

# Estudio transversal de factores de riesgo cardiovascular en Girona 1999-2001

## JUSTIFICACIÓN

En 1990, la cardiopatía isquémica (CI) representó alrededor del 15% de la mortalidad total de Girona entre hombres y mujeres de 25 a 64 años [1]. No existen aun datos con la suficiente perspectiva temporal que permitan conocer con precisión las tendencias de la mortalidad por esta causa en nuestro país.

Desde la introducción del concepto de factor de riesgo coronario (FRC) por los investigadores del estudio de Framingham, se han realizado muchos estudios que han establecido la asociación de su prevalencia con la incidencia y mortalidad por CI. Una vez establecido este hecho, estudios de intervención sobre dichos factores demostraron en primer lugar que era posible modificar los FRC y en segundo que dicha modificación resultaba en una reducción de la morbimortalidad por CI. Con estos datos se prepararon modelos predictivos que permiten estimar el número de casos de CI que se producirán en un área determinada. De dichos estudios se deduce que hay un buen conocimiento de los FRC en países cuya incidencia de CI es más alta que en el nuestro, mientras que en el nuestro es más limitado. La mayoría de estudios españoles se refieren a colectivos determinados y muy pocos a población general.

El estudio epidemiológico correcto de la CI incluye la cuantificación seriada de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en tiempos alejados, para establecer sus tendencias y la posible asociación de éstas con intervenciones en la comunidad. Con las evidencias disponibles en nuestro país es dudoso que se puedan aplicar los mismos razonamientos que en los países anglosajones ya que sus modelos predictivos no tienen suficiente validez externa para ser utilizados en otras regiones. Por ello urge disponer de datos propios a fin de obtener un conocimiento más preciso de nuestra realidad, especialmente si se plantean programas de intervención a nivel poblacional. Así pues, proponemos un estudio de la prevalencia de los FRC en una población bien definida y fácilmente controlable de España (6 comarcas de Girona) de la que ya conocemos la incidencia y mortalidad por CI en la que nuestro grupo mantiene un registro poblacional de IM (REGICOR) desde 1987. Dicho proyecto en su apartado de estudio de incidencia de IAM ha sido financiado por el FIS 90/0672 (1990-91) y el FIS 93/0568 (1993-95). Como

siguiente paso lógico, nos proponemos ahora realizar un estudio de la prevalencia de los FRC en la misma población en la que ya hicimos un estudio similar en 1995 (FIS 94/0593). Ello permitirá relacionar la prevalencia de FRC con la incidencia de CI en la misma población.

### **Objetivos:**

- 1) Se establecerá la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en las comarcas estudiadas en el periodo 1999-2001
- 2) Se compararán los niveles de factores de riesgo cardiovascular del periodo indicado con los hallados en 1995.
- 3) Se pretende correlacionar el consumo de los distintos tipos de aceites de oliva con el nivel de peroxidación lipídica plasmática a nivel poblacional.
- 4) Se creará una seroteca y una DNAteca para futuros estudios.

### **MÉTODOS**

Se seleccionará una muestra aleatoria de habitantes de 25 y 74 años con el fin de obtener muestras de suero y plasma para establecer su nivel de oxidación lipídica. Se estudiará detalladamente mediante una encuesta dietética, el consumo de aceite.

**Area y periodo de estudio:** se incluyen las comarcas del Gironès, l'Alt Empordà, el Baix Empordà, La Garrotxa, la Selva y el Plà de l'Estany. El estudio se desarrollará entre Junio de 1999 y junio del año 2001. Previamente se realizará el entrenamiento del personal, la organización de la logística del estudio, una fase piloto de cuatro semanas. El análisis de los datos se realizará posteriormente. Ver el calendario propuesto.

**Muestreo, límites de edad, sexo y población de referencia:** Se realizará un muestreo aleatorio estratificado por sexo y cinco grupos de edad (25 a 34, 35-44, 45-54, 55-64 y de 65 a 74 años) a partir del último censo disponible. Según el de 1991 en el area estudiada la población de 25 a 74 años era de 258.779 habitantes (128.500 hombres y 130.279 mujeres). En dicha area, el 47% de la población vive en ciudades de menos de 25.000 habitantes.

**Tamaño de la muestra en el estudio poblacional:** Para la estimación del tamaño de la muestra hemos considerado la situación que obliga a utilizar la muestra más conservadora: una proporción poblacional estimada del 50% sin aplicar la corrección por finitud de la población. Para obtener una estimación de este parámetro poblacional con una precisión de  $\pm 5\%$  y un nivel de confianza del 95%, se precisa explorar y encuestar 385 sujetos en cada subgrupo de edad y sexo. Si incluimos medidas de sustitución destinadas a cubrir los errores censales, los fallecimientos y los cambios de domicilio (estimados en un 30%), habrá que convocar 500 personas de cada estrato, es decir, 5000 personas en total.

## **Medidas en el estudio transversal**

Se medirá la presencia de los factores de riesgo cardiovascular independientes aceptados por la comunidad científica:

**Peso y talla y diámetro cintura cadera:** se medirán descalzo y en ropa ligera. Los aparatos se calibrarán convenientemente.

**Lípidos:** se medirá el Colesterol total, HDL, Triglicéridos, LDL y anticuerpos anti LDL oxidada. A fin de garantizar que la variabilidad (coeficiente de variación) de las medidas, el laboratorio central deberá superar, además de los controles de calidad habituales, el de la OMS de Praga para lípidos. Se centralizarán las medidas en nuestra propia Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Las muestras se centrifugarán dentro de los 60 minutos siguientes a la extracción. El suero se trasladará al laboratorio central para su procesamiento y congelación de dos alícuotas para futuras determinaciones si fuera preciso. En caso necesario por la imposibilidad de procesar las muestras inmediatamente, se congelará la muestra para su procesamiento. Las extracciones se realizarán después de un ayuno de 8 a 12 horas, y sin compresión venosa (o de < de 1 minuto si es imprescindible).

**Tensión arterial:** se medirá después de 5 minutos de reposo, mediante un esfigmomanómetro de mercurio correctamente calibrado (no se utilizarán esfigmomanómetros de cero aleatorio, a causa del sesgo de medida que parece introducir según publicaciones recientes). Se utilizará el promedio de tres determinaciones. Los operadores se entrenarán en la técnica de medida, y se evaluará la variabilidad entre ellos. Se procurará que esta variabilidad se mantenga a lo largo de todo el estudio por debajo del 5% del valor de la propia medida.

**Electrocardiograma en reposo:** Se realizará un electrocardiograma en reposo a todos los participantes

**Encuesta de consumo de tabaco:** se registrará el número de cigarrillos (no se incluirán pipas ni cigarros) que se consumen (o se consumían, en el caso de los ex-fumadores) habitualmente, la edad (en años) de inicio del hábito y, eventualmente, la edad de su abandono.

**Encuesta de actividad física:** se utilizará el Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota validado por nuestro grupo. Se evaluará la actividad física en el tiempo libre del último año.

**Encuesta alimentaria:** se utilizará un cuestionario de recuerdo de tres días estándar adaptado a la dieta mediterránea. Dicho cuestionario será administrado por personal entrenado a todos los participantes. Además se complementará con un cuestionario dirigido de frecuencia de alimentos que permite, obtener una valoración semicuantitativa de los alimentos ingeridos. Se darán una serie de instrucciones y recomendaciones a los encuestadores para ser lo más precisos posible en el tipo, componentes -especialmente, los tipos de ácidos grasos y nutriente antioxidantes (vitamina E, betacarotenos, vitamina C y polifenoles) de

la dieta. Asimismo se solicitará información sobre la ingesta de suplementos vitamínicos.

El consumo de alcohol se evaluará mediante una encuesta específica consistente en la cuantificación del tipo y número de bebidas de los últimos 7 días con el fin de establecer el consumo medio diario de alcohol clasificado en bebidas de baja graduación (< 10 °) media (10 a 18°) y alta (> 18°). La evaluación de los nutrientes diarios se realizará mediante el Diet Analysis Nutritionist IV (N Squared Computing, San Bruno, USA).

**Determinación de polifenoles en plasma, a realizar en el Departamento de Bromatología y Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona:** Se extraerán los polifenoles con una mezcla de disolventes orgánicos (metanol/acetato de etilo 50:50). El extracto se filtrará y se analizará por CLAE. Dada la limitada sensibilidad del detector *diode array*, se necesitará el empleo de un detector electroquímico para obtener el límite de detección adecuado.

**Determinaciones a realizar en la Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona**

Determinación	Técnica
<b><i>Parámetros biológicos</i></b>	
Colesterol (s)	CHOD-PAP
Triglicéridos (s)	GPO-PAP
Colesterol-HDL (s)	Precipitación con fosfotúngstico- Mg <sup>++</sup> Medición como Colesterol
Colesterol-LDL (s)	Fórmula de Friedewald
<b><i>Sistemas antioxidantes en plasma exógenos</i></b>	
Vitamina E (pl)	HPLC
Vitamina C (pl)	HPLC
<b><i>Sistemas antioxidantes en plasma endógenos</i></b>	
Superóxido dismutasa (SOD) (e)	Reducción del azul de nitrotetrazolio
Glutation Peroxidasa (GPX) (e)	Reducción del sistema glutation
<b><i>Grado de oxidación de la LDL en plasma</i></b>	
Lipoperóxidos	Cromogénica con ac. metasulfónico a 586 nm
Malonilaldehido (MDA)	Cromogénica con ac. clorhídrico a 586 nm
Anicuerpos anti-LDL oxidada	ELISA
<b><i>En LDL aislada por ultracentrifugación</i></b>	
Cinética de oxidación	Dienos conjugados
<b><i>En plasma</i></b>	
BNP	¿?

(s): suero, (pl): plasma (e): eritrocitos

### **Tratamiento estadístico**

Se utilizará la prueba del análisis de la varianza con medidas repetidas con cofactores para comparar las medias de variables continuas (LDL oxidadas, Anticuerpos anti LDL oxidada, etc) entre más de dos grupos (factor “tipo de aceite”) ajustando para variables potencialmente confusoras (“orden de administración” de los aceites, edad, etc).

Se estudiará la relación lineal entre dos variables continuas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En caso de existir una variable dependiente, se intentará ajustar una recta de regresión. Si las variables no se distribuyen normalmente, se empleará el coeficiente de correlación de Spearman. Se efectuarán las transformaciones necesarias en las variables que lo precisen para ajustar una relación lineal (ej: triglicéridos).

Para estudiar el efecto del consumo de aceite sobre el nivel de peroxidación lipídica, se utilizará un modelo de regresión lineal múltiple que permitirá ajustar por el efecto de determinadas variables confusoras (edad, actividad física, dieta y consumo de nutrientes antioxidantes, niveles de antioxidantes endógenos, consumo de tabaco, consumo de alcohol, índice de masa corporal).

El nivel de riesgo alfa aceptado para todos los contrastes de hipótesis será del 0.05 y los contrastes se plantearán a nivel bilateral.

Los cálculos se realizarán en el Instituto Municipal de Investigación Médica (IMIM) de Barcelona, mediante el paquete estadístico SPSS para ordenador personal.