estilo de vida y los factores ambientales producen modificaciones epigenéticas que pueden mejorar la salud y ayudar a entender mejor el rol de los cambios en el genoma, por lo que las futuras investigaciones deben encaminarse a comprender aún más el epigenoma para entender los mecanismos de la enfermedad y así mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de la EAP.

## 6. Conclusión

Esta revisión resume la comprensión actual acerca de que los cambios epigenéticos también pueden ocurrir en respuesta a estímulos ambientales; sin embargo, los mecanismos por los cuales la epigenética está unida a comportamientos no sa-

ludables en los estilos de vida, no están suficientemente claros en el desarrollo de la EAP. La epigenética abre las puertas hacia una intervención de la enfermedad de manera preventiva, que puede ayudar a disminuir la carga económica y social por este tipo de enfermedad.

Por otra parte, al parecer, un estilo de vida saludable puede influir sobre los mecanismos epigenéticos positivamente, desacelerando el proceso de envejecimiento y a su vez disminuyendo la posibilidad de enfermar; cuando se minimiza el hábito tabáquico, se realiza actividad física y se implementa una dieta rica en frutas y verduras; de ahí la importancia de la intervención temprana y la adquisición de hábitos de vida saludables como una estrategia prioritaria en la prevención de la ECV. No obstante, se requieren más estudios en esta línea de investigación en población colombiana, para poder comprender mejor el epigenoma. ■■■

### Agradecimientos

Este trabajo hace parte de la investigación “Identificación de enfermedad arterial periférica, síndrome metabólico, y prediabetes en una población laboralmente activa de la ciudad de Popayán” ID. 5412 de la VRI, y contó con el apoyo del Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA) de la Universidad del Cauca, realizándose con recursos propios.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

### Referencias bibliográficas

1. ARORA, Esha; MAIYA, Arun G.; DEVASIA, Tom; BHAT, Rama; KAMATH, Ganesh. Prevalence of peripheral arterial disease among type 2 diabetes mellitus in coastal Karnataka. *En: Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019. vol. 13, no. 2, p. 1251-1253. ISSN 18780334. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.003> <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.003>
2. ASCHNER, P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *En: Av Diabetol*. 2010. Vol. 26, p.95-100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4) <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-epidemiologia-diabetes-colombia-S1134323010620054>
3. BAEDKE, Jan; NIEVES DELGADO, Abigail. Race and nutrition in the New World: Colonial shadows in the age of epigenetics. *En: Studies in History and Philosophy of Science Part C :Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2019. vol. 76, no. March, p. 11. ISSN 13698486. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2019.03.004> <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2019.03.004>
4. BARRÈS, Romain; YAN, Jie; EGAN, Brendan; TREEBAK, Jonas Thue; RASMUSSEN, Morten; FRITZ, Tomas; CAIDAHL, Kenneth; KROOK, Anna; O'GORMAN, Donal J.; ZIERATH, Juleen R. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *En: Cell Metabolism*. 2012. vol. 15, no. 3, p. 405-411. ISSN 15504131. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.001> <https://www.sciencedirect.com/acceso.unicauca.edu.co/science/article/pii/S1550413112000058>
5. BELKIN, Nathan; DAMRAUER, Scott M. Peripheral Arterial Disease Genetics : Progress to Date and Challenges Ahead. *En: Current Cardiology Reports*. 2017. vol. 19, no. 131. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0939-6> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094207/>
6. BERGER, Jeffrey S.; HOCHMAN, Judith; LOBACH, Iryna; ADELMAN, Mark A.; RILES, Thomas S.; ROCKMAN, Caron B. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories. *En: Journal of Vascular Surgery*. 2013. vol. 58, no. 3, p. 673- 681.e1. ISSN 10976809. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.01.053>
7. BLURO, Ignacio M. Consenso de Enfermedad Vascular Periférica. *En: Revista Argentina de Cardiología*. 2015. vol. 83, no. 3. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/01/consenso-de-enfermedad-vascular-periferica.pdf>
8. CAHUANA BERROCAL, Javier; DONADO GAMEZ, Guillermo; BARROSO MARTÍNEZ, Lina; GONZÁLEZ REDONDO, Natalia; LIZARAZU DIAZ-GRANADOS, Ismael y IGLESIAS ACOSTA, Jesús. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *En: Archivos de medicina*. 2019. Vol. 15, no. 4. doi: 10.3823/1419. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7208783>
9. CANTÚ-BRITO, Carlos; CHINQUETA, Erwin; RUIZ-SANDOVAL, Jose; GAXIOLA, Efrain; ALBUQUERQUE, Denilson; CORBALAN, Ramon; RAMOS, Alma; BHATT, Deepak; STEG, Gabriel. Atherothrombotic Disease, Traditional Risk Factors, and 4-Year Mortality in a Latin American Population : The REACH Registry. *En: Clin Cardiol*. 2012. vol. 35, no. 8, p. 1-7. <https://doi.org/10.1002/clc.22005> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653654>

10. CARVAJAL CARVAJAL, Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. En: Medicina Legal de Costa Rica. 2017. vol. 34, no. 2, p. 90-100. ISSN 1409-0015. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000200090#B48](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090#B48)
11. CARVAJAL CARVAJAL, Carlos. LDL oxidada y la aterosclerosis. En: Medicina Legal de Costa Rica. 2015. vol. 32, no. 1, p. 161-169. ISSN 1409-0015. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152015000100020](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152015000100020)
12. CARVAJAL, Carlos. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. En: Medicina Legal de Costa Rica. 2017. vol. 34, no. 1, p. 175-193. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000100175](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175)
13. CASANELLO, Paola; KRAUSE, Bernardo J.; CASTRO-RODRÍGUEZ, José A. Epigenética y obesidad. En: Revista Chilena de Pediatría. 2016. vol. 87, no. 5, p. 335-342. ISSN 0370-4106. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.08.009>
14. COBOS, Leonardo. Endotelio e hipertensión arterial Endothelium and arterial hypertension. En: Anales de la Facultad de Medicina. 2014. vol. 75, no. 4. <https://doi.org/10.15381/anales.v75i4.10854>
15. COLBERG, Sheri R.; SIGAL, Ronald J.; FERNHALL, Bo; REGENSTEINER, Judith G.; BLISSMER, Bryan J.; RUBIN, Richard R.; CHASAN-TABER, Lisa; ALBRIGHT, Ann L.; BRAUN, Barry. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. En: Diabetes Care. 2010. vol. 33, no. 12. ISSN 01495992. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992225/pdf/zdce147.pdf>
16. CRIQUI, Michael H.; ABOYANS, Victor. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. En: Circulation Research. 2015. vol. 116, no. 9, p. 1509-1526. ISSN 15244571. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908725/>
17. CRUZ-FORNAGUERA, Yiliam; DOMÍNGUEZ, José A. Barnes. Tabaquismo y enfermedad arterial periférica. En: Revista cubana. 2012. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubangcirvas/cac-2013/cac131e.pdf>
18. DAVIDSEN, Peter K.; GALLAGHER, Iain J.; HARTMAN, Joseph W.; TARNOPOLSKY, Mark A.; DELA, Flemming; HELGE, Jørn W.; TIMMONS, James A.; PHILLIPS, Stuart M.; JYV, Helge; JA, Timmons; SM, Phillips. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. En: Journal of Applied Physiology Appl. 2010. vol. 110, no. 32, p. 309-317. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00901.2010> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21030674%0A>
19. DECLERCK K y VANDEN BERGHE W. Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging. En: Mech Ageing Dev. 2018. Vol. 174, p.18-29. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.01.002>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337038/>
20. DEL BRUTTO, Oscar H.; SEDLER, Mark J.; MERA, Robertino M.; CASTILLO, Pablo R.; CUSICK, Elizabeth H.; GRUEN, Jadry A.; PHELAN, Kelsie J.; DEL BRUTTO, Victor J.; ZAMBRANO, Mauricio; BROWN, David L. Prevalence, correlates, and prognosis of peripheral artery disease in rural ecuador - Rationale, protocol, and phase i results of a population-based survey: An atahualpa project-ancillary study. En: International Journal of Vascular Medicine. 2014. vol. 2014. ISSN 20902832. <https://doi.org/10.1155/2014/643589>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25389500/>
21. DELANEY, Christopher L.; SMALE, Matilda K.; MILLER, Michelle D. Nutritional Considerations for Peripheral Arterial Disease :A Narrative Review. En: Nutrients. 2019. vol. 11, p. 1-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31146408>
22. DENHAM, Joshua. Exercise and epigenetic inheritance of disease risk. En: Acta Physiologica. 2017. vol. 222, no. 1. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426> [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371392/?from\\_term=genetics+and+%22healthy+lifestyles%22&from\\_pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371392/?from_term=genetics+and+%22healthy+lifestyles%22&from_pos=6)
23. EL-MENYAR, Ayman; SUWAIDI, Jassim Al; AL-THANI, Hassan. Review article Peripheral arterial disease in the Middle East : Underestimated predictor of worse outcome. En: Global Cardiology Science & Practice 2013;13. 2013. vol. 13. [https://www.researchgate.net/publication/261258311\\_Peripheral\\_arterial\\_disease\\_in\\_the\\_Middle\\_East\\_Underestimated\\_predictor\\_of\\_worse\\_outcome](https://www.researchgate.net/publication/261258311_Peripheral_arterial_disease_in_the_Middle_East_Underestimated_predictor_of_worse_outcome)
24. ERASO, Luis H.; FUKAYA, Eri; MOHLER, Emile R.; XIE, Dawei; SHA, Daohang; BERGER, Jeffrey S. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. En: European Journal of Preventive Cardiology. 2014. vol. 21, no. 6, p. 704-711. ISSN 20474881. <https://doi.org/10.1177/2047487312452968>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22739687/>
25. FERNÁNDEZ-SANLÉS, Alba; SAYOLS-BAIXERAS, Sergi; CASTRO DE MOURA, Manuel; ESTELLER, Manel; SUBIRANA, Isaac; TORRES-CUEVAS, Sebastián; PÉREZ-FERNÁNDEZ, Silvia; ASLIBEKYAN, Stella; MARRUGAT, Jaume; ELOSUA, Roberto., 2020. Physical Activity and Genome-wide DNA Methylation: The Register Gironí del COR Study. En: Medicine and Science in Sports and Exercise. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652233/>
26. FORD, Earl S.; GREENLUND, Kurt J.; HONG, Yuling. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. En: Circulation. 2012. vol. 125, no. 8, p. 987-995. ISSN 00097322. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049122>. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.111.049122>
27. FOWKES, F. Gerald R.; RUDAN, Diana; RUDAN, Igor; ABOYANS, Victor; DENENBERG, Julie O.; MCDERMOTT, Mary M.; NORMAN, Paul E.; SAMPSON, Uchechukwe K.A.; WILLIAMS, Linda J.; MENSAH, George A.; CRIQUI, Michael H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors



- for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *En: The Lancet*. 2013. vol. 382, no. 9901, p. 1329-1340. ISSN 1474547X. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
28. FOWKES, F. Gerry R.; ABOYANS, Victor; FOWKES, Freya J.I.; MCDERMOTT, Mary M.; SAMPSON, Uchechukwu K.A.; CRIQUI, Michael H. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *En: Nature Publishing Group*. 2016. vol. 14(3), p. 156-170. ISSN 1759-5002. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.179>
29. GAROFOLO, Luciana; FERREIRA, Sandra Roberta G.; JUNIOR, Fausto Miranda. Original Article Study of Risk Factors Associated with Peripheral Arteriopathy in Japanese-Brazilians from Bauru. *En: Arq Bras Cardiol*. 2014. vol. 102(2), p. 143-150. <https://doi.org/10.5935/abc.20140018>. [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2014000200025&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2014000200025&script=sci_arttext&tlng=en)
30. GIANNPOULOS, Georgios; ANGELIDIS, Christos; VOGIATZI, Georgia; CLEMAN, Michael W.; DEFTEREOS, Spyridon. Antioxidant treatment in peripheral artery disease: the rationale is there, but what about clinical results? *En: Current Opinion in Pharmacology*. 2018. vol. 39, p. 53-59. ISSN 14714973. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.008>
31. GONZÁLES, Silvia; SARMIENTO, Olga L.; LOZANO, Óscar; RAMÍREZ, Andrea y GRIJALBA, Carlos Grijalba. Niveles de actividad física de la población colombiana: desigualdades por sexo y condición socioeconómica. *En: Biomédica*. 2014. Vol. 34, p. 447-59. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.2258>
32. GUARDIOLA, Montse; VALLVÉ, Joan C.; ZAINA, Silvio; RIBALTA, Josep. Epigenética en la arteriosclerosis. *En: Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2015. ISSN 0214-9168. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.04.002>
33. GURVEN M; BLACKWELL A.D.; RODRÍGUEZ D.E; STIEGLITZ J. y KAPLAN H. Does blood pressure inevitably rise with age?: longitudinal evidence among forager-horticulturalists. *En: Hypertension*. 2012. Vol 60, no. 1, p. 25-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189100>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700319/>
34. HICKS, Caitin; YANG, Chao; NDUMELE, Chiadi; FOLSOM, Aaron; HEISS, Gerardo; BLACK, James; SELVIN, Elizabeth; MATSUSHITA, Kunihiro. Associations of Obesity With Incident Hospitalization Related to Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia in the ARIC Study. *En: Journal of the American Heart Association*. 2018. vol. 7, no. 16. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008644>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369315/>
35. HIGGINS, JPT; GREEN, Sally. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 The Cochrane. S.L.: s.n. 2011. [https://es-cochrane.org/sites/es-cochrane.org/files/public/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](https://es-cochrane.org/sites/es-cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)
36. HIRSCH, Alan T.; DUVAL, Sue. The global pandemic of peripheral artery disease. *En: The Lancet*. 2013. vol. 6736, no. 13, p. 13-14. ISSN 0140-6736. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61576-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61576-7)
37. HORVATH, Steve; GURVEN, Michael; LEVINE, Morgan E.; TRUMBLE, Benjamin C.; KAPLAN, Hillard; ALLAYEE, Hooman; RITZ, Beate R.; CHEN, Brian; LU, Ake T.; RICKABAUGH, Tammy M.; JAMIESON, Beth D.; SUN, Dianjianyi; LI, Shengxu; CHEN, Wei; QUINTANA-MURCI, Lluís; FAGNY, Maud; KOBOR, Michael S.; TSAO, Philip S.; REINER, Alexander P.; EDLEFSEN, Kerstin L.; ABSHER, Devin y ASSIMES, Themistocles L. An epigenetic clock analysis of race/ ethnicity, sex, and coronary heart disease. *En: Genome Biology*. 2016. Vol 17, no. 171. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1030-0>. <https://genomebiology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13059-016-1030-0.pdf>
38. IANTORNO, M.; CAMPIA, U.; DI DANIELE, N.; NISTICO, S.; FORLEO, G.; CARDILLO, C.; TESAURO, M. Key words: obesity, inflammation, atherosclerosis, endothelial dysfunction. *En: JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS & HOMEOSTATIC AGENTS*. 2014. vol. 28, no. 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25001649/>
39. IX, Joachim H.; BIGGS, Mary L.; KIZER, Jorge R.; MUKAMAL, Kenneth J.; DJOUSSE, Luc; ZIEMAN, Susan J.; BOER, Ian H. De; NELSON, Tracy L.; NEWMAN, Anne B.; CRIQUI, Michael H.; SISCOVICK, David S. Association of Body Mass Index With Peripheral Arterial Disease in Older Adults The Cardiovascular Health Study. *En: American Journal of Epidemiology*. 2011. vol. 174, no. 9, p. 1036-1043. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr228>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920948>
40. KIM, Gene H.; RYAN, John J.; ARCHER, Stephen L. The Role of Redox Signaling in Epigenetics and Cardiovascular Disease. *En: Antioxidants & Redox Signaling*. 2013. vol. 18, no. 15. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4926>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624767/>
41. KULLO, Iftikhar; LEEPER, Nicholas. The Genetic Basis of Peripheral Arterial Disease: Current Knowledge, Challenges and Future Directions. *En: Circ Res*. 2015. vol. 116(9), no. 1, p. 1551-1560. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908728>
42. LAVIE, Carl J.; MCAULEY, Paul A.; CHURCH, Timothy; MILANI, Richard V.; BLAIR, Steven N. Obesity and Cardiovascular Diseases: Implications Regarding Fitness, Fatness, and Severity in the Obesity Paradox. *En: Journal of the American College of Cardiology*. 2014. vol. 63, no. 14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.022>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109714003349>
43. LEEPER, Nicholas J.; KULLO, Iftikhar J.; COOKE, John P. Genetics of Peripheral Artery Disease. *En: Circulation*. 2012. vol. 125, p. 3220-3228. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033878>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733336>

44. LIBBY, Peter; BURING, Julie E.; BADIMON, Lina; HANSSON, Göran K.; DEANFIELD, John; BITTENCOURT, Márcio Sommer; TOKGÖZOĞLU, Lale; LEWIS, Eldrin F. Atherosclerosis. *En: Nature Reviews Disease Primers*. 2019. vol. 5, no. 1, p. 1-18. ISSN 2056676X. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>. <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0106-z>
45. LILJA, Erika; BERGWALL, Sara; SÖNESTEDT, Emily; GOTTSÄTER, Anders; ACOSTA, Stefan. The association between dietary intake, lifestyle and incident symptomatic peripheral arterial disease among individuals with diabetes mellitus: insights from the Malmö Diet and Cancer study. *En: Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2019. vol. 10, p. 1-8. ISSN 20420196. <https://doi.org/10.1177/2042018819890532>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893928/>
46. LING, Charlotte; RO, Tina. Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *En: Drug Discovery Today*. 2014. vol. 19, no. 7, p. 1015-1018. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.03.006>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632002>
47. LÓPEZ-JARAMILLO, Patricio; CALDERÓN, Carlos; CASTILLO, Jorge; ESCOBAR, Iván Darío; MELGAREJO, Enrique; PARRA, Gustavo Adolfo. Prediabetes in Colombia: Expert Consensus. *En: Colombia médica*. 2017. vol. 48, no. 4, p. 191-203. <https://doi.org/10.25100/cm.v48i4.3662>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662261/>
48. LÓPEZ-JARAMILLO, Patricio; OTERO, Johanna; CAMACHO, Paul Anthony; BALDEÓN, Manuel; FORNASINI, Marco. Reevaluating nutrition as a risk factor for cardio-metabolic diseases. *En: Colombia Médica*. 2018. vol. 49, no. 2, p. 175-181. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i2.3840>. <https://colombia-medica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/3903>
49. LORÍA-CASTELLANOS, Jorge; HERNÁNDEZ-CRUZ, Angélica. Enfermedad arterial periférica silente en pacientes ingresados en el servicio de urgencia. *En: Cirugía y Cirujanos*. 2011. vol. 79(6), p. 520-525. <https://www.redalyc.org/pdf/662/66220892006.pdf>
50. LU, L.; MACKAY, D.F.; PELL, J.P. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *En: Heart*. 2014. vol. 100(5), p. 414-423. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304082>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922053>
51. LUDHWANI, Dipesh; WU, Joyce. Obesity Paradox in Peripheral Arterial Disease : Results of a Propensity Match Analysis from the National Inpatient Sample Data sources. *En: Cureus*. 2019. vol. 11, no. 5. <https://doi.org/10.7759/cureus.4704>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31249770>
52. MESSNER, Barbara; BERNHARD, David. Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *En: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014. vol. 34, no. 3, p. 509-515. ISSN 10795642. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554606/>
53. MORSE, Stephen A.; GULATI, Rajat; REISIN, Efrain. The Obesity Paradox and Cardiovascular Disease. *En: Current Hypertens Reports*. 2010. vol. 12, p. 120-126. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0099-1>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424935/>
54. MUNIYAPPA, Ranganath; SOWERS, James R. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *En: Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2013. vol. 14, no. 1, p. 5-12. ISSN 13899155. <https://doi.org/10.1007/s11554-012-9229-1>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3594115/>
55. NEILL, Blair J.O.; RANA, Shadab N.; BOWMAN, Vincent. An Integrated Approach for Vascular Health: A Call to Action. *En: Canadian Journal of Cardiology*. 2015. vol. 31, no. 1, p. 99-102. ISSN 0828-282X. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.034>. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.10.034>
56. OLINIC, Dan-mircea; SPINU, Mihail; OLINIC, Maria; HOMORODEAN, Calin; TATARU, Dan-alexandru; LIEW, Aaron; SCHERNTHANER, Gerit-holger; STANEK, Agata; FOWKES, Gerry; CATALANO, Mariella. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe :VAS Educational Paper. *En: International Angiology*. 2018. vol. 37, no. 4, p. 327-334. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03996-2>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29936722>
57. OUSMAAL, Mohamed E.F.; GACEB, Abderahim; KHENE, M'hammed A.; AINOUEZ, Lynda; GIAIMIS, Jean; ANDRIANTSITOHAINA, Ramarason; MARTÍNEZ, M. Carmen; BAZ, Ahsene. Circulating microparticles released during dyslipidemia may exert deleterious effects on blood vessels and endothelial function. *En: Journal of Diabetes and its Complications*. 2020. vol. 34, no. 10, p. 107683. ISSN 1873460X. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107683>
58. PORTILLA, Eliana C.; MUÑOZ, Wilson; SIERRA, Carlos H. Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. *En: Revista Colombiana de Cardiología*. 2014. vol. 21, no. 1, p. 35-43. ISSN 01205633. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(14\)70009-9](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(14)70009-9). <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-mecanismos-celulares-moleculares-aterotrombosis-S0120563314700099>
59. PRICE, Nathan L.; RAMIREZ, Cristina M.; FERNÁNDEZ-HERNANDO, Carlos. Relevance of microRNA in metabolic diseases. *En: Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2014. vol. 51, no. 6, p. 305-320. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.937522>. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2014.937522>
60. PRÍNCE, José Claro; SALABERT TORTOLÓ, Idalmi; SALABERT, Iria; MORALES DÍAZ, Mariuska; GARCÍA CRUZ, David; ACOSTA BOUSO, Anilexys. La hipertensión arterial: un problema de salud internacional. *En: Revista Médica Electrónica*. 2017. vol. 39, no. 4, p. 987-994. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242017000400013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000400013)



61. QUIRÓS-MEZA, Gerardo; SALAZAR-NASSAR, Johanna; CASTILLO-RIVAS, Jaqueline. Enfermedad arterial periférica y ejercicio TT - Peripheral arterial disease and exercise. En: *Acta méd. costarric.* 2016. vol. 58, no. 2, p. 52-55. [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022016000200052&script=sci\\_abstract&tlng=es](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022016000200052&script=sci_abstract&tlng=es)
62. RODRIGUEZ, Gaston A.; ROXANA, Granillo; EXEQUIEL, Campisi; CARLOS, Reynoso; PATRICIA, Capunay. Atherosclerotic plaque burden evaluated from neck to groin : effect of gender and cardiovascular risk factors. En: *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2018. vol. 0, no. 0, p. 0. ISSN 1573-0743. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1512-0>.
63. RÖNN, Tina; VOLKOV, Petr; DAVEGÅRDH, Cajsa; DAYEH, Tasnim; HALL, Elin; OLSSON, Anders H.; NILSSON, Emma; TORNBERG, Åsa; DEKKER NITERT, Marloes; ERIKSSON, Karl Fredrik; JONES, Helena A.; GROOP, Leif; LING, Charlotte. A Six Months Exercise Intervention Influences the Genome-wide DNA Methylation Pattern in Human Adipose Tissue. En: *PLoS Genetics.* 2013. vol. 9, no. 6. ISSN 15537390. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003572>. <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003572>
64. SALAS-SALVADÓ, Jordi; MENA-SÁNCHEZ, Guillermo. El gran ensayo de campo nutricional. En: *Nutrición Clínica Médica.* 2017. vol. 11, no. 1, p. 1-8. <https://doi.org/10.7400/NCM.2017.11.1.5046>. <http://www.aulamedica.es/nutricionclinicamedicina/pdf/5046.pdf>
65. SANDOYA, Edgardo. Impact of smoking and second hand smoke on cardiovascular health. En: *Arch Med Interna.* 2011. vol. XXXIII (1), no. 1, p. 29-38. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-423X2011000200003](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000200003)
66. SHARATH, Sherene E.; LEE, Minjae; KOUGIAS, Panos; BARSHES, Neal; ZAMANI, Nader; TAYLOR, Wenell. Successful Smoking Cessation Associated with Walking Behavior In Patients With Claudication. En: *Annals of Vascular Surgery.* 2018. ISSN 0890-5096. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.09.017>. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.09.017>
67. SOFER T; EMERY L; JAIN, D.; ELLIS, AM.; LAURIE, CC.; ALLISON, MA.; LEE, J.; KURNIANSYAH, N.; KERR, KF; GONZÁLEZ, HM.; TARRAF, W; CRIQUI, MH.; LANGE, LA.; PALMAS, WR.; FRANCESCHINI, N. y WASSEL, CL. Variants Associated with the Ankle Brachial Index Differ by Hispanic/Latino Ethnic Group: a genome-wide association study in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Sci Rep.* 2019. Vol. 6, no. 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47928-5>.
68. SONG, Peige; RUDAN, Diana; ZHU, Yajie; FOWKES, Freya J.L.; RAHIMI, Kazem; FOWKES, F. Gerald R.; RUDAN, Igor. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. En: *The Lancet Global Health.* 2019. vol. 7, no. 8, p. e1020-e1030. ISSN 2214109X. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4).
69. SUÁREZ FERNÁNDEZ, Carmen; LOZANO SÁNCHEZ, Francisco; BELLMUNT MONTOYA, Sergi; CAMAFORT BABKOWSKI, Miguel; DÍAZ SÁNCHEZ, Santiago; MANCERA ROMERO, José; CARRASCO CARRASCO, Eduardo; LOBOS BEJARANO, José María. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1ra ed. Madrid: Luzán: s.n. 2012. <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/guia-consenso-enfermedad-arterial-periferica.pdf>.
70. SUN, Xinghui; LIN, Jibin; ZHANG, Yu; KANG, Sona; BELKIN, Nathan; WARA, Akm K.; ICLI, Basak; HAMBURG, Naomi M.; LI, Dazhu; FEINBERG, Mark W. MicroRNA-181b Improves Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity by Regulating Endothelial Function in White Adipose Tissue. En: *Circulation Journal.* 2017. vol. 118, no. 5, p. 810-821. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.308166>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830849>
71. TENDERA, Michal; ABOYANS, Victor; BARTELINK, Marie Louise; BAUMGARTHER, Iris; CLÉMENT, Denis; COLLET, Jean Philippe; CREMONESI, Alberto; DE CARLO, Marco; ERBEL, Raimund; FOWKES, F. Gerry R.; HERAS, Magda; KOWNATOR, Serge; MINAR, Erich; OSTERGREN, Jan; POLDERMANS, Don; RIAMBAU, Vincent; ROFFI, Marco; RÖTHER, Joachim; SIEVERT, Horst; VAN SAMBEEK, Marc; ZELLER, Thomas. ESC GUIDELINES ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Societ. En: *European Heart Journal.* 2011. vol. 32, p. 2851-2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873417>
72. TYCINSKA, A.; MROCZKO, B.; MUSIAL, W.; SAWICKI, R.; KAMINSKI, K.; BOROWSKA, H.; SOBKOWICZ, B.; SZMITKOWSKI, M. Blood pressure in relation to neurogenic, inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers in patients with treated essential arterial hypertension. En: *Advances in Medical Sciences.* 2011. vol. 56, no. 1, p. 80-87. ISSN 18961126. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0016-0>. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0016-0>
73. URBANO, Lorena; PORTILLA, Eliana; MUÑOZ, Wilson; HOFMAN, Albert; SIERRA-TORRES, Carlos H. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in an adult population from Colombia. En: *Archivos de Cardiología de México.* 2018. vol. 88, no. 2, p. 107-115. ISSN 14059940. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2017.02.002>. <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-articulo-prevalence-risk-factors-associated-with-S1405994017300113>
74. VALDÉS RAMOS, René Eduardo; ESPINOSA BENÍTEZ, Yanet. Factores de riesgo asociados con la aparición de enfermedad arterial periférica en personas con diabetes mellitus tipo 2 Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus persons. En: *Revista Cubana de Medicina.* 2013. vol. 52, no. 1, p. 4-13. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmed/cm-2013/cm131b.pdf>