



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRIA  
Y DERMATOLOGIA

“RIESGO CARDIOVASCULAR  
DE JOVENES ESPAÑOLES EN DOS EPOCAS DIFERENTES  
(AÑOS 1980 Y 2000): ESTUDIO AGEMZA”

Memoria presentada por M<sup>a</sup> Pilar Portero Pérez  
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía  
Dirigida por los Doctores  
José Antonio Casasnovas Lenguas y Martín Laclaustra Gimeno

Zaragoza, Mayo de 2005

D. José Antonio Casanovas Lenguas, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor titular de la la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario “Miguel Servet”

D. Martín Laclaustra Gimeno, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor del Departamento de Fisiatría y Enfermería y Médico Investigador del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

CERTIFICAN: Que las investigaciones que se exponen en la memoria titulada “RIESGO CARDIOVASCULAR DE JOVENES ESPAÑOLES EN DOS EPOCAS DIFERENTES (AÑOS 1980 Y 2000): ESTUDIO AGEMZA”, han sido realizadas bajo nuestra dirección por Doña M<sup>a</sup> Pilar Portero Pérez, en el Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos y siendo conforme para ser presentada y obtener el grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ante el Tribunal que en su día se designe.

Zaragoza, Mayo de 2005

Fdo.: Prof. JA Casanovas Lenguas

Fdo.: Dr. M Laclaustra Gimeno

*A mi madre, por sus consejos, su ánimo y su apoyo incondicional*

*A mi hermano, a su esposa e hija, por estar siempre a mi lado en los duros momentos*

*Y finalmente, a mi padre, porque aunque no está físicamente conmigo, sé que me acompaña siempre*

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Dr. D. José Antonio Casanovas Lenguas, por sus enseñanzas y consejos durante mis años como Médico Residente, y por todo su interés, paciencia, estímulo constante y entusiasmo en la dirección de esta memoria.

- Al Dr. D. Martín Laclaustra Gimeno por su interés, motivación y gran ayuda en todo momento en la realización de esta memoria.

- Al Dr. D. Ignacio Ferreira Montero por sus enseñanzas durante los años de estudiante en la Facultad de Medicina y posteriormente, como Médico Residente y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, por toda su confianza y por su apoyo en la realización de esta memoria.

- A la Universidad de Zaragoza y al Ministerio de Defensa, Dirección y Servicios sanitarios de la Academia General Militar de Zaragoza, por las facilidades que ofrecieron para la realización del estudio AGEMZA.

- A los Caballeros Cadetes de la Academia General Militar de Zaragoza por su colaboración voluntaria y desinteresada para la realización del estudio AGEMZA.

- Al personal del Servicio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza que ha participado en el estudio AGEMZA, sin su colaboración no hubiese sido posible la realización de este estudio.

- Al personal médico y de enfermería del servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, a los estudiantes de la Facultad de Medicina que han participado en este estudio, y a los becarios del Instituto Cardiovascular de la misma Facultad, que han ayudado a la realización de este trabajo desde hace años, de una forma desinteresada y sin cuya colaboración no habría sido posible.

- A las instituciones que han hecho posible la realización de este proyecto con su financiación: becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias durante los años 1.989-1.990-1.991 (nº 89-520) y 1999 (nº 99/0600) y de la Diputación de Aragón (ref. P58/98).

- Finalmente, agradecer a todos los compañeros que han trabajado en el estudio AGEMZA, por su ayuda y colaboración en todo momento, desde la recogida de datos hasta el análisis de los mismos, sin su ayuda y colaboración totalmente desinteresada no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A todos ellos mi más profundo y sincero reconocimiento

## INDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>INDICE</b>	<b>6</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>1.1. IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES</b>	<b>8</b>
<b>1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO</b>	<b>9</b>
1.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA	12
1.2.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA	20
1.2.3. DIABETES MELLITUS	27
1.2.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	34
1.2.5. TABAQUISMO	38
1.2.6. OBESIDAD	40
1.2.7. SEDENTARISMO	42
1.2.8. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL	44
1.2.9. HOMOCISTEÍNA	47
<b>1.3. PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES DE LOS PAISES OCCIDENTALES Y SU IMPACTO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA</b>	<b>49</b>
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>59</b>
<b>III. OBJETIVO</b>	<b>60</b>
<b>IV. SUJETOS Y MÉTODOS</b>	<b>61</b>
<b>4.1. SUJETOS</b>	<b>61</b>
<b>4.2. MÉTODOS</b>	<b>62</b>
4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	62
4.2.2. CRONOGRAMA Y DESCRIPCIÓN DE LA RECOGIDA DE LOS DATOS	62
4.2.3. ANÁLISIS DE LOS DATOS	66
4.2.4. ABREVIATURAS	67
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>68</b>
<b>5.1. RESULTADOS DE LA MUESTRA</b>	<b>68</b>
<b>5.2. RESULTADOS DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS</b>	<b>70</b>
5.2.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS	70
5.2.2. DATOS HEMODINÁMICOS	72
5.2.3. HÁBITO TABÁQUICO	73
5.2.4. DATOS HEMATOLÓGICOS	75
5.2.5. DATOS BIOQUÍMICOS	76
5.2.6. DATOS LIPIDICOS	77
5.2.7. RIESGO CORONARIO	85
<b>5.3. CORRELACION DE LA ANTROPOMETRIA CON DATOS HEMODINAMICOS, CON DATOS DEL HEMOGRAMA Y CON DATOS DEL PERFIL LIPIDICO</b>	<b>89</b>
<b>5.4. INFLUENCIA DEL HABITO TABAQUICO EN LA ANTROPOMETRIA, EN LOS DATOS HEMODINAMICOS, EN EL HEMOGRAMA Y EN EL PERFIL LIPIDICO</b>	<b>96</b>
<b>5.5. ANALISIS MULTIVARIANTE DEL PERFIL LIPIDICO</b>	<b>105</b>
<b>VI. DISCUSION</b>	<b>107</b>
<b>6.1. DISCUSIÓN DE LA MUESTRA</b>	<b>108</b>
6.1.1. EDAD	108
6.1.2. GÉNERO	109

6.1.3. ACTIVIDAD FÍSICA	109
6.1.4. DIETA	110
6.1.5. ACCESIBILIDAD	110
<b>6.2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO UTILIZADO</b>	<b>111</b>
6.2.1. DISCUSIÓN SOBRE LA ANALÍTICA SANGUÍNEA	111
6.2.2. DISCUSIÓN SOBRE LA ENCUESTA DE SALUD	112
6.2.3. DISCUSIÓN SOBRE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	112
6.2.4. DISCUSIÓN DEL CÁLCULO DEL RIESGO CORONARIO	113
<b>6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	<b>115</b>
6.3.1. DISCUSIÓN DE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS	115
6.3.2. DISCUSIÓN DE LOS DATOS HEMODINÁMICOS	117
6.3.3. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DE HÁBITO TABÁQUICO	118
6.3.4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO HEMATOLÓGICO	119
6.3.5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS DATOS BIOQUÍMICOS	119
6.3.6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS DATOS LIPÍDICOS	119
6.3.7. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DEL RIESGO CORONARIO	123
6.3.8. DISCUSIÓN DE LA CORRELACIÓN DE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS CON LOS DATOS HEMODINÁMICOS, CON LOS DATOS DEL HEMOGRAMA Y DEL PERFIL LIPÍDICO	124
6.3.9. DISCUSIÓN DE LA INFLUENCIA DEL HÁBITO TABÁQUICO CON LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS CON LOS DATOS HEMODINÁMICOS, CON LOS DATOS DEL HEMOGRAMA Y DEL PERFIL LIPÍDICO	127
6.3.10. DISCUSION DEL ANALISIS MULTIVARIANTE	128
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>129</b>
<b>VIII. COMENTARIO FINAL</b>	<b>130</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>131</b>
<b>ANEXO I: ENCUESTA DE SALUD</b>	<b>146</b>
<b>ANEXO II: EQUIPO INVESTIGADOR</b>	<b>149</b>
EQUIPOS DE TRABAJO	149
<b>ANEXO III: BIBLIOGRAFIA DE AGEMZA</b>	<b>151</b>
1. TESIS DOCTORALES	151
2. PUBLICACIONES (ARTICULOS)	152
3. COMUNICACIONES Y PONENCIAS PRESENTADAS A CONGRESOS	153

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad en nuestro medio, afectando al 38% de la población española. La angina de pecho y el infarto agudo de miocardio (IAM) son la primera causa de consulta en las salas de urgencias de los hospitales españoles, pero el problema es todavía mayor si tenemos en cuenta que la enfermedad coronaria (EC) asintomática es muy prevalente. Así lo revelan diferentes estudios en jóvenes, como el Bogalusa<sup>1</sup> y el Premature Development of Atherosclerosis in Youth -PDAY-<sup>2</sup>, ambos encuentran aterosclerosis coronaria histológica en el 50-75% de los hombres jóvenes, encontrando estenosis graves en un 5-10%. Es evidente, por tanto, que la arteriosclerosis coronaria empieza a desarrollarse ya en niños y adolescentes.

Además, hay que señalar, que aunque las tasas ajustadas de mortalidad por cardiopatía isquémica están disminuyendo, su incidencia, por el contrario, está aumentando y la población enferma es cada vez mayor, demandando cada día más atención sanitaria.

La presencia de ECV establecida, incrementa el riesgo de un episodio posterior aproximadamente en seis veces para cualquier nivel de factores de riesgo, estimando que la longevidad del ser humano se prolongaría en siete años si se erradicara la ECV. La incidencia, prevalencia, mortalidad e historia natural de la EC sugieren la necesidad de recurrir a métodos preventivos. De esta manera, las futuras innovaciones en el diagnóstico y en el tratamiento de esta enfermedad, mejorarán sin duda el pronóstico de los pacientes que sobreviven al ataque inicial.

La EC se presenta a menudo sin previo aviso, uno de cada cinco ataques coronarios se registran en forma de muerte súbita y dos tercios del total de los casos letales lo hacen de tal manera, que no hay tiempo para que reciban atención médica. Por lo tanto, es necesario emplear un método preventivo que permita la detección y corrección de las circunstancias predisponentes, antes de que surjan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya que la evidencia sugiere que la velocidad del proceso aterosclerótico puede limitarse de forma importante y sus consecuencias verse notablemente reducidas por las medidas preventivas.

## 1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO

Podríamos definir factor de riesgo como aquella característica innata o adquirida que se asocia con una mayor probabilidad de padecer una determinada enfermedad.

Con el avance producido en los últimos cincuenta años en el área de la epidemiología, que ha permitido realizar estudios clínicos en grandes poblaciones cuyo precursor fue el estudio Framingham<sup>3,4</sup>, hemos podido identificar una serie de factores de riesgo para la ECV. Los principales son la diabetes mellitus, la hipertensión, el tabaquismo y las dislipemias, actuando todos ellos como inductores de la formación, crecimiento y complicación de la placa de ateroma.

Sin embargo, la investigación experimental ha permitido conocer otros factores, como son las alteraciones en el metabolismo del fibrinógeno, de las endotelinas o de las proteínas de membrana de la pared plaquetaria, que también favorecen la aparición de la placa de ateroma.

El mejor conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tiene gran importancia, ya que actúan como potenciadores de la principal causa de muerte en los países desarrollados. El valor predictivo de estos factores ha sido corroborado por diferentes estudios de intervención en los cuales se ha observado un efecto preventivo mediante los tratamientos empleados frente a ellos. Además, muchos de ellos son modificables o evitables y su control podría traducirse en una menor tasa de mortalidad asociada a eventos cardiovasculares.

Los FRCV principales los podemos clasificar en modificables y fijos.

Los FRCV modificables son los siguientes:

- Aumento de las cifras de colesterol total (CT) o de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL).
- Niveles bajos de colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (c-HDL).
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- Síndrome de obesidad central / resistencia a la insulina (síndrome metabólico).
- Homocisteína elevada.

La dieta puede influir en el desarrollo de estos factores de riesgo (exceptuando el tabaquismo) y por tanto, en la aparición de la ECV y de las complicaciones ateroscleróticas.

Los FRCV fijos son:

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes familiares de ECV prematura.

Los FRCV principales suponen el 50-75% de la variabilidad en el riesgo de EC prematura. Varios factores de riesgo como la obesidad troncular, la resistencia a la insulina, la dislipemia, la hipertensión y la hipercoagulabilidad coexisten a menudo en el síndrome metabólico<sup>5,6</sup>, llamado también síndrome dismetabólico. La dislipemia del síndrome metabólico incluye nivel disminuído de c-HDL, niveles aumentados de triglicéridos (TG) y nivel aumentado de c-LDL en partículas pequeñas y densas.

Los factores de riesgo secundarios, algunos de ellos en investigación, incluyen:

- LDL pequeñas y densas.
- Triglicéridos.
- Partículas lipoproteicas remanentes.
- Lipoproteína (a).
- Apolipoproteínas, especialmente las A-I y B-100.
- Dimetilarginina asimétrica (ADMA).
- Proteína C reactiva y otros índices de inflamación.
- Activador tisular del plasminógeno y otros índices de trombosis.
- Fibrinógeno y otros índices de coagulación.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- Calcificación coronaria documentada en la tomografía computerizada helicoidal y de haz de electrones.
- Grosor de la íntima-media en la arteria carótida.
- Vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial y otros índices de función endotelial.
- *Clamydia pneumoniae* y otros vectores de infección.
- Presión del pulso y otros índices de rigidez arterial.

Los factores de riesgo tienden a estar presentes en los individuos de una forma conjunta, como ocurre en el síndrome metabólico, presentando mayor riesgo de complicaciones cuanto mayor número de factores de riesgo concurren en el mismo individuo. Esto, ya se demostró en el estudio de Framingham, al observar la adición de factores y el aumento progresivo de morbimortalidad cardiovascular.

Las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>7</sup> reconocen el elevado riesgo total asociado con la presencia de múltiples factores con la creación de una nueva categoría de prevención primaria: el riesgo equivalente a EC. En los pacientes con un riesgo a los 10 años superior al 20%, las directrices recomiendan aplicar un tratamiento igual de energético que en pacientes con EC establecida. La diabetes mellitus, asociada con frecuencia a otros factores de riesgo, confiere también un riesgo cardiovascular equivalente al observado en pacientes con EC ya establecida, indicando un tratamiento más energético, aunque actualmente esta opinión está en entredicho. El tratamiento de factores de riesgo modificables como son la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo permite obtener beneficios clínicos considerables.

Los conceptos de estimación y estratificación del riesgo cardiovascular se han abierto paso con fuerza en los últimos años, con la formalización de tablas y esquemas que cuantifican los factores de riesgo, facilitan una estimación global de éste y permiten proponer recomendaciones preventivas y terapéuticas a partir de estos datos objetivos. La identificación del riesgo en la población general es problemática por su dificultad y por su coste, resultando mucho más eficaz hacer campañas públicas de consejos generales y específicos para promover el control de los FRCV.

Los programas de intervención en los grandes estudios epidemiológicos permiten conocer la magnitud de la asociación de estos factores de riesgo con la EC y la enfermedad cerebrovascular, y medir el impacto sobre las tasas de morbimortalidad tras la modificación de estos factores de riesgo<sup>8</sup>.

### **1.2.1. HIPERCOLESTEROLEMIA**

Los niveles plasmáticos de lípidos se van modificando con la edad. En los varones adultos a partir de la pubertad y hasta la década de los 40 se va produciendo un incremento progresivo de c-LDL, mientras que en las mujeres este aumento es mucho más lento, hasta el periodo de la menopausia, donde sufre una aceleración, alcanzando en la senectud cifras superiores a las de los varones. Parece que los estrógenos endógenos presentan un cierto efecto hipolipemiante; además los niveles plasmáticos de HDL son superiores en las mujeres en todos los grupos de edad.

La asociación de dislipemias con ECV es mayor en los adultos jóvenes, disminuyendo su capacidad predictiva con la edad. Por lo tanto, es importante realizar campañas de despistaje de las dislipemias y establecer el tratamiento oportuno en los adultos jóvenes, especialmente en aquellos que presentan algún otro factor de riesgo, ya que su efecto es aditivo y potenciador de la aterogénesis .

La relación entre las concentraciones de colesterol y la mortalidad coronaria es directa, continua y no existe un valor umbral a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo de padecer una complicación isquémica de la arteriosclerosis. En los países en vías de desarrollo, en que la población general tiene unos valores promedio de colesterol inferiores a 160 mg/dL, la EC es rara, mientras que en los países desarrollados, en que la población presenta unos valores de 200 mg/dL o superiores, la EC es mucho más frecuente.

No obstante, las recomendaciones del NCEP III no van a depender únicamente de las cifras de colesterol en sangre, sino que actualmente se precisa una estrategia multifactorial de valoración conjunta de todos los FRCV, ya que un screening basado sólo en la colesterolemia, podría inducir ocasionalmente una clasificación errónea del riesgo cardiovascular en determinados individuos.

### **1.2.1.1. Definición de los niveles de colesterol en suero y efectos de la hipercolesterolemia**

En el último documento para la prevención de arteriosclerosis del Panel de Expertos Americanos (NCEP III), acreditado a escala mundial, ha definido tres categorías de colesterol total en suero<sup>7</sup>:

- Deseable: < 200 mg/dL
- En el límite alto: 200-239 mg/dL
- Alto:  $\geq 240$  mg/dL

Como el colesterol es totalmente insoluble en soluciones acuosas, son precisos mecanismos especiales para que se mantenga en solución, ello se consigue mediante su unión con otros lípidos y proteínas, a estos complejos los denominamos lipoproteínas. Existen varias categorías principales de lipoproteínas, que se distinguen normalmente por su densidad, existen lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL) y de alta densidad (HDL).

En las personas normales, aproximadamente los dos tercios del CT son transportados por LDL; esta lipoproteína contiene principalmente colesterol éster en su núcleo lipídico y colesterol no esterificado, fosfolípidos y proteínas en su capa superficial. La única proteína presente en la partícula LDL es la apolipoproteína B-100 (apo B-100). Los datos disponibles nos indican que el c-LDL contribuye de forma predominante a la relación entre colesterol total y ECV, así entre las formas genéticas de hiperlipidemia el mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura se presenta en aquellas en las que se registra un aumento del c-LDL como única anomalía significativa<sup>9,10,11</sup>.

En estudios epidemiológicos en los que se midieron las fracciones de las lipoproteínas, el c-LDL suele aparecer como el principalmente relacionado con ECV. Estudios clínicos en los que se redujeron los niveles de LDL muestran una reducción del riesgo coronario y un retraso en la progresión de la aterosclerosis coronaria.

El NCEP III ha reconocido al c-LDL como objetivo fundamental de la terapia para reducir el colesterol y define las siguientes categorías<sup>7</sup>:

- Óptimo: <100 mg/dL
- Casi o por encima del óptimo: 100-129 mg/dL
- Nivel límite alto: 130-159 mg/dL
- Nivel alto: 160-189 mg/dL
- Muy alto:  $\geq$ 190 mg/dL

Los efectos que la hipercolesterolemia va a producir en el organismo son los que se citan a continuación:

- Inflamación.
- Producción de radicales libres de oxígeno.
- Coagulación y activación plaquetaria.
- Depósito de lipoproteínas en las placas.
- Proliferación de las células musculares lisas y reducción de la apoptosis.
- Aumento del número y actividad de las células espumosas, con mayor síntesis de metaloproteasas.

#### **1.2.1.2. Metabolismo del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL)**

La LDL deriva del catabolismo de lipoproteínas precursoras (VLDL y remanentes de VLDL). El hígado segrega VLDL como lipoproteína rica en TG, la VLDL contiene apo B-100 como principal apolipoproteína, pero también están presentes otras lipoproteínas como apo C y apo E. Según circula la VLDL por el plasma interactúa con una enzima, la lipoproteínlipasa (LPL), localizada en la superficie de las células endoteliales de los capilares, y sus TG son retirados de forma progresiva. La LPL es activada por la apo C-II. La retirada parcial de TG da lugar a la formación de remanentes de VLDL, éstos pueden ser captados por el hígado o bien convertidos en LDL. No está muy claro el mecanismo de captación de remanentes de VLDL por el hígado, parece ser que se trataría de un proceso mediado por receptores que reconocen apo E. La mayor parte de la LDL es retirada por el hígado, pero pequeñas cantidades penetran en otros tejidos, la captación de LDL por el hígado es mediada por receptores de LDL.

Los niveles séricos de c-LDL dependen en gran medida del metabolismo de la apo B, siendo tres los parámetros que van a afectar a los niveles de LDL:

- Los índices de secreción hepática de lipoproteínas con apo B.
- La fracción de estas lipoproteínas convertida en LDL.
- La actividad de los receptores de LDL.

Otro parámetro que afecta a los niveles de c-LDL es la cantidad de colesterol que lleva cada partícula de LDL. Solamente está presente una molécula de apo B por cada partícula de LDL, pero la cantidad de colesterol por partícula puede variar considerablemente. Las personas normales tienen aproximadamente 1,5 veces la masa de colesterol por partícula de LDL en forma de apo B. Sin embargo, se ha descrito<sup>12</sup> que en personas con niveles normales de c-LDL el índice de colesterol/apo B puede variar de 1,3 a 1,7. En general los índices bajos de colesterol LDL/apo B reflejan partículas de LDL relativamente pequeñas. Las LDL más pequeñas suelen tener una mayor densidad, sugiriendo en algunas publicaciones<sup>13,14</sup> que las pequeñas partículas densas de LDL son más aterogénicas que las de tamaño normal. Existen dos mecanismos que explicarían esta relación:

1. Las partículas pequeñas y densas de LDL pueden ser filtradas de manera inusualmente rápida a la pared arterial y de esta forma promover la aterogénesis.
2. Las partículas más pequeñas de LDL parecen ser más sensibles a la oxidación, lo que podría llevar a una mayor aterogénesis.

Las LDL enriquecidas con colesterol también pueden ser más aterogénicas que las LDL de tamaño normal, así cuando se alimenta a primates con un exceso de colesterol, sus partículas de LDL se enriquecen con éster colesterol y parecen producir una aterosclerosis más intensa. En vista de esto, cualquier factor, como puede ser la dieta, que aumente o disminuya la cantidad de colesterol transportado en las partículas LDL puede aumentar el poder aterogénico de éstas. Por su parte, la fracción del c-LDL se considera hoy en día como la fracción más aterogénica por lo que parece ser por sí misma otro FRCV. En la actualidad, las guías de recomendación para la hipercolesterolemia se basan principalmente en los valores séricos de c-LDL.

### 1.2.1.3. Papel de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Los niveles de c-HDL guardan una relación inversa con el riesgo de EC, esto ha sido señalado en diferentes estudios epidemiológicos y es particularmente intensa en los Estados Unidos y en los países del norte de Europa. En estas poblaciones, los bajos niveles de colesterol HDL “conviven” con elevados niveles de c-LDL como signos predictores de EC. En un estudio de Gordon y colaboradores<sup>15</sup> se describe como por cada 1 mg/dL de descenso de la concentración de c-HDL el riesgo de EC aumenta en 2-3%.

Debido a la evidencia cada vez mayor de la relación existente entre niveles bajos de colesterol HDL y EC, la NCEP III ha designado al c-HDL bajo como un factor de riesgo mayor, dando una mayor importancia a los niveles de c-HDL para la identificación y el tratamiento de pacientes de alto riesgo. Se considera que una cifra de c-HDL superior a 60 es un factor “protector”, a restar a la hora del recuento total de los factores de riesgo<sup>7</sup>.

Los mecanismos por los que los niveles bajos de c-HDL aumentan el riesgo de EC no son tan conocidos como los que se refieren al c-LDL. Se proponen mecanismos diferentes para explicar esta relación :

1. Una concentración baja de HDL puede favorecer directamente el desarrollo de aterosclerosis, esto es debido a que las partículas HDL o sus componentes pueden mediar el transporte reverso de colesterol, es decir favorecer la retirada de colesterol de la pared arterial, por lo tanto en presencia de niveles bajos de HDL esta acción de retirada puede estar comprometida<sup>16</sup>.
2. Las partículas de HDL pueden prevenir la oxidación o la autoagregación de LDL en la pared arterial y reducir de esta forma la aterogenicidad de estas lipoproteínas<sup>17</sup>.
3. Otra conexión sería la unión de las HDL con otras lipoproteínas aterogénicas. La concentración de c-HDL está frecuentemente en relación inversa con la de los remanentes de VLDL y de las LDL pequeñas y

densas, por lo tanto el bajo nivel de c-HDL podría ser sencillamente un marcador de factores aterogénicos distintos<sup>18</sup>.

4. Otros FRCV como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo,... se acompañan a menudo de niveles disminuidos de c-HDL. En este caso un c-HDL bajo sería más bien un marcador que una causa directa.

Por lo tanto, debemos tener en cuenta la posibilidad de que sean diferentes factores los que explicarían la conexión entre c-HDL y EC. Hay indicios a favor de una conexión directa entre los niveles de c-HDL y la aterogénesis, así lo indican estudios realizados en animales como el de Badimon y colaboradores<sup>19</sup>, en los que la concentración de c-HDL está en relación inversa con la intensidad de aterosclerosis. Además en pacientes con disminución de c-HDL de base genética, a menudo está presente una EC prematura.

En estudios clínicos de reducción de colesterol, como The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention y el Helsinki Heart Study<sup>20,21,22</sup> la reducción de la EC por el tratamiento ha sido relacionada con un aumento de los niveles de c-HDL junto con una reducción concomitante de los niveles de c-LDL.

Pese a todo esto, siguen existiendo cuestiones no aclaradas con respecto a la conexión entre c-HDL y aterogénesis, así por ejemplo, en algunos modelos de animales se ha visto que niveles bajos de c-HDL no se acompañan de una mayor aterogénesis o que en algunas formas genéticas de niveles bajos de c-HDL en humanos no se aumenta el riesgo de EC. Las partículas HDL constan de varias subespecies y contienen diferentes apolipoproteínas, sólo ciertas especies de HDL pueden proteger de forma activa frente a la aterogénesis, aunque estas especies no han sido aún identificadas.

#### **1.2.1.4. Riesgo de enfermedad coronaria por el colesterol transportado por las HDL y las LDL**

Existe una relación directa entre los niveles de CT en suero y el riesgo de EC. El hecho de que la hipercolesterolemia podía inducir aterosclerosis fue demostrado por primera vez en conejos mediante la adición de colesterol a la dieta, con posterioridad se han hecho estudios experimentales con animales, incluidos primates, que han mostrado cómo la hipercolesterolemia inducida por la dieta produce lesiones similares a las de la aterosclerosis humana.

Varios estudios epidemiológicos, realizados en distintas poblaciones, como el estudio Framingham<sup>23,24</sup>, el estudio de los siete países<sup>25,26</sup> y el realizado en grupos de emigrantes<sup>27</sup> han revelado una asociación directa entre el nivel de CT en suero y los índices de EC aterosclerótica. Estudios como el Framingham, el estudio escandinavo de la simvastatina (4S) o "The Cardiovascular Health Study", nos han demostrado que la mejoría en los parámetros lipídicos con tratamiento farmacológico se traduce en una disminución significativa de la tasa de mortalidad global y de la incidencia de eventos cardiovasculares.

En el Seven Countries Study se ha demostrado que las concentraciones de CT y de c-LDL se correlacionan directamente con la EC. También se ha establecido en estudios epidemiológicos transversales y prospectivos una asociación inversa entre las concentraciones de c-HDL y los criterios de valoración de EC.

En el estudio Framingham se han documentado claramente las relaciones entre las concentraciones de colesterol HDL y LDL y el riesgo relativo de desarrollar EC. En los sujetos con concentraciones de c-HDL de 45 mg/dL o menores el riesgo aumenta a medida que se incrementan los niveles de c-LDL, sin embargo los pacientes con concentraciones de c-HDL elevadas están protegidos frente a la aparición de enfermedad vascular. Esta protección es llamativa con 65 mg/dL y con 85 mg/dL, ya que incluso con concentraciones elevadas de c-LDL no existe una predisposición a que aumente el riesgo de EC. Por lo tanto, los niveles elevados de c-HDL a menudo confieren un riesgo notablemente inferior de desarrollar esta enfermedad.

En años más recientes, varios estudios clínicos experimentales controlados nos han demostrado que la reducción de los niveles de colesterol disminuye el riesgo de EC y puede retrasar la progresión de la aterosclerosis<sup>20,21,22</sup>. Estos estudios clínicos confirman la certeza de la conexión etiológica entre hipercolesterolemia, aterosclerosis coronaria y EC.

Los datos de ensayos epidemiológicos<sup>28,29</sup> y clínicos<sup>20,21</sup> nos indican que con una reducción del 1% en la concentración de c-LDL se reduce posteriormente un 2% el riesgo de ECV. Esta relación se denomina regla del 1%/2%, sin embargo, ésto puede subestimar la relación entre nivel de colesterol y riesgo debido a un “sesgo de de regresión de dilución”, ésto significa, que las medidas aisladas subestiman, por lo general, la fuerza de las relaciones biológicas. Si realizamos una corrección de este sesgo, un cambio del 1% en el nivel de colesterol en suero corresponde a un cambio del 3% en el riesgo.

## **1.2.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA**

La elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos es un indicador de aumento del riesgo de enfermedad vascular arteriosclerótica. Sin embargo, la relación entre la aterogénesis y el aumento de los niveles de las lipoproteínas específicas transportadoras de los TG es compleja. El riesgo de EC parece estar relacionado más estrechamente con alteraciones concomitantes del metabolismo de las partículas HDL y LDL y con la acumulación de lipoproteínas ricas en TG parcialmente digeridas, denominadas “residuos” de las lipoproteínas.

La asociación con otros factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial, hacen que la vinculación con la arteriosclerosis se observe con menos claridad en los estudios epidemiológicos.

### **1.2.2.1. Definición de los niveles de triglicéridos en suero y efectos de la hipertrigliceridemia**

El NCEP III define las siguientes categorías para los TG<sup>7</sup>:

- Nivel normal: <150 mg/dL
- Nivel límite-elevado: 150-199 mg/dL
- Nivel elevado: 200-499 mg/dL
- Nivel muy elevado: ≥500 mg/dL

Los individuos con niveles altos (400 a 1000 mg/dL) y muy altos (> 1000 mg/dL) tienen a menudo defectos genéticos mayores que causan la hipertrigliceridemia. Algunos tienen una relación débil o aparentemente nula con la ECV como la deficiencia de lipoproteinlipasa, la deficiencia de apo C-II y la hipertrigliceridemia familiar. En otros casos, sin embargo, se acompañan de un aumento importante del riesgo cardiovascular como son la hiperlipidemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia. La hipertrigliceridemia moderada se ha asociado a una serie de trastornos en el metabolismo de los quilomicrones, de las VLDL y de las LDL.

Se han llegado a definir ciertos síndromes caracterizados por un retraso de la eliminación de “residuos de quilomicrones” y por la presencia de partículas LDL densas pequeñas, así como las LDL con disminución de ésteres de colesterol y aumento relativo del componente de proteínas (hiper apo B). Estos casos suelen tener un patrón

de agrupamiento familiar y parecen estar determinados genéticamente, se acompañan con frecuencia de c-HDL bajo, hipertensión arterial e hiperinsulinemia.

En estos grupos de TG plasmáticos altos y muy altos deben considerarse posibles trastornos secundarios como diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hipotiroidismo y hepatopatía. En todos estos sujetos existe la posibilidad de desarrollar el “síndrome hiperquilomicronémico”, que lleva a la aparición de pancreatitis, neuropatía periférica, disfunción del sistema nervioso central o compromiso miocárdico.

Se ha visto que la incidencia de eventos cardiovasculares como el IAM y la muerte de origen cardíaco es mayor en varones y mujeres con niveles de TG por encima de la media de la población. El aumento es más evidente a medida que los niveles basales aumentan de 150 a 350 mg/dL. La relación de los TG plasmáticos con el riesgo de eventos coronarios suele ser más estrecha en las mujeres que en los varones, tal y como se señala en el estudio Framingham<sup>30</sup>.

#### **1.2.2.2. Metabolismo de los triglicéridos**

El hígado es básico en el metabolismo de los ácidos grasos, recibe el exceso de energía en forma de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo, así como los hidratos de carbono, proteínas y grasas de la dieta.

El equilibrio energético en el hígado se mantiene a través de la síntesis de TG y su secreción en forma de VLDL, el aumento de TG puede ir asociado a una síntesis elevada de VLDL, que posteriormente se convierten en LDL presentando un mayor riesgo cardiovascular. El catabolismo de las VLDL y su conversión en LDL también implica una serie de interacciones importantes con las HDL.

En la pared arterial los residuos de lipoproteínas de las VLDL y los quilomicrones pueden actuar sobre las células endoteliales, provocando modificaciones que pueden favorecer el paso transendotelial de los residuos y los monocitos circulantes hacia el interior de la íntima. Los macrófagos derivados de los monocitos captan y almacenan los residuos de lipoproteínas y LDL.

Los bajos niveles de c-HDL asociados a la hipertrigliceridemia pueden alterar el sistema normal manteniendo una salida de colesterol a partir de las células arteriales. La combinación de estos mecanismos puede explicar la aceleración de la aterogénesis observada en los pacientes con ciertos síndromes de hipertrigliceridemia.

Las lipoproteínas ricas en TG de origen hepático e intestinal se someten a un catabolismo en la circulación, la composición de estas partículas de lipoproteínas determina la velocidad con la que son metabolizadas in vivo así como el destino de estas partículas. Existen dos apolipoproteínas clave que pueden modular estos procesos: la apo C-III y la apo E. Aunque una proporción de las lipoproteínas ricas en TG pueden eliminarse directamente de la circulación, la mayoría de estas partículas se convierten en LDL aterógenas. El contenido relativo de estas dos apolipoproteínas puede influir sobre la velocidad del catabolismo y el destino metabólico de las partículas. El gen de la apo C-III contiene una serie de elementos reguladores de la respuesta, y se ha indicado que algunos de ellos predisponen al desarrollo de hipertrigliceridemia.

### **1.2.2.3. Papel de la apo E en el metabolismo de los triglicéridos**

Además de estar presente la apo B como apolipoproteína estructural, las lipoproteínas ricas en TG también contienen una serie de apolipoproteínas intercambiables como son la apo C-II, la apo C-III y la apo E. Aunque la apo C-II y la apo C-III son necesarias para la liberación eficaz de TG hacia los tejidos periféricos, se ha demostrado que una cantidad excesiva de apo C dificulta la captación de estas partículas mediada por el receptor<sup>31,32,33</sup>. Además, en dependencia de la composición de las partículas parcialmente hidrolizadas, éstas pueden mantener interacciones con el receptor de las LDL o con el receptor de los residuos.

El tamaño de las lipoproteínas ricas en TG puede desempeñar un papel importante para determinar las interacciones de estas partículas con los diferentes receptores y pueden reflejar diferencias en las afinidades de las apo C-III y apo E. Existen 3 alelos frecuentes (€2, €3 y €4), que son responsables de la codificación de las tres isoformas de apo E que se encuentran en el plasma. La presencia del alelo €2 se asocia a disbetalipoproteinemia y se caracteriza por la presencia de residuos de lipoproteínas ricos en colesterol y lipemia postprandial prolongada en comparación con el alelo €3 de tipo salvaje. Se ha comunicado un retraso en la eliminación de las

lipoproteínas postprandiales en los sujetos con el alelo E4. En un metaanálisis basado en 45 poblaciones analizadas procedentes de 17 países diferentes se ha demostrado que el alelo E4 se asocia a unos niveles plasmáticos más altos de colesterol y TG<sup>34</sup>.

En diferentes estudios con criterios de valoración clínicos se ha demostrado también un aumento del riesgo coronario en sujetos que expresan el alelo E4. En un estudio de supervivientes después de un IAM y sujetos sanos de control apareados por edad y sexo se observó una asociación entre la presencia del alelo E4 y haber padecido el IAM a una edad temprana<sup>35,36</sup>.

Los datos obtenidos en el Premature Development of Atherosclerosis in Youth (PDAY)<sup>2</sup> sobre 720 varones jóvenes sanos de edades comprendidas entre 15 y 34 años indicaron que la gravedad de la aterosclerosis fue mayor en los que expresaban E3 y E2. En el Framingham Offspring Study, basándose en el análisis de las isoformas de apo E en más de 1900 participantes, se ha visto que la prevalencia de EC iba asociada al alelo E4, tanto en varones como en mujeres con una probabilidad relativa mayor de 1,5<sup>37</sup>.

#### **1.2.2.4. Regulación genética de la apo C-III**

El gen apo C-III está localizado en el cromosoma humano 11, flanqueado a un lado por el gen de la apo A-1 y al otro por el gen de la apo A-IV<sup>38</sup>. Además del lugar polimórfico SstI en la región no traducida del exón 4, que se ha involucrado en la hiperlipidemia familiar combinada, también se ha documentado una asociación de las mutaciones puntuales T3206-G en el exón 4 y C110-T en el exón 3 con dicha hiperlipidemia<sup>39</sup>. También se han identificado varios lugares reguladores en la región del promotor del gen apo C-III, que pueden explicar la asociación de las concentraciones elevadas de apo C-III en la hipertrigliceridemia y en la diabetes mellitus. Para explicar la asociación entre la expresión del gen apo C-III y la hipertrigliceridemia se plantean dos hipótesis:

- Una hipótesis posible sería que la expresión excesiva del ARNm de la apo C-III condicionaría un aumento de la producción de apo C-III, esto influiría en el hidrólisis de los TG por la lipoproteínlipasa, reflejándose en un aumento de los TG plasmáticos y en una reducción del flujo retrógrado de ácidos grasos libres (AGL) hacia el hígado, estimulando la síntesis de

novo de TG endógenos en forma de VLDL hepáticas, exacerbando aún más el estado de hipertrigliceridemia.

- Otra posibilidad es la existencia de una serie de estados metabólicos que podrían dar lugar a un aumento de la producción de TG endógenos por el hígado; por ejemplo, el metabolismo anormal de los ácidos grasos o las dietas ricas en hidratos de carbono podrían conducir a un aumento de la síntesis de TG, que a su vez podrían estimular la producción de apo C-III para proporcionar el complemento necesario del recubrimiento proteico. Al aumentar las concentraciones plasmáticas de apo C-III se podría esperar una mayor inhibición de la acción lipolítica.

Dado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos se secretan a la circulación, adquieren componentes proteicos adicionales a partir de las HDL del plasma, especialmente apo C-II, apo C-III y apo E. Aunque la apo C-II es un activador necesario para la enzima lipoproteínlipasa que es responsable de la hidrólisis de los TG, el exceso de apo C-III inhibirá dicha hidrólisis.

#### **1.2.2.5. Riesgo de enfermedad coronaria por aumento de triglicéridos**

Los factores de riesgo asociados al aumento de los TG plasmáticos son el descenso del c-HDL, el descenso de la apolipoproteína A-I (apo A-I), el aumento del c-LDL y la presencia de partículas pequeñas densas de LDL.

Se observa a menudo intolerancia a la glucosa con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia o diabetes mellitus definida, siendo la obesidad un factor que suele contribuir a la hipertrigliceridemia. La aparición de un acúmulo exagerado de grasa intraabdominal parece estar ligada a la intolerancia a la glucosa, a la hipertensión arterial y a las alteraciones de las lipoproteínas mencionadas anteriormente.

En un metaanálisis sobre varios estudios de observación (14 estudios prospectivos)<sup>40</sup> se ha encontrado que la simple determinación de los TG totales plasmáticos tiene un valor predictivo de los episodios vasculares, que aumentan un 33% por cada 100 mg/dL de aumento de la concentración plasmática. En las mujeres se ha asociado un ascenso similar de los TG plasmáticos a un aumento del 100% el riesgo de eventos coronarios. En los varones con niveles plasmáticos de 300 mg/dL

cabe esperar un 66% más de eventos coronarios que los que presentan niveles de 100 mg/dL.

Las fluctuaciones diarias habituales en los niveles plasmáticos de los seres humanos son muy superiores para los TG que para el colesterol. Esta variación debilitaría significativamente cualquier correlación entre los TG y el riesgo coronario. Se han realizado escasos estudios que consideren la verdadera variación biológica en los TG y de hecho, prácticamente en todos los estudios extensos se han utilizado determinaciones aisladas para los análisis estadísticos. Esto puede implicar que la relación positiva entre el cociente proteínas/colesterol elevado se asocia a un mayor riesgo de eventos coronarios<sup>41,42</sup>.

Existen 2 ensayos clínicos en los que se han utilizado fármacos cuya principal acción sea la disminución de los TG utilizando un número suficiente de personas y se han medido los niveles de TG antes del periodo de estudio y durante el mismo. Son el Stockholm Ischemic Heart Disease Study y el Helsinki Heart Study<sup>43,22</sup>:

- El primero se diseñó para valorar la reducción de los lípidos plasmáticos como forma de prevenir la EC en pacientes que habían sufrido IAM, se estudió a 555 varones y mujeres menores de 79 años, a los que se designó aleatoriamente para recibir tratamiento con niazina más clofibrato o con placebo. La reducción de los eventos cardiovasculares estuvo directamente relacionada con la disminución de los TG, pero no hubo correlación con el descenso del colesterol (no obstante, no se midieron el c-LDL ni el c-HDL). Los dos fármacos utilizados elevan el c-HDL y éste presumiblemente minimizó las variaciones del CT en plasma.
- El segundo estudio se diseñó para comprobar la eficacia del gemfibrozilo en la prevención del primer IAM o la mortalidad cardiovascular, en 4081 varones de edades comprendidas entre 40 y 55 años, que inicialmente no tenían antecedentes de EC, pero sí una cifra de CT menos c-HDL superior a 200 mg/dL. Se designaron aleatoriamente para recibir gemfibrozilo o placebo durante 5 años. Se comprobó correlación significativa entre la reducción de los eventos coronarios, el aumento de c-HDL y la disminución del c-LDL, durante 5 años de tratamiento con gemfibrozilo.

Las intervenciones con derivados de del ácido fíbrico que aumentan el colesterol HDL también pueden reducir los niveles de apo C-III y mejorar el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, lo cual reduce el riesgo coronario como se ha demostrado en el Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)<sup>44</sup>.

Miller<sup>45</sup>, presentó los datos del seguimiento de 740 pacientes durante 18 años, incluidos 518 pacientes con enfermedad coronaria. En un análisis de regresión logística múltiple, los pacientes que presentaban valores de TG en ayunas mayores de 100 mg/dL, tuvieron una reducción significativa de las posibilidades de supervivencia libre de episodios coronarios ( $p < 0,001$ ).

### **1.2.3. DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus (DM), enfermedad crónica que está cobrando tintes de pandemia en los países desarrollados, es una enfermedad compleja y multifactorial, constituyendo uno de los principales factores de riesgo independientes de la ECV. Alrededor del 90% de los diabéticos presentan una diabetes mellitus tipo 2, el resto tienen la tipo 1.

El problema aumenta al comprobar que la enfermedad tiende a afectar a individuos más jóvenes, especialmente, en países en desarrollo, donde los nuevos casos aparecen principalmente en un rango de edad comprendido entre los 44 y los 65 años. En España, la prevalencia de diabetes mellitus se estima en un 6,2% para el grupo de edad entre 30 y 65 años y del 10% para el de 30 y 89 años. Esto, puede aumentar hasta el 23% si coexisten otros factores de riesgo, como la edad avanzada, la obesidad o una historia familiar de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Se estima que en España hay alrededor de 1,5 millones de personas con diabetes diagnosticada y alrededor de 500.000 personas con DM tipo 2 no diagnosticada, estimando la incidencia de la DM tipo 2 en 8/1000 habitantes y año y la de la DM tipo 1 en 11-12/100.000 habitantes y año<sup>46,47</sup>. Se puede decir, que si aceptamos una incidencia y mortalidad constantes, el número de pacientes con diabetes en España se doblará antes del año 2010<sup>48</sup>.

#### **1.2.3.1. Aterosclerosis y diabetes**

La aterosclerosis es un problema de salud importante en los pacientes diabéticos, justificando prácticamente el 80% de todas sus muertes, en comparación con una tercera parte de todas las muertes de la población general norteamericana. Las tres cuartas partes de estas muertes se deben a EC y la cuarta parte restante a una mezcla de enfermedad vascular cerebral aguda y periférica.

Más del 75% de todas las hospitalizaciones por complicaciones de la DM son atribuibles a enfermedad cardiovascular<sup>49</sup>, siendo también la causa más común de cardiopatía en jóvenes.

Los diabéticos presentan un mayor número de vasos coronarios afectados, una distribución más difusa de las lesiones ateroscleróticas y estenosis más graves en la arteria coronaria izquierda, así como también una mayor prevalencia de placas de ateroma complicadas<sup>50</sup>. Se han encontrado lesiones severas en las arterias coronarias principales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 aparecida antes de los 15 años y que fallecieron antes de los 40<sup>51</sup>.

Podemos citar diferentes factores que abogarían por la mayor presencia de aterosclerosis en diabéticos:

- Anomalías de la distribución de apoproteínas y lipoproteínas que algunos autores llaman “dislipidemia diabética”.
- Hipertensión arterial.
- Estado procoagulante.
- Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
- Glucosilación avanzada de proteínas en plasma y en la pared arterial.
- “Glucoxidación” y oxidación.
- Proliferación de las células musculares lisas y formación de células espumosas potenciada por hormonas, factores de crecimiento y citocinas.

En un seguimiento del Joslin Diabetes Center, se vió un exceso de mortalidad cardiovascular en pacientes con DM tipo 1, en comparación con la población general<sup>52</sup>. Hasta pasados los 30 años de edad, no se observa un exceso de enfermedad coronaria en pacientes con DM tipo 1. El hecho de que una subpoblación de pacientes con DM tipo 1 tenga una aterosclerosis coronaria grave antes de los 55 años de edad, independientemente de la aparición de diabetes en la infancia o en la adolescencia, nos indica que la diabetes acelera la progresión de lesiones ateroscleróticas precoces, que se producen, aún en ausencia de diabetes, a una edad joven en la población general.

La DM tipo 2 y la cardiopatía isquémica, tal y como sugieren Jarret y Stern<sup>53,54</sup>, pueden compartir antecedentes que explican la fuerte asociación entre ellas. En este aspecto, el estudio de Isomaa<sup>55</sup> revela que el síndrome metabólico tiene una prevalencia del 78% en mujeres y del 84% en varones en una muestra de pacientes con DM tipo 2 y sólo de un 10% y un 15%, respectivamente, en individuos no diabéticos, siendo la mortalidad cardiovascular en los casos con síndrome metabólico

de casi 6 veces mayor. Esto nos conduce a tener una visión más global del riesgo cardiovascular.

### **1.2.3.2. Alteraciones de las lipoproteínas en la diabetes**

Las anomalías metabólicas asociadas a la DM producen importantes alteraciones en el transporte, composición y metabolismo de las lipoproteínas, por lo tanto es habitual observar anomalías en las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en estos pacientes.

En el San Antonio Heart Study, un estudio de diabetes y enfermedades cardiovasculares, más del 60% de los pacientes con DM tipo 2 presentaban dislipemia, en comparación con menos del 25% de los no diabéticos<sup>56</sup>, sin embargo, sólo el 25% conocían su diagnóstico y menos del 10% estaban con tratamiento.

Los datos del estudio Framingham indican que las elevaciones de las VLDL y las reducciones de HDL tienen una prevalencia de unas 2 veces mayor en varones y mujeres diabéticos que en los que no lo son. Independientemente de la raza o el origen geográfico, los pacientes diabéticos presentan un exceso de dislipemias de 2 a 3 veces, en comparación con la población no diabética correspondiente<sup>57,58</sup>.

En las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas en diabéticos, influyen factores muy específicos como el tipo de diabetes, el control de la glucemia, la resistencia a la insulina, la presencia de nefropatía y el tipo y el medio de tratamiento. Dado que las dos formas de diabetes presentan una fisiopatología diferente y diferente asociación con otros factores, como presencia o ausencia de obesidad, edad, déficit de insulina frente a resistencia a la insulina, no sorprende que el metabolismo de las lipoproteínas también pueda ser diferente<sup>59,60</sup>.

La aterosclerosis acelerada en la diabetes está causada, al menos en parte, por un perfil de lipoproteínas aterogénico, a menudo presente durante años antes de la aparición de la hiperglucemia en ayunas y del diagnóstico manifiesto de diabetes. Esto puede servir para explicarnos por qué el riesgo cardiovascular no está relacionado con la duración de la diabetes en los casos de la DM tipo 2<sup>61</sup>, contrastando con la DM tipo 1 en la que las anomalías de las lipoproteínas se producen en relación con la aparición de hiperglucemia. Así, los principales factores que influyen en las concentraciones de

lipoproteínas plasmáticas en la DM tipo 1 son el control de la glucemia, el método de administración de insulina y la presencia de nefropatía.

La dislipemia en los diabéticos debe ser tratada enérgicamente con dieta y con fármacos hipolipemiantes, siendo las estatinas el primer escalón terapéutico. La eficacia de los diferentes fármacos hipolipemiantes en los descensos del colesterol unido a LDL y su relación con los eventos coronarios, ha llevado a la necesidad de disponer de evidencias aleatorizadas a gran escala y ha propiciado el desarrollo de importantes estudios de intervención, siendo el Heart Protection Study (HPS)<sup>62,63</sup> el primero en publicar sus resultados. Se demostró una reducción del riesgo de enfermedad vascular de un tercio en la población diabética (en un 90% de tipo 2), independientemente de los niveles de colesterol en sangre, la edad o el sexo.

### **1.2.3.3. Riesgo de enfermedad coronaria en la diabetes mellitus**

El aumento del riesgo de enfermedad vascular en la DM tiene diferentes orígenes:

- Los diabéticos tienen una mayor prevalencia de trastornos lipídicos, especialmente de hipertrigliceridemia y de niveles bajos de colesterol transportado por HDL. De igual manera, la incidencia de hipertensión también es mayor en estos pacientes.
- La obesidad, que es un hallazgo habitual en la DM tipo 2 y empeora la dislipemia y la hipertensión, puede ser un factor de riesgo independiente de EC, aunque se ha señalado que la vinculación entre obesidad y morbilidad sólo se produce cuando la obesidad es abdominal o central.
- La hiperinsulinemia, que es más frecuente en las formas leves de diabetes mellitus tipo 2, puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad vascular. Todos estos factores pueden interactuar, constituyendo el síndrome de resistencia a la insulina.
- Por último, algunos riesgos específicos de la diabetes como es la glucosilación de proteínas, desempeñan un papel importante en el desarrollo y aparición de complicaciones vasculares.

La ECV es responsable del 65% de las muertes de las personas con diabetes. Los diabéticos tienen 2-5 veces más riesgo de sufrir un episodio cardiovascular que los individuos no diabéticos, además, la mortalidad por EC es 2 veces más frecuente en los varones diabéticos y casi 5 veces en las mujeres diabéticas. En los casos de intolerancia oral a la glucosa, también existe un mayor riesgo cardiovascular, aumentado en relación a valores glucémicos altos dentro del rango de la normalidad (glucemia basal < 110 mg/dL).

En el estudio Framingham, se reclutó, entre los años 1948 y 1951, una cohorte de 5.209 individuos estadounidenses entre 28 y 62 años de edad, con un seguimiento de 31 años. Los pacientes con diabetes mellitus mostraron un riesgo mayor (2,5-7,2 veces) para cualquiera de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular que los sujetos no diabéticos<sup>64,65</sup>. Las tasas reales ajustadas por edad para los eventos cardiovasculares fueron del 38 por mil y por año para los varones y del 30 por 1000 y por año para las mujeres. El riesgo relativo fue mayor en las mujeres diabéticas (3.8%) que en los varones diabéticos (2.4%). Si se ajustan los datos para el CT, el tabaquismo, la tensión arterial sistólica y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, los riesgos relativos son de un 2.3% para las mujeres y de un 2.0% para los varones. El estudio Framingham demostró que la presencia de DM se asociaba a un aumento significativo de la mortalidad global por ECV y por EC.

Se han comunicado resultados similares en el estudio PROCAM, un gran estudio prospectivo realizado por Assmann y Schulte<sup>57</sup> en Alemania. Las tasas de IAM durante un periodo de seguimiento de cuatro años en un grupo de varones de edad madura casi se triplicaron en los diabéticos en comparación con los no diabéticos. Cuando coincidían diabetes mellitus e hipertensión, la incidencia de IAM era ocho veces mayor que en los sujetos sin ningún factor de riesgo. Si existía hiperlipidemia se duplicaba el riesgo. Estos datos confirman tanto la asociación independiente del riesgo con la DM como la interacción sinérgica que tiene la diabetes con otros factores de riesgo de EC.

En el estudio de Haffner<sup>66</sup>, estudio prospectivo desarrollado en Finlandia con un seguimiento a 7 años, se planteó la cuestión de si la DM era o no un equivalente de riesgo de la EC. La gradación del riesgo coronario en los distintos grupos se estableció de menor a mayor riesgo, con el siguiente orden: los no diabéticos sin IAM con un riesgo del 3.5%, los no diabéticos con IAM un 18.8%, los diabéticos sin IAM un 20.2% y los diabéticos con IAM un 45% de riesgo a los 7 años.

El riesgo de los pacientes con IAM y el de los diabéticos es equivalente aproximadamente a un 20% a los 7 años, por lo que estos autores concluyen que *la diabetes mellitus es un equivalente de riesgo de cardiopatía isquémica*. Sin embargo existen algunas consideraciones que es necesario mencionar para valorar las conclusiones de estos autores, y es que los pacientes diabéticos de este estudio y los que han sufrido un IAM tienen un riesgo semejante, pero las características de los primeros (mal control glucémico, tratamiento con antidiabéticos orales, 8 años de evolución de la enfermedad, elevado porcentaje de hipertensión arterial, valores bajos de colesterol-HDL) sugieren que se trate de una población de alto riesgo dentro de la población diabética.

Según el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), donde se analizaron 361.662 varones seguidos durante 16 años, el riesgo relativo de mortalidad ajustado por diferentes FRCV es otra circunstancia que eleva la tasa de mortalidad, aunque este incremento es siempre mayor en la población diabética que en la no diabética. De esta forma, el riesgo de mortalidad cardiovascular fue hasta 3 veces superior en la población hipertensa diabética frente a los hipertensos no diabéticos<sup>67</sup>.

En un estudio realizado en la Joslin Clinic, se comparó a pacientes con DM tipo 2 que fueron sometidos a seguimiento durante 24 años con un grupo de no diabéticos de edades comparables del estudio Framingham. La incidencia de mortalidad por EC a medida que aumentaba la duración del seguimiento fue mayor en el grupo con DM tipo 2, tanto en varones como en mujeres, en comparación con los no diabéticos. El riesgo relativo de EC en mujeres diabéticas en comparación con sus homólogas no diabéticas fue mayor que en varones diabéticos<sup>68</sup>.

Según el estudio UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>69</sup>, que incluía a 2.693 pacientes, recién diagnosticados de DM tipo 2, de edades comprendidas entre 25 y 65 años, se evaluó, con un análisis multivariante de Cox, la significación de los principales FRCV. Para la CI fue el c-LDL elevado y el c-HDL bajo, así como la hemoglobina glicosilada elevada los factores más importantes.

En el estudio de Lehto<sup>70</sup>, en el que se hizo un seguimiento de 7 años a 1.059 pacientes con DM tipo 2, de 45 a 64 años, la glucemia basal elevada predijo los eventos coronarios y, la glucemia basal elevada y la hemoglobina glicosilada el ictus

fatal y no fatal. De una manera similar al UKPDS, los factores de riesgo clásicos eran importantes en el desarrollo de las complicaciones macrovasculares.

Es prioritario el desarrollo de estrategias que permitan un diagnóstico precoz de la ECV en los diabéticos, fundamentalmente en los estadios asintomáticos, y lograr una intervención terapéutica más eficaz. La prevención primaria, por tanto, debe centrarse en corregir los FRCV modificables. Si la nueva visión de la diabetes tipo 2, según las nuevas recomendaciones del NCEP-III<sup>7</sup>, es la de equivalente de riesgo de EC, el abordaje de esta enfermedad debe ser multifactorial y agresiva, cobrando un papel muy importante el cálculo periódico del riesgo cardiovascular, mediante las tablas de Framingham o de las Sociedades Europeas, y la intervención terapéutica precoz.

Así pues, el paciente diabético tiene más posibilidades que la población general de presentar ECV, esto es debido a la interacción de varios factores y marcadores de riesgo. En la mayoría de los casos, éstos factores son los mismos que en la población general, pero en el diabético tienen una mayor expresividad por una mayor intensidad o quizás una mayor potenciación, dada la coexistencia de varios de ellos, no siendo esto suficiente para explicar el aumento del riesgo del paciente diabético. Según los últimos estudios, el beneficio es mayor con pequeñas reducciones de los diferentes FRCV, presentes en el diabético, que con actitudes muy agresivas en uno de ellos y poco intervencionistas en el resto.

#### **1.2.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La hipertensión arterial es un factor importante en el desarrollo de la aterogénesis. Su prevalencia es mayor en varones que en mujeres tanto en edades jóvenes como en la postmenopausia y además en éstas las complicaciones viscerales son menores. La hipertensión actúa como un factor de riesgo independiente en la arteriosclerosis avanzada, potenciándose su efecto perjudicial cuando se asocia a otros FRCV como el tabaco, la diabetes mellitus y las dislipemias. Si se asocia a una de sus complicaciones como es la hipertrofia ventricular izquierda, la tasa de mortalidad por evento coronario se incrementa de una forma muy significativa.

La mayoría de los pacientes hipertensos no tratados con el tiempo sufren un incremento de las cifras de presión arterial. Estos pacientes, presentan una esperanza de vida inferior en 10 a 20 años la de la población general ajustada a sexo y grupo de edad. Incluso los pacientes con hipertensión arterial moderada y sin evidencia de daño de órgano sin tratamiento tiene una alta probabilidad de complicaciones graves en un periodo de 10 años. Por lo tanto, la hipertensión arterial sin tratamiento específico a largo plazo se convierte en una enfermedad letal<sup>71</sup>.

##### **1.2.4.1. Definición de hipertensión arterial**

La presión arterial (PA) es una variable continua y la cifra que se utiliza para definir la hipertensión, sea la que sea, es arbitraria. En los últimos años, han cambiado los niveles que definen el comienzo de la HTA desde >160/90 mm Hg hasta >140/90 mm Hg.

La HTA debe definirse mediante los valores de PA sistólica y diastólica, pero si definimos a los pacientes como hipertensos basándonos únicamente en los niveles de PA que presentan, nos vamos a olvidar de la presencia o no de otros factores de riesgo, de enfermedades asociadas y del daño de los órganos diana para valorar el pronóstico y por tanto, orientar el tratamiento a seguir.

El Sexto Informe del Joint National Committee en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC-VI), la Organización Mundial de la Salud/International Society of Hypertension (OMS/ISH) y la British Hypertension Society

(BHS) utilizan un sistema más exhaustivo para definir la HTA<sup>72,73,74</sup> a partir de lecturas correctamente tomadas en la consulta. Su objetivo es mantener cifras de PAS por debajo de 140 mmHg y diastólica por debajo de 90, sin menoscabo del control de otros FRCV. Una PA >135/85 mm Hg en la monitorización ambulatoria de 24 horas o en la monitorización a domicilio es el nivel en el que se considera habitualmente que comienza la HTA. Aunque las mediciones en el domicilio y ambulatorias son útiles, no es correcto utilizar sistemáticamente estos valores para diagnosticar a la mayoría de los individuos. Las lecturas obtenidas en la consulta continúan siendo el estándar.

La reciente publicación del séptimo informe, JNC VII<sup>75</sup> en el año 2003, indica que ya en situación de prehipertensión (120 a 139 mmHg de PAS u 80-89 mmHg de PAD) es preciso llevar a cabo modificaciones en el estilo de vida.

El tratamiento de los individuos con PA elevada no ha de centrarse únicamente en el nivel de la misma, hay que valorar el perfil de riesgo cardiovascular que presenta y que nos estima el riesgo absoluto de eventos que va a tener esa persona por una PA y un perfil de riesgo en particular.

#### **1.2.4.2. Regulación de la presión arterial**

La HTA es una alteración de la regulación de la PA y se produce como consecuencia de múltiples causas. El control de la misma implica una interacción compleja entre los riñones, el sistema nervioso central y periférico y el endotelio vascular de todo el organismo, además de otros órganos como la glándula suprarrenal o la hipófisis. El corazón es un órgano que va a responder a muchos de los cambios mediados por estos sistemas.

En personas genéticamente predispuestas a desarrollar HTA, se produce un desequilibrio entre los diferentes sistemas reguladores. El sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina, el óxido nítrico y otros péptidos vasoactivos (como la endotelina, la adrenomodulina y otros producidos por el corazón), las células musculares lisas vasculares y las células endoteliales, van a modular las respuestas de estos sistemas, con el resultado de una PA óptima de acuerdo con una determinada actividad física y mental.

### 1.2.4.3. Riesgo de enfermedad coronaria en la hipertensión arterial

Las secuelas cardiovasculares derivadas de la arteriosclerosis que incluyen los accidentes cerebrovasculares (ACV), la EC, la arteriopatía periférica y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se presentan con una frecuencia entre 2 y 4 veces mayor en los pacientes hipertensos respecto a los normotensos de la misma edad y sexo. El riesgo relativo es mayor para el ACV y la ICC, aunque, dada su mayor incidencia, la EC es la principal secuela de la HTA.

La relación epidemiológica entre las elevadas cifras de presión arterial y la incidencia de ECV fue puesta de manifiesto a finales de los años cincuenta en un estudio realizado por las compañías americanas de seguros de vida. Posteriormente, la evidencia científica se ha visto reforzada a raíz de varios estudios epidemiológicos observacionales, entre los que cabe destacar el estudio Framingham y el estudio MRFIT.

En el estudio Framingham<sup>3</sup>, que incluyó a dos tercios de la población de la ciudad de Framingham, en el Estado norteamericano de Massachusetts, reclutados en 1948 y con un seguimiento actual de casi 50 años, la HTA se definió mediante unas cifras de PA superiores a 160 mm Hg de PA sistólica y/o superiores a 95 mm Hg de PA diastólica, comprobando una estrecha correlación entre las cifras de PA en el examen inicial y la incidencia de eventos coronarios en el seguimiento. Esto nos permitió conocer los diferentes FRCV y su importancia relativa en la aparición de la ECV. Los episodios y muertes cardiovasculares acontecidos en Framingham son la base epidemiológica a partir de la cual se han desarrollado diferentes algoritmos que calculan el riesgo cardiovascular de un individuo en función de diversos parámetros biológicos. La incidencia de complicaciones cardiovasculares observadas en el seguimiento ha sido claramente superior en los pacientes hipertensos respecto a los individuos normotensos.

En el Western Collaborative Group<sup>76</sup>, dónde se siguieron 3.154 hombres de 39 a 59 años durante 8,7 años, tanto la PAS como la PAD se relacionaron estrechamente con la aparición de episodios cardiovasculares, aunque la relación fue más estrecha con la PAS. Sin embargo, la relación entre la PAD inicial y al incidencia de EC fue lineal en el Pooling Project<sup>77</sup>, que agrupó los datos de cinco principales estudios epidemiológicos realizados en EEUU desde 1959 a 1970, reuniendo más de 7.000 hombres seguidos durante 8,6 años.

En el Honolulu Heart Project<sup>78</sup>, donde se incluyeron más de 8.000 japoneses seguidos a 10 años, los que presentaban HTA en el examen inicial tuvieron el doble de mortalidad total y cinco veces más mortalidad coronaria.

En el Multifactorial Risk Prevention Trial (MRPT)<sup>79</sup>, se concluyó, que tanto la elevación de la PAS (desde cifras inferiores a 120 mm Hg hasta cifras superiores a 210 mm Hg) como la elevación de la PAD (desde cifras inferiores a 80 mm Hg hasta cifras superiores a 120 mm Hg), producen incrementos en el riesgo de mortalidad por ambas causas, mortalidad que es directamente proporcional a las elevaciones de la PA y que, en ambos casos, alcanza riesgos mayores para el valor superior de PAS respecto al valor superior de PAD. Ambos componentes de la PA, especialmente la PAS, tienen un peso específico en la mortalidad global.

Los datos del estudio de los siete países en Italia han confirmado que la PAS tiene un valor predictivo superior a la PAD para la mortalidad global y la cardiovascular. Así mismo, en el London Busmen Study<sup>80</sup>, uno de los estudios pioneros europeos, se comprobó que la mayor incidencia de eventos coronarios a lo largo de los cinco años de seguimiento se asociaba a cifras elevadas de PA en el examen clínico inicial.

Estudios recientes, como el THOMS (Treatment of Mild Hypertension Study) y el ensayo HOT (Hypertension Optimum Treatment), el grupo con PA más baja tuvo menos eventos clínicos<sup>81,82</sup>. Estos ensayos demostraron que no sólo una PA baja es más segura sino que los pacientes con HTA tratada hasta los niveles más bajos de PA se sienten mejor, luego la HTA no puede ser la enfermedad asintomática que siempre se creyó que era.

### **1.2.5. TABAQUISMO**

El tabaquismo presenta una fuerte asociación con muchas causas de mortalidad, siendo el abandono del mismo eficaz para mejorar la esperanza de vida. Se han observado intensas relaciones entre el consumo de tabaco y la EC en ambos sexos, en individuos jóvenes y mayores y en todos los grupos raciales<sup>83</sup>. El uso del tabaco en pipa y cigarros puros, sin inhalación, así como el consumo del tabaco masticado o esnifado, conlleva un riesgo menor, pero se relaciona con una reanudación posterior del tabaquismo clásico. No cabe duda de que el tabaquismo es una importante causa previsible de mortalidad, la mayor parte debido a enfermedad cardiovascular.

#### **1.2.5.1. Efectos del tabaco**

En los estudios fisiopatológicos se han identificado una serie de mecanismos por los que el tabaquismo puede producir EC:

- Niveles altos de productos de oxidación, como las LDL oxidadas.
- Reducción de los niveles cardioprotectores de HDL.
- Efectos directos del monóxido de carbono y la nicotina, que producen lesión endotelial.
- Menor capacidad de la sangre para transportar oxígeno, lo que reduce el umbral de la isquemia miocárdica y aumenta el riesgo de espasmo coronario.
- Niveles elevados de fibrinógeno y mayor agregabilidad plaquetaria.

El tabaco acelera el proceso aterógeno de una forma dependiente tanto de la duración como de la dosis. En un estudio realizado en mujeres, el consumo de cigarrillos explicaba la mitad de las muertes por EC. Un fumador medio fallece 3 años antes que un no fumador, y una persona con “alto riesgo” conocido de EC fallece de 10 a 15 años antes si fuma.

El tabaco amplifica el efecto de los demás FRCV, con lo que se acelera la enfermedad aterosclerótica e influye en la producción de los eventos cardiovasculares agudos. Concretamente, la formación de trombo, la inestabilidad de placa y la aparición de arritmias se ven influidos por el consumo de cigarrillos.

### 1.2.5.2. Riesgo de enfermedad coronaria y tabaquismo

El riesgo cardiovascular en el tabaquismo fue apreciado ya a mediados del siglo pasado: el informe del Surgeon General de Estados Unidos de 1964 estableció esta relación epidemiológica y el informe Surgeon General de 1989 presentó datos definitivos obtenidos en estudios observacionales de cohorte y casos controles que indicaban que el tabaquismo aumentaba la mortalidad cardiovascular en un 50% y elevaba a aproximadamente el doble la incidencia de la ECV. Es importante señalar que hay una relación lineal entre el riesgo cardiovascular y los cigarrillos consumidos, de tal manera que el riesgo relativo se aproxima a 5,5 para los episodios cardiovasculares mortales en los fumadores intensos, en comparación con los no fumadores.

La tasa de mortalidad en pacientes con IAM que dejan de fumar es un 35-50% inferior a la de los que siguen fumando, apareciendo el mayor beneficio en los primeros meses después de dejar de fumar. Este hecho se explica, posiblemente, porque el aspecto perjudicial más importante del tabaco es que favorece los fenómenos trombóticos al incrementar la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno en sangre. El riesgo de un futuro evento cardíaco se equipara al de un no fumador unos tres años después de abandonar el tabaquismo.

En el estudio CASS (Coronary Artery Surgery Study) los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria presentaban una mortalidad dos veces mayor cuando seguían fumando después de la intervención, respecto a los que habían dejado de fumar<sup>84</sup>.

La exposición al humo de tabaco ambiental o tabaquismo pasivo, ha adquirido un reconocimiento creciente como factor de riesgo modificable<sup>85</sup>. En un metaanálisis de 18 estudios epidemiológicos, la exposición de no fumadores a humo de tabaco se asoció de un modo constante con un incremento del riesgo del 20-30%<sup>86</sup>, lo que se suma, a un alto riesgo de cáncer en la vía respiratoria y de otras enfermedades relacionadas con el tabaco.

El abandono del hábito tabáquico es un punto vital para controlar la enfermedad cardiovascular. Desgraciadamente, ésto no es fácil, siendo necesario a veces el derivar a estos pacientes a una consulta especializada.

## **1.2.6. OBESIDAD**

La American Heart Association define la obesidad como un factor de riesgo mayor para EC<sup>87</sup>. Favorece la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la DM tipo 2, la HTA, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL, las LDL densas y pequeñas, los factores protrombóticos y la hipertrofia ventricular izquierda, asociándose con un aumento de la mortalidad cardiovascular y total.

### **1.2.6.1. Índice de masa corporal**

El índice de masa corporal (IMC) se ha adoptado ampliamente como medida de la obesidad. El IMC se calcula como el cociente entre el peso (Kg) y la talla al cuadrado (m<sup>2</sup>) y puede estimarse como [peso (libras)/altura (pulgadas)<sup>2</sup>] x 704.5. El sobrepeso se define como un IMC de 25 a 29,9 y la obesidad como un IMC  $\geq 30$ <sup>88</sup>.

El IMC se correlaciona con el contenido graso corporal total, siendo la obesidad abdominal un elemento adicional a los riesgos que supone la obesidad para la salud.

La obesidad visceral o abdominal central, que puede cuantificarse por el índice cintura/cadera es una forma frecuente de obesidad moderada que se asocia a un patrón de resistencia a la insulina e hipertensión, habiéndose comprobado que aumenta el riesgo de EC. La relación cintura deseable debe ser  $< 0,9$  en los varones y  $< 0,8$  en las mujeres de mediana edad. El perímetro de la cintura se correlaciona positivamente con el contenido graso abdominal. En adultos con IMC comprendido entre 25 y 35, el riesgo relativo elevado está indicado en un perímetro de cintura  $> 102$  cm en varones y  $> 88$  cm en mujeres.

Aunque el sobrepeso supone un mayor riesgo para los varones que para las mujeres de edad avanzada, hay que tener en cuenta el patrón de distribución de la grasa corporal, ya que el aumento del cociente cintura/cadera se asocia a un perfil lipídico aterogénico en las mujeres, independiente de la masa corporal<sup>89</sup>.

### **1.2.6.2. Riesgo de enfermedad coronaria y obesidad**

Los pacientes con un elevado índice de masa corporal presentan un mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares, existiendo una relación lineal entre la masa corporal y la mortalidad.

Resultados de diferentes estudios, tanto longitudinales como de caso-control, han demostrado una relación directa e independiente entre la masa corporal y la EC. El 20% de los norteamericanos entre 25 y 34 años pueden clasificarse como obesos y aproximadamente un 10% de la población pasa a serlo por cada década que aumenta la edad hasta llegar a los 55 años.

La obesidad está asociada a la hipertensión y a la diabetes y es un factor de riesgo para estas enfermedades. En la actualidad, se piensa que la obesidad contribuye al riesgo de EC a través del efecto que ejerce sobre la hipertensión y sobre la diabetes, pero no está claro si existe algún otro mecanismo.

Datos del estudio Framingham demuestran que la obesidad es un factor predictivo significativo e independiente de enfermedad cardiovascular, especialmente en mujeres<sup>90</sup>.

Mediante el análisis multivariado, en muchos estudios de observación se ha encontrado una correlación fuerte y positiva entre la obesidad y el riesgo coronario. Cuando se analizan estadísticamente FRCV, como la HTA, la DM y la dislipemia, habitualmente la obesidad no aparece como factor de riesgo independiente, reflejando que muchas de las consecuencias adversas de la obesidad están mediadas a través de los factores de riesgo metabólicos resultantes. Sin embargo, en algunos estudios de observación, prospectivos, a gran escala y de duración prolongada, entre ellos el estudio Framingham, indican que la obesidad guarda una relación independiente con la mortalidad por causas coronarias y cardiovasculares, tanto en mujeres como en varones<sup>90,91</sup>.

En general cuanto mayor es el sobrepeso, más elevado es el riesgo de mortalidad por causas coronarias. Perder peso será importante para mantener un buen control de otros factores de riesgo como son hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HTA y DM.

### **1.2.7. SEDENTARISMO**

La inactividad física ha pasado a ser un objetivo importante de la medicina preventiva en Estados Unidos dónde alrededor del 12% de la mortalidad total puede estar relacionada con una falta de actividad física regular, estando ésta asociada a un incremento de hasta al menos el doble de episodios coronarios.

El American College of Sports Medicine y los Centers for disease Control and Prevention recomiendan que cada adulto debe realizar 30 minutos o más de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad tres veces por semana, aunque algunos expertos lo recomiendan todos los días<sup>92</sup>. Sólo el 20% de los adultos americanos cumplen este objetivo. El ejercicio prudente ofrece un bajo riesgo y una muy buena relación coste-beneficio.

#### **1.2.7.1. Efectos del ejercicio físico**

Es probable que el ejercicio físico ejerza su efecto beneficioso a través de diversos mecanismos directos e indirectos. El entrenamiento físico mejora la relación de aporte/demanda del miocardio, reduce las concentraciones de triglicéridos y eleva las de colesterol-HDL, reduce la presión de arterial, produce un descenso de peso y una menor resistencia a la insulina, reduce la agregación plaquetaria y mejora otros factores de la coagulación.

La menor tasa de muertes súbitas en individuos que realizan ejercicio físico regular concuerda con lo observado en estudios experimentales en animales que sugieren una mejor estabilidad eléctrica del miocardio. Los estudios de ejercicio tanto en animales como en humanos con aterosclerosis coronaria establecida ponen de manifiesto una progresión más lenta de la enfermedad y en algunas circunstancias una auténtica reversión de proceso. Así, se ha visto que el ejercicio de intensidad moderada reduce la aterosclerosis coronaria y ensancha las arterias coronarias en monos alimentados con dieta aterogénica en comparación con monos que recibieron la misma dieta pero que fueron forzados al sedentarismo. La actividad física retrasa la progresión de la aterosclerosis definida angiográficamente en seres humanos<sup>93</sup>.

### 1.2.7.2. Riesgo coronario y sedentarismo

La actividad física es difícil de medir y, por consiguiente, resulta difícil cuantificar la relación que existe entre el grado de ejercicio y el riesgo de EC, no obstante más de 50 estudios han establecido que la actividad física, ya sea en el trabajo o durante el tiempo de ocio, reduce el riesgo de episodios cardiovasculares, en especial en los varones. La reducción global de estos episodios persiste a pesar del pequeño aumento transitorio del riesgo de IAM o de muerte súbita que se produce durante la realización del propio ejercicio físico.

La reducción del riesgo parece ser mayor en personas sin actividad o con actividad moderada. El beneficio obtenido es menor cuando se aumenta un gasto total de energía que ya es moderado para pasar a ser extremo. Aunque cualquier actividad parece ser beneficiosa, las que tienen una intensidad elevada ( $\geq 7$  Kcal/min), como caminar rápido o trabajar en el jardín de forma intensa, parecen aportar una mayor protección. La mayoría de los estudios combinan entrenamiento físico con modificación de otros factores de riesgo, el pequeño número de trabajos que utilizan el ejercicio como intervención única no permite extraer conclusiones definitivas. El beneficio del ejercicio físico en mujeres con enfermedad coronaria es incierto.

Aunque no se ha realizado ningún ensayo clínico de la actividad física en pacientes con EC, con potencia estadística suficiente para poder demostrar de manera convincente una reducción del riesgo, es habitual que se observe una mejora de las variables de valoración intermedias como colesterol-HDL y tensión arterial. En un estudio prospectivo realizado en 72.000 enfermeras aparentemente sanas se concluyó que el paseo activo y el ejercicio vigoroso se asocian con una disminución sustancial en el número de eventos coronarios<sup>94</sup>.

Los programas de rehabilitación cardíaca, además de llevar a cabo intervenciones sobre los FRCV y aplicar las demás medidas de prevención secundaria, planifican programas de ejercicio físico supervisado que han demostrado un importante beneficio, incluido el psicológico, disminuyendo la depresión y los problemas de adaptación. Los metanálisis de ensayos clínicos de programas de rehabilitación cardíaca con ejercicio físico en unos 4.000 pacientes que han sobrevivido a un IAM, muestran una reducción del 20 al 25% de la tasa de mortalidad cardiovascular, aunque no se han encontrado diferencias significativas de reinfarto no fatal<sup>95,96</sup>.

### 1.2.8. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL

Hasta el año 2001 hay publicados más de 50 estudios de casos y controles y de cohortes en los que aparecen datos sobre el efecto del alcohol en la mortalidad cardiovascular, aunque su valor es muy desigual. En la mayoría de ellos se sugiere que el consumo moderado de alcohol (de cualquier tipo) reduce la mortalidad cardiovascular<sup>97,98,99</sup>. Un consumo de 10 a 30 g/día de alcohol se relaciona con una reducción del 30 al 50% de la mortalidad en varones, limitándose esa cantidad a un máximo de 20 g/día para mujeres. El estudio de los “Siete Países” no ha encontrado ningún efecto del consumo del alcohol en la mortalidad cardiovascular.

Los datos parecen indicar que algunas bebidas alcohólicas, especialmente algunos tipos de vino, poseen un gran efecto preventivo, pero no todo el mundo parece beneficiarse de igual manera. Parece evidente que no es tan importante el consumo total de alcohol como la manera en que este consumo se reparte en la dieta.

La recomendación de un consumo responsable y beneficioso se basa en tres normas generales<sup>100</sup>:

- En primer lugar, que el consumo sea diario y en dosis moderadas, todo lo contrario al perfil del bebedor “compulsivo” o “de fin de semana”.
- En segundo lugar, que el consumo acompañe a la comida, posiblemente la dosis de alcohol diaria debe reservarse para la comida más pesada del día o repartirse proporcionalmente entre las dos comidas principales en función de su contenido graso.
- Por último, la persona no debe sufrir otro trastorno físico o psíquico que pueda empeorar con el alcohol.

### 1.2.8.1. Efectos del alcohol y riesgo coronario

Citamos a continuación cuatro mecanismos de acción de las bebidas alcohólicas en beneficio de la salud cardiovascular: acción sobre el perfil lipídico, efecto antiagregante en las plaquetas, efecto anticoagulante al afectar a la hemostasia y efecto antioxidante:

- **Efecto sobre el perfil lipídico**

Existen estudios epidemiológicos que indican que el consumo de alcohol aumenta el colesterol-HDL<sup>101</sup>. Se calcula que el consumo de 40 g/día de alcohol aumenta un 17% el c-HDL, lo que se traduce en una reducción del riesgo coronario del 40%. El único efecto que ofrece cierta seguridad es el aumento de la producción de Apo A-I en cultivos de hepatocitos y en voluntarios sanos en respuesta al etanol<sup>102</sup>.

Según los datos del estudio Framingham<sup>103</sup> los bebedores importantes tienen niveles de colesterol-LDL más bajos que los bebedores moderados y éstos a su vez menores que los abstemios. Cuando se han querido trasladar estos datos epidemiológicos al laboratorio, los estudios experimentales con humanos abstemios no han arrojado datos concluyentes sobre el efecto del alcohol en las LDL, por lo que éste es un efecto dudoso.

El consumo de alcohol en dosis moderadas no incrementa los niveles de triglicéridos ni VLDL en ayunas o si lo hace es para reducirlos moderadamente, estos datos se han confirmado con estudios experimentales controlados con voluntarios<sup>104</sup>. De manera paradójica, también se ha comprobado con seguridad que el alcohol exagera el aumento postprandial de triglicéridos, pero no hay explicación clara a este hecho.

Hay que tener en cuenta que la respuesta al alcohol o a alguno de sus componentes puede ser diferente según el polimorfismo genético que presentan muchas enzimas implicadas.

- **Efecto antiagregante**

Existen numerosas evidencias *in vitro*<sup>105</sup> e *in vivo*<sup>106</sup> del efecto antiagregante del alcohol. Una explicación a esto sería la inhibición de la enzima fosfolipasa A2 que reduciría la producción de tromboxano A2 y mantendría la actividad de la prostaciclina endotelial e incluso aumentaría la prostaciclina neutrofílica, lo que explicaría un cierto efecto vasodilatador del alcohol. Sin embargo, el efecto que se produce tras doce horas de abstinencia de alcohol, es un efecto rebote, aumentando bruscamente la agregabilidad plaquetaria, hecho comprobado en estudios controlados<sup>107</sup>. Las discrepancias son importantes a la hora de analizar las causas de este efecto rebote.

- **Efecto anticoagulante**

Los resultados en este punto son discrepantes, encontrándose que no hay efectos en el fibrinógeno o reducción en sus niveles. Con respecto al factor VIII los resultados arrojan reducciones, aumentos o no modificaciones en sus niveles plasmáticos. No parece encontrarse efecto en el eje fibrinólisis-coagulación, en todo caso hay descrito un aumento de la actividad plasmática PAI-I y el antígeno del factor tisular del plasminógeno parece estar incrementado, aunque la traducción clínica de estos hallazgos es dudosa.

- **Efecto antioxidante**

Frankel<sup>108</sup> describió que los polifenoles del vino tinto poseían mucho más efecto antioxidante que el alfatocoferol, considerado como la referencia de los antioxidantes, así que por el momento las investigaciones se han centrado en estudiar este complejo y variado grupo de sustancias vegetales que están presentes en el vino y en muchos vegetales.

El efecto más estudiado es la resistencia a la oxidación de las LDL inducida por el vino tinto, estos efectos se han encontrado con el consumo *in vivo* de vino pero no con vinos no alcohólicos o mostos. También se ha descrito que un grupo de polifenoles, como son los flavonoides, reducen la agregación plaquetaria e impiden la expresión de tromboplastina en la superficie del endotelio y evitan la oxidación de las LDL entre otras acciones.

### **1.2.9. HOMOCISTEÍNA**

La mayoría de los estudios observacionales, pero no todos, han demostrado que el riesgo de enfermedad cardiovascular se correlaciona con los niveles séricos de homocisteína en un rango amplio de valores. Aunque este fenómeno parece ser una relación de tipo lineal, se considera un valor elevado de homocisteína en ayunas, el superior a 13-15  $\mu\text{mol/l}$ <sup>109</sup>.

#### **1.2.9.1. Metabolismo y efectos de la homocisteína**

La homocisteína es un aminoácido que contiene un grupo sulfhidrilo y que procede de la desmetilación de la metionina de la dieta. Hay estudios, que demuestran la toxicidad de la homocisteína para el endotelio, que presenta acción protrombótica al aumentar la producción del colágeno y disminuir la disponibilidad de óxido nítrico<sup>110</sup>.

Los niveles plasmáticos de folato y vitamina B12 se han relacionado con la concentración homocisteína en plasma en una muestra de participantes ancianos del estudio Framingham, de tal manera que a menor nivel plasmático de folato y vitamina B12 mayor concentración de homocisteína en plasma. La administración de ácido fólico ha demostrado mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio en individuos con niveles elevados de homocisteína o de colesterol LDL. Por lo tanto, estos datos nos indican que pueden ser necesarios adecuados niveles de folato, vitamina B12 y piridoxina para conseguir concentraciones óptimas de homocisteína<sup>111</sup>.

#### **1.2.9.2. Riesgo coronario asociado a niveles elevados de homocisteína**

Una serie de estudios transversales y retrospectivos indican una relación positiva entre hiperhomocisteinemia leve o moderada y aterosclerosis; en promedio, las personas con concentraciones plasmáticas superiores a 15  $\text{nmol/l}$  parece que tienen un riesgo relativo entre una y una vez y media o dos veces superior que los individuos con concentraciones inferiores<sup>112</sup>. Sin embargo, debido a que las concentraciones de homocisteína se elevan tras el IAM y el Ictus, esos datos no pueden utilizarse para establecer una relación causa-efecto.

En varios estudios de caso-control se ha mostrado una asociación de niveles elevados de homocisteína en plasma con enfermedad aterosclerótica, incluida la EC<sup>113</sup>, siendo la asociación independiente de otros factores de riesgo establecidos. La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo se vio fortalecida por un estudio longitudinal llevado a cabo por Stampfer et al<sup>114</sup>.

No se ha puesto de manifiesto todavía la reducción de complicaciones vasculares mediante descenso de la homocisteína, si bien están en marcha diferentes estudios.

### **1.3. PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN DE ADOLESCENTES DE LOS PAISES OCCIDENTALES Y SU IMPACTO EN LA ENFERMEDAD CORONARIA**

Diferentes estudios anatomopatológicos demuestran que la aterosclerosis se inicia en los primeros años de la vida en la pared de la aorta y un poco más tarde en las arterias coronarias. Estas lesiones pasan desapercibidas porque no son obstructivas y no alteran la arquitectura del vaso, teniendo tendencia a involucionar, sin embargo, en presencia de factores de riesgo progresan hasta convertirse en placas de ateroma. De ahí la importancia de detectar estos factores de riesgo y tratarlos de forma adecuada.

El estudio BOGALUSA<sup>1</sup>, un estudio longitudinal de factores de riesgo en niños y adultos jóvenes, proporcionó la oportunidad de relacionar el colesterol del suero y la tensión arterial medidos en vida, a lesiones arteriales en personas que fallecieron más tarde y a las que se les realizó autopsia. En dicho estudio, en 57 personas, con una media de edad de 20 años de edad, el nivel de c-LDL antemórtem estaba relacionado directamente con la presencia de estrías grasas en las arterias coronarias y el cociente c-HDL/c-LDL lo estaba inversamente. La PA sistólica también estaba asociada con lesiones ateroscleróticas.

En el proyecto PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)<sup>2</sup> se recogieron arterias y sangre de unos 400 hombres jóvenes que habían fallecido entre los 15 y 34 años, de accidente, homicidio o suicidio y se midieron los niveles de colesterol, lipoproteínas y tiocianato (marcador de consumo de tabaco) en suero. Los niveles de colesterol-VLDL y LDL tenían una correlación positiva y los de colesterol-HDL negativa con la extensión de todos los tipos de lesiones ateroscleróticas, sobre todo con las estrías grasas, en la arteria coronaria derecha. El tabaco, según indicaba el nivel de tiocianato, estaba directamente asociado a la extensión de todas las lesiones y a la prevalencia de placas fibrosas en la arteria coronaria derecha. El c-VLDL y LDL alto, el c-HDL bajo y el consumo de tabaco, en comparación con el colesterol-VLDL y LDL bajo, el c-HDL alto y la ausencia de hábito tabáquico, predecían una diferencia significativa en cuanto a la extensión de la aterosclerosis coronaria en todo el grupo estudiado.

A la vista de lo anterior, cada vez hay más pruebas, de que la acumulación de lipoproteínas séricas, el consumo de tabaco y la tensión arterial influyen en los estadios precoces de la enfermedad aterosclerótica, 30 años o más, antes de que aparezcan las primeras manifestaciones clínicas. Los patrones dietéticos, de actividad física y hábito tabáquico establecidos de forma temprana son a veces, difícilmente modificables en la edad adulta, por lo que una actuación precoz sobre estos factores puede contribuir a la prevención primaria de la EC.

Las tasas de incidencia y mortalidad por EC son relativamente bajas en el sur de Europa comparadas con las observadas en el centro y norte del continente<sup>115,116</sup>. Pese a ello, en España, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad<sup>117</sup>.

Los primeros estudios prospectivos poblacionales para la identificación del riesgo individual coronario se iniciaron en 1948 e los Estados Unidos. Ancel Keys estudió una cohorte de hombres de negocios y profesionales de Minneapolis<sup>118</sup> y Thomas Dawber estudió una muestra de varones y mujeres de la ciudad de Framingham<sup>3</sup>. Desde entonces, se ha observado en numerosos estudios prospectivos de cohortes realizados en diferentes países industrializados del mundo occidental<sup>25,77,119,120</sup> que hay una relación estrecha entre la concentración individual de colesterol, la presión arterial y el consumo de cigarrillos y el riesgo de sufrir un evento coronario agudo.

En España, se realizó en 1968, en la ciudad de Manresa, un estudio prospectivo de una cohorte de 1059 individuos sanos de 30 a 59 años, trabajadores de una factoría<sup>121</sup>. Esta cohorte fue seguida durante 28 años, con reexámenes cada 5 años, finalizando el examen en 1996<sup>122,123,124</sup>. Fue el primer estudio prospectivo sobre EC realizado en España, con una población laboral de individuos sanos. En el examen inicial se encontraron concentraciones de colesterol relativamente altas. La prevalencia de HTA era baja y el porcentaje de fumadores muy elevado. Comparado con otras poblaciones, el valor de colesterol era similar al de Bélgica, que era el más alto del colaborativo europeo de la OMS realizado en población laboral (en este estudio participaron poblaciones del Reino Unido, Bélgica, Polonia, Italia y España). La concentración de colesterol en Manresa era similar a la de las poblaciones del sur de Europa del estudio ERICA<sup>125,126</sup>. El valor relativamente alto del colesterol en estos países, incluido España, puede explicarse en parte por diferencias metodológicas, pero también como consecuencia de los hábitos alimentarios.

La tasa de mortalidad por EC del estudio de Manresa es similar a la de otros estudios de población del área del Mediterráneo, se utilizaron los mismos criterios de estandarización de diagnósticos de muerte e incidencia de EC del estudio de los siete países y del estudio multicéntrico europeo de factorías de la OMS. Los datos de 15 años de seguimiento del estudio de los siete países ponían de manifiesto diferencias importantes de las tasas de mortalidad coronaria entre las cohortes estudiadas<sup>26</sup>. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en individuos de 40 a 59 años de Manresa<sup>121</sup> en los primeros 15 años de observación eran muy similares a las de la cohorte italiana de los ferroviarios de Roma. Sin embargo, las tasas de mortalidad observadas en Manresa a los 28 años de seguimiento son más bajas de las esperadas según la concentración de colesterol y el consumo de tabaco del examen inicial. Estos hechos pueden explicarse bien porque el tiempo de exposición a los factores de riesgo no ha sido suficiente para el desarrollo de enfermedad o bien porque en dicha población hay factores protectores genéticos o ambientales. Se ha atribuido a la dieta, por el alto contenido en vitamina E y C, además de otros elementos antioxidante. Así, las poblaciones del sur de Europa tienen concentraciones plasmáticas altas de estas vitaminas, como demostró un subestudio del estudio MONICA<sup>127</sup>. A este fenómeno se le ha llamado “paradoja francesa”<sup>128</sup>.

Los resultados obtenidos del estudio Manresa son consistentes con los de otros estudios prospectivos de observación que han establecido la asociación fuerte e independiente del consumo de cigarrillos y del aumento de colesterol con la morbimortalidad coronaria<sup>129,130</sup>.

La tasa de incidencia de infarto de miocardio en nuestro medio se encuentra en valores inferiores a la de los países del norte de Europa, Estados Unidos o Australia<sup>131,132</sup>, sin embargo cabe destacar que la prevalencia de los FRCV como HTA, DM, hipercolesterolemia y tabaquismo es similar o incluso superior a la de estos países. En este sentido podría especularse que la relativa baja incidencia de EC en nuestro medio podría ser debida a concentraciones de c-HDL superiores y ello guardar relación con factores ambientales y antropométricos, este fue el objetivo del estudio REGICOR<sup>133</sup>, estudio transversal con un muestreo aleatorio en el que se incluyeron 798 varones y 852 mujeres en la población de Gerona. Se examinó la asociación entre el consumo de grasas y el c-HDL, observando una discreta relación en varones, a expensas del consumo de grasa monoinsaturada, no encontrando ninguna relación con la grasa saturada o poliinsaturada. Esto refuerza la hipótesis de que el consumo de

grasa monoinsaturada resulta beneficioso y ello es de especial importancia por el elevado consumo de aceite de oliva en nuestro medio.

En concordancia con los resultados obtenidos en el estudio de Framingham<sup>134</sup>, no se observó ninguna asociación entre el consumo de grasa total ni de sus fracciones con el c-HDL en las mujeres, teniendo que considerar en este caso la contribución genética a la relación entre la dieta y el c-HDL. Los valores del c-HDL para determinados percentiles fueron muy similares a los descritos en la población de Framingham, por lo tanto si tenemos en cuenta que la tasa de mortalidad por EC es muy superior en Estados Unidos y que en cambio la prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular es similar en ambas poblaciones, la diferencia de mortalidad por causas cardiovasculares no puede ser explicada a partir de diferencias en la concentración de c-HDL, pero sí por la posibilidad de que existan en nuestro medio ciertas interacciones gen-ambiente que modifiquen al alza la capacidad protectora de las HDL. Los resultados de este estudio sugieren que el consumo moderado de alcohol, el ejercicio físico, el consumo de vitamina C y la optimización del peso corporal aportan una importante contribución al incremento de la concentración de c-HDL en nuestro medio.

Se han realizado estudios longitudinales que demuestran relación entre los niveles lipídicos de los niños y los que posteriormente van a presentar en la edad adulta, es el caso del estudio Muscatine<sup>135</sup>, sobre una población de 2446 niños, en el que se observó una correlación entre su colesterol en la infancia (8-18 años) y el adulto (20-30 años). Durante la infancia, no se recomienda el cribado sistemático de colesterol salvo los casos de hipercolesterolemia familiar, pero sí se debe recomendar a todos los niños sanos mayores de 3 años, la realización de ejercicio físico y una dieta baja en grasas saturadas y colesterol<sup>136</sup>.

Según los resultados del grupo de trabajo INSHT, la prevalencia de hipertrigliceridemia fue al menos 10 veces superior en varones, siendo las diferencias en los distintos grupos de edad también significativas, de modo que la prevalencia en el grupo de edades comprendidas entre los 15 y 39 años resultó al menos dos veces menor que en el grupo de 40 a 65 años, con valores de 5 y 12% respectivamente<sup>137</sup>.

La diabetes mellitus tiene una incidencia que aumenta con la edad. Los niños diabéticos menores de 15 años representan del 1 al 3% de todos los diabéticos españoles. En la época infantil uno de cada 4000 niños padece DM, existiendo un aumento de incidencia a medida que progresa la edad, siendo diabético 1 de cada 500 sujetos entre los 15 y los 19 años.

Los datos procedentes del aludido anteriormente Grupo de Trabajo INSHT<sup>137</sup>, indican una prevalencia de hiperglucemia del 8%, con una incidencia bastante mayor en hombres que en mujeres (10,3 y 3,8 respectivamente). En subgrupos poblacionales la prevalencia siguió aumentando con la edad, siendo del 2,9% en el grupo de edades comprendidas entre los 15 y 39 años y del 18,6% entre los 40 y 60 años.

Diversos estudios poblacionales han mostrado que dado que la hipertensión arterial puede comenzar en la infancia o en la juventud, por lo que es importante detectar los niños o jóvenes en percentiles altos de presión arterial con el fin de realizar una prevención primaria mediante modificaciones de la dieta y estilo de vida<sup>138</sup>.

En la actualidad, se plantean dos tipos de problema, el primero, un gran desconocimiento por parte de la población de la condición de HTA, de modo que según datos del Estudio de Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón<sup>139</sup> se desconoce la existencia de hipertensión en un 42,2% de la población estudiada, y en un 42,5% en el National Health Survey<sup>140</sup>. Este desconocimiento parece afectar más a los más jóvenes, quizá por ser la población que menos precisa o que con menor frecuencia es sometida a exámenes de salud; el clásico estudio Stamler<sup>141</sup> describe que ocurre con más frecuencia entre los afectados menores de 40 años. En el Estudio de Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón este desconocimiento alcanza cifras mayores del 72% de la población de 20 a 29 años<sup>139</sup>.

El segundo problema es la escasa prevalencia de casos de HTA controlada cuando ésta es conocida y tratada. Según datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) sólo el 27% de los hipertensos adultos norteamericanos mantiene un adecuado control de las cifras de tensión arterial (cifras por debajo de 140/90 mm Hg). En estudios realizados en muestras poblacionales españolas estos porcentajes no superan el 23%<sup>142,143</sup>.

Durante la infancia, según datos de más de 120 estudios realizados en todo el mundo<sup>144</sup>, la PAS aumenta progresivamente desde los 6 a los 16 años en ambos sexos; siendo el incremento en los niños de 1,4 mm Hg al año entre los 6 y los 12 y superior (3,4 mm Hg al año) hasta la edad de 16. En las niñas el incremento es de 2,1 mm Hg al año entre los 9 y los 13 años, para ser mínimo posteriormente. La PAD también aumenta progresivamente con la edad, aunque el incremento es menos acusado que en la sistólica. La prevalencia de HTA en la edad infantil, definida mediante el percentil 90 o 95 de tensión arterial, es del 5 o 3%<sup>145</sup> respectivamente.

Se ha visto que la población infantil con cifras más elevadas de tensión arterial, se encuentra al llegar a la adolescencia en la franja de mayores cifras tensionales, hecho conocido como “fenómeno del tracking”<sup>146</sup> o fenómeno de persistencia y que posteriormente parece extenderse a la edad adulta. De este modo, algunos estudios han demostrado que la probabilidad de alcanzar cifras de PAD por encima de 90 mm Hg a los 35 años, es aproximadamente el doble en el grupo que a los 15 años de edad tenía cifras en torno a 90 mm Hg, cuando se compara con el grupo cuyas cifras no eran superiores a 60 mm Hg.

El estudio de la Prevalencia de Hipertensión Arterial en Aragón<sup>139</sup>, muestra cómo la frecuencia de HTA aumenta con la edad; casi un 4% en varones entre 20 y 29 años y alcanzando cifras cercanas a un 15% entre los 40 y 49. En el mismo, la prevalencia es superior en varones hasta la quinta década, a partir de la cual es mayor en mujeres. Esta distribución ya se había descrito previamente en el National Health Survey o en el grupo de Hospitalet, a partir de los 55 y 60 años respectivamente.

En la infancia, al igual que en la edad adulta, la hipertensión arterial se asocia con frecuencia a otros FRCV. El estudio de Fuenlabrada<sup>147</sup>, que encuestó una población de 2500 niños de ambos sexos durante desde su nacimiento hasta los 18 años de edad, objetivó una asociación positiva entre cifras de tensión arterial y peso, pliegues cutáneos e IMC. Tanto esta asociación como el fenómeno de “tracking” o persistencia, sugieren que los mecanismos patogénicos de la HTA pueden empezar a actuar a edades tempranas, por lo que sería interesante evitarlos (por ejemplo evitando la obesidad), para disminuir la prevalencia de este factor de riesgo cardiovascular en edades posteriores.

El tabaquismo es la causa de muerte prematura más frecuente en el grupo de edad comprendido entre 35 y 69 años, y es la responsable a esta edad del 30% de las muertes totales y del 20% de los fallecimientos por enfermedad arteriosclerosa<sup>148</sup>.

La prevalencia del tabaquismo se sitúa alrededor del 30% en todo el mundo (47% en varones y 12% en mujeres) y del 35% en Europa (46% en varones y 26% en mujeres)<sup>149</sup>, en España, según datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1995, se sabe que fuma aproximadamente el 37% de la población española mayor de 16 años, con un 47,2% en varones y un 27,2% en mujeres; en los últimos años se está observando una tendencia a la disminución de esta prevalencia en varones y un aumento en las mujeres<sup>150</sup>. A pesar de que según datos recientes el porcentaje de fumadores ha disminuido de 38,1% en 1987 a 35,7% en 1997, estas cifras convierten a España en uno de los países europeos con más alta prevalencia de tabaquismo.

El estudio realizado en Valladolid en los años 1998 y 1999, con una población de más de 10000 sujetos<sup>151</sup>, habla de prevalencias más bajas de tabaquismo en la población general (29,3%), refiriéndose a una tendencia a la disminución del hábito. Sin embargo es el estrato de edad de 26 a 45 años el que resultó ser más fumador, con una prevalencia de casi el 42% y siendo ésta mayor en varones y en el medio rural.

El Grupo de Trabajo del INSHT<sup>137</sup>, sobre FRCV en una muestra de 1530 sujetos en edad laboral, encontró tasas de tabaquismo superiores, sobre todo en las mujeres. El hábito tabáquico afectaba hasta al 49% de los varones y 42% de las mujeres, aunque los datos de cuantificación del hábito mostraban que era significativamente superior en los primeros (18,9 cigarrillos/día) frente a 13,3 cigarrillos/día en mujeres. Además hay que tener en cuenta que mientras que el porcentaje de mujeres no fumadoras superaba el 50%, en el estrato de exfumadores dominaba el grupo de los varones, lo que explica que sólo un 30% de ellos no tuviera hábito tabáquico.

La importancia del estudio del hábito tabáquico en la población infantil, radica fundamentalmente en el incremento de riesgo que éste conlleva en dependencia de la edad de comienzo, así como la duración del mismo. En los últimos años se ha objetivado un incremento del tabaquismo en la población escolar, en algunas muestras las tasas superaban el 50% a partir de los 17 años y en ambos sexos<sup>152</sup>.

El proyecto RICARDIN<sup>153</sup> es un estudio trasversal en el que se seleccionaron 11000 niños y niñas de 6 a 18 años de edad con objeto de describir la incidencia y distribución de los principales FRCV en la infancia. Los datos obtenidos en relación con el tabaquismo en este estudio realizado con niños/as procedentes de 7 provincias españolas, han demostrado un incremento en la prevalencia del hábito con la edad. De este modo, en el grupo de edad de 10 a 14 años la prevalencia resultó del 4% en niños y 7% en niñas, para aumentar a los 15 años hasta valores de 18 y 24% respectivamente y conseguir unas tasas de tabaquismo de 38% en varones y 34% en mujeres a la edad de 24 años.

Numerosos estudios europeos, incluyendo España, han demostrado que en los últimos años existe una mayor tendencia a la obesidad en edades jóvenes<sup>154</sup>, tendencia que en alguno de estos estudios se ha visto asociada a un empeoramiento en el perfil lipídico<sup>155</sup>. Esta asociación, generalmente se va a establecer en la pubertad para persistir a lo largo de toda la vida, lo que parece indicar que la disminución en la prevalencia de obesidad en la infancia puede traducirse en un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta<sup>156</sup>.

El estudio PECNA (“Prevención de Enfermedades Cardiovasculares en Navarra”)<sup>157</sup>, estudio longitudinal de la población escolar de Navarra, demostró que más del 60% de la población que en un primer momento se encontraba en el quintil superior en cuanto a obesidad, seguía estándolo seis años después. En él se estudió la evolución antropométrica durante 6 años de 737 sujetos, con edades de 4, 10 y 17 años al inicio del estudio, considerándose obesidad el peso por encima del percentil 90 correspondiente para la edad y el sexo. Se observó un aumento del 5% en la prevalencia de obesidad a lo largo de estos años, a expensas sobre todo del grupo que al inicio del estudio contaba con 4 y 10 años, con un aumento de la prevalencia de obesidad de 8,3 y 5% respectivamente. Sin embargo, este aumento no fue estadísticamente significativo en el grupo que pasó de los 17 a los 23 años. Además, se vio que el IMC aumentaba desde los 4 a los 17 años en ambos sexos, continuando este incremento en varones a partir de esta edad y estabilizándose en las mujeres. Posteriormente, el peso seguía aumentando, sobre todo en varones, a pesar de haber finalizado prácticamente el crecimiento, por lo que continuaba el aumento en el índice de Quetelet.

Existe una relación lineal entre la obesidad y la mortalidad, siendo las ECV la primera causa de la misma en este tipo de pacientes. De este modo, un incremento del 10% del peso conlleva un aumento del 30% del riesgo coronario. Aproximadamente un 20% de la población norteamericana de edades comprendidas entre 25 y 34 años puede considerarse obesa, y aproximadamente un 10% de la población pasa a serlo con una década de aumento de edad hasta llegar a los 55 años<sup>158</sup>.

La prevalencia de obesidad es muy cambiante en dependencia fundamentalmente de factores geográficos y de los hábitos o estilo de vida. En Europa, la tasa de obesidad oscila entre el 11% en Suecia o Dinamarca al 33% en Malta según datos procedentes del estudio WHO MONICA. En un estudio realizado en una pequeña población italiana con 363 varones y 472 mujeres de edades comprendidas entre los 20 y los 69 años<sup>159</sup>, caracterizada por tener bajos niveles de colesterol en sangre y baja morbimortalidad cardiovascular, se demostró una relación directa entre las tasas de mortalidad global y coronaria y la obesidad. En España, casi el 33% de la población de edades comprendidas entre los 25 y 60 años son obesos; incluyendo en este grupo los individuos con sobrepeso, aproximadamente un 53% de la población española supera su peso normal<sup>152</sup>.

El Grupo de Trabajo del INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo)<sup>137</sup>, también estudió el IMC como mejor indicador de la obesidad. La prevalencia global de obesidad resultó del 10,5%, siendo casi el doble en varones. Las tasas de obesidad para las edades comprendidas de 15 a 39 años no superaron el 6,5%, mientras que se incrementaron de forma significativa con la edad. La prevalencia de obesidad obtenida en los varones participantes del estudio de Manresa<sup>121</sup>, de edades comprendidas entre los 30 y 39 años es similar o ligeramente superior; teniendo en cuenta que se consideró obesidad un IMC superior al 27 Kg./ m<sup>2</sup>, el 22,6% de los sujetos resultaron obesos.

En la actualidad se estima que de un 9 a un 16% de las muertes en el mundo desarrollado pueden ser atribuidas a un estilo de vida sedentario<sup>160</sup>. La prevalencia de sedentarismo continua siendo elevada en estos países, de modo que sólo el 22% de los americanos mantienen un estilo de vida regularmente activo<sup>161</sup>. En Europa, aunque las cifras no parecen ser tan alarmantes, el porcentaje de sedentarismo alcanza cifras del 37%<sup>161</sup>. En una encuesta basada en una muestra poblacional suiza llevada a cabo durante los años 1997-1999<sup>162</sup> puso de manifiesto una prevalencia de sedentarismo

incluso más elevada. El 57% en varones y 70% en mujeres de edades comprendidas entre los 35 y 74 años se declararon sedentarios, considerando como tal la utilización de menos del 10% de la energía diaria en la realización de actividades moderadas o intensas (que supone al menos 4 veces el metabolismo basal).

Según datos procedentes de la Encuesta Nacional de Salud realizada en 1993<sup>163</sup>, más del 50% de la población española mayor de 15 años no realiza ningún ejercicio físico de tiempo libre. El sedentarismo afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y se observó que su incidencia aumentaba con la edad. En España, aproximadamente el 7% de la población mayor de 16 años presenta trastornos relacionados con el alcohol<sup>163</sup>, y prácticamente la mitad de esta población puede considerarse alcohol-dependiente.

Con el objeto de intentar reducir los daños derivados del consumo de alcohol, se ha diseñado a nivel de todos los países europeos y para el periodo 2000-2005 el "European Action Plan on Alcohol"<sup>164</sup>. Una de las sus principales prioridades es tratar de controlar el incremento del consumo parte de la población joven en los últimos años, que además con frecuencia se asocia a otros hábitos deletéreos como el tabáquico o el consumo de drogas. Se ha producido además un cambio en el "patrón" de consumo y en el tipo de bebidas ingeridas en la población joven; el tradicional consumo de vino, arraigado a la cultura de los países mediterráneos está siendo sustituido en gran parte por otras bebidas como cerveza o licores. Esto podría indicar una reducción en los beneficios derivados del consumo de bebidas alcohólicas, si se consideran las evidencias más actuales en relación con los efectos positivos del vino tinto por su alto contenido en polifenoles.

## II. JUSTIFICACIÓN

La ECV sigue siendo la principal causa de mortalidad en los países desarrollados a pesar de los avances recientes en su diagnóstico y tratamiento. Se estima que la ECV será la segunda causa de morbimortalidad a nivel mundial en el año 2020, superada por las enfermedades infecciosas. Aunque la mortalidad, ajustada por edad, por esta causa, ha declinado en España desde los años 70, los ingresos y las estancias hospitalarias por este motivo y el gasto sanitario derivado de ello siguen aumentando.

En España, hay datos parciales sobre la prevalencia, distribución e impacto de la EC, pero la prevalencia de los FRCV en la población de adultos jóvenes es poco conocida. Además, en esta edad son frecuentes los cambios en los estilos de vida, y se completa la expresión de los distintos fenotipos de los FRCV con carga genética, como las dislipemias o la HTA.

Los cambios descritos a escala mundial pueden comenzar en los jóvenes y hay escasos datos sobre su impacto en España, ya que también se están produciendo cambios en el estilo de vida y en el perfil de los FRCV de la población española y desconocemos si este fenómeno afecta también a nuestros jóvenes. Para tratar de investigar estos cambios, nos planteamos la realización de esta tesis doctoral, en el contexto del estudio AGEMZA<sup>165,166</sup>.

### **III. OBJETIVO**

Analizar el perfil de riesgo cardiovascular (perfil lipídico, glucosa, tensión arterial, hábito tabáquico y datos antropométricos), y estimar el riesgo de EC por la ecuación de Framingham<sup>167,168</sup>, de una muestra de la población masculina de adultos jóvenes españoles en los años 1985, 1986 y 1987, cohorte inicial del estudio AGEMZA, y compararla con la de otra muestra de similares características, en la actualidad, con el fin de observar la prevalencia y la expresión de los factores de riesgo cardiovascular en unas muestras de jóvenes españoles sanos, en dos momentos distintos separados 15 años en el tiempo.

## **IV. SUJETOS Y MÉTODOS**

### **4.1. SUJETOS**

Las dos cohortes de AGEMZA están compuestas por varones jóvenes residentes en la Academia General Militar de Zaragoza, donde estudian en calidad de cadetes aspirantes. Recogimos datos de su estado de salud, de su perfil bioquímico, lipídico, antropometría, hábitos deportivos, dietéticos y tóxicos.

Las cohortes estudiadas tienen las características de:

- Homogeneidad etaria y de salud al inicio del estudio.
- Origen multirregional dentro de la geografía española.
- Accesibilidad y alto grado de colaboración y voluntariado con el estudio.

La primera cohorte está formada por los primeros sujetos incluidos en el estudio AGEMZA y que corresponden a las promociones de aspirantes a cadetes de los años 1985, 1986 y 1987 respectivamente. Estas promociones forman el grupo que denominamos “Grupo A”.

La segunda cohorte está formada por los aspirantes a cadetes de las promociones 2000 y 2003 respectivamente. Estas promociones forman el grupo que denominamos “Grupo B”.

## 4.2. MÉTODOS

### 4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio epidemiológico transversal de cohortes, que compara las características de riesgo cardiovascular de jóvenes españoles en los años 1980 y 2000.

### 4.2.2. CRONOGRAMA Y DESCRIPCIÓN DE LA RECOGIDA DE LOS DATOS

Se siguió el siguiente esquema para la realización del estudio:

#### **Primero:**

A cada una de estas promociones se les informó en la Academia General Militar, mediante una charla y entrevista personal, en la que se expusieron los conceptos fundamentales de la prevención cardiovascular, objetivos del estudio, la **confidencialidad** absoluta de los datos, y se solicitó su colaboración desinteresada, de modo que todo el presente estudio quedase sujeto estrictamente a las normas éticas de la Convención de Helsinki para el desarrollo de investigaciones en humanos.

#### **Segundo:**

A todos y cada uno de los individuos se realizó en su centro de formación:

- Una **encuesta de salud** detallada (anexo I), incluyendo:

- Datos de filiación.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular en edades precoces.
- Hábitos: tanto dietéticos como de ejercicio físico habitual y tóxicos (cigarrillos/día) e ingesta de alcohol.

- **Analítica** en sangre venosa: Los controles de calidad efectuados con sueros control de los laboratorios Boehringer Mannheim y Roche, fueron en todo momento válidos. La variación analítica (precisión) y la desviación analítica (exactitud) fueron adecuadas. Todas las técnicas fueron sometidas a controles de calidad internos diarios y mensualmente a un control externo de la Sociedad Española de Química Clínica, consiguiendo unos coeficientes de precisión y exactitud óptimos. Así mismo, todas las determinaciones analíticas se obtuvieron en idénticas condiciones ambientales, y fueron procesadas por los mismos bioquímicos clínicos, lo que confiere a los resultados mayor validez metodológica.

### Condiciones de la extracción

La extracción se realizó en todos los casos tras más de doce horas de ayuno. La cena de la noche anterior no superó los 2.000 Julios de ingestión energética. Todos los sujetos descansaron en cama desde las 22.30 h. hasta las 6.30 h. y no fumaron ni tomaron ningún alimento hasta después de la extracción sanguínea, que se realizó a las 7.30 h. de la mañana siguiente. Para la realización de las extracciones, el equipo investigador (Anexo II) con varios equipos de personal sanitario cualificado, se desplazó a la Academia General Militar de Zaragoza, de manera que en unos sesenta minutos se extrajeron las muestras sanguíneas de todos los sujetos de cada una de las promociones.

### Técnica de extracción y obtención de la muestra

A cada sujeto se extrajeron 15 ml de sangre venosa, mediante venopunción en la vena cubital, previa compresión del brazo mediante torniquete de goma y limpieza y desinfección cutánea de la zona con etanol de 96°. Se utilizaron tubos de vacío Vacutainer® (ref. nº 606601 y 606510 de Becton-Dickinson®). La toma de muestras se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards<sup>169</sup> y de la Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology<sup>170</sup>. La sangre se dejó coagular en el mismo tubo extractor con el fin de obtener suero, durante 60 minutos y a temperatura ambiente.

Una vez recogidas las muestras, éstas fueron transportadas a los centros donde se realizaron las oportunas mediciones, sin sobrepasar en ningún caso los 120 minutos de tiempo entre la extracción y el inicio de los procesos de laboratorio.

### Parámetros analíticos estudiados

- En el laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza se centrifugaron las muestras de sangre a 1200 G durante 15 minutos para aislar el suero y realizar las siguientes determinaciones:

- **Bioquímica:** cloro, sodio, potasio, calcio, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, GGT y fosfatasa alcalina.

- **Perfil lipídico:** Los triglicéridos se determinaron por método enzimático<sup>171,172</sup> en un autoanalizador Hitachi 705®, Con el mismo autoanalizador se analizó el colesterol total<sup>173</sup> y la apolipoproteína B, mientras que el c-HDL se determinó mediante el analizador Roche/Hitachi 917/Modular<sup>174</sup>. El colesterol-LDL se calculó según la formula de Friedewald<sup>175</sup> y como índice aterogénico se ha tenido en cuenta el de colesterol total/c-HDL.

- Las muestras destinadas al análisis de los hemogramas fueron realizados en un autoanalizador Beckman Coulter modelo MD® (Beckman Coulter Inc., Fullerton, California, EEUU).

Los rangos de referencia del laboratorio del Hospital Clínico Universitario para los valores de los parámetros lipídicos estudiados son los siguientes:

Tabla 1. Rangos de referencias de parámetros lipídicos en nuestro laboratorio

Colesterol	110-200 mg/dL
Triglicéridos	45-200 mg/dL
Colesterol HDL	40-80 mg/dL
Colesterol LDL	60-155 mg/dL
Índice aterogénico	2-5
Apo B	63-114 mg/dL

### **Tercero:**

Finalmente, también en la Academia General Militar de Zaragoza, con personal facultativo voluntario, se llevaron a cabo las siguientes determinaciones:

- **Antropometría** según las recomendaciones de normalización de la Escuela de Salud Pública de Rose en Londres se midieron: peso (se determinó hasta la fracción de 100 gramos mas próxima, sin calzado y con ropa interior ligera, con una báscula Tanita® modelo 5265® homologada para su uso en la Unión Europea), talla (se midió con un tallímetro hasta la fracción de medio centímetro más próxima, sin zapatos, con la espalda apoyada contra el tallímetro y en posición de "firmes") y se calculó el índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>).

- **Frecuencia cardiaca** central mediante auscultación con un fonendoscopio Littmann® Classic II ®.

- Medida de la **Tensión arterial** (con un esfigmomanómetro de mercurio en los sujetos del grupo A y un esfigmomanómetro electrónico automático Omron ® M4 homologado para su uso en la Unión Europea en los sujetos del grupo B, siempre en posición de sedestación, con el brazo flexionado a 45° y tras 15 minutos en situación de reposo.

### 4.2.3. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se creó una base de datos dBase-III ® para los datos de los sujetos del grupo A y otra base de datos Acces ® para los datos de los sujetos del grupo B. Posteriormente, se llevó a cabo su conversión a formato SPSS © (Universidad de Zaragoza) para su análisis estadístico.

Se han asumido distribuciones normales para los parámetros biológicos y se han utilizado test paramétricos.

Para el análisis estadístico se ha realizado:

1. Un estudio **descriptivo** de las características de cada cohorte, así como de la prevalencia de los diferentes FRCV en cada una de ellas (hace 15 años y en la actualidad).
2. -Un **estudio comparativo** de dichas características en ambas situaciones, utilizando el test de la t de Student para muestras independientes.
3. Un **estudio de las correlaciones** de las variables cuantitativas estudiadas entre sí, mediante el método de Pearson.
4. Un **estudio comparativo** de las variables cuantitativas de los individuos **fumadores y no fumadores**, mediante el test de la t de Student para datos independientes.
5. Un cálculo de la **ecuación de regresión lineal** para las variables dependientes del perfil lipídico con las variables independientes: IMC y grupo.

Se considera significativo una  $p < 0,05$ .

#### 4.2.4. ABREVIATURAS

A continuación se muestran las abreviaturas utilizadas en las tablas del apartado de resultados

—	
X	Media aritmética
sd	Desviación típica
n	Número de sujetos
Dif	Diferencia de medias en valor absoluto
Dif %	Diferencia en porcentaje
IMC	Indice de Masa Corporal
FC	Frecuencia Cardíaca
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAD	Tensión Arterial Diastólica
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematocrito
CT	Colesterol Total
TG	Triglicéridos
c-HDL	Colesterol HDL
c-LDL	Colesterol LDL
Apo B	Apolipoproteína B
RC 10	Riesgo Coronario estimado por la ecuación de Framingham en los próximos 10 años
RC 65	Riesgo Coronario estimado por la ecuación de Framingham para los 65 años

## **V. RESULTADOS**

### **5.1. RESULTADOS DE LA MUESTRA**

El estudio se basa en observar si existen diferencias en dos muestras de jóvenes varones de similares características, en un espacio de tiempo de 15 años, disponiendo de datos de los sujetos de la primera muestra (años 1985, 1986 y 1987), que denominamos “Grupo o Situación A” y de la muestra actual (años 2000 y 2003) a la que nos referimos como “Grupo o Situación B”.

De los 411 sujetos que realizaron el Curso como cadetes en la Academia General Militar de Zaragoza durante los años 1985 a 1987, accedieron a participar en este estudio 312 (76%). De los 324 sujetos que ingresaron en AGEMZA en los años 2000 y 2003 aceptaron colaborar 252 varones (77,7%).

El grupo A tiene una edad comprendida entre 17 y 23 años, con una media de 19,85 años y el grupo B entre 19 y 26 años, con una media de 21,14 años.

Se realizó una encuesta de salud personalizada para el estudio AGEMZA (Anexo I), que nos aportó información sobre consumo de tabaco y alcohol, hábitos alimenticios, nivel de ejercicio físico y antecedentes patológicos personales y familiares, tratándose en general de jóvenes varones, deportistas habituales y sin enfermedad demostrada.

El nivel de ejercicio físico realizado en el grupo B es similar al del grupo A: intenso entrenamiento físico desde 3 o 4 meses antes de su ingreso en la academia para poder superar las duras pruebas físicas de acceso y durante su estancia mantienen un buen nivel de actividad física deportiva y de instrucción militar.

Todos los cadetes están sometidos a la misma oferta alimentaria, siendo ésta similar para los grupos A y B: hay una carta de 15 menús que siguen una rotación quincenal y con pequeñas variaciones estacionales. Al margen de la dieta institucional de la academia, que es igual para todos, hay que tener en cuenta las variaciones individuales con consumos al margen, bien en la cantina o en el exterior.

En el grupo A se realizó un estudio muy exhaustivo de la dieta, como se comentará en la discusión, objetivando cambios en el perfil lipídico tras la introducción de aceite de oliva en la dieta. En el grupo B no se ha podido realizar un estudio tan detallado e intensivo de la dieta por problemas logísticos.

Finalmente, los resultados de la encuesta hay que interpretarlos en base a las respuestas que nos dan los cadetes, siendo conscientes de la dudosa sinceridad de algunas respuestas en individuos temerosas de las mismas.

## 5.2. RESULTADOS DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS

### 5.2.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

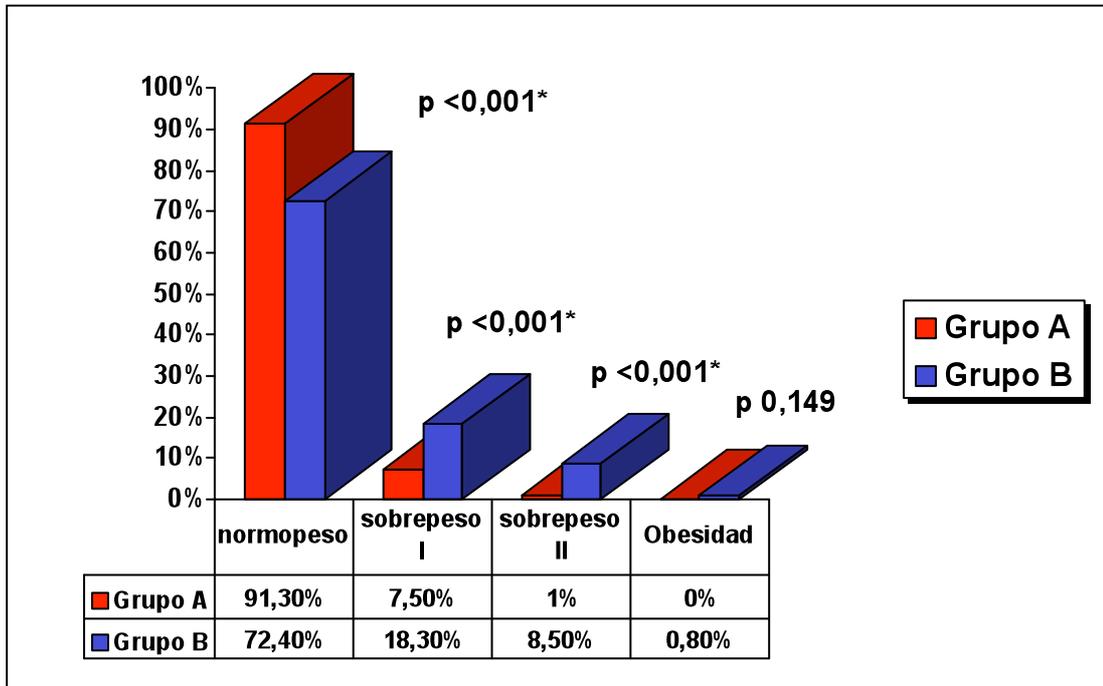
La edad media de la muestra, las características antropométricas y las diferencias en ambos grupos se exponen a continuación.

**Tabla 2. Datos antropométricos de los sujetos del estudio AGEMZA:  
Grupos A y B**

	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %	p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd			
<b>Edad (años)</b>	19,85	1,24	20,93	2,7	+1,08	+5,5	<0,001
<b>Peso (Kg)</b>	69,68	6,96	75,71	8,20	+6,03	+6,9	<0,001
<b>Talla (cm)</b>	176,77	5,63	178,10	6,26	+1,33	+0,7	0,012
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,29	1,91	23,87	2,33	+1,57	+7,0	<0,001
<b>n</b>	260		248				

La tabla 2 refleja las diferencias en los parámetros antropométricos en ambos grupos. El peso, el IMC y la talla, han aumentado de forma significativa en el grupo B.

**Gráfico 1: Distribución de peso según la clasificación de la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO)<sup>88</sup> y su significación estadística aplicando *Chi Cuadrado***



**Clasificación de sobrepeso y obesidad según la SEEDO**

- Normopeso: 18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso I: 25 a 26,9 Kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso II: 27 a 29,9 Kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad: >30 Kg/m<sup>2</sup>

## 5.2.2. DATOS HEMODINÁMICOS

Mostramos los datos de frecuencia cardiaca y tensión arterial en ambos grupos, así como las diferencias entre ellos.

**Tabla 3. Datos hemodinámicos de los sujetos del estudio AGEMZA:**

**Grupos A y B**

	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %	p
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd			
<b>FC (lat/min)</b>	72,0	6	72,0	14	0	0	0,890
<b>TAS(mm Hg)</b>	126,3	12,4	125,2	15,1	-1,1	-0,9	0,403
<b>TAD(mm Hg)</b>	72,7	10,6	72,0	6,69	-0,76	-0,91	0,476
<b>n</b>	178		249				

La tabla 3 refleja que no ha habido diferencias en cuanto a la FC en los dos grupos a lo largo de estos 15 años y las existentes respecto a la TAS y la TAD son mínimas, concluyendo que las diferencias existentes en los dos grupos no son significativas.

### 5.2.3. HÁBITO TABÁQUICO

A continuación, en las tablas siguientes, se exponen los datos referentes al hábito tabáquico y al consumo diario de cigarrillos de los sujetos de ambos grupos. Consideramos fumadores a los fumadores actuales o exfumadores de menos de 1 año de evolución.

**Tabla 4. Hábito tabáquico de los sujetos del estudio AGEMZA:  
Grupos A y B**

	Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%
<b>Fumadores</b>	68	47,6	75	52,4
<b>No Fumadores</b>	194	52,3	177	47,7
<b>Total</b>	262	100	252	100

**p = 0,336**

La tabla 4 refleja que la diferencia en el número de fumadores en el grupo A y en el grupo B no es significativa, disponiendo de una muestra de 262 sujetos en el grupo A y de 252 en el grupo B, aunque el número de sujetos fumadores ha aumentado en la actualidad: un 47,6% en el grupo A frente a un 52,4% en el grupo B.

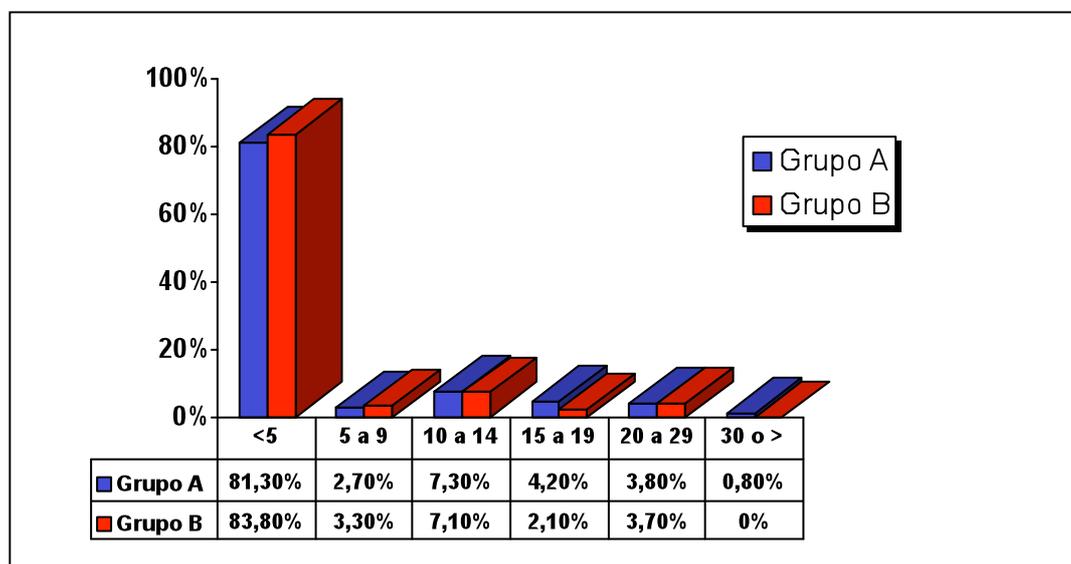
**Tabla 5. Consumo de cigarrillos diarios en ambos grupos en los sujetos fumadores**

	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %
	$\bar{X}$	sd	$\bar{X}$	sd		
<b>Cigarrillos/día</b>	11,2	6,4	9,1	5,7	2,1	18,75
<b>n</b>	68		64			

**p = 0,046**

La tabla 5 nos muestra que el consumo diario de cigarrillos ha disminuido en la situación actual, con una significación de 0,046, teniendo en cuenta que los datos disponibles para éste análisis son de 68 sujetos en el grupo A y de 64 en el grupo B.

**Gráfico 2. Distribución del número de cigarrillos diarios en ambos grupos**



#### 5.2.4. DATOS HEMATOLÓGICOS

El objetivo principal de su determinación es comprobar la ausencia de patología aguda o crónica en los sujetos de la muestra que pudiera suponer un “distractor” que interfiriese en el resto de determinaciones.

En la tabla siguiente se muestran los datos hematológicos de ambas situaciones y sus diferencias:

**Tabla 6. Datos hematológicos de los sujetos del estudio AGEMZA:  
Grupos A y B**

	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %	p
	$\bar{X}$	sd	$\bar{X}$	sd			
<b>Hematíes (<i>mill/mm<sup>3</sup></i>)</b>	4,8	0,3	4,9	0,4	+0,1	+2,5	<0,001
<b>Hb (g/dL)</b>	14,3	1	14,4	0,8	+0,1	+0,7	0,128
<b>Hto (%)</b>	42,2	2,9	43,2	3,5	+1,0	+2,4	0,001
<b>Plaquetas (<i>mil/mm<sup>3</sup></i>)</b>	231,6	40,4	230,1	49,4	-1,46	-0,6	0,715
<b>Leucocitos (<i>mil/mm<sup>3</sup></i>)</b>	7337,2	1478,41	6222,4	1403,5	-1114,8	-15,2	<0,001
<b>n</b>	260		247				

La tabla 6 refleja, que las diferencias significativas en ambos grupos, respecto al hemograma las encontramos en la serie roja y blanca, no así en la serie plaquetaria.

### **5.2.5. DATOS BIOQUÍMICOS**

Aunque no era objetivo de este trabajo, se determinaron los distintos parámetros bioquímicos explicados en la metodología del estudio AGEMZA para descartar otro tipo de patologías de sus integrantes. Todos ellos estuvieron dentro del rango de la normalidad de referencia en ambos grupos.

## 5.2.6. DATOS LIPIDICOS

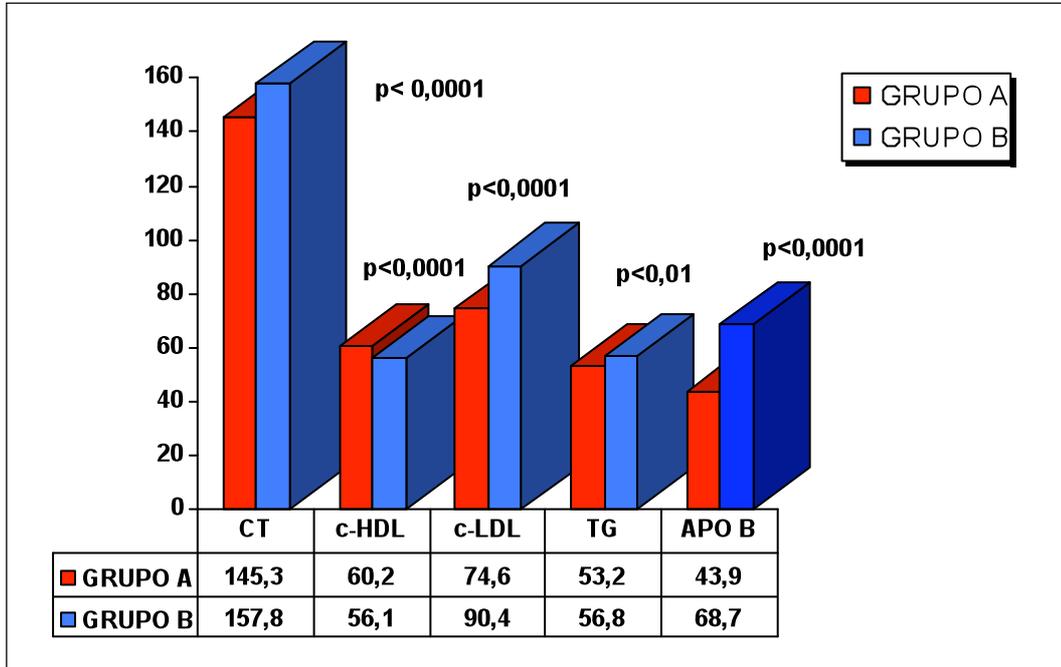
En la tabla siguiente se muestran los resultados de los parámetros del perfil lipídico de ambos grupos del estudio AGEMZA y las diferencias existentes entre ellos.

**Tabla 7. Diferencias entre los parámetros lipídicos en el estudio AGEMZA:  
Grupos A y B**

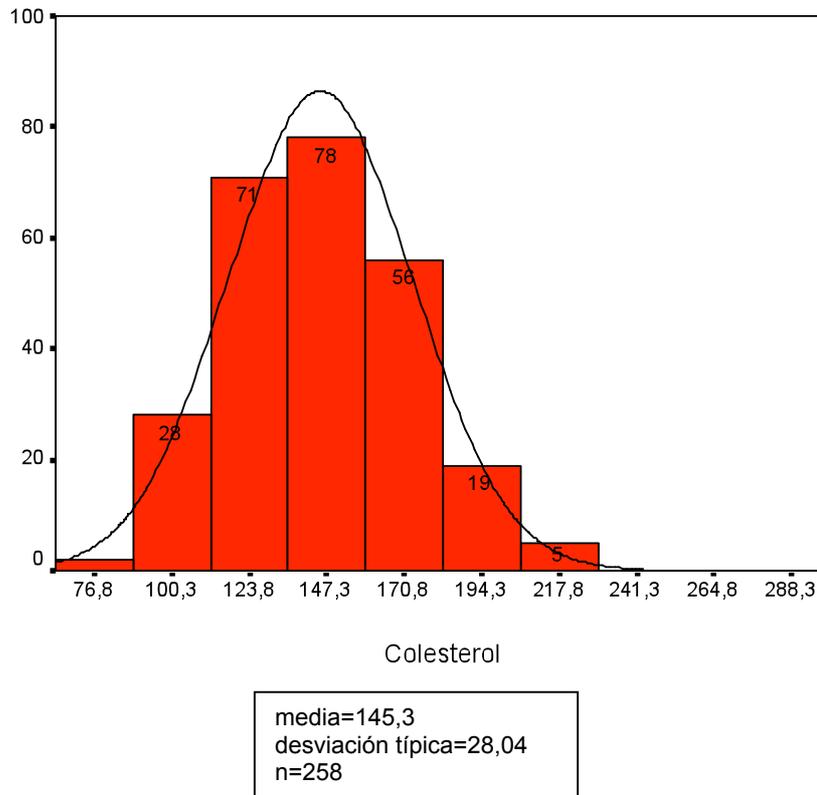
	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %	p
	$\bar{X}$	sd	$\bar{X}$	sd			
<b>CT (mg/dL)</b>	145,3	28,04	157,8	28,1	+12,46	+8,6	<0,001
<b>c-HDL (mg/dL)</b>	60,2	11,5	56,1	10,5	-4,11	-6,8	<0,001
<b>c-LDL (mg/dL)</b>	74,6	26,6	90,4	27,3	+15,8	+21,21	<0,001
<b>TG (mg/dL)</b>	53,2	16,5	56,8	17,1	+3,64	+6,8	0,015
<b>Apo B (mg/dL)</b>	43,9	9,9	68,7	14,54	+24,8	+56,49	<0,001
<b>CT/c-HDL</b>	2,48	0,59	2,89	0,69	+0,4	-16,59	<0,001
<b>c-LDL/Apo B</b>	2,01	0,94	1,29	0,15	-0,38	-22,4	<0,001
<b>n</b>	258		247				

En la tabla 7 objetivamos diferencias muy significativas en ambos grupos en los niveles de colesterol total y sus fracciones y en la apolipoproteína B, encontrando también, respecto a los triglicéridos una significación inferior al 0,01. De igual forma, los cocientes CT/c-HDL y c-LDL/Apo B presentan diferencias significativas en los diferentes grupos.

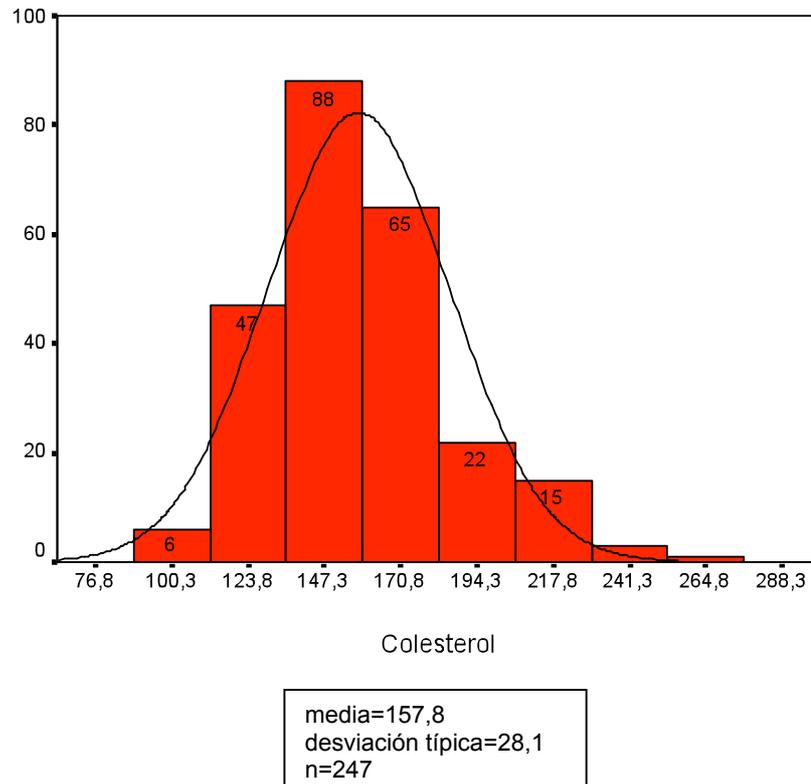
**Gráfico 3. Medias de las variables del perfil lipídico (CT, c-HDL, c-LDL, TG, y Apo B) en los Grupos A y B de AGEMZA y su significación estadística aplicando la t de Student**



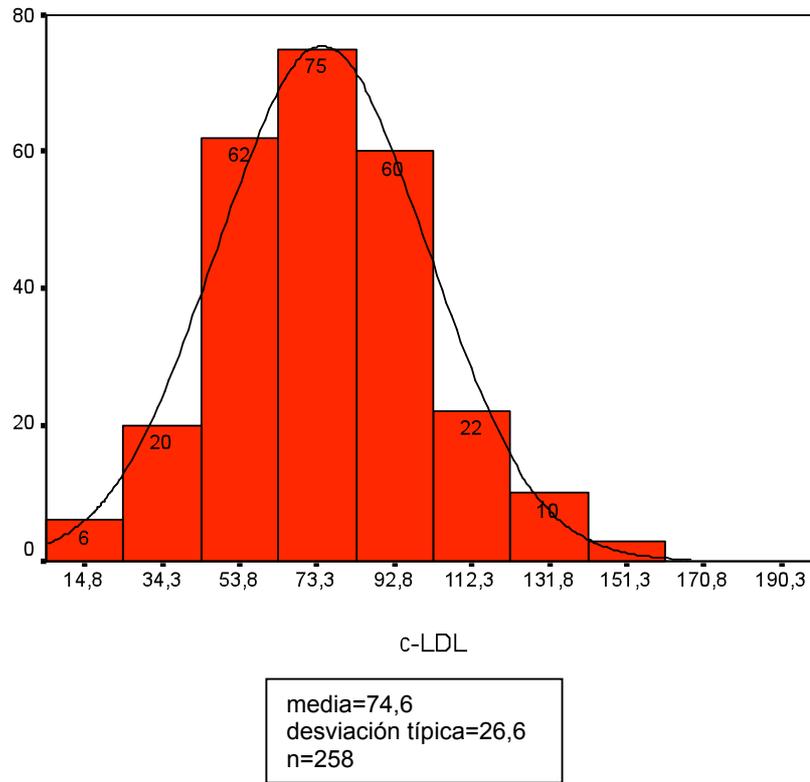
**Gráfico 4: Histograma de los niveles de Colesterol total en el grupo A (frecuencias en ordenadas y Colesterol en mg/dL en abscisas)**



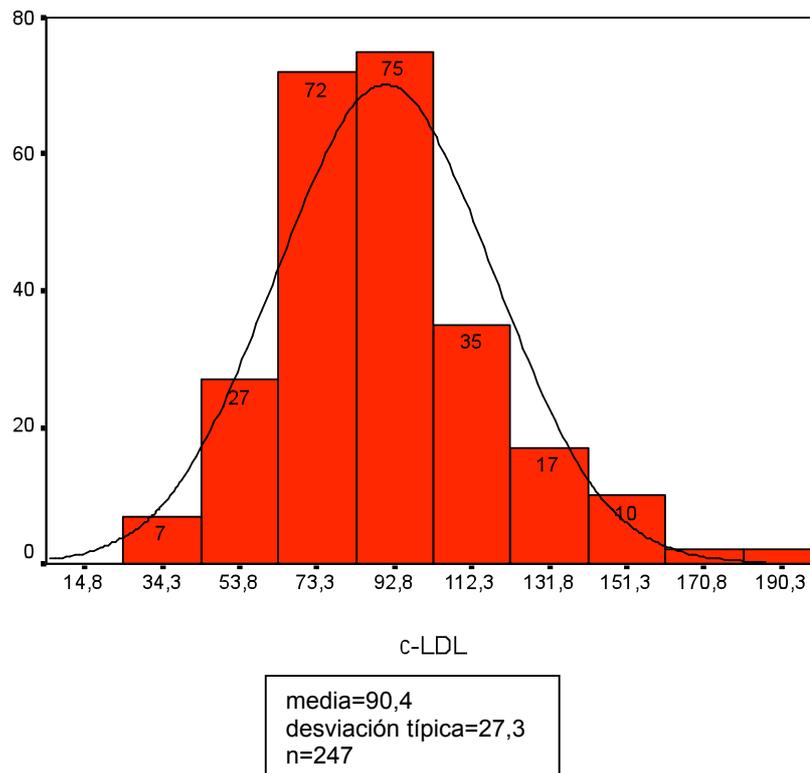
**Gráfico 5: Histograma de los niveles de Colesterol total en el grupo B (frecuencias en ordenadas y Colesterol en mg/dL en abscisas)**



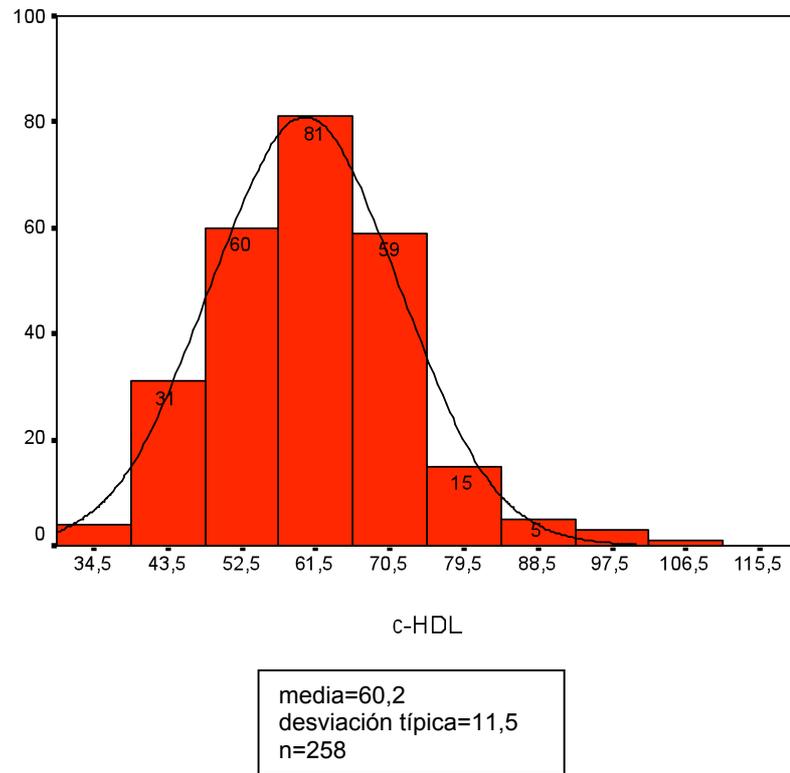
**Gráfico 6: Histograma de los niveles de Colesterol-LDL en el grupo A (frecuencias en ordenadas y c-LDL en mg/dL en abscisas)**



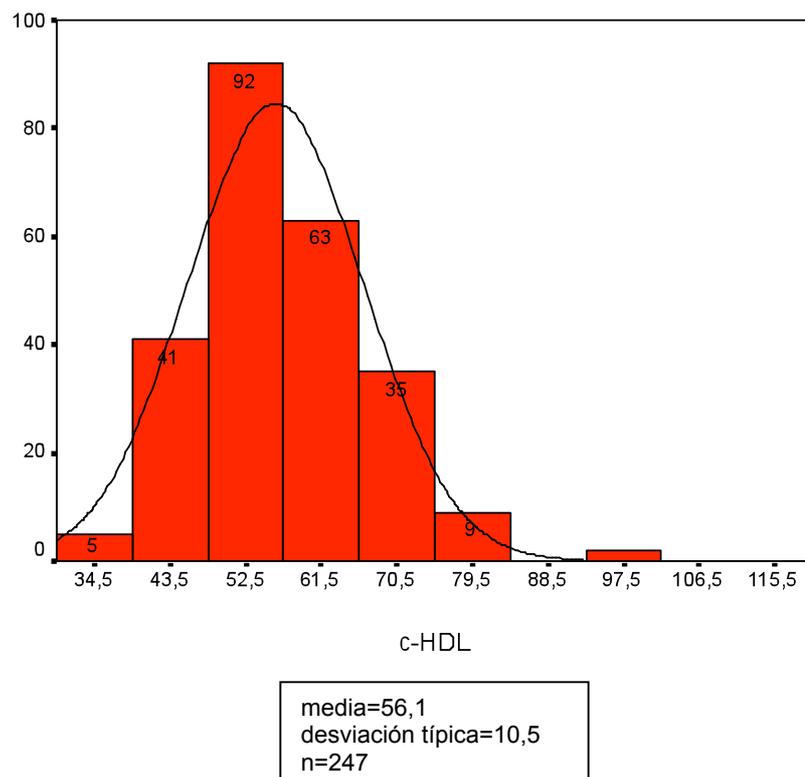
**Gráfico 7: Histograma de los niveles de Colesterol-LDL en el grupo B (frecuencias en ordenadas y c-LDL en mg/dL en abscisas)**



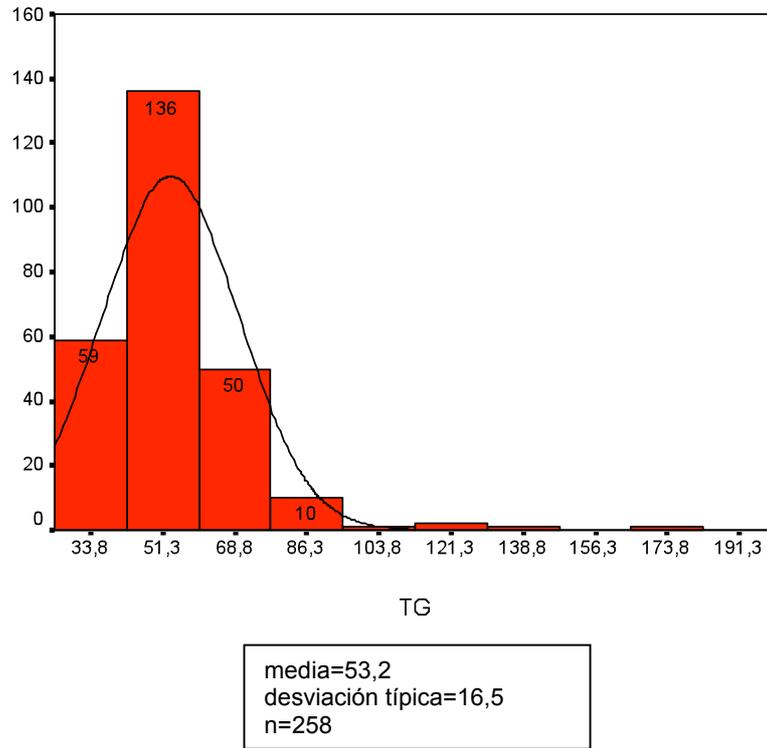
**Gráfico 8: Histograma de los niveles de Colesterol-HDL en el grupo A (frecuencias en ordenadas y c-HDL en mg/dL en abscisas)**



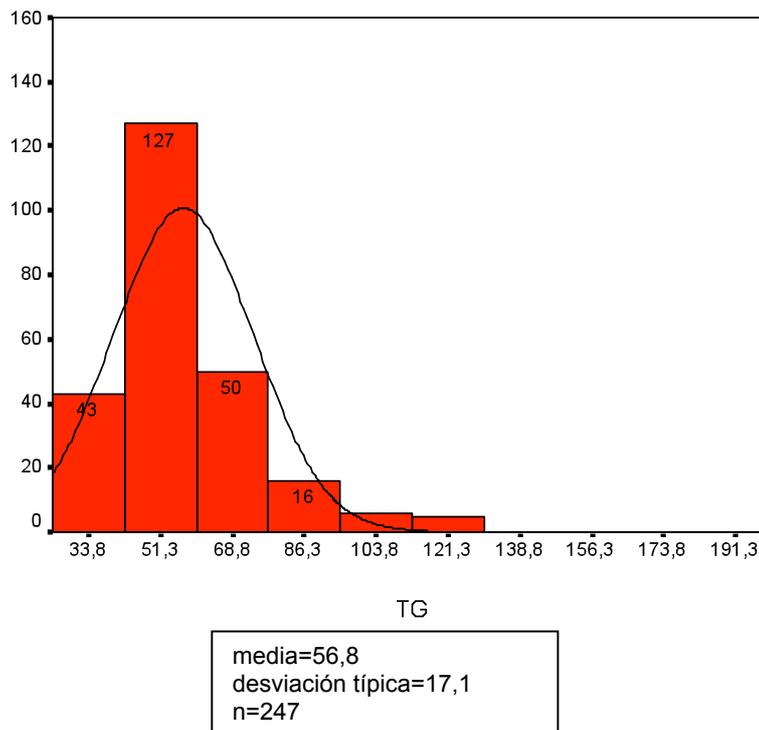
**Gráfico 9: Histograma de los niveles de Colesterol-HDL en el grupo B (frecuencias en ordenadas y c-HDL en mg/dL en abscisas)**



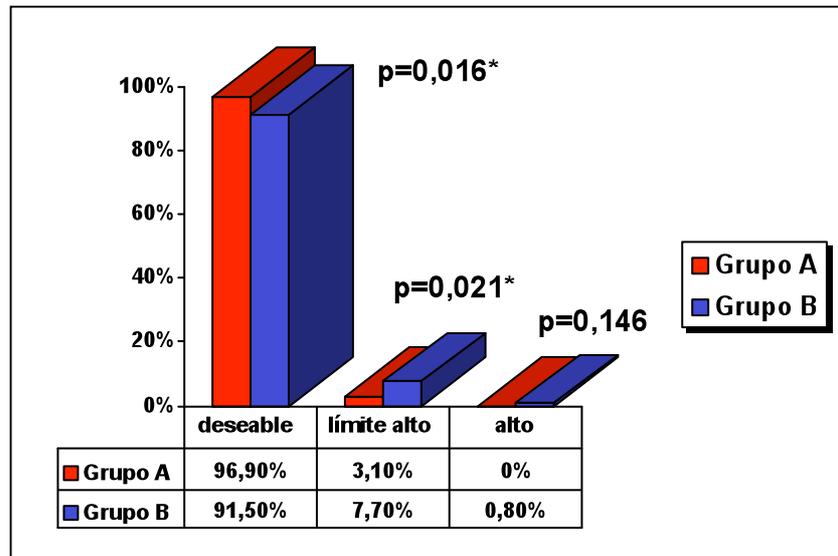
**Gráfico 10: Histograma de los niveles de Triglicéridos en el grupo A (frecuencias en ordenadas y TG en mg/dL en abscisas)**



**Gráfico 11: Histograma de los niveles de Triglicéridos en el grupo B (frecuencias en ordenadas y TG en mg/dL en abscisas)**



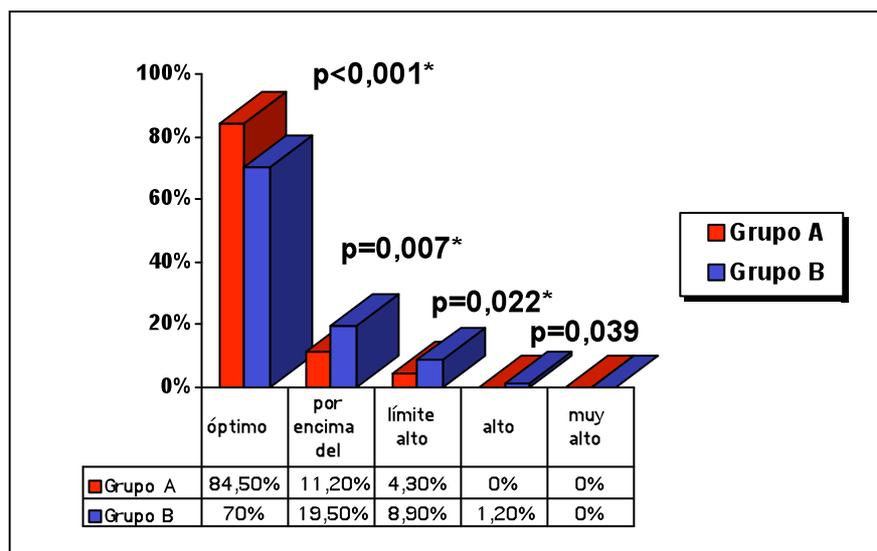
**Gráfico 12. Distribución de nivel de Colesterol total según la clasificación de NCEP-ATP III<sup>7</sup>. Comparación entre los grupos A y B y significación estadística aplicando *Chi Cuadrado***



**Categorías de colesterol según ATP III**

- Deseable: <200 mg/dL
- Límite alto: 200-239 mg/dL
- Alto:  $\geq 240$  mg/dL

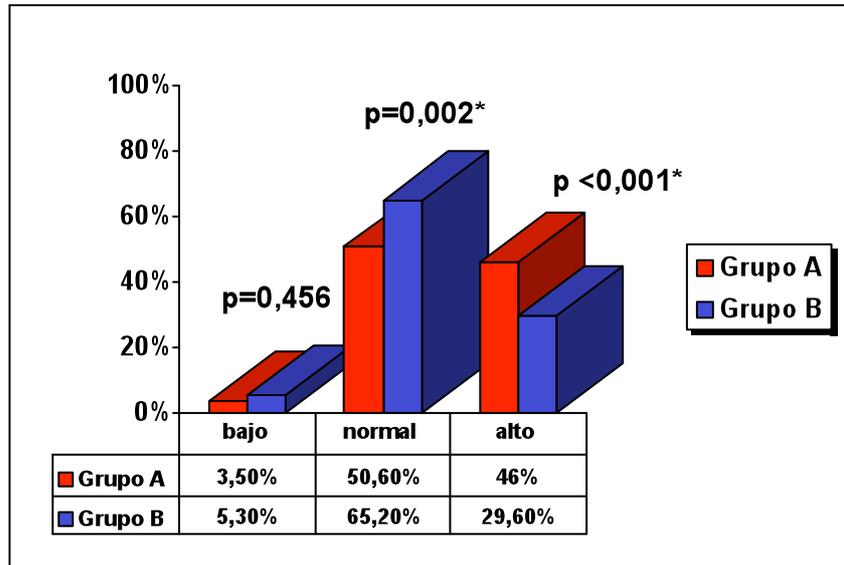
**Gráfico 13. Distribución del nivel de LDL-colesterol según la clasificación de NCEP-ATP III<sup>7</sup>. Comparación entre los grupos A y B y su significación estadística aplicando *Chi Cuadrado***



**Categorías de LDL según ATP III**

- Óptimo: <100 mg/dL
- Casi o por encima del óptimo: 100-129 mg/dL
- Nivel límite alto: 130-159 mg/dL
- Nivel alto: 160-189 mg/dL
- Muy alto:  $\geq 190$  mg/dL

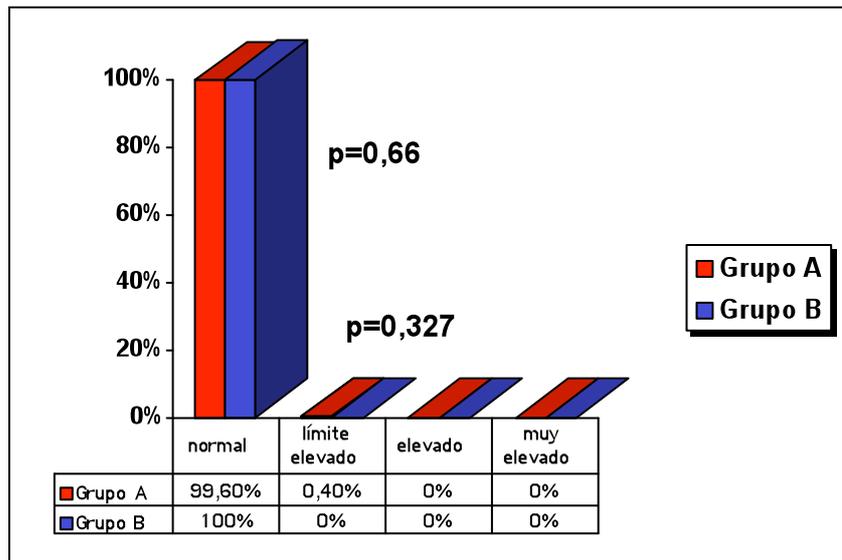
**Gráfico 14. Distribución del nivel de HDL-colesterol según la clasificación de NCEP-ATP III<sup>7</sup>. Comparación entre los grupos A y B**



**Categorías de HDL según ATP III**

- Bajo: < 40 mg/dL
- Normal: 41-60
- Alto: > 60 mg/dL

**Gráfico 15. Distribución del nivel de triglicéridos según la clasificación de NCEP-ATP III<sup>7</sup>. Comparación entre los grupos A y B**



**Categorías de triglicéridos según ATP III**

- Nivel normal: <150 mg/dL
- Nivel límite-elevado: 150-199 mg/dL
- Nivel elevado: 200-499 mg/dL
- Nivel muy elevado: ≥500 mg/dL

### 5.2.7. RIESGO CORONARIO

La probabilidad de padecer un evento coronario puede estimarse en función de los FRCV existentes, y su cálculo puede aportar una valiosa información para intentar conseguir unos objetivos de prevención y de este modo disminuir la incidencia de enfermedad. El grupo de investigadores de Framingham elaboró unas ecuaciones predictivas del riesgo coronario (RC) para uso clínico, que calculan la probabilidad de desarrollo de EC en individuos libres de ella en un periodo de tiempo establecido a partir del momento de la determinación de los factores<sup>167,168</sup>.

**Tabla 8. Riesgo coronario de los sujetos de AGEMZA: grupos A y B**

	Grupo A		Grupo B		Dif	Dif %
	$\bar{x}$	sd	$\bar{x}$	sd		
<b>RC 10</b>	0,0007	0,001	0,0017	0,003	0,001	142,9
<b>RC 65</b>	0,0832	0,034	0,1060	0,045	0,023	27,7
<b>n</b>	176		241			

**p < 0,001**

En la tabla 8 se refleja el RC estimado en los próximos 10 años y a la edad de 65 años en los dos grupos de nuestra población AGEMZA, siempre que no cambiase el perfil cardiovascular basal.

**Tabla 9. Riesgo coronario por 1.000 sujetos de los grupos A y B de AGEMZA**

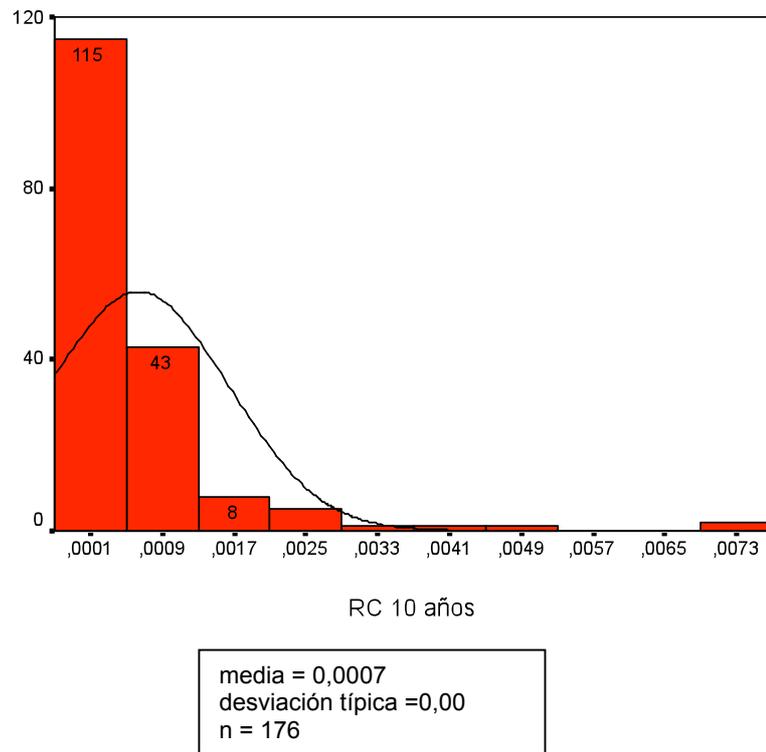
	Tasa de eventos coronarios por 1.000 sujetos	
	Próximos 10 años	A la edad de 65 años.
<b>Grupo A</b>	0,7	83
<b>Grupo B</b>	1,7	106

**p < 0,001**

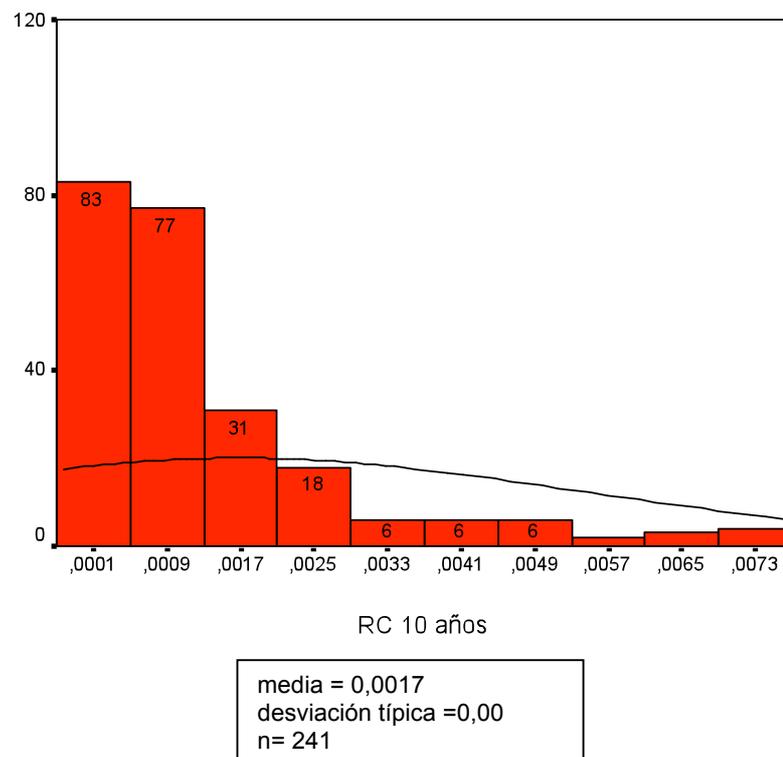
La tabla 9 se refleja la tasa de eventos coronarios por 1.000 sujetos, siendo la diferencia significativa para nuestra muestra entre los dos grupos.

En los gráficos 16, 17, 18 y 19 se muestran las curvas de distribución para el Riesgo Coronario en los próximos 10 años y el estimado para los 65 años.

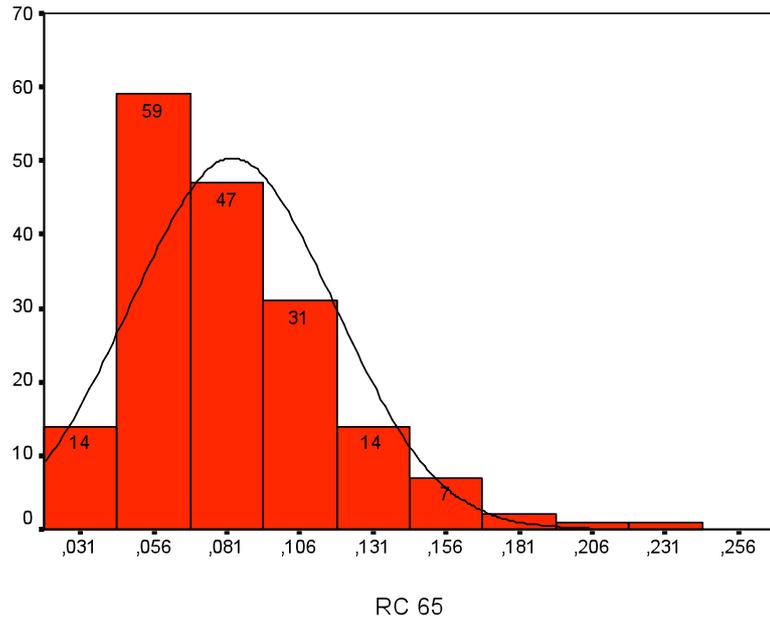
**Gráfico 16: Distribución del Riesgo Coronario estimado a 10 años en el grupo A (frecuencias en ordenadas y RC en abscisas)**



**Gráfico 17: Distribución del Riesgo Coronario estimado a 10 años en el grupo B (frecuencias en ordenadas y RC en abscisas)**

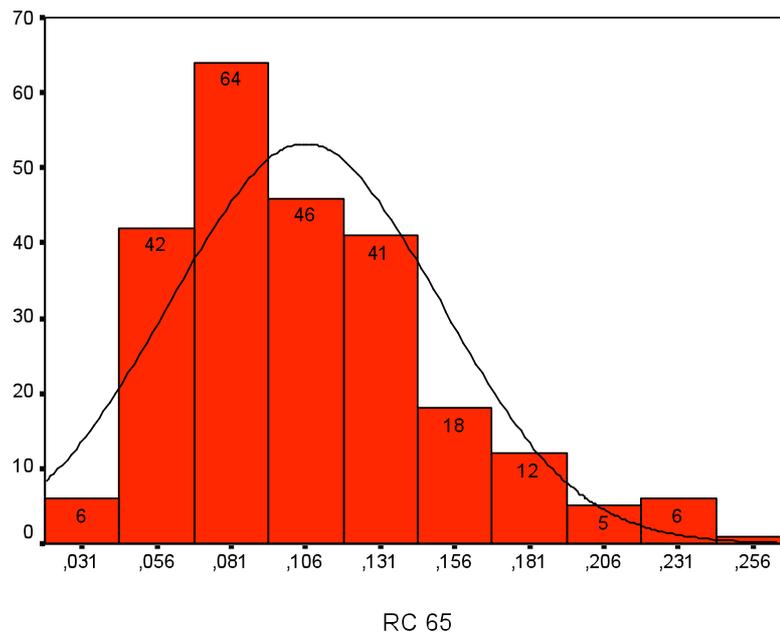


**Gráfico 18: Distribución del Riesgo Coronario estimado a los 65 años en el grupo A (frecuencias en ordenadas y RC en abscisas)**



media = 0,083  
 desviación típica = 0,03  
 n = 176

**Gráfico 19: Distribución del Riesgo Coronario estimado a los 65 años en el grupo B (frecuencias en ordenadas y RC en abscisas)**



media = 0,106  
 desviación típica = 0,05  
 n = 241

**5.3. CORRELACION DE LA ANTROPOMETRIA CON DATOS HEMODINAMICOS,  
CON DATOS DEL HEMOGRAMA Y CON DATOS DEL PERFIL LIPIDICO**

r: Correlación de Pearson	p: significación (probabilidad)
---------------------------	---------------------------------

**Tabla 10. Correlación y significación del peso y el IMC con los datos hemodinámicos de la muestra estudiada**

	<b>Peso (Kg)</b>			<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>FC (lat/min)</b>	-0,048	0,319	429	-0,024	0,613	429
<b>TAS(mm Hg)</b>	0,048	0,321	429	0,082	0,091	429
<b>TAD(mm Hg)</b>	0,012	0,812	427	0,064	0,184	427

Tabla 11. Correlación y significación del peso y el IMC con los datos hemodinámicos en el grupo A

	Peso A (Kg)			IMC A (Kg/m <sup>2</sup> )		
	r	p	n	r	p	n
<b>FC (lat/min) A</b>	-0,187*	0,013	178	-0,184*	0,014	178
<b>TAS(mm Hg) A</b>	-0,027	0,725	178	0,001	0,994	178
<b>TAD(mm Hg) A</b>	0,010	0,896	178	0,090	0,231	178

Tabla 12. Correlación y significación del peso y el IMC con los datos hemodinámicos en el grupo B

	Peso B (Kg)			IMC B (Kg/m <sup>2</sup> )		
	r	p	n	r	p	n
<b>FC (lat/min) B</b>	-0,015	0,817	251	0,016	0,796	251
<b>TAS(mm Hg) B</b>	0,115	0,070	251	0,152*	0,016	251
<b>TAD(mm Hg) B</b>	0,037	0,563	249	0,078	0,220	249

**Tabla 13. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del hemograma de la muestra estudiada**

	<b>Peso (Kg)</b>			<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>Hematíes (mill/mm<sup>3</sup>)</b>	0,093*	0,038	505	0,137**	0,002	505
<b>Hb (g/dL)</b>	0,054	0,225	505	0,080	0,074	505
<b>Hto (%)</b>	0,077	0,084	506	0,128**	0,004	506
<b>Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	0,008	0,852	505	-0,013	0,774	505
<b>Leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	-0,086	0,056	503	-0,089*	0,045	503

Tabla 14. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del hemograma en el grupo A

	Peso A (Kg)			IMC A (Kg/m <sup>2</sup> )		
	r	p	n	r	p	n
<b>Hematíes A</b> ( <i>mill/mm<sup>3</sup></i> )	0,024	0,704	258	0,028	0,654	258
<b>Hb A</b> (g/dL)	0,033	0,597	258	0,074	0,235	258
<b>Hto A</b> (%)	0,018	0,769	259	0,069	0,269	259
<b>Plaquetas A</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	0,087	0,165	258	0,052	0,401	258
<b>Leucocitos A</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	0,010	0,867	258	0,001	0,983	258

Tabla 15. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del hemograma en el grupo B

	Peso B (Kg)			IMC B (Kg/m <sup>2</sup> )		
	r	p	n	r	p	n
<b>Hematíes B</b> ( <i>mill/mm<sup>3</sup></i> )	0,046	0,473	247	0,129*	0,043	247
<b>Hb B</b> (g/dL)	0,029	0,657	247	0,046	0,474	247
<b>Hto B</b> (%)	0,026	0,682	247	0,090	0,160	247
<b>Plaquetas B</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	-0,037	0,562	247	-0,050	0,430	247
<b>Leucocitos B</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	0,092	0,149	245	0,078	0,223	245

**Tabla 16. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del perfil lipídico de la muestra estudiada**

	<b>Peso (Kg)</b>			<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>CT (mg/dL)</b>	0,103*	0,021	504	0,172**	< 0,001	504
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	-0,146**	0,001	504	-0,179**	< 0,001	504
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	0,154**	0,001	503	0,230**	< 0,001	503
<b>TG (mg/dL)</b>	0,087	0,05	505	0,144**	0,001	505
<b>Apo B (mg/dL)</b>	0,202*	0,001	291	0,261**	< 0,001	291
<b>CT/c-HDL</b>	0,206**	< 0,001	503	0,285**	< 0,001	503
<b>LDL/Apo B</b>	-0,155**	0,008	291	-0,054	0,362	291

**Tabla 17. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del perfil lipídico en el grupo A**

	<b>Peso A (Kg)</b>			<b>IMC A (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>CT A (mg/dL)</b>	0,032	0,607	257	0,038	0,540	257
<b>C-HDL A (mg/dL)</b>	-0,033	0,603	257	-0,113	0,070	257
<b>C-LDL A (mg/dL)</b>	0,053	0,396	256	0,084	0,179	256
<b>TG A (mg/dL)</b>	-0,028	0,649	258	0,054	0,385	258
<b>Apo B A (mg/dL)</b>	0,285	0,061	44	-0,010	0,951	44
<b>CT/c-HDL A</b>	0,070	0,262	256	0,133*	0,033	256
<b>LDL/Apo B A</b>	-0,120	0,439	44	0,088	0,569	44

**Tabla 18. Correlación y significación del peso y el IMC con datos del perfil lipídico en el grupo B**

	<b>Peso B (Kg)</b>			<b>IMC B (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>n</b>
<b>CT B (mg/dL)</b>	0,020	0,758	247	0,163*	0,01	247
<b>C-HDL B (mg/dL)</b>	-0,136*	0,033	247	-0,135*	0,034	247
<b>C-LDL B (mg/dL)</b>	0,057	0,369	247	0,198*	0,002	247
<b>TG B (mg/dL)</b>	0,119	0,061	247	0,164**	0,010	247
<b>Apo B B (mg/dL)</b>	0,070	0,270	247	0,203**	0,001	247
<b>CT/c-HDL B</b>	0,132*	0,039	247	0,246**	< 0,001	247
<b>LDL/Apo B B</b>	0,021	0,748	247	0,132*	0,038	247

#### 5.4. INFLUENCIA DEL HABITO TABAQUICO EN LA ANTROPOMETRIA, EN LOS DATOS HEMODINAMICOS, EN EL HEMOGRAMA Y EN EL PERFIL LIPIDICO

Hemos comparado a los no fumadores con los fumadores de  $\geq 10$  cigarrillos/día, desestimando el resto (fumadores de 9 o menos cigarrillos /día), por lo tanto en las tablas siguientes el *fumador es el de > 10 cigarrillos/día*.

**Tabla 19. Edad que presentan los sujetos fumadores de > 10 cigarrillos/día y los no fumadores en la muestra total y en ambos grupos**

	Fumadores		No Fumadores		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>Edad (años) MUESTRA TOTAL</b>	20,87	73	20,32	368	0,004*
<b>Edad (años) GRUPO A</b>	20,08	42	19,72	194	0,082
<b>Edad (años) GRUPO B</b>	21,94	31	20,99	174	0,001*

**Tabla 20. Comparación de medias de los datos de antropometría en dependencia del hábito tabáquico en la muestra estudiada**

	Fumadores		No Fumadores		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>Talla (cm)</b>	177,75	73	177,36	369	0,594
<b>Peso (Kg)</b>	73,30	73	72,38	369	0,378
<b>IMC (Kg(m<sup>2</sup>))</b>	23,19	73	23,00	369	0,514

**Tabla 21. Comparación de medias de los datos de la antropometría en dependencia del hábito tabáquico en el grupo A**

	Fumadores A		No Fumadores A		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>Talla (cm) A</b>	176,33	42	177,02	192	0,469
<b>Peso (Kg) A</b>	68,81	42	69,89	192	0,370
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) A</b>	22,11	42	22,29	192	0,583

**Tabla 22. Comparación de medias de los datos de la antropometría en dependencia del hábito tabáquico en el grupo B**

	Fumadores B		No Fumadores B		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>Talla (cm) B</b>	179,68	31	177,72	177	0,102
<b>Peso (Kg) B</b>	79,37	31	75,08	177	0,006*
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) B</b>	24,64	31	23,76	177	0,047

**Tabla 23. Comparación de medias de los datos hemodinámicos en dependencia del hábito tabáquico en la muestra estudiada**

	Fumadores		No Fumadores		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>FC (lat/min)</b>	69,38	58	72,35	308	0,065
<b>TAS (mm Hg)</b>	123,21	58	126,70	308	0,085
<b>TAD (mm Hg)</b>	70,00	58	72,72	306	0,062

**Tabla 24. Comparación de medias de los datos hemodinámicos en dependencia del hábito tabáquico en el grupo A**

	Fumadores A		No Fumadores A		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>FC (lat/min) A</b>	71,26	27	72,17	132	0,488
<b>TAS (mm Hg) A</b>	121,30	27	127,46	132	0,020
<b>TAD (mm Hg) A</b>	71,48	27	73,03	132	0,487

**Tabla 25. Comparación de medias de los datos hemodinámicos en dependencia del hábito tabáquico en el grupo B**

	Fumadores B		No Fumadores B		p
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>FC (lat/min) B</b>	67,74	31	72,49	176	0,081
<b>TAS (mm Hg) B</b>	124,87	31	126,14	176	0,672
<b>TAD (mm Hg) B</b>	68,71	31	72,48	176	0,051

**Tabla 26. Comparación de medias de los datos del hemograma en dependencia del hábito tabáquico en la muestra estudiada**

	Fumadores		No Fumadores		<i>p</i>
	$\bar{X}$	n	$\bar{X}$	n	
<b>Hematies (mill/mm<sup>3</sup>)</b>	4,84	72	4,80	365	0,531
<b>Hb (g/dL)</b>	14,56	71	14,27	366	0,011
<b>Hto (%)</b>	43,25	72	42,53	366	0,079
<b>Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	228,26	72	232,88	365	0,423
<b>Leucocitos (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	7117,24	71	6803,77	364	0,123

**Tabla 27. Comparación de medias de los datos del hemograma en dependencia del hábito tabáquico en el grupo A**

	Fumadores A		No Fumadores A		<i>p</i>
	$\bar{X}$	n	$\bar{X}$	n	
<b>Hematíes A</b> ( <i>mill/mm<sup>3</sup></i> )	4,81	42	4,75	192	0,244
<b>Hb A (g/dL)</b>	14,55	41	14,20	193	0,029
<b>Hto A (%)</b>	43,07	42	42,03	193	0,028
<b>Plaquetas A</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	228,05	42	233,15	192	0,457
<b>Leucocitos A</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	7700,57	42	7316,52	192	0,129

**Tabla 28. Comparación de medias de los datos del hemograma en dependencia del hábito tabáquico en el grupo B**

	Fumadores B		No Fumadores B		<i>p</i>
	$\bar{X}$	n	$\bar{X}$	n	
<b>Hematíes B</b> ( <i>mill/mm<sup>3</sup></i> )	4,87	30	4,87	173	0,982
<b>Hb B (g/dL)</b>	14,57	30	14,34	173	0,163
<b>Hto B (%)</b>	43,49	30	43,09	173	0,559
<b>Plaquetas B</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	228,57	30	232,60	173	0,682
<b>Leucocitos B</b> ( <i>mil/mm<sup>3</sup></i> )	6272,41	29	6231,40	172	0,887

**Tabla 29. Comparación de medias de los datos del perfil lipídico en dependencia del hábito tabáquico en la muestra estudiada**

	Fumadores		No Fumadores		<i>p</i>
	$\bar{X}$	n	$\bar{X}$	n	
<b>CT</b> <i>(mg/dL)</i>	149,99	72	152,01	365	0,594
<b>C-HDL</b> <i>(mg/dL)</i>	55,88	72	58,62	365	0,052
<b>C-LDL</b> <i>(mg/dL)</i>	82,24	72	82,74	364	0,891
<b>TG</b> <i>(mg/dL)</i>	59,44	72	53,55	366	0,006*
<b>Apo B</b> <b>A</b> <i>(mg/dL)</i>	66,25	40	64,31	205	0,509
<b>CT/c-HDL</b> <b>A</b>	2,75	72	2,67	364	0,331
<b>LDL/Apo B</b> <b>A</b>	1,47	40	1,41	205	0,473

**Tabla 30. Comparación de medias de los datos del perfil lipídico en dependencia del hábito tabáquico en el grupo A**

	Fumadores A		No Fumadores A		<i>p</i>
	$\bar{x}$	n	$\bar{x}$	n	
<b>CT A</b> <i>(mg/dL)</i>	142,51	41	146,65	192	0,404
<b>C-HDL A</b> <i>(mg/dL)</i>	58,61	41	60,19	192	0,416
<b>C-LDL A</b> <i>(mg/dL)</i>	72,78	41	76,05	191	0,488
<b>TG A</b> <i>(mg/dL)</i>	55,61	41	52,31	193	0,248
<b>Apo B</b> <b>A</b> <i>(mg/dL)</i>	46,67	9	42,94	32	0,340
<b>CT/c-HDL</b> <b>A</b>	2,48	41	2,50	191	0,860
<b>LDL/Apo B</b> <b>A</b>	1,96	12	2,03	32	0,878

**Tabla 31. Comparación de medias de los datos del perfil lipídico en dependencia del hábito tabáquico en el grupo B**

	Fumadores B		No Fumadores B		<i>p</i>
	$\bar{X}$	n	$\bar{X}$	n	
<b>CT B</b> <i>(mg/dL)</i>	159,87	31	157,95	173	0,773
<b>C-HDL B</b> <i>(mg/dL)</i>	52,26	31	56,87	173	0,020
<b>C-LDL B</b> <i>(mg/dL)</i>	94,74	31	90,12	173	0,393
<b>TG B</b> <i>(mg/dL)</i>	64,52	31	54,92	173	0,003*
<b>Apo B</b> <b>B</b> <i>(mg/dL)</i>	71,94	31	68,27	173	0,203
<b>CT/c-HDL</b> <b>B</b>	3,11	31	2,85	173	0,056
<b>LDL/Apo B</b> <b>B</b>	1,29	31	1,30	173	0,950

## 5.5. ANALISIS MULTIVARIANTE DEL PERFIL LIPIDICO

A continuación se muestran las ecuaciones de regresión lineal de las variables del perfil lipídico para ver la influencia que tiene el IMC en cuanto al cambio experimentado en los lípidos en ambos grupos:

COLESTEROL TOTAL:

$$CT = 114,5 + 1,4 IMC + 10,1 \text{ (Grupo B)}$$

El error estadístico de los coeficientes calculados es  $< 0,05$

$R = 0,238$

De los cambios observados en el aumento de los valores de CT del grupo A al grupo B, el IMC interviene en ello en 2,2 mg/dL y el efecto grupo en 10,1 mg/dL.

COLESTEROL-HDL:

$$c\text{-HDL} = 74,5 - 0,6 IMC - 3,13 \text{ (Grupo B)}$$

El error estadístico de los coeficientes calculados es  $< 0,05$

$R = 0,222$

De los cambios observados en el descenso de c-HDL del grupo A al grupo B, el IMC interviene en ello en 1 mg/dL y el efecto grupo en 3,13 mg/dL.

COLESTEROL-LDL:

$$c\text{-LDL} = 33,34 + 1,85 IMC + 12,8 \text{ (Grupo B)}$$

El error estadístico de los coeficientes calculados es  $< 0,05$

$R = 0,314$

De los cambios observados en el aumento de c-LDL del grupo A al grupo B, el IMC interviene en ello en 2,9 mg/dL y el efecto grupo en 12,8 mg/dL.

TRIGLICERIDOS:

$$TG = 33,03 + 0,90 IMC + 2,22 (Grupo B)$$

El error estadístico de los coeficientes calculados para el IMC y para el término independiente es  $< 0,05$

El error estadístico de los coeficientes calculados para el grupo es 0,162  
 $R = 0,157$

De los cambios observados en el aumento de triglicéridos del grupo A al grupo B, el IMC interviene en ello en 1,41 mg/dL y el efecto grupo en 2,22 mg/dL, siendo éste no significativo.

Apo B:

$$Apo B = 18,1 + 1,14 IMC + 23,3 (Grupo B)$$

El error estadístico de los coeficientes calculados es  $< 0,05$

$R = 0,56$

De los cambios observados en el aumento de Apo B del grupo A al grupo B, el IMC interviene en ello en 1,78 mg/dL y el efecto grupo en 23,3 mg/dL.

## VI. DISCUSION

Distintos datos de observaciones de las costumbres, del estilo de vida y de la alimentación de la población española en los últimos años nos hacen sospechar que se está produciendo un deterioro de la clásica situación de protección cardiovascular de la que gozamos en España y en el área mediterránea.

Datos recientes de una importante encuesta de hábitos de alimentación<sup>176,177</sup> nos enseñan como se esta deteriorando la calidad de la ingesta dietética en España y va aumentando la cantidad de calorías consumidas cada día.

Nuestro grupo, diseñó y realizó el estudio AGEMZA para valorar los FRCV de una muestra de jóvenes españoles sanos y deportistas. Era muy tentador repetir una observación similar en el presente y comparar los resultados de ambas situaciones para conocer o descartar el pretendido fenómeno de aumento de los FRCV en nuestra población.

En las páginas siguientes, voy a analizar el diseño de este trabajo y sus resultados, presentando esta discusión en el mismo orden de exposición de sujetos, método y resultados.

## **6.1. DISCUSIÓN DE LA MUESTRA**

Los sujetos de esta muestra forman parte de un amplio estudio observacional conocido como estudio “AGEMZA” (Academia General Militar de Zaragoza), siendo el objetivo del mismo conocer la evolución de los distintos FRCV en dos cohortes de varones de similares características, distantes en el tiempo 15 años.

La participación obtenida de los jóvenes de AGEMZA fue alta, superior al 75% en ambas situaciones. Si consideramos el esfuerzo que se les solicitaba, como el madrugar, la cumplimentación de cuestionario, la punción venosa para el análisis, coincidiremos en el alto grado de participación que todos los estamentos militares de AGEMZA nos han brindado para este estudio desde el comienzo hasta la actualidad.

Las principales características que nos llevaron a elegir a este grupo de jóvenes para nuestro estudio fueron la homogeneidad en cuanto a edad, género, actividad física, dieta y accesibilidad:

### **6.1.1. EDAD**

El periodo de la adolescencia y la juventud es una fase decisiva, ya que en ella se van a consolidar diferentes hábitos y se van a expresar los distintos fenotipos que hoy sabemos que representan riesgo cardiovascular. En algunos casos, se empiezan a manifestar algunas patologías como la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial o las dislipemias, que van a influir posteriormente en la salud cardiovascular del individuo.

El conocimiento de los datos antropométricos, analíticos y de cuantas variables hemos analizado en AGEMZA durante esta etapa de la vida, nos ayudará a determinar los condicionantes juveniles de diferentes alteraciones y patologías de la edad adulta.

Es importante señalar el desconocimiento, si no total, sí bastante importante de la situación real de riesgo cardiovascular en este grupo poblacional, ésto puede deberse a que es difícil que un joven a los 19 años, tenga entre sus preocupaciones la de conocer su tensión arterial, sus niveles de colesterol y en definitiva su riesgo cardiovascular futuro. Además, esta parte de la población utiliza con muy poca frecuencia los recursos sanitarios, por lo que quedan fuera del alcance de cualquier inquietud preventiva de su médico correspondiente.

### **6.1.2. GÉNERO**

Una de las limitaciones en el estudio comparativo de las cohortes de AGEMZA es, sin duda, que se haya llevado a cabo únicamente en varones. La ECV y sus factores de riesgo no han sido suficientemente estudiados en la mujer, que hasta hace pocos años quedaba excluida de la mayor parte de ensayos de prevención cardiovascular. Hasta finales de los años 80 no se ha comenzado a profundizar en las características específicas de la enfermedad coronaria en la mujer.

En el estudio AGEMZA hubiéramos querido evitar este error, pero las primeras promociones incluidas en la situación A (años 1985,1986 y 1987), estaban constituidas sólo por varones por imperativos legales. En las promociones actuales ya se ha incorporado la mujer al ejército, sin embargo el pequeño número de ellas en cada promoción y la imposibilidad de compararlas con la primera cohorte, nos obligó a excluirlas de nuestro estudio. Fueron igualmente informadas de nuestros objetivos y hubo algunas voluntarias a las que se les hizo el mismo protocolo de exploraciones y análisis, ofreciéndoles sus resultados, aunque éstos no se incluyeron en nuestra base de datos. Hubiera sido ideal el saber si nuestros hallazgos en varones, también se repiten en la población juvenil femenina española y animamos a que algún grupo de investigación epidemiológica se decida a llevar a cabo esta cuestión.

### **6.1.3. ACTIVIDAD FÍSICA**

Otra de las características que favorecen la homogeneidad de nuestra cohorte al inicio del estudio es la de su actividad física programada y tabulada. Durante los años de estancia en la Academia General Militar de Zaragoza, los cadetes realizan ejercicio aeróbico durante 50 minutos y deportes colectivos diariamente, así como una marcha campo a través de forma mensual. Los programas de ejercicio y entrenamiento no han sufrido variación significativa de la situación A a la situación B.

Se ha hablado mucho de que el perfil de riesgo cardiovascular tan favorable de estos jóvenes no es fácilmente extrapolable al resto de la población juvenil española. Sin poder negar esa afirmación, sí que quiero insistir en que nuestros datos pueden representar bien a cualquier colectivo de jóvenes sanos españoles deportistas habituales, practica habitual a estas edades.

#### **6.1.4. DIETA**

Uno de los datos que más nos ha preocupado en el estudio y abordaje dentro de la metodología de AGEMZA ha sido el del estudio adecuado de la alimentación de estos sujetos. En la etapa inicial del estudio conseguimos un buen conocimiento de la composición de la dieta ingerida por los cadetes<sup>178</sup> mediante el análisis cualicuantitativo de la oferta dietética diaria. Se pudo incluso, hacer un cambio en la composición de esa dieta y observar los beneficios que el aceite de oliva conseguiría<sup>179,180,181</sup>. Esto ha sido imposible en la actualidad por problemas de logística y medios.

Los cambios en el perfil lipídico entre las situaciones A y la B puede estar influenciado principalmente por factores genéticos y ambientales. Sobre los primeros poco sabemos, y sobre los segundos parece que el patrón de ejercicio, sus actividades, incluso la costumbre de fumar no son diferentes en A y B, entendiéndose por tanto que gran parte de las diferencias encontradas deberán atribuirse a cambios en su alimentación, en el sentido de un deterioro de la calidad de la dieta que ya he comentado anteriormente<sup>180,181</sup>.

Hubiera sido ideal repetir la misma calidad de análisis dietético ahora y compararlo con el inicial disponible, para poder conocer las diferencias en el consumo dietético en estas dos situaciones diferentes en el tiempo.

#### **6.1.5. ACCESIBILIDAD**

Se eligió la cohorte AGEMZA por todas sus características comentadas hasta ahora y además, por ser sujetos fácilmente accesibles a encuestas, exploraciones, consultas, análisis o cualquier tipo de incidencia que surgiese durante el seguimiento.

El hecho de que en cada curso escolar se incorpore una nueva promoción de individuos similares, su alto índice de voluntariado, su régimen de seminternado y el control fácil de sus actividades hace muy sencillo su seguimiento y estudio.

## **6.2. DISCUSIÓN DEL MÉTODO UTILIZADO**

A cada una de las promociones incluidas en este estudio se les informó de los objetivos y metodología del mismo mediante una conferencia con posterior debate, en la que además de solicitar su colaboración voluntaria y consentimiento, se les exponían los conceptos fundamentales de la prevención cardiovascular. Se hacía mucho énfasis en la confidencialidad absoluta de los datos obtenidos y se ofrecía a todos los participantes el correspondiente servicio médico especializado para aconsejarles sobre cualquier tema de su salud, prevención o tratamiento si fuera necesario. Este grado de información nos parece que ha resultado fundamental para conseguir la alta participación de los cadetes de AGEMZA. Para la realización de las encuestas de salud se contó con la colaboración de los servicios médicos de AGEMZA, quienes ayudaron en la explicación individualizada y a veces en la cumplimentación de los impresos que recogían esa información.

### **6.2.1. DISCUSIÓN SOBRE LA ANALÍTICA SANGUÍNEA**

Para la realización de las extracciones sanguíneas, un equipo de personal sanitario cualificado (Anexo III) se desplazó hasta AGEMZA a primera hora de la mañana con el fin de tener todo el material dispuesto para comenzar la extracción a las 07:00 AM, terminarla antes de las 08:00 AM y no interferir así la actividad académica habitual de los cadetes.

El protocolo de extracción sanguínea se realizó por personal entrenado previamente, constituyendo cinco equipos. Cada equipo constaba de dos personas; una de ellas realizaba la extracción y la otra llevaba a cabo inmediatamente la recogida de muestras para su posterior procesamiento. Este hecho determinó que las extracciones se realizasen en tiempo breve y que todos los sujetos se encontrasen en las mismas condiciones cronológicas y ambientales.

Las condiciones previas a la toma de muestras, ya comentadas en el apartado "Métodos" de esta memoria, ayuno de 12 horas, cena frugal, reposo en cama durante las 8 horas anteriores y abstención de alcohol y tabaco, se cumplieron correctamente gracias a la colaboración del personal sanitario de AGEMZA. Todo esto había sido explicado de forma muy concreta durante la reunión informativa inicial para su adecuado cumplimiento, dada la importancia de las mismas para la correcta valoración de parámetros analíticos con posterioridad.

El traslado de muestras y posterior tratamiento de las mismas fue llevado a cabo por personal especializado y cumpliendo de forma rigurosa las condiciones indicadas previamente en esta memoria (apartado de “Métodos”). Todas estas consideraciones son extensivas a las determinaciones de todas las promociones estudiadas. En cada una de ellas se repetía el mismo protocolo de forma monótona.

### **6.2.2. DISCUSIÓN SOBRE LA ENCUESTA DE SALUD**

Como se ha comentado previamente, se les entregó, bien en la primera puesta de contacto, bien al finalizar la charla informativa inicial o incluso durante la extracción sanguínea en los casos necesarios, un formulario para rellenar con cuestiones acerca de su situación de salud (Anexo I).

Tras completar esta encuesta de forma individual, la entregaron al grupo de trabajo. Somos conscientes del valor relativo de las respuestas a dicha encuesta, al tratarse de una exploración subjetiva y no tan concreta como los resultados obtenidos del estudio analítico o antropométrico, pero realmente resulta imposible cuantificar esos datos mediante otra técnica.

### **6.2.3. DISCUSIÓN SOBRE LAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS**

Un grupo de colaboradores del estudio previamente adiestrado al efecto, llevó a cabo el estudio antropométrico de los individuos a estudio, habiéndose fijado previamente el procedimiento a seguir.

Se utilizaron básculas electrónicas con tallímetros homologados. La toma de tensión arterial se realizó en el brazo, en posición de sedestación y siempre tras 10 minutos de reposo para minimizar fenómenos tales como la “hipertensión de la bata blanca”. En las promociones de la situación B se midió mediante equipos electrónicos homologados “OMRON”, única marca homologada por la OMS y otras sociedades científicas para la toma de presión arterial. El uso de aparatos electrónicos reduce en gran parte los sesgos intra e interobservador derivados de la medida. Lamentablemente, en la situación A no disponíamos de esta tecnología y tuvimos que utilizar los esfigmomanómetros de mercurio correctamente homologados al efecto en aquella época, por lo tanto los datos de TA de este grupo están redondeados al milímetro o al medio milímetro de mercurio y esto puede disminuir su capacidad discriminativa y valor estadístico.

#### 6.2.4. DISCUSIÓN DEL CÁLCULO DEL RIESGO CORONARIO

Entre los principales factores que influyen en el cálculo del riesgo coronario mediante esta ecuación destacan la edad, la PAS, los niveles de CT y C-HDL, el tratamiento de la HTA y el hábito tabáquico. Otros factores de riesgo que se incluyen en las fórmulas de Framingham son la PAD, la DM y la hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada electrocardiográficamente.

Varias son las limitaciones encontradas en la aplicación de esta ecuación en nuestro estudio:

En primer lugar, la nacionalidad española; en la actualidad se sabe que la ecuación de Framingham puede sobreestimar el riesgo coronario en algunas poblaciones, especialmente en las que tienen una menor incidencia de enfermedad cardiovascular<sup>182</sup>. El riesgo de EC de un individuo de una determinada población a los 10 años depende, tanto de la edad media y la prevalencia de este tipo de enfermedades en ella, como de su tasa promedio de eventos coronarios a los 10 años, lo que en gran medida se ve influido por la prevalencia de FRCV existente en esa población en concreto. Por ello, parece evidente que poblaciones con menor prevalencia de estos factores, como lo es la mediterránea, presenten un menor riesgo de enfermedad a los 10 años.

Recientemente han sido publicadas las tablas del proyecto SCORE, basadas en datos de población europea<sup>183</sup>. De este modo puede conocerse si realmente existe diferencia entre el riesgo en países anglosajones y mediterráneos. A este respecto, Marrugat y cols<sup>184</sup> en una reciente publicación, exponen cómo han calibrado la ecuación, adaptándola a las características de una muestra de la población española y a la prevalencia de los diferentes FRCV en ella que son, sin duda diferentes a los presentes en la población estudiada de Framingham.

Un segundo problema es la necesidad de aplicar la ecuación cuando los sujetos tienen una edad media inferior a 30 años, que es cuando puede aplicarse esta fórmula. Hemos creído oportuno su realización porque, aun asumiendo el riesgo de error derivado de aplicar la fórmula en una población tan joven, nos parece muy importante tratar de valorar cómo puede variar el riesgo coronario de nuestra muestra desde la situación inicial a la actual.

En tercer lugar, según las guías del NCEP III<sup>7</sup>, los valores de CT y C-HDL incluidos en la ecuación de Framingham de cada individuo han de ser el valor promedio de al menos 2 mediciones obtenidas en determinaciones analíticas y 2 mediciones en la PAS. Somos conscientes de la falta de exactitud en este cálculo, pero por problemas de logística no se han podido realizar dos analíticas sanguíneas o realizar la toma de presión arterial en condiciones óptimas en varias ocasiones.

## 6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 6.3.1. DISCUSIÓN DE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS

6.3.1.1. La primera variable a comentar dentro del estudio antropométrico es el peso. Como puede observarse en la tabla 2 la media del peso en nuestra muestra en la situación A es de 69,68 Kg ( $\pm 6,96$ ) y en situación B es de 75,71 Kg ( $\pm 8,20$ ), con un incremento de 6,03 Kg. desde la situación A hasta la situación B, siendo este aumento significativo ( $p < 0,0001$ ).

En el gráfico 1 podemos observar como la distribución de peso ha cambiado de los años 80 a la actualidad, encontrando significativamente un mayor porcentaje de jóvenes con sobrepeso entre los jóvenes actuales, a pesar de tener las mismas características en cuanto a edad, sexo y actividad física. Respecto a la dieta, ésta es la misma para los dos grupos, en lo que se refiere al consumo dentro de la academia, pero hay que tener en cuenta los consumos extras en la cantina y en el exterior. En este punto es importante tener en cuenta el consumo alimentario de los jóvenes actuales desde la infancia, ya que una mala alimentación desde entonces va a desembocar en sobrepeso y obesidad en la edad adulta.

Si tenemos en cuenta, como hemos mencionado anteriormente, que los sujetos de ambos grupos tienen una diferencia de edad que no justifica unos valores medios tan diferentes. Las costumbres y el hábito deportivo, más la dieta son los que deben justificar el incremento de peso. En todo caso y teniendo en cuenta los datos obtenidos de estudios poblacionales, se admite que en nuestro medio, en la actualidad, los hábitos de comida varían en general en relación con las posibilidades económicas, con el tiempo libre y con las preferencias personales. Todo ello, sobre el sustrato hereditario de cada sujeto.

Uno de los principales resultados de este trabajo y al que me referiré posteriormente con detenimiento, es la importante influencia del incremento ponderal sobre el empeoramiento que el perfil lipídico ha sufrido en el grupo B. El aumento del peso observado es un potente discriminante de dicho empeoramiento, como se observa en el estudio "pooled" de correlación, y del mismo, se derivará una mayor predisposición a la enfermedad aterosclerosa.

6.3.1.2. Respecto a la segunda variable, la talla, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos momentos del estudio; la media inicial era de 176,77 ( $\pm$  5,63) y la actual es de 178,10 cm ( $\pm$  6,26), siendo el incremento de 1,32 cm desde la situación A a la situación B (tabla 2).

Según los datos procedentes de las publicaciones de Alastrué y cols<sup>185</sup>, el percentil 50 para la talla en varones españoles de edades comprendidas entre los 20 y 39 años de edad está en 169-170 cm. Esta diferencia de talla de nuestros militares, podría deberse al incremento secular en la población española en las últimas décadas y a que los cadetes de nuestra muestra son especialmente sanos y deportistas, cumpliendo unas características determinadas de condiciones y salud física para ingresar en la Academia, que incluyen específicamente un umbral de talla mínima.

6.3.1.3. La variable índice de masa corporal es un parámetro más realista y útil desde el punto de vista clínico. La primera ventaja que ofrece es la posibilidad de clasificar a la población en diferentes grados de: normopeso, sobrepeso y obesidad, con el distinto riesgo de enfermedad aterosclerosa que cada uno conlleva. En nuestra muestra el IMC ha aumentado en 1,57 Kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) desde la situación inicial (A) a la actual (B), lógicamente, estos resultados dependen del aumento de peso.

A pesar de ello, la media de IMC hallada en la situación actual (23,87 Kg./m<sup>2</sup>  $\pm$ 2,33) no alcanza valores de sobrepeso, considerados como tales los superiores a 27,8 Kg./m<sup>2</sup> en varones, según el National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES<sup>186</sup>.

El problema de la obesidad en los países desarrollados está adquiriendo las características de una auténtica epidemia, basta para ello observar la tendencia ascendente de la prevalencia de obesidad encontrada en países como Estados Unidos o Gran Bretaña<sup>186,187</sup>. Los factores implicados en su desarrollo y mantenimiento son múltiples, destacando entre ellos, por su potencial modificabilidad, la ingesta calórica y la falta de actividad física.

En Estados Unidos, aproximadamente la tercera parte de los adultos mayores de 20 años presentan sobrepeso, siendo la tendencia al alza, la prevalencia ha aumentado un 8,9% entre los varones y un 9,2% entre las mujeres entre los años 1960 y 199<sup>186</sup>. En 1997, el Institute of European Food Studies (IEFS), promovió un estudio pan-europeo

con el objetivo de determinar la proporción y características sociodemográficas de la población obesa, así como sus actitudes hacia la alimentación y el ejercicio físico<sup>188</sup>. Los resultados obtenidos varían según la distribución geográfica: el Reino Unido muestra la mayor prevalencia de obesidad (12%), seguido de España (11%), siendo la menor en Italia, Francia y Suecia (7%). Si consideramos obesidad y sobrepeso, la mayor prevalencia combinada de ambos se observó en España, Alemania y Grecia.

Esto va a obligarnos a tomar medidas y extremar el desarrollo de campañas destinadas a frenar este aumento progresivo de los niveles de obesidad, así como para prevenir su aparición, promocionando una dieta sana e incremento de la actividad física.

### **6.3.2. DISCUSIÓN DE LOS DATOS HEMODINÁMICOS**

6.3.2.1. El parámetro de la frecuencia cardíaca (FC) no ha sufrido modificaciones en ambos grupos, siendo la media de los dos de 72 latidos por minuto (tabla 3).

Se trata de sujetos jóvenes, sanos y deportistas, con un mismo hábito de ejercicio dentro de la academia, esto nos justificaría que no existan diferencias entre la situación inicial y en la actual.

6.3.2.2. En cuanto a las medidas de la presión arterial (PA) tanto sistólica (PAS) como diastólica (PAD), encontramos diferencias no significativas (tabla 3):

La media de PAS en el momento actual es de  $125,2 \pm 15,1$  mm Hg, con una diferencia de medias de 1,1 mm Hg con respecto a la situación inicial, con valores más elevados. Respecto a la PAD, en el momento actual encontramos una media de  $72 \pm 6,69$  mm Hg, con una diferencia de medias de 0,76 mm Hg con respecto a la situación inicial, con valores también más elevados.

El incremento del peso y por tanto del IMC en la situación actual no ha afectado a las medidas de PA, la explicación a este hecho estaría en que se trata de una muestra poblacional joven y su actividad física se mantiene activa, lo que nos debe alertar a la hora de la prevención cardiovascular en la edad adulta y dar importancia al control del peso y al ejercicio físico.

### 6.3.3. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DE HÁBITO TABÁQUICO

#### 6.3.3.1. Hábito tabáquico

Consideramos fumador tanto al sujeto que consume en el momento de la encuesta como al exfumador que no haya abandonado el hábito en los 12 meses previos a la misma. La distribución del hábito tabáquico en las dos situaciones del estudio queda expresada en las tabla 4 y el consumo diario de cigarrillos en la tabla 5 y en el gráfico 1.

El hábito tabáquico no ha sufrido modificaciones significativas entre la situación inicial y la actual, aunque hay que reseñar que ha aumentado ligeramente en la situación B, así mientras que en la situación inicial fumaba un 47,6% de la muestra, en la actualidad lo hace un 52,4%.

Según datos provenientes de la última encuesta nacional sobre el uso de drogas en Estados Unidos, 3,6 millones de jóvenes entre 12 y 17 años fuman, siendo los adultos jóvenes, entre 18 y 25 años, los que reportaron el mayor índice de consumo, constituyendo el 44,8% de la población<sup>189</sup>.

En España, según datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1995, se sabe que fuma aproximadamente el 37% de la población española mayor de 16 años, con un 47,2% en varones<sup>163</sup>.

#### 6.3.3.2. Cantidad de cigarrillos fumados diariamente

El consumo diario de cigarrillos ha disminuido en la situación actual (B), así en el grupo A se consumía una media de  $11,2 \pm 6,4$  cigarrillos al día y en la situación B, la media de consumo es de  $9,1 \pm 5,7$  cigarrillos al día, con una significación de 0,046.

A pesar de las campañas antitabaco, no ha cambiado significativamente el hábito de fumar en la población de jóvenes españoles, si bien hay que tener en cuenta una disminución del consumo diario con una débil significación.

#### **6.3.4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO HEMATOLÓGICO**

La tabla 6 pone de manifiesto cómo los datos referentes a la serie roja (número de hematíes, hematocrito y hemoglobina) han sufrido un incremento en su valor, mientras que el número de plaquetas y de leucocitos ha disminuido.

Las diferencias encontradas son significativas en la serie roja (hematíes y hematocrito) y en la serie blanca, no así en la plaquetaria. A pesar de estas diferencias, que en principio no tienen relevancia desde el punto de vista clínico, en todos los casos, los parámetros hematológicos resultaron normales, sin hallar signos de anemia, leucopenia o leucocitosis llamativa, no encontrando una explicación a estos cambios sutiles de los valores.

#### **6.3.5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS DATOS BIOQUÍMICOS**

Los parámetros bioquímicos estudiados y señalados en el apartado Métodos de esta memoria, estuvieron dentro de los rangos de la normalidad, según los datos de referencia de nuestro laboratorio. No era objetivo de este estudio el análisis de estos datos, pero se determinaron, como ya se ha comentado previamente, para descartar otras patologías.

A pesar de la prevalencia de la diabetes en la población española (4-5%)<sup>150</sup>, en los sujetos estudiados no se han encontrado cifras elevadas de glucemia basal, ni siquiera cifras que pudieran hacer sospechar la existencia de una alteración de la glucemia en ayunas. Este hecho era de esperar, dados los resultados de los exámenes clínicos previos a su ingreso en la academia y dado que debía tratarse de una población obligatoriamente normal, además de la edad y la habitual práctica de ejercicio físico a la que dicha población fue sometida.

#### **6.3.6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS DATOS LIPÍDICOS**

En la primera cohorte del estudio AGEMZA, al analizar el perfil lipídico se observó que su situación se encontraba muy próxima a la considerada “ideal” por la mayoría de los consensos<sup>190</sup>. Los niveles de CT, c-LDL, así como el índice aterogénico eran bajos en relación a las cifras medias de estas variables para este grupo de edad en otros países<sup>191</sup>. Según los datos obtenidos, el percentil 90 de la colesterolemia se situaba en

197 mg/dL, una situación lipídica inmejorable que podría ser además representativa de otros grupos de jóvenes españoles de edades y características similares a las de la de la cohorte AGEMZA.

Cuando se analizaron los datos de AGEMZA y se acomodaron a las guías del Consenso Europeo y Americano, con un nivel óptimo de colesterol en jóvenes varones menores de 30 años menor de 180 mg/dL, se observó, a pesar de todo, que el 26% de nuestros cadetes precisaban intervención dietética o terapéutica al no cumplir correctamente dichas recomendaciones<sup>192,193</sup>. De todas maneras, el riesgo de enfermedad aterogénica en la población AGEMZA, calculado mediante el índice de Castelli (c-LDL/c-HDL)<sup>177</sup>, resultó bajo: 1,7 (normal < 3,5).

Las tres promociones sucesivas de cadetes incluidas en AGEMZA durante los años 1985, 1986 y 1987 fueron sometidas a un estudio comparativo de su perfil lipídico, observándose en ellos un incremento progresivo en los niveles de colesterol total<sup>194,195</sup>.

Actualmente, asistimos a un empeoramiento del perfil lipídico a lo largo de estos 15 años, esto es un hallazgo que viene a corroborar lo sospechado por nosotros en cuanto al empeoramiento del perfil cardiovascular en España. En la tabla 7 y en el gráfico 3, se muestran las variables estudiadas, sus diferencias en ambas situaciones (A y B) y su significación estadística. Encontramos diferencias muy significativas en el colesterol total y sus fracciones y en la apolipoproteína B.

Esto viene relacionado fundamentalmente con el incremento en el peso y en el IMC, como se demuestra al ajustar por dicha variable, ya que se mantiene la misma actividad física en las dos cohortes y no se encuentran prácticamente diferencias en el hábito tabáquico.

6.3.6.1. En nuestra muestra, el nivel de colesterol total (CT) ha sufrido un incremento medio de 12,46 mg/dL desde la situación inicial. La media actual de CT es de  $157,8 \pm 28,1$  mg/dL y la media inicial era de  $145,3 \pm 28,04$  mg/dL (tabla 7).

Según la clasificación de NCEP-ATP III para las categorías del CT<sup>7</sup> (gráfico 12), en la situación actual el 91,5% de los sujetos tienen niveles “deseables” (inferiores a 200 mg/dL), el 7,7% están en el “límite alto” (200-239 mg/dL) y el 0,8% alcanzan niveles “altos” (superiores a 240 mg/dL). Hace 15 años, sin embargo, el 96,9% tenía niveles

“deseables”, sólo un 3,1% pertenecía a la categoría “límite alto” y nadie alcanzaba niveles “altos”. Los valores para las categorías deseable y límite alto son significativos para los dos grupos.

6.3.6.2. Los niveles de colesterol-LDL (C-LDL) han sufrido un incremento medio de 15,8 mg/dL desde la situación inicial. Hace 15 años el nivel medio de LDL era de  $74,6 \pm 26,6$  mg/dL y en la actualidad es de  $90,4 \pm 27,3$  mg/dL (tabla 7).

Según la clasificación de NCEP-ATP III para las categorías del C-LDL<sup>7</sup> (gráfico 13), en la situación inicial el 84,5% de los sujetos tenían niveles “óptimos” (inferiores a 100 mg/dL), el 11,2% se encontraban por encima de lo óptimo (de 100 a 129 mg/dL) y ningún sujeto presentaba valores “altos” y “muy altos”. En la actualidad, sólo el 70% alcanza niveles “óptimos, un 19,5% se encuentra “por encima de lo óptimo”, un 8,9% se encuentran en el límite alto (de 160 a 189 mg/dL), un 1,2% en el límite alto y nadie en el grupo muy alto (iguales o superiores a 190 mg/dL). Son significativos para los dos grupos los valores de las categorías óptimo, por encima de lo óptimo y el nivel alto.

6.3.6.3. El colesterol HDL (C-HDL) ha empeorado en la actualidad, con un descenso medio de 4,11 mg/dL respecto a la situación A. No obstante, la media de c-HDL encontrada en la Situación B ( $56,1 \pm 10,5$  mg/dL) (tabla 7) no alcanza niveles indeseables, aunque el descenso ocurrido hace pensar que quizás la persistencia de hábitos de vida inadecuados lleve a alcanzar cifras que conlleven un mayor riesgo cardiovascular.

Analizando los datos de ambas situaciones, inicial y actual, según la clasificación de NCEP-ATP III para las categorías de c-HDL<sup>7</sup> (Gráfico 14), encontramos que sólo el 3,5% de los sujetos presentaban niveles bajos (inferiores a 40 mg/dL) en la situación A, frente a un 5,3% en la situación actual, 15 años después. En cuanto a los niveles altos (superiores a 60 mg/dL), considerados como “factor de protección cardiovascular” según el ATP III, el 46% de los sujetos de la situación A y el 29,6% de los sujetos de la situación B se consideran dentro de esta categoría. En la categoría normal están el 50,6% de los sujetos del grupo A y el 65,20% de los del B. Los valores de las categorías normal y alto son significativas. Estas diferencias son sin duda ilustrativas de la situación de riesgo cardiovascular a la que esta población de sujetos jóvenes está sometida con el paso de los años, así como de las posibilidades de un mayor empeoramiento en caso de no instaurarse las medidas de prevención adecuadas.

6.3.6.4. En los valores de triglicéridos (TG), hemos observado un aumento significativo en las cifras medias de 3,64 mg/dL mg/dL desde la situación inicial. Los niveles medios en la Situación A son de  $53,2 \pm 16,5$  mg/dL y de  $56,8 \pm 17,1$  mg/dL en la situación B (tabla 7).

Cuando analizamos la muestra por las categorías del NCEP-ATP III<sup>7</sup> (Gráfico 15), encontramos altas proporciones de niveles “normales” (inferiores a 150 mg/dL) en ambas situaciones del estudio: el 99,6% de los sujetos del grupo A y el 100% de los del B. No se han encontrado niveles en el “límite alto” (de 150 a 199 mg/dL) en el grupo B y el 0,4% en el grupo A. Estos aumentos por categorías no son significativos No se han encontrado niveles elevados ni muy elevados en ambos grupos.

6.3.6.5. Los niveles de Apolipoproteína B (apo B) también han sufrido un cambio significativo a lo largo de los 15 años, con un incremento medio de 24,8 mg/dL (tabla 7). No obstante, el valor medio en situación B ( $68,7 \pm 14,54$  mg/dL) no alcanza niveles superiores al rango considerado normal (ver tabla 1 del apartado “Métodos” de esta memoria).

El cociente LDL/Apo B es una medida indirecta de las partículas LDL pequeñas y densas (subclase de LDL fenotipo B), que se han asociado a un incremento en el riesgo cardiovascular<sup>196</sup>, aunque no se conoce en qué medida predicen la enfermedad ateromatosa de forma independiente. Al no disponerse de métodos estándar para la determinación de dichas partículas, el tamaño y densidad de las LDL se estima mediante la proporción LDL/apolipoproteína B, ya que existe solamente una molécula de la misma por partícula. En nuestra muestra encontramos que el cociente LDL/apoB ha disminuido de forma estadísticamente significativa en el grupo B ( tabla 7).

A pesar de asistir a un empeoramiento significativo en estas variables, los valores medios de cada una de ellas no son patológicos, encontrándose en el rango de la normalidad de nuestro laboratorio (tabla 1). Los hallazgos obtenidos y expuestos anteriormente apuntan a que parece prioritario la vigilancia del peso, fundamentalmente por dos razones: evitar el riesgo que el factor sobrepeso conlleva *per sé*, y tratar de reducir la aparición de otros factores como la hipertensión o la dislipemia que parecen tan ligados al mismo y tan asociados al riesgo de enfermedad aterosclerosa. La actividad física a que están sometidos estos sujetos podemos considerarla como un factor “protector” de la enfermedad cardiovascular.

### 6.3.7. DISCUSIÓN DE LOS DATOS DEL RIESGO CORONARIO

6.3.7.1 El concepto de Riesgo Coronario corresponde a una probabilidad cuyo cálculo se realiza a partir del seguimiento de una población que presenta unos determinados FRCV que pueden influir en la presencia del evento. En la actualidad, las guías de recomendación NCEP-ATP III<sup>7</sup> aconsejan valorar el RC mediante la ecuación y las tablas de riesgo de Framingham, estimando el riesgo de desarrollar EC, tanto en varones como en mujeres, a los 10 años.

6.3.7.2. Método de cálculo del riesgo coronario: El método que utilizamos para calcular el RC fue descrito en 1991 por Anderson y cols, basándose en 5573 sujetos de la cohorte Framingham, de edades comprendidas entre los 30 y 74 años<sup>167,168</sup>.

Hemos aplicado la fórmula de Framingham para calcular el *RC en los próximos 10 años y el estimado a los 65 años* (tablas 8 y 9).

En primer lugar hemos estimado el RC en los próximos 10 años a partir de las situaciones A y B: hemos obtenido unas medias de  $0,0007 \pm 0,001$  y  $0,0017 \pm 0,003$  para el RC en los próximos 10 años en la situación inicial y en la actual, respectivamente. Como vemos el RC estimado para la situación actual es superior al RC para la situación inicial, por lo tanto, el riesgo de EC es mayor en la situación de los cadetes actuales (Situación B).

En segundo lugar hemos realizado una estimación del RC de los 65 años a los 75 años, a partir de las situaciones A y B, asumiendo la conservación de los valores clínicos actuales. Esta extrapolación sigue el cálculo de riesgo propuesto por las guías clínicas. Según los resultados obtenidos, el riesgo medio de padecer EC a los 65 años estimado desde la Situación A es de  $0,0832 \pm 0,034$  y de  $0,106 \pm 0,045$  el estimado desde la situación B. El riesgo de EC a los 65 años, estimado a la edad de 20 años, es mayor para los cadetes actuales, lo que conlleva la necesidad de insistir en medidas de prevención, higiénico-dietéticas e incluso farmacológicas si es necesario. Si se confirma esta tendencia en futuros estudios serán necesario medidas de tipo administrativo para detener este proceso progresivo.

### **6.3.8. DISCUSIÓN DE LA CORRELACIÓN DE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS CON LOS DATOS HEMODINÁMICOS, CON LOS DATOS DEL HEMOGRAMA Y DEL PERFIL LIPÍDICO**

Hemos analizado la interrelación de las variables antropométricas peso e IMC con el resto de variables estudiadas, para poder establecer si hay correlaciones significativas entre ellas y ver el grado de dependencia de las mismas, con el objetivo de estudiar fundamentalmente la interrelación de los FRCV de esta población entre sí.

#### Correlación de la antropometría con los datos hemodinámicos:

En las tablas 10, 11 y 12 se muestran las correlaciones a nivel de la muestra total y en los grupos A y B, respectivamente.

Cuando utilizamos para ello la muestra total no encontramos correlaciones significativas, pero cuando hacemos correlaciones por grupos, encontrando correlación negativa del peso y el IMC con la FC en el grupo A y correlación positiva del IMC con la TAS en el grupo B, siendo estas correlaciones significativas al nivel 0,05. La correlación significativa encontrada a nivel de la TAS y la antropometría en el grupo B, podría deberse a una peor recogida de los datos en este grupo.

#### Correlación de la antropometría con los datos del hemograma:

En las tablas 13, 14 y 15, se muestran las correlaciones a nivel de la muestra total y en los grupos A y B, respectivamente.

Cuando utilizamos para ello la muestra total encontramos correlación positiva a nivel del peso y el número de hematíes, siendo ésta significativa al nivel 0,05, correlación positiva del IMC con el número de hematíes y el hematocrito, siendo éstas significativas al nivel 0,01 y correlación negativa del IMC y el número de leucocitos, siendo significativa al nivel 0,05.

Cuando hacemos correlaciones por grupo, en el grupo A no encontramos correlaciones significativas del peso y el IMC con los datos del hemograma, y en cuanto al grupo B, hay correlación positiva a nivel del número de hematíes y el IMC, siendo ésta significativa al nivel 0,05. Aún cuando encontramos algunas correlaciones significativas de los datos antropométricos con algún dato del hemograma, no consideramos significación clínica a este nivel.

### Correlación de la antropometría con los datos del perfil lipídico:

En las tablas 16, 17 y 18, se muestran las correlaciones a nivel de la muestra total y en los grupos A y B.

Cuando utilizamos para ello la muestra total encontramos correlación positiva a nivel del peso y el IMC con el colesterol total, siendo ésta significativa al nivel 0,05, correlación negativa del peso y el IMC con el c-HDL, siendo significativa al nivel 0,01 y correlación positiva del peso y el IMC con el c-LDL y la Apo B, siendo éstas significativas al nivel 0,01. En cuanto a las correlaciones del peso y del IMC con los cocientes CT/c-HDL y LDL/Apo B, encontramos que la correlación con el primer cociente es positiva significativa al nivel 0,01 para el peso y el IMC y la correlación con el segundo cociente es negativa significativa al 0,01 sólo para el peso.

Cuando lo hacemos por grupos, en el grupo A encontramos correlaciones significativas positivas del peso con el IMC con el cociente CT/c-HDL, siendo éstas significativas al nivel 0,05. En el grupo B hay correlación negativa del peso con el C-HDL y correlación positiva del peso con el cociente CT/c-HDL, siendo todas ellas significativas al nivel 0,05. Respecto al IMC en el grupo B encontramos correlación negativa significativa al nivel 0,05 para el c-HDL y correlaciones positivas significativas al nivel 0,05 con el CT y al nivel 0,01 con el c-LDL, los TG y la Apo B. Respecto al cociente CT/c-HDL, la correlación es positiva significativa al nivel 0,01 y en cuanto al cociente LDL/Apo B, la correlación es positiva significativa al nivel 0,05.

Estos hallazgos nos demuestran que el aumento de peso y del IMC objetivado en el grupo B, se correlacionan de forma significativa con los cambios encontrados en lipídico, por tanto parece lógico pensar que el aumento de peso de un grupo de jóvenes sanos deportistas de 19 años, conlleve o al menos se acompañe de un empeoramiento en su perfil lipídico.

La obesidad está ligada a otros FRCV por un mecanismo etiopatogénico común: la resistencia a la insulina, siendo las alteraciones lipídicas asociadas a la obesidad más características la elevación de TG y la disminución de C-HDL<sup>197</sup>. También se han descrito otras dos anomalías lipídicas asociadas a la obesidad que aumentan el riesgo cardiovascular, como son la aparición de partículas densas pequeñas y muy aterogénicas de c-LDL y el aumento de partículas de lipoproteínas ricas en TG postprandiales.

Son varios los trabajos que han demostrado esta interdependencia entre variables antropométricas y lípidos, así Ortlepp y cols observaron en una muestra de 3127 varones sanos de 18 a 23 años, que los IMC más bajos se asociaban significativamente con perfiles lipídicos más favorables, de modo que cuanto más bajo era el IMC, más favorables resultaban los parámetros lipídicos<sup>198</sup>. En un trabajo sobre jóvenes argentinos<sup>199</sup> también se observó una relación directa entre niveles de colesterol sérico e IMC. Los niveles de Apo B también se han visto correlacionados de forma positiva con el IMC en grupos de jóvenes<sup>200</sup>. Otros trabajos, como un estudio observacional en 1039 sujetos de Río de Janeiro<sup>201</sup> analizan la correlación entre lípidos y parámetros antropométricos (peso, IMC, perímetro de cintura), siendo ésta positiva para triglicéridos y negativa en el caso de c-HDL ( $p < 0,001$ ).

### 6.3.9. DISCUSIÓN DE LA INFLUENCIA DEL HÁBITO TABÁQUICO CON LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS CON LOS DATOS HEMODINÁMICOS, CON LOS DATOS DEL HEMOGRAMA Y DEL PERFIL LIPÍDICO

Para estudiar la posible influencia del hábito tabáquico sobre algunos parámetros estudiados, hemos realizado una comparación de medias de los grupos A y B dividiendo a la muestra en fumadores y no fumadores, considerando al fumador al que fuma 10 o más cigarrillos al día, desestimando el resto.

La comparación de medias del peso en función del hábito tabáquico refleja que en los fumadores del grupo B hay significativamente un aumento de peso respecto a los no fumadores (tabla 22). Esto ya ha sido reflejado por diferentes estudios como el que promovió el Institute of European Food Studies (IEFS), demostrando que los fumadores muestran una prevalencia de obesidad superior a los no fumadores<sup>202</sup>.

La comparación de medias de parámetros lipídicos en función del hábito tabáquico pone de manifiesto valores más elevados significativamente de TG y menores de c-HDL en los fumadores de la muestra total (tabla 29) y valores más elevados de TG, menores de c-HDL y mayor cociente CT/c-HDL en el grupo de fumadores del grupo B (tabla 31), diferencias significativas, lo que quizás se deba a una asociación entre el tabaquismo y el aumento de peso. Si bien algunos estudios han demostrado una clara asociación entre tabaquismo y niveles más bajos de c-HDL<sup>203</sup>, en otros casos, como es el del estudio transversal observacional publicado por Souza y cols sobre una muestra de la población de Río de Janeiro, no se ha encontrado ninguna asociación estadística entre el hábito y los niveles de c-HDL, c-LDL o TG<sup>201</sup>.

### 6.3.10. DISCUSION DEL ANALISIS MULTIVARIANTE

De los resultados obtenidos del análisis multivariante mediante el cálculo de las ecuaciones de regresión lineal para los datos del perfil lipídico, podemos concluir que hay una influencia clara del IMC en la variación de los niveles de CT, c-HDL, c-LDL y Apo B, pero no todo el cambio es asumible por el aumento de IMC, sino que el efecto grupo también influye en el cambio experimentado. Para los TG, es el aumento de IMC la variable más influyente para los cambios observados, ya que el efecto grupo no es significativo para esta variable.

Por lo tanto, un factor que puede estar influyendo en estos cambios y que podemos atribuir al grupo B, además del IMC, es la dieta que están siguiendo los sujetos de este grupo, que a pesar de ser similar a la recibida en el grupo A, en lo que se refiere al régimen interno de acuartelamiento, hay que tener en cuenta que no podemos controlar los consumos extras que realizan, y que va a depender de los hábitos dietéticos recibidos desde la infancia.

La dieta de los sujetos de los dos grupos es similar durante su estancia en la academia, pero el hábito dietético adquirido desde la infancia puede ser muy distinto para los dos, por lo que hay que tener en cuenta el tipo de alimentación recibida en la niñez y adolescencia y que está influyendo con casi toda seguridad en los cambios observados en nuestra muestra.

El patrón alimentario y perfil nutricional ha cambiado en los niños y adolescentes españoles, siendo precisamente en estas edades dónde más se deterioran algunas características de la dieta mediterránea, con aumento de las comidas rápidas y las bebidas blandas y azucaradas, y un menor consumo de frutas, vegetales frescos y pescado<sup>204</sup>. Esto asociado a una menor actividad física debido a una mayor ocupación de su tiempo de ocio en la televisión, videoconsolas y ordenador, entre otros, va a conducir a un aumento de la obesidad, a un deterioro en el perfil lipídico y a un aumento del riesgo cardiovascular en un futuro.

## VII. CONCLUSIONES

El análisis de los datos obtenidos nos permite establecer las siguientes conclusiones:

1. El grado de participación voluntaria en esta parte del estudio AGEMZA ha sido muy elevado.

2. Las cohortes actuales de cadetes (años 2000/2003), tienen respecto a sus homónimas de los años 80:

- a. Más peso e IMC.
- b. Similar presión arterial sistólica y diastólica.
- c. Similar frecuencia cardíaca.
- d. Similar y normal hematología.
- e. Similar y normal bioquímica.
- f. Peor perfil lipídico: más colesterol total, más colesterol-LDL, más triglicéridos y Apo B y menor colesterol-HDL, aunque se mantienen en valores deseables según las actuales recomendaciones de las guías científicas.
- g. Más riesgo de eventos coronarios estimados en los próximos 10 años y proyectados a los 65 años de edad, según la ecuación de Framingham.
- h. Similar prevalencia del hábito tabáquico, aunque con menor intensidad en su consumo.
- i. El IMC influye en los cambios observados en el perfil lipídico, pero no totalmente, contribuyendo también el efecto grupo a este cambio.

3. La valoración conjunta de este estudio nos permite afirmar que una muestra de jóvenes españoles estudiantes de AGEMZA, deportistas habituales, correspondientes a las promociones más recientes (años 2000/2003), tienen más riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el futuro, que similares estudiantes de dicha institución correspondientes a promociones más antiguas (años 1985/1987), debido fundamentalmente a la mayor expresión de los FRCV en la actualidad.

## **VIII. COMENTARIO FINAL**

El estudio AGEMZA ha merecido premios a nivel nacional, y ha facilitado importantes datos, que han sido objeto de múltiples comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, y de publicaciones tanto a nivel nacional como internacional y ha servido de material de trabajo para realizar varias tesis doctorales (Anexo III). En la actualidad toda la información obtenida está sirviendo para otras líneas de investigación que han sido y/o serán objeto de otras Tesis Doctorales.

Otro aspecto importante a destacar acerca del estudio AGEMZA es el de ser un trabajo interdisciplinar, con una amplia diversidad de investigadores y colaboradores (médicos de familia, cardiólogos, internistas y bioquímicos, entre otros), interesados por un mismo tema y con el fin de evaluar el riesgo cardiovascular de una población joven, lo que ha sido posible gracias a la colaboración tanto de todos ellos como de la población en cuestión por su disponibilidad y deseo de colaborar.

## IX. BIBLIOGRAFIA

1. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 of 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:651-858.
2. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-3024.
3. Dawber TR. The Framingham Study, The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge Mass, Harvard University Press 1980.
4. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study:role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980;46:649-54.
5. Corella D, Ordovás JM. The metabolic syndrome: a crossroad genotype-phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:186-196.
6. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyser PA, Turner ST, Sheedy PF 2<sup>nd</sup>, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 2004;94:1554-1558. Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
8. Daviglius ML, Liu K, Greenland P, Dyer AR. Benefit of favorable cardiovascular risk factor profile in middle age with respect to Medicare cost. *N Engl J Med* 1998;339:1122-1129.
9. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986;78:1410-1414.
10. Rauh G. Familial defective apolipoprotein B 100: clinical characteristics of 54 cases. *Atherosclerosis* 1992;92:233-241.
11. Tybjaerg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B.-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1992;96:91-107.
12. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993;104:159-171.

13. Austin MA, Breslow JI, Hennekens CH, Buring JE, Willett KC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-1921.
14. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
15. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American series. *Circulation* 1989;79:8-15.
16. Van Tol A. Reverse cholesterol transport. In: Steinmetz A, Kaffarnik H, Schneider J, eds. *Cholesterol Transport Systems and Their Relation to Atherosclerosis*. Berlin: Springer-Verlag;1989:85-91.
17. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-923.
18. Reardon MF, Nestel PJ, Craig H, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. *Circulation* 1985;71:881-888.
19. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerosis lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234-1241.
20. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results: I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-364.
21. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-374.
22. Frick MH, Elo MO, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
23. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death: The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-1131.
24. Anderson KM, Castelli WP, Levy DL. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-2180.
25. Keys A. *Seven countries: a multivariate analysis on death and coronary heart disease*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press 1980:132.
26. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R et al. The Seven Countries Study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-154.
27. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W Jr, Johnson KG, Kato H, Syme SL et al. *Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in*

Japan, Hawaii and California: Demographic physical dietary and biochemical characteristics. *J Chron D* 1974;27:345-364.

28. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol Reduction. *Circulation* 1991;83:2154.

29. Davis C, Rifkind B, Brenner H, Gordon D. A single cholesterol measurement underestimates the risk of CHD. An empirical example for the Lipid Research Clinics mortality follow-up. *JAMA* 1990;264:3044-3046.

30. Castelli W, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.

31. Shelburne F, Hanks J, Myers W, Quarfordt S. Effect of apoproteins on hepatic uptake of triglyceride emulsions in the rat. *J Clin Invest* 1980;65:652-658.

32. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effect of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of TG-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res* 1985;26:556-565.

33. Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL. Opposing effect of apo E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor related protein. *J Biol Chem* 1990;265:10771-10779.

34. Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Modulation of plasma TG levels by apo E phenotype: a meta-analysis. *J Lipid Res* 1992;33:447-454.

35. Lenzen HJ, Assman G, Buchwalsky R, Schulte H. Association of apo E polymorphism, LDL and CAD. *Clin Chem* 1986;32:778-781.

36. Kuusi T, Nieminen MS, Ehnholm C, Yki-Jarvinen H, Valle M, Nikkila EA et al. Apo E polymorphism and coronary artery disease: increased prevalence of E4 in angiographically verified coronary patients. *Atherosclerosis* 1989;9:237-241.

37. Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apo E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272:1666-1671.

38. Karathanasis SK, McPherson J, Zannis VI, Breslow JL. Linkage of human apolipoproteins A-I and C-III genes. *Nature* 1983;304:371-373.

39. Xu CF, Talmud P, Schuster H, Houlston R, Miller G, Humphries S. Association between genetic variation at the apo A1-CIII-AIV gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Clin Genet* 1994;46:385-397.

40. Blankenhorn DH, Alaupovic P, Wickham E, Chin HP, Azen SP. Prediction of angiographic change in native human coronary arteries and aortocoronary bypass grafts: Lipids and nonlipid factors. *Circulation* 1990;81:470-476.

41. Austin MA. Triglycerides, small dense LDL and coronary disease. *Atherosclerosis* 1994;109:259.

42. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1993;269:505-510.
43. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-418.
44. Ericsson C-G. Results of the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) and an update on trials now in progress. *Eur Heart J* 1998;19:37-41.
45. Miller M. Is hypertriglyceridemia an independent risk factor for coronary heart disease? The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1998;19:18-22.
46. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:657-670.
47. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:751-762.
48. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto Pedro E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de DM tipo 2. *Med Clin* 2000;115:534-539.
49. American Diabetes Association. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:72-78.
50. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
51. Crall FV Jr, Roberts WC. The extramural and intramural coronary arteries in juvenile diabetes mellitus: Analysis of nine necropsy patients aged 19 to 38 with onset of diabetes before age 15 years. *Am J Med* 1978;64:221-230.
52. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile onset, insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-755.
53. Jarret R. Type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: chicken, egg or neither? *Diabetologia* 1984;26:99-102.
54. Stern M. Diabetes and cardiovascular disease: the common soil hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-374.
55. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
56. Stern MP, Peterson JK, Haffner SM, Hazuda HP, Mitchell BD. Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type 2 diabetes in a community survey. *JAMA* 1989;262:360-364.
57. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes

mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724.

58. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13:153-169.

59. Ginsberg NH. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states: Relationship to atherosclerosis. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.

60. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J lipid Res* 1987;28:613-628.

61. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-2898.

62. Armitage J, Collins R. Need for large randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000;84:357-360.

63. Fox R. Statins: the new aspirin? *Circulation* 2001;104:9051.

64. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.

65. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59:8-13.

66. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.

67. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;2:434-444.

68. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Chistlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90:56-61.

69. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non insulin dependent diabetes mellitus (UKPDS 23). *BMJ* 1998;316:823-828.

70. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-age patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-1359.

71. Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review. *Health Technol Asses* 1998;2:1-78.

72. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.

73. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;177:151-183.
74. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter J et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999:Summary. *BMJ* 1999;319:630-635.
75. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
76. Rosenman RH, Sholtz RI, Brand RJ. A study of comparative blood pressure measures in predicting risk of coronary heart disease. *Circulation* 1976;54:51-58.
77. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Clin Epidemiol* 1978;31:201-306.
78. Yano K, McGee D, Reed DM. The impact of elevated blood pressure upon 10 year mortality among Japanese men in Hawaii, the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 1983;36:569-579.
79. Rutan G, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WMc. Mortality associated with diastolic hypertension among men screened for the Multifactorial Risk Prevention Trial. *Circulation* 1988;77:504-514.
80. Morris JN, Kogan A, Pattison DC, Gardner MJ, Raffle PAB. Incidence and prediction of ischaemic heart disease in London busmen. *Lancet* 1966;2:553-559.
81. Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K et al. The TOMHS Research Group. Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Arch Intern Med* 1997;157-638-648.
82. Wiklund I, Halling K, Ryden- Bergsten T, Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Pressure* 1997;6:357-364.
83. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease A Report of The Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US Government Printing Office;1983.
84. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS Registry. *N Engl J Med* 1988;319:1365-1369.
85. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA* 1995;273:1407.
86. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;340:920.

87. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998;97:2099.
88. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin Barc* 2000;32:149-156.
89. Soler JT, Folsom AR, Kushi LH, Prineas RJ, Seal US. Association of body fat distribution with plasma lipids, lipoprotein, apolipoproteins AI y B in postmenopausal women. *J Clin Epidemiol* 1988;41:1075-1081.
90. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
91. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677.
92. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C et al. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402.
93. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Schlierf G et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:468.
94. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650.
95. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988;260:945.
96. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234.
97. Friedman L, Kimball A. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124:481-489.
98. Thun MJ, Peto R, López AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
99. Klatsy A, Armstrong M, Friedman G. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, exdrinkers and non drinkers. *Am J Cardiol* 1990;66:1237-1242.
100. Alvarez-Sala L, Valderrama M, Porres A, Gómez-Gerique J, Rodríguez-Gorostiza F, Torres F et al. Alcohol y enfermedad cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors* 2000;9:328-341.

101. Suh I, Shaten J, Cutler J, Kuller K. Alcohol use and mortality from coronary disease: the roles of high density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 1990;116:881-887.
102. Amarasuriya R, Gupta A, Civen M, Horng Y, Maeda T, Kashyap M. Ethanol stimulates Apolipoprotein A-I secretion by human hepatocytes: implications of a mechanism for atherosclerosis protection. *Metabolism* 1992;41:827-832.
103. Castelli W, Doyle J, Gordon T. Alcohol and blood lipids. The cooperative Phenotyping Study. *Lancet* 1997;2:153-155.
104. Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F. Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration and the risk of ischemic heart disease: six years follow-up the Copenhagen male study. *BMJ* 1996;312:736-741.
105. Renaud S, Ruf J. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin Chim Acta* 1996;246:77-89.
106. Rubin R. Ethanol interferes with collagen-induced platelet activation by inhibition of arachidonic acid mobilization. *Ach Biochem Biophys* 1989;270:99-113.
107. Desai K, Owen J, Wilson D, Hutton R. Platelet aggregation and plasma lipoproteins in alcoholics during alcohol withdrawal. *Thromb Res* 1986;56:173-177.
108. Frankel E, Kanner J, German J, Parks E, Kinsella J. Inhibition of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993;341:454-457.
109. Seman LJ, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein, homocysteine and remnantlike particles: emerging risk factors. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:186-191.
110. Wech GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherotrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
111. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
112. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concertad Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781
113. Malinow MR. Hiperhomocysteinemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:2004-2006.
114. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
115. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokosky E, Amouyel PH, for the WHO-MONIVA Project. Contribution of trends in survival and coronary heart disease mortality:10 years results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999;353:1547-1557.

116. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D, on behalf of the Task Force, The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics. *Eur Heart J* 1997;18:1231-1248.
117. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998;110:321-327.
118. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JJ, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963;28:381-395.
119. Regland DR, Brand RJ. Coronary Heart Disease Mortality in the Western Collaborative Group Study: Follow-up experience of 22 years. *Am J Epidemiol* 1988;127:462-475.
120. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316.099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
121. Tomàs Abadal L, Balaguer Vintó I, Bernades Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976;29:127-135.
122. Tomàs Abadal L. Estudio prospectivo sobre la cardiopatía coronaria de Manresa: 15 años de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1987;180:4-7.
123. Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintó I. Coronary risk factors and 20 year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994;15:1028-1036.
124. Tomàs Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintó I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1146-1154.
125. The ERICA Research Group. The CDH risk-map of Europe. The 1<sup>st</sup> report of the WHO-Erica Project. *Eur Heart J* 1988;9 (Supl I):1-36.
126. World Health Organization European Collaborative Group. Multifactorial Trial in the prevention of coronary heart disease: I Recruitment and initial findings. *Eur Heart J* 1980;1:72-80.
127. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991;53 (Supl):326-334.
128. Renaud S, De Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-1526.

129. López García Aranda V, González López M, Trujillo Barraquero F, Rojas Rodríguez J. Influencia de los factores de riesgo coronario en prevención secundaria: tabaco. *Rev Esp Cardiol* 1998;51 (Supl 6):10-17.
130. Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G. Age, period, cohort and geographical area effects on the relationship between risk factor and coronary heart disease mortality. 15 year follow-up of the European cohorts of the Seven Countries Study. *J Chron Dis* 1986;39:229-242.
131. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 1994;90:583-612.
132. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in the province of Girona, Spain, 1990 to 1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
133. Sentí M, Masiá R, Pena A, Elosua R, Aubó C, Bosch M et al. Determinantes antropométricos y dietéticos de la concentración sérica del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. El estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:979-987.
134. Sonnenberg LM, Quatromoni PA, Gagnon DR, Cupples LA, Franz MM, Ordovás JM et al. Diet and plasma lipids in women. II Macronutrients and plasma triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol in women: the Framingham nutrition studies. *J Clin Epidemiol* 1996;49:665-672.
135. Lauer M, Lee J, Clarke R. Factors Affecting the Relationship Between Childhood and Adult Cholesterol Levels: The Muscatine Study. *Pediatrics* 1988;82:309-318.
136. Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. Control de la colesterolemia en España, 2000. Ministerio de Sanidad y Consumo 2000;2:17-43.
137. Grupo de Trabajo del INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo). Factores de riesgo cardiovascular en la población laboral española. Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la SEC.
138. Armario García P, Hernández Del Rey R. Determinantes ambientales de la hipertensión. *Epidemiología de la hipertensión* 1999;37-62.
139. Cía P, Martínez P, Poncel P, Blasco M, Altisent R, Ortiz Remache PP. Prevalencia de hipertensión arterial en Aragón. *Hipertensión* 1990;7:59-65.
140. National Health Survey. Hypertension and hypertensive heart disease in adult, US 1960-1962. Washington DC, US. Department on health, education and welfare. Vital and Health Statistics Series 11, nº13, US Government Printing Office, 1966.
141. Stamler J, Stamler L, RiedLinger WF, Algera G, Roberts RH. Hypertension screening of 1 million Americans. Community hypertension evaluation clinic (CHEC) program, 1973 through 1975. *JAMA* 1976; 235:2299-2306.
142. Plans P, Tesserras R, Pardell H, Salleras L. Epidemiología de la HTA en la población adulta de CataluñaHospitalet de Llobregat. *Med Clin* 1983;3:424-430.

143. Ramírez Romero P, Moreno Guillén S, Abellán Alemán J, Merino Gálvez E, Merino Sánchez J. Prevalencia de la HTA y su distribución en la población murciana. *Med Clin* 1984;83:188-191.
144. Brotons C, Singh P, Nishio T, Labarthe DR. Blood pressure by age in childhood and adolescence: A review of 129 surveys worldwide. *Internat J Epidemiol* 1989;18:824-9.
145. Tresserras Gaju R, Pardell Alentá H. Prevalencia y distribución. Detección, tratamiento y control. *Epidemiología de la hipertensión* 1999;1:15-36 .
146. Tate RB, Manfreda J, Krahn AD, Cuddy TE. Tracking of blood pressure over a 40 year period in the University of Manitoba Follow-up study, 1948-1988. *Am J Epidemiol* 1995;142:946-954.
147. Plaza I, Muñoz MT, Otero J, Madero R, Ros Jellici J, Cenal MJ et al. Estudio de Fuenlabrada: tensión arterial en niños y adolescentes. *Rev Esp Cardiol* 1989;42:570-80.
148. García Almagro FJ, López-Falop R, Pinar Bermúdez E, Valdés Chavarri M. Etiología de la arterioesclerosis. *Medicine* 2001;43:2274-2280.
149. Pardell Alenta H, Armario García P, Hernández del Rey R. Tabaco, presión arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2003;20:226-233.
150. Muñiz García J, Castro Beiras A. Factores de riesgo cardiovascular en población adulta española. En: *Cardiología Preventiva*. 2000;19-28.
151. Bellido Casado J, Martín Escudero JC, Dueñas Laita A, Mena Martín FJ, Ardua Mouronte D, Simal Blanco F. Hábito tabáquico en una población general: descripción de la prevalencia, grado de consolidación y fase de abandono. *Archivos de Bronconeumología*, 2001;37:75-80.
152. Jover E. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. En: *Enfermedades cardiovasculares, nutrición genética y epidemiología*, 2000;1:5-28.
153. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995;43:11-17.
154. Cinn S, Rona RJ. Trends in weight-for-height and triceps skinfold thickness for English and Scottish children, 1972-1982 and 1982-1990. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1984;8:90-106.
155. Webber LS, Wattigney WA, Srinivasan SR, Berenson GS. Obesity studies in Bogalusa. *Am J Med Sci* 1995;310:S53-61.
156. Ernest N, Obarzanek E. Child health and nutrition: Obesity and high blood cholesterol. *Prev Med* 1994;23:27-436.
157. Repáraz F, Chueca M, Elcarte R, Iñigo J, Oyarzabal M, Villa I. Obesidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta. Estudio PECNA. *An Sist Sanit Navar*. 1998;21:293-300.

158. Richard C. Pasternak. Espectro de factores de riesgo para la arteriopatía coronaria. En: Riesgo cardiovascular. Valentín Fuster, Thomas A. Pearson, 1999;29-51.
159. Barbagallo CM, Cavera G, Sapienza M, Noto D, Cefalu AB, Pagano M. Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo. Prevalence of overweight and obesity in a rural southern Italy population and relationships with total and cardiovascular mortality; the Ventimiglia di Sicilia project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:185-90.
160. Entrala A. Medidas generales en prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares. Importancia del ejercicio físico y la dieta. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001;13:53-56.
161. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* 1999;281:335-40.
162. Bernstein MS, Costanza MC, Morabia A. Physical activity of human adults: a general population survey in Geneva. *Soz Praventivmed* 2001; 46:49-59.
163. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud, 1993.
164. Scafato E. Alcohol as a part of regional, Italian and European healthcare plans. The rationale behind the goal-oriented, evidence-based preventive approach. *Alcología*, 2001;13:3-10.
165. Casasnovas JA, Puzo J, Pelegrín J, Hermosilla T, Lapetra A, Garza F. Tobacco, physical exercise and lipid profile in young population. *Eur Heart J* 1992;13(sup 4):440-445.
166. Casasnovas JA, Puzo J, Pelegrín J, Hermosilla T, Lapetra A, Garza F. Empeoramiento del perfil lipídico de la población española. *Rev Esp Cardiol* 1991;44(sup I):96.
167. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. National Heart, Lung, and Blood Institute, Framingham, MA. *Am Heart J* 1991;121:293-298.
168. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. Office of Scientific Affairs, American Heart Association, Dallas, TX 75. *Circulation* 1991;83:356-362.
169. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PM, Bowyer. Provisional recommendation on quality control in clinical chemistry. Part 3. Calibration and control materials. *Clin Chim Acta* 1977;75:11-20.
170. Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Committee on reference values. Recommendations concerning the collection of reference values in clinical chemistry. *Scan J Clin Lab Invest* 1975;35:1-44.
171. Fabiani F. Métodos recomendados para la determinación de lípidos en suero. En: Manual de las Clínicas de Lípidos Españolas (Manual Práctico para el manejo del paciente hiperlipémico).SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis), Ed JARPYO, Barcelona 1992:25-32.

172. Ter Welle HF, Baarscheer T, Fiolet JW. Influence of free Glycerol on Enzymatic of Triglycerides. *Clin Chem* 1984;30:1102-1103.
173. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:472-475.
174. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N. Direct Measurement of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Serum with Polyethylene Glycol-Modified Enzymes and Sulfated  $\alpha$ -Cyclodextrin. *Clin Chem* 1995;41:717-723.
175. Friedewald WT, Levy RY, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-503.
176. Gómez-Jerique JA, Gutierrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999;113:730-735.
177. Gutierrez-Fuentes JA, Gómez-Jerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-729.
178. Gil Chueca C. Estudio descriptivo de la dieta de un colectivo de población juvenil y su relación con los parámetros lipídicos (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Julio 1993.
179. Hermosilla Cabrerizo T. Evolución del perfil lipídico de una población juvenil durante tres años de seguimiento (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Julio 1990.
180. Crusells Canales MJ. Intervención dietética mediante utilización de aceite de oliva en la dieta habitual de jóvenes: efectos sobre el perfil lipoproteico (Tesis Doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza, Junio 1995.
181. Casasnovas Lenguas JA, Crusells Canales MJ, Pelegrín Díaz J, Ferreira Aguar A, Serrano Aísa PJ, Del Río Ligorit A. "Cambios en el perfil lipídico de individuos jóvenes tras la sustitución del aceite de girasol de su dieta por aceite de oliva". *Rev Esp cardiol* 1997;50:843-850.
182. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health* 2003;57:634-638.
183. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
184. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cordón F. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
185. Alastrué Vidal A, Rull Lluch M, Camps Ausas I, Ginesta Nus C, Melus Moreno MR, Salva Lacombe JA. Nuevas normas y consejos en la valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población: índice adiposo-muscular, índices ponderales y

tablas de percentiles de los datos antropométricos útiles en una valoración nutricional. *Med Clin* 1988;91:223-236.

186. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Jonson CL. Increasing prevalence of overweight among U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.

187. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Br Med* 1995;311:437-439.

188. Kearney JM, Kearney MJ, McElhone S, Gibney MJ. Methods used to conduct the pan-European survey on consumer attitudes to physical activity, body weight and health. *Public Health Nutr* 1999;2:79-86.

189. The National Institute on Drugs Abuse (NIDA) is part of the National Institute on Drug Abuse. National Institutes of Health (NIH), a component of the U.S. Department of Health and Human Services. April 21, 2005.

190. Puzo J, Casasnovas JA, Celma MT, Giner A, Lapetra A, Del Río A. Patrón lipídico en una población juvenil sana. *Ann Med Intern* 1985;5:205-208.

191. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1213-24.

192. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:92-103.

193. Brochu M, Poehlman ET, Savage P, Ross S, Ades PA. Coronary risk profiles in men with coronary artery disease: effects of body composition, fat distribution, age and fitness. *Coron Artery Dis* 2000;11:137-44.

194. Hermosilla T, Puzo J, Casasnovas JA, Pelegrín J, Roda L, Bayod C. Aumento del colesterol sanguíneo en promociones sucesivas de jóvenes que ingresan en AGEMZA. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;2 (sup I):10.

195. Puzo J, Casasnovas JA, Hermosilla T, Bayod C, Pelegrín J, Lapetra A. Comportamiento de las variables lipoproteicas tras dos años de permanencia en AGEMZA. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1990;2(sup I):10.

196. Murray CJL, López AL. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990-2020. En: Murray CJL, López AL, eds. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Harvard University Press, Boston, 1996;325-395.

197. Reaven GH, Chen YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diab Metab rev* 1988;4:639-652

198. Ortlepp JR, Metrikat J, Albrecht M, Maya-Pelzer P, Pongratz H, Hoffmann R. Relation of body mass index, physical fitness, and the cardiovascular risk profile in 3127 young normal weight men with an apparently optimal lifestyle. *Int Obes Relat Metab Disord* 2003;27:979-82.

199. Paterno CA. Coronary risk factors in adolescence. The FRICELA Study. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:452-8
200. Glowinska B, Urban M, Koput A, Galar M. New Atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis* 2003; 167:275-286.
201. Souza LJ, Souto Filho JT, Souza TF, Reis AF, Gicovate Neto C, Bastos DA et al. Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacaces, in the Brazilian State of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:257-64.
202. Martinez JA, Kearney JM, Kafatos A, Paquet S, Martinez-González MA. Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr* 1999;2:125-133.
203. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.
204. Aranceta J. Prácticas alimentarias no saludables. *An Esp Pediatr* 2002;56:239-241.

# ANEXO I: ENCUESTA DE SALUD



NOMBRE: \_\_\_\_\_  
DNI: \_\_\_\_\_



NOMBRE: \_\_\_\_\_  
DNI: \_\_\_\_\_

## CORRIJA AQUÍ SUS DATOS PERSONALES: Nombre y DNI

Esta encuesta es totalmente confidencial. Únicamente será utilizada para su tratamiento estadístico. Por favor, conteste con total sinceridad y todo el rigor que le sea posible.

Consta de 11 puntos. Dentro de cada uno de ellos se solicitan varias informaciones. Rellene todos los puntos que deben ser completados (todas las preguntas SÍ/NO deben tener una de las dos opciones rodeada por un círculo). Tache con una raya horizontal aquellos que no pueda rellenar (por ejemplo, si desconoce su cifra de colesterol, rellene el recuadro con una línea horizontal).

1. **Datos Generales:** Fecha de nacimiento (d/m/a)   /   /

2. **Tabaco** ¿Fuma actualmente?    ¿Ha fumado alguna vez pero no fuma actualmente?    ¿No ha fumado nunca?

¿Se traga el humo?  SÍ  NO

¿Cuántos cigarrillos al día?    
(por termino medio)

¿Cuántos cigarrillos al día?    
(fumaba por termino medio) hace un año

¿A qué edad empezó?

Marca: \_\_\_\_\_

Filtro  SÍ  NO

¿Le gustaría dejar de fumar?  SÍ  NO

¿Se tragaba el humo?  SÍ  NO

¿Cuántos cigarrillos al día?    
(máximo que llegó a fumar con regularidad)

¿A qué edad empezó?

¿A qué edad lo dejó?

Motivo de dejarlo:  
.....  
.....  
.....  
.....

¿Fuma o fumaba algún miembro de su familia?

Padre  SÍ    Madre  SÍ    Abuelo  SÍ    Abuela  SÍ    Hermanos  SÍ

### 3. Bebidas con graduación

¿Toma vino o cerveza en las comidas? .....  SÍ  NO

¿Toma alguna bebida con graduación fuera de las comidas? .....  SÍ  NO

¿Toma bebidas con graduación sólo en fiestas o fines de semana? .....  SÍ  NO

### 4. Tensión arterial

¿Sabe usted qué tensión arterial tiene? .....  SÍ  NO

Su cifra habitual de tensión arterial es... (ejemplo: 13,5 / 8,5) .....    /

¿Le han dicho que tiene usted la tensión arterial alta o “descompensada”? .....  SI  NO

### 5. Glucosa plasmática / Diabetes

¿Se le ha encontrado “azúcar” (glucosa) alta en algún análisis de sangre? .....  SI  NO

Puede anotar aquí, si recuerda, los valores de glucosa de sus análisis .....

### 6. Colesterol

¿Se le ha encontrado “colesterol” alto en algún análisis de sangre? .....  SI  NO

Puede anotar aquí, si recuerda, los valores de colesterol de sus análisis .....

### 7. Dieta

Toma usted habitualmente durante el año (marque una cruz en cada línea según la frecuencia)

	Habitualmente	De vez en cuando	Rara vez o nunca
Verduras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Productos lácteos grasos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harina y derivados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conservas y embutidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 8. Ejercicio físico

¿Se entrena regularmente? .....  SI  NO

Horas por semana de entrenamiento físico al aire libre .....

Horas por semana de gimnasio, aparatos o pesas .....

Horas por semana de sillón, televisión y otros “deportes” sedentarios .....

### 9. Medicación

Escriba aquí la medicación que toma habitualmente

.....

### 10. Antecedentes familiares

¿Han tenido sus padres o hermanos alguna de las siguientes enfermedades?

Angina de pecho o infarto cardiaco .....  SI  NO

Infartos o derrames cerebrales .....  SI  NO

Muerte repentina .....  SI  NO

Diabetes .....  SI  NO

Tensión arterial alta .....  SI  NO

Colesterol alto .....  SI  NO

**11. Antecedentes personales**

Cuéntenos qué enfermedades ha padecido...  
...que hayan requerido ingreso en un hospital

.....
.....

...que haya pasado en casa

.....
.....

¿Ha sido operado alguna vez? ¿De qué?

.....
-------

**Si tiene algún comentario, inclúyalo aquí:**

**CONSENTIMIENTO**

He sido informado sobre el estudio AGEMZA 2000, he aclarado mis dudas al respecto y acepto participar.

Firmado:

## **ANEXO II: EQUIPO INVESTIGADOR**

### **EQUIPOS DE TRABAJO**

#### **1. CHARLA INFORMATIVA SOBRE ESTUDIO AGEMZA:**

José Antonio Casanovas Lenguas

Martín Laclaustra Gimeno

Pedro Serrano Aísa

Emilio Luengo Fernández

#### **2. ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA SISTEMÁTICA DE EXTRACCIÓN SANGUÍNEA, ENCUESTAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Alfonso del Río Ligorit

Martín Laclaustra Gimeno

José Antonio Casanovas Lenguas

M<sup>a</sup> Pilar González García

#### **3. EQUIPO DE EXTRACCIÓN SANGUÍNEA:**

##### **3.1. Personal de extracción:**

Josefa Ramo Herrero

Estíbaliz Fernández de Retana

Pilar Cervera Aparicio

M<sup>a</sup> Jesús Gordo Pérez

M<sup>a</sup> Jesús Vicente Lobera

##### **3.2. Colaboradores de extracción:**

Flor Ferreira Aguar

José Luis de Río Aísa

José Miguel Boudet Barraca

Elena Aguirre Ortega

Personal de Sanidad Militar

**4. EQUIPO DE BIOQUÍMICA Y HEMOGRAMAS (Centrifugación y Procesado de Muestras)**

Josefa Ramo Herrero

Armando Giner Soria

José Puzo Foncillas

M<sup>a</sup> Jesús Vicente Lobera

**5. EQUIPO DE ANTROPOMETRÍA Y ELECTROCARDIOGRAFÍA**

Martín Laclaustra Gimeno

M<sup>a</sup> Pilar González García

Flor Ferreira Aguar

Elena Aguirre Ortega

Pablo García de Paso

José Antonio Cuenca Campillo

Andrés Frangi Caregnato

**6. EQUIPO DE ECOCARDIOGRAFÍA**

Mariano González Carretero

José Antonio Casanovas Lenguas

Emilio Luengo Fernández

Tomás Usón de Yarza

Isaac Lacambra Blasco

Pedro Serrano Aísa

**7. EQUIPO DE ERGOMETRÍA**

Alfonso del Río Ligorit

M<sup>a</sup> Pilar Portero Pérez

José Luis del Río Aísa

**8. EQUIPO DE ESTUDIO DE FUNCIÓN ENDOTELIAL**

Martín Laclaustra Gimeno

M<sup>a</sup> Pilar González García

Andrés Frangi Caregnato

## **ANEXO III: BIBLIOGRAFIA DE AGEMZA**

### **1. TESIS DOCTORALES**

- 1.- “Estudio AGEMZA: parámetros lipídicos en jóvenes deportistas. Influencia del tabaco”, por Don José Puzo Foncillas, presentada en Septiembre de 1.987, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad.
- 2.- “Modificaciones en los parámetros lipídicos indicadores de riesgo aterogénico en una población juvenil”, por Doña Ana Lapetra Labé, presentada en Enero de 1.988, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad.
- 3.- “Efectos del ejercicio físico sobre el patrón lipídico de una población juvenil sana y homogénea”, por Don Francisco Javier de Vicente González, presentada en enero de 1990, en la Facultad de Medicina de Zaragoza y calificada con Sobresaliente por unanimidad.
- 4.- “Evolución del perfil lipídico de una población juvenil durante 3 años de seguimiento”, por Doña Trinidad Hermosilla Cabrerizo, presentada en Septiembre de 1.990, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad. (Premio extraordinario del Doctorado).
- 5.- “Estudio descriptivo de la dieta de un colectivo juvenil y su relación con los parámetros lipídicos”, por Don Carlos Gil Chueca, presentada en Junio de 1.993, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad.
- 6.- “Intervención dietética mediante utilización de aceite de oliva en la dieta habitual de jóvenes: efectos sobre el perfil lipoproteico”, por Doña M. José Crusells Canales, presentada en Septiembre de 1.995, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad.
- 7.- “Disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Análisis con otros factores de riesgo cardiovascular. Estudio longitudinal en una cohorte de jóvenes varones”, por Don Martín Laclaustra Gimeno, presentada en Marzo de 2003, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad. (Premio extraordinario del Doctorado).
- 8.- “Evolución de los FRCV a los 15 años de seguimiento de una cohorte de jóvenes sanos”, por Doña M. Pilar González García, presentada en Marzo de 2004, en la Facultad de Medicina de Zaragoza, y calificada con Sobresaliente por unanimidad.

## 2. PUBLICACIONES (ARTICULOS)

- 1.- Puzo J, Casasnovas JA, Celma MT, Giner A, Garza F, Lapetra A, Del Rio A, Ferreira IJ. "Patrón lipídico en una población juvenil sana". *An Med Intern* 1985; 5: 205-208.
- 2.- Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, Giner A, Del Rio A, Elosegui LM, Mas M, Escanero J, Ferreira IJ. "The General Military Academy of Zaragoza Study". *CVD Epidemiology Newsletter* 1987; 42: 85-86.
- 3.- Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, Mas M, Del Rio A, Elosegui LM, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Aspartato-amino-transferasa en jóvenes deportistas (AST EC 2611)". En "Cuadernos técnicos del deporte nº 8". Ed Diputación General de Aragón, Zaragoza, 1987: 89-92.
- 4.- Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, Giner A, Del Rio A, Mas M, Elosegui LM, Escanero J, Ferreira IJ. "Tabaquismo y lípidos. Estudio sobre una población juvenil, deportista y sana (primer informe)". *An Med Intern* 1988; 5: 333-338.
- 5.- Casasnovas JA, Puzo J, Garza F, Lapetra A, Elosegui LM, del Rio A, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Hematological indices as markers of ischemic heart disease in young smokers". *Biomed Pharmacother* 1988; 42: 99-100.
- 6.- Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, Giner A, Del Rio A, Mas M, Elosegui LM, Escanero J, Ferreira IJ. "Estudio de los parámetros lipídicos en dos poblaciones juveniles con diferente actividad física". *Rev Clin Esp* 1988; 182: 124-126.
- 7.- Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, Giner A, Del Rio A, Elosegui LM, de Vicente J, Blasco E, Guallar E, Escanero J, Ferreira IJ. "The Ongoing General Military Academy of Zaragoza Study". *Council on Epidemiology* 1988; 44: 148-149.
- 8.- Blasco E, Guallar E, Puzo J, Casasnovas JA, Lapetra A, Garza F, del Rio A, de Vicente J, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: caracterización del hábito tabáquico mediante encuesta y determinación de carboxihemoglobina en sangre". *Rev Esp Cardiol* 1989; 42 (sup I): 29-31.
- 9.- Pellicer E, Puzo J, Casasnovas JA, Giner A, Ferreira IJ, Gómez JA, González F. "Influencia de los fenotipos de la apolipoproteína E y del consumo de tabaco sobre la composición de las lipoproteínas plasmáticas". *Endocrinología* 1989; 36: 265-271.
- 10.- Casasnovas JA, Puzo J, Pelegrín J, Hermosilla T, Lapetra A, Garza F, Del Rio A, Giner A, de Vicente J, Ferreira IJ. "Tobacco, physical exercise and lipid profile in young population". *Eur Heart J* 1992; 13: (sup 4): 440-445.
- 11.- Casasnovas JA, Crussells J, Serrano P, Ferreira A, Del Rio A, Pelegrín J, Elosegui LM, Giner A, Ferreira IJ. "Cambios en el perfil lipídico de individuos jóvenes después de la sustitución del aceite de girasol de su dieta por aceite de oliva". *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(12): 843-850.
- 12.- Casasnovas JA. "Los lípidos como factores de riesgo de aterosclerosis coronaria: sus características en nuestra población juvenil y sus relaciones con el ejercicio, tabaco y dieta mediterránea". *Anales de la Real Academia de Medicina de Zaragoza* 1.997; 70: 89 -109.

### 3. COMUNICACIONES Y PONENCIAS PRESENTADAS A CONGRESOS

#### 3.1. Congresos Nacionales

- 1.- Puzo J, Casasnovas JA, Giner A, Ferreira IJ. "Aspartato-amino-transferasa en jóvenes deportistas". IV Jornadas de Medicina en Atletismo. Zaragoza, 20-21 de Junio de 1.986
- 2.- Puzo J, Casasnovas JA, Giner A, Ferreira IJ. "Apolipoproteínas A1 y B en jóvenes: su relación con el ejercicio". XIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica. Zaragoza, 15-18 de Septiembre de 1.986.
- 3.- Puzo J, Casasnovas JA, Giner A, Ferreira IJ. "Apolipoproteína A1: Cambios inducidos por el tabaco". XIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica. Zaragoza, 15-18 de Septiembre de 1.986.
- 4.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Ferreira IJ. "Valores lipídicos de referencia en hombres sanos con intenso entrenamiento físico". I Reunión Nacional de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Granada, 5-7 de Marzo de 1.987.
- 5.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Ferreira IJ. "Cambios en el perfil lipídico en relación con el uso del tabaco". I Reunión Nacional de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Granada, 5-7 de Marzo de 1.987.
- 6.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Ferreira IJ. "Parámetros hematológicos como posibles marcadores de cardiopatía isquémica en jóvenes fumadores". I Reunión Nacional de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Granada, 5-7 de Marzo de 1.987.
- 7.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Ferreira IJ. "Cambios en el perfil lipídico en relación con la actividad física". I Reunión Nacional de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Granada, 5-7 de Marzo de 1.987.
- 8.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Ferreira IJ. "Evolución del espectro lipídico de una población controlada al variar sus hábitos de actividad física". I Reunión Nacional de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Granada, 5-7 de Marzo de 1.987.
- 9.- Puzo J, Casasnovas JA, Giner A, Ferreira IJ. "Enzimas séricos e intenso ejercicio físico". VIII Jornadas Nacionales de Medicina y Socorro en Montaña. Zaragoza-Jaca, 23-25 de Abril de 1.987.
- 10.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Estudio Academia General Militar de Zaragoza". Symposium de Arteriosclerosis. Palma de Mallorca. 27 de Abril de 1.987.
- 11.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: primer informe". Symposium Arteriosclerosis, Palma de Mallorca, 27 de Abril de 1.987.

- 12.- Puzo J, Casasnovas JA, del Río A, Ferreira IJ. "Lipoproteínas y apolipoproteínas en jóvenes. Influencia del tabaco. I Reunión científica de médicos residentes. Zaragoza, Mayo de 1.987.
- 13.- Casasnovas JA, Guallar E, Puzo J, del Río A, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: Caracterización del hábito tabáquico mediante encuesta y determinación de carboxihemoglobina en sangre". II Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Barcelona, 16-18 de Marzo de 1.988.
- 14.- Casasnovas JA, Guallar E, Puzo J, del Río A, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA; Incidencia de niveles no deseables de colesterol en jóvenes sanos". II Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación, Barcelona. 16-18 de Marzo de 1.988.
- 15.- Guallar E, Casasnovas JA, Puzo J, Giner A, del Río A, Ferreira IJ. "La problemática del análisis dietético: propuesta de un modelo mediante encuestas para el estudio lipídico de una población". II Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Barcelona, 16-18 de Marzo de 1.988.
- 16.- Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, Del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Cambios en el perfil lipídico relacionados con el entrenamiento físico y el peso". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 10-12 de Octubre de 1.988. Publicado en Rev Esp Cardiol 1988; 41 (sup I): 85 (abst).
- 17.- Casasnovas JA; Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, Del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Prevalencia del hábito tabáquico y niveles sanguíneos de carboxihemoglobina". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 10-12 de Octubre de 1.988. Publicado en Rev Esp Cardiol 1988; 41 (sup I): 85 (abst).
- 18.- Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, Del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Prevalencia de niveles no deseables de colesterol en una población juvenil y sana". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 10-12 de Octubre de 1.988. Publicado en Rev Esp Cardiol 1988; 41 (sup I): 89 (abst).
- 19.- Orden J, Puzo J, Gómez ME, Casasnovas JA, Esteva F, Roda L, Elosegui LM. "Niveles de colesterol total y función tiroidea en jóvenes deportistas". VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica. Benalmádena (Málaga), 12-15 de Octubre de 1.988. Publicado en Quim Clin 1988; 7 (sup 4): 197 (abst).
- 20.- Puzo J, Orden J, Gómez ME, Casasnovas JA, Roda L, Giner A. "Estudio de la función tiroidea en jóvenes fumadores". VII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica. Benalmádena (Málaga), 12-15 de Octubre de 1.988. Publicado en Quim Clin 1988; 7 (sup 4): 197 (abst).
- 21.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Efecto del consumo de tabaco sobre los niveles de lipoproteínas plasmáticas". II Reunión anual de la Sociedad Española de Aterosclerosis. Reus (Tarragona), 17-18 de Noviembre de 1.988.

- 22.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Influencia de los fenotipos de apolipoproteína E sobre la composición de las lipoproteínas plasmáticas". II Reunión anual de la Sociedad Española de Aterosclerosis. Reus (Tarragona), 17-18 de Noviembre de 1.988.
- 23.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Ácidos grasos en plasma, fosfolípidos plasmáticos y membrana eritrocitaria de una población juvenil (estudio AGEMZA)". III Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. La Coruña, 11-13 de Mayo de 1.989.
- 24.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: características hematológicas de jóvenes fumadores". I Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid, Junio de 1.989. Publicado en *clin Invest Arteriosclerosis*, 1989, 1 (vol 1): 24 (abst).
- 25.- Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Pelegrín J, Garza F, del Río A, de Vicente J, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: Fase I: Acción del tabaco sobre los lípidos". XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Oviedo, 25-28 de Octubre de 1.989. Publicado en *Rev Esp Cardiol* 1989; 42 (sup II): 77 (abst).
- 26.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: Fase I: acción del ejercicio sobre los lípidos". XXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Oviedo, 25-28 de Octubre de 1.989. Publicado en *Rev Esp Cardiol* 1989; 42 (sup II): 77 (abst).
- 27.- Casasnovas JA, Puzo J, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Disminución del HDL-colesterol después de 11 días de intenso ejercicio físico". I Reunión monográfica corazón y deporte. Zaragoza, 11 de Mayo de 1.990.
- 28.- Hermosilla T, Puzo J, Casasnovas JA, Pelegrín J, Roda L, Bayod C, Garza F, Del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Aumento del colesterol sanguíneo en promociones sucesivas de jóvenes que ingresan en AGEMZA". II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis. Sevilla, 1-3 de Noviembre de 1.990. Publicado en *Clin Invest Aterosclerosis* 1990; 2 (sup I): 10 (abst).
- 29.- Puzo J, Casasnovas JA, Hermosilla T, Bayod C, Pelegrín J, Lapetra A, de Vicente J, Giner A, Ferreira IJ. "Comportamiento de las variables lipoprotéicas tras dos años de permanencia en AGEMZA". II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis. Sevilla, 1-3 de Noviembre de 1.990. Publicado en *Clin Invest Aterosclerosis* 1990; 2 (sup I): 10 (abst).
- 30.- Casasnovas Lenguas JA. Avances en epidemiología cardiovascular. "Conocimientos aportados por el estudio AGEMZA. V Reunión Anual de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. Jaca (Huesca), 10-13 de Abril de 1.991.
- 31.- Casasnovas JA, Puzo J, Pelegrín J, Hermosilla T, Lapetra A, Garza F, del Río A, Giner A, de Vicente J, Ferreira IJ. "Empeoramiento del perfil lipídico en la población juvenil española". V Reunión de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. Jaca (Huesca), 10-13 de Abril de 1.991. Publicado en *Rev Esp Cardiol* 1991; 44 (sup I): 96 (abst).

- 32.- Pelegrín J, Casasnovas JA, Hermosilla T, Puzo J, de Vicente J, Garza F, Lapetra A, Del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "¿Protege el ejercicio físico del descenso de HDL-colesterol en jóvenes fumadores?". V Reunión de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. Jaca (Huesca), 10-13 de Abril de 1.991. Publicado en Rev Esp Cardiol 1991; 44 (sup I): 98 (abst).
- 33.- Casasnovas Lenguas JA. Encuesta dietética en la población de AGEMZA: consumos y características. VI Reunión Anual de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. Alicante, 29-30 de Mayo de 1.992.
- 34.- Casasnovas Lenguas JA. Encuesta dietética en la población de AGEMZA: preferencias y nivel de lípidos. VI Reunión Anual de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología. Alicante, 29-30 de Mayo de 1.992.
- 35.- Gil C, Pelegrín J, Casasnovas JA, Puzo J, Garza F, de Vicente J, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: análisis general de la dieta consumida": XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, 4-7 de Octubre de 1.992. Publicado en Rev Esp Cardiol 1992; 45 (sup I): 95 (abst).
- 36.- C. Gil, J. Puzo, J.A. Casasnovas, F. Garza, J. de Vicente, I.J. Ferreira. Estudio AGEMZA. Calidad nutricional de la ingesta grasa. III Reunión Nacional de la Sociedad Española de Aterosclerosis. Sevilla, Noviembre de 1992. Publicado en Clin Invest Arteriosclerosis 1992, 4 (sup 2): 2 (abst).
- 37.- Gil C, Casasnovas JA, Garza F, Puzo J, Pelegrín J, Ferreira IJ. "Estudio AGEMZA: relación entre ingesta de vitamina A y lípidos plasmáticos en un grupo de jóvenes fumadores". XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Santiago de Compostela, 6-9 de Octubre de 1.993. Publicado en Rev Esp Cardiol 1993; 55 (Sup I): 55 (abst).
- 38.- Casasnovas JA, Crussells J, Pelegrín J, Ferreira A, Del Río A, Elosegui LM, Celma T, Giner A, Ferreira IJ. "Cambios en el perfil lipídico de individuos jóvenes después del cambio del aceite de girasol de su dieta por aceite de oliva". XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. La Coruña, 18-21 de Octubre de 1995. Publicado en Rev Esp Cardiol 1995; 48 (sup 6): 92.
- 39.- Laclaustra Gimeno M, Serrano Aísa PJ, Ramo Herrero MJ, González García MP, Luengo Fernández E, Casasnovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "Presentación del estudio AGEMZA 2000: planteamiento y planificación". Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Zaragoza, Noviembre de 2000. Revista Clínica Española 2000;200 (supl 1):131.
- 40.- González P, Laclaustra M, Serrano P, Boudet M<sup>a</sup>, Ramo J, Giner A, del Río A, Luengo E, Cuenca JA, Casasnovas JA, Ferreira IJ. "AGEMZA 2000: Factores de riesgo cardiovascular en una población juvenil sana y deportista". VII Reunión de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Huesca. Noviembre, 2000. Publicado en Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2002; Vol 6 (5): 177 (abst).
- 41.- Laclaustra Gimeno M, Cuenca Campillo JA, Serrano Aísa PJ, Luengo Fernández E, González García MP, Ramo Herrera J. "Influencia de la forma física para distintos tipos de ejercicio en el perfil lipídico". Reunión Nacional de la Sociedad

Española de Medicina Interna. Madrid, Junio 2001. Revista Clínica Española 2001;201(supl 1):8.

42.- Laclaustra Gimeno M, González García MP, Portero Pérez MP, Serrano Aísa PJ, Del Río JL, García de Paso Mora P, González Carretero M, Del Río Ligorit A, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero I “Capacidad física para distintos tipos de ejercicio y perfil lipídico”. XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Barcelona, 7-9 de Octubre de 2001. Publicado en Rev Esp Cardiol 2001; Vol 54 (2): 76-77 (abst.).

43.- Laclaustra M, González P, Serrano P, Portero P, Aguirre E, García de Paso P, del Río JL, del Río A, Luengo E, Fernández de Retana E, González M, Casanovas JA, Ferreira IJ. Comunicación “Evolución del perfil de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes”. VIII Reunión de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Huesca, 24 de Noviembre de 2001. Publicado en Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2002; Vol 6(5): 180 (abst). Accésit del premio de la Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Cardiología.

44.- Laclaustra M, Serrano P, Ortas R, González P, Boudet M, Daga B, del Río JL, del Río A, Fernández de Retana E, Lacambra I, Giner A, González M, Casanovas JA, Luengo E, Ferreira IJ. Póster: “Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una cohorte de adultos jóvenes en la cuarta década de la vida”. VIII Reunión de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Huesca, 24 de Noviembre de 2001. Publicado en Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2002; Vol 6 (5): 184 (abst).

45.- Laclaustra M, Portero P, Serrano P, del Río JL, del Río A, Bierge D, Fernández de Retana E, Cuenca JA, Ramo J, González M, Casanovas JA, Luengo E, Ferreira IJ. Póster: “Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en una cohorte juvenil española de 20 años de edad”. VIII Reunión de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Huesca, 24 de Noviembre de 2001. Publicado en Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2002; Vol 6 (5): 185 (abst).

46.- Casanovas JA, Laclaustra M, Ferreira I. “Estudio Academia General Militar de Zaragoza (AGEMZA), 15 años después”. VIII Congreso Nacional de Reales Academias de Medicina. Zaragoza, 18-20 de Septiembre de 2002.

47.- Laclaustra Gimeno M, Cuenca Campillo JA, González García P. Portero Pérez P, Serrano Aísa PJ, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero I, Cía Gómez P. “Relación entre tensión arterial y medidas ponderales en una cohorte de varones estudiada durante 15 años”. VII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Madrid 2002. Hipertensión 2002;19 (supl 2):1-34.

48.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Serrano Aísa PJ, Lacambra Blasco I, Luengo Fernández E, Puzo Foncillas J, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. “Estudio AGEMZA: Los cambios lipídicos en el adulto joven se relacionan con las medidas ponderales y sus modificaciones”. XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología, 2002. Rev Esp Cardiol 2002;55(supl 2):81.

49.- Laclaustra Gimeno M, Portero Pérez P, González García P, del Río Ligorit A, González Carretero M, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. “Estudio AGEMZA: La Tensión Arterial del adulto joven depende de los cambios en su peso a partir de la adolescencia”. XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid, 2002. Rev Esp Cardiol 2002;55(supl 2):110.

- 50.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Portero Pérez P, Del Río Aísa JL, Ramo Herrero J, Cuenca Campillo JA, Puzo Foncillas J, Ferreira Montero IJ. "Estudio AGEMZA: Evolución del perfil de riesgo cardiovascular en una población de adultos jóvenes ". XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología, 2002. Rev Esp Cardiol 2002;55(supl 2):109.
- 51.- M. Laclaustra Gimeno, P. Serrano Aísa, P. González García, P. Portero Pérez, J. Puzo Foncillas, J.A. Casanovas Lenguas, I.J. Ferreira Montero, P. Cía Gómez. "Tendencia inflamatoria en los varores fumadores en función de la intensidad del hábito medida mediante parámetros hematológicos". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, Noviembre 2002. Revista Clínica Española 2002;202(supl 1):53-83.
- 52.- M. Laclaustra Gimeno, P. Serrano Aísa, P. González García, J.A. Cuenca Campillo, J. Puzo Foncillas, A. Del Río Ligorit. I.J. Ferreira Montero, P. Cía Gómez. "Influencia del hábito tabáquico sobre las modificaciones de parámetros hematológicos en una cohorte de varones adultos jóvenes seguida durante 15 años". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, Noviembre 2002. Revista Clínica Española 2002;202(supl 1):53-83.
- 53.- M. Laclaustra Gimeno, P. González García, P. Serrano Aísa, G. Juste, E. Luengo Fernández, J.A: Casanovas Lenguas, I.J. Ferreira Montero, P. Cía Gómez. "Existe dependencia entre la tensión arterial y la sensibilidad a la insulina en varones adultos jóvenes sanos". XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna". Madrid, Noviembre 2002. Revista Clínica Española 2002;202 (supl 1):189-238.
- 54.- Laclaustra Gimeno M, Serrano Aísa PJ, González García P, Ortas R, Ramo Herrero J, Lacambra Blasco I, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "Cambios lipídicos en relación con las medidas ponderales de una cohorte de varones adultos jóvenes estudiada durante 15 años. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arteriosclerosis 2002;14(supl 2):41.
- 55.- Laclaustra Gimeno M, Cuenca Campillo JA, González García P, Portero Pérez P, Serrano Aísa PJ, Luengo Fernández E, Puzo Foncillas J, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, "Tabaco y parámetros inflamatorios y protrombóticos hematológicos en una cohorte seguida 15 años". IX Reunión Científica de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Zaragoza, 2002. Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2003;6(Nº 6):220.
- 56.- Laclaustra Gimeno M, Serrano Aísa PJ, González García P, Puzo Foncillas J, Ramo Herrero J, Lacambra Blasco I, Usón de Yarza T, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "El incremento de peso: fundamental en la aparición de factores de riesgo cardiovascular". IX Reunión Científica de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Zaragoza, 2002. Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2003;6(Nº6):220.
- 57.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Portero Pérez P, Ramo Herrero J, Luengo Fernández E, Lacambra Blasco I, González Carretero M, Casanovas JA, Ferreira Montero IJ. "Condicionantes de riesgo cardiovascular en la tercera década de la vida en varones: Niveles de colesterol, hipertensión arterial y función endotelial". X Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Zaragoza, Mayo de 2003. Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2003;7(1):12.

- 58.- González García P, Laclaustra Gimeno M, Del Río Aísa JL, Cuenca Campillo JA, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero I. "Estudio de la función endotelial mediante vasodilatación mediada por flujo en varones normotensos". X Reunión Anual de la Sociedad Aragonesa de Cardiología. Zaragoza, Mayo de 2003. Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología 2003;7(1):22.
- 59.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Cuenca Campillo JA, Luengo Fernández E, Del Río JL, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "El grado de sensibilidad a la insulina condiciona el alcanzar una función endotelial óptima en varones de 35 años". XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 2003.
- 60.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Daga B, Bierge D, Ferrer MC, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "En población española, la función endotelial correlaciona con el riesgo cardiovascular". XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 2003.
- 61.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Portero Pérez P, Ramo Herrero J, Puzo Foncillas J, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "Los niveles de colesterol LDL exhibidos a los 20 años condicionan la función endotelial a los 35 años". XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 2003.
- 62.- Laclaustra Gimeno M, Serrano Aísa P, Juste G, Puzo Foncillas J, Giner Soria A, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "El grado de sensibilidad a la insulina correlaciona con todos los parámetros lipídicos plasmáticos en varones sanos". XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Marbella, 2003.
- 63.- Laclaustra Gimeno M, Frangi Caregnato AF, González García P, Del Río Aísa JL, Del Río Ligorit A, Luengo Fernández E, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "Dependencia de la vasodilatación mediada por flujo de los valores de presión arterial en el rango de la normalidad". XVII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, Junio 2003.
- 64.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Portero Pérez P, Del Río Ligorit A, Juste G, González Carretero M, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "La sensibilidad a la insulina y su relación con la presión arterial en sus rangos de normalidad". XVII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, Junio 2003.
- 65.- González García P, Laclaustra Gimeno M, Portero Pérez P, Del Río Ligorit A, González Carretero M, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "Influencia en la función endotelial de la hipertensión arterial. Los trastornos lipídicos en varones españoles de 35 años de edad". XVII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, Junio 2003.
- 66.- Laclaustra Gimeno M, González García P, Portero Pérez P, Ramo Herrero J, Puzo Foncillas J, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ, Cía Gómez P. "Los niveles de lípidos condicionan la función endotelial en varones españoles a los 35 años de edad". XXV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Valencia, Junio 2003. Revista Clínica Española 2003;203 (supl 1):1-8.

67.- Laclaustra Gimeno M, Frangi Caregnato AF, González García P, del Río Ligorit A, Lacambra Blasco I, Luengo Fernández E, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "Comparación de la función endotelial y la estimación del riesgo cardiovascular mediante fórmula de Framingham". XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Sevilla, 15-18 de octubre de 2003.

68.- M. Laclaustra, P. González, A. Frangi, J.L. del Río, M. González, I. Lacambra, E. Luengo, A. Giner, JA. Casanovas, I. Ferreira. "Estudio AGEMZA (Academia General Militar de Zaragoza). Estudio colaborativo observacional prospectivo y longitudinal de la situación de riesgo cardiovascular de una cohorte de jóvenes sanos españoles y de su evolución espontánea durante décadas". Jornada de Investigación del Sector Salud III. Zaragoza, 12 de Diciembre de 2003. Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza 2004;44(1):16.

69.- González García P, Laclaustra Gimeno M, Del Río Aísa JL, Luengo Fernández E, Giner Soria A, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Montero IJ. "Los niveles de HDL y LDL colesterol en una muestra de adultos jóvenes dependen en gran medida de sus valores en la etapa post-adolescente". XVIII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Málaga, 13-15 de mayo 2004.

70.- González García P., Ramo Herrero J., Laclaustra Gimeno M., Portero Pérez P., del Río Ligorit A., Casanovas Lenguas JA., Ferreira Montero I. Influencia de los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en familiares de primer grado sobre el perfil lipídico y la presión arterial de una cohorte de jóvenes españoles. XVIII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la SEC. Málaga, 13-15 de mayo de 2004.

71.- González García P., Laclaustra Gimeno M., Cuenca Campillo J.A., León Latre M., González Carretero M., Casanovas Lenguas JA., Cía Gómez P., Ferreira Montero I. La presión arterial en una cohorte de adultos jóvenes depende fundamentalmente del incremento del peso e índice de masa corporal desde la etapa post-adolescente. XVIII Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la SEC. Málaga, 13-15 de mayo de 2004.

72.- MP. González García, M. Laclaustra Gimeno, MJ. Esquillor Rodrigo, R. Boldova Aguar, A. García Noaín, L. Martínez Moya, M. González Carretero, JA. Casanovas Lenguas, P. Cía Gómez. "Influence of familiar cardiovascular risk factors on a sample of young men". 27 th World Congreso of Internal Medicine. Granada, Septiembre-Octubre 2004.

73.- María Pilar González García, Martín Laclaustra Gimeno, Alejandro Frangi Caregnato, M<sup>a</sup> Pilar Portero Pérez, Alfonso del Río Ligorit, José Casanovas Lenguas, Armando Giner Soria, Ignacio Ferreira Montero. Estudio Agemza: dependencia de los niveles de colesterol y triglicéridos en una muestra de adultos jóvenes a partir de sus valores en la etapa post-adolescente. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid, 20-23 de octubre de 2004. Rev Esp Cardiol 2004;57 (sulp 2):1-180.

74.- María Pilar González García, Martín Laclaustra Gimeno, Montserrat León Latre, Emilio Luengo Fernández, Mariano González Carretero, José Casanovas Lenguas, Armando Giner Soria, Ignacio Ferreira Montero. Incremento del índice de masa corporal: factor de mayor influencia en el empeoramiento lipídico de una muestra

jóvenes españoles. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid, 20-23 de octubre de 2004. Rev Esp Cardiol 2004;57 (supl 2):1-180.

75.- González P, Laclaustra M, Casanovas JA, Del Rio A, Luengo E, Giner A, Ferreira IJ. Capacidad predictiva de los valores antropométricos de una cohorte de adultos jóvenes a partir de sus valores en la etapa de post-adolescencia. II Jornadas de Investigación del Área Sanitaria III del SALUD. 27 de noviembre de 2004 en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

76.- M.P. González García, J. Ramo Herrero, M. Laclaustra Gimeno, JL Del Río Aísa, M. González Carretero, E. Luengo Fernández, J.A. Casanovas Lenguas, I.J. Ferreira Montero. "Influencia del incremento del índice de masa corporal sobre el perfil lipídico de una muestra de valores jóvenes". XIX Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. San Sebastián, 7-9 de abril de 2005.

77.- M.P. González García, M. Laclaustra Gimeno, M. León Latre, A. del Río Ligorit, A. Giner Soria, J.A. Casanovas Lenguas, I.J. Ferreira Montero. "Diferencias en el perfil lipídico en función del hábito tabáquico en una cohorte de varones jóvenes españoles". XIX Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. San Sebastián, 7-9 de abril de 2005.

78.- M<sup>a</sup>.P. Portero Pérez, M. Laclaustra Gimeno, M<sup>a</sup>.P. González García, J.A. Casanovas Lenguas, E. Luengo Fernández, A. del río Ligorit, A. Giner Soria, I.J. Ferreira Montero. "Estudio AGEMZA (Academia GEneral Militar Zaragoza): Comparación del perfil lipídico en dos cohortes de jóvenes varones de similares características distantes 15 años en el tiempo". XIX Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. San Sebastián, 7-9 de abril de 2005. Accésit Comunicación Póster.

### **3.2. Congresos Internacionales**

1.- Lapetra A, Casanovas JA, Puzo J, Garza F, Del Rio A, Elosegui LM, Escanero J, Giner A, Ferreira IJ. "Tobacco smoking related changes in lipid profile". Vth Joint meeting of the working groups of the European Society of Cardiology. Santiago de Compostela, 5-10 de Septiembre de 1.987. Eur Heart J 1987; 8 (sup II): 140 (abst).

2.- Puzo J, Lapetra A, Casanovas JA, Garza F, Del Rio A, Elosegui LM, García-Foncillas JM, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Lipid profile evolution in a controlled population when its physical activity habits changes". Vth Joint meeting of the working groups of the European Society of Cardiology, Santiago de Compostela, 5-10 de Septiembre de 1.987. Eur Heart J 1987; 8 (sup II): 198 (abst).

3.- Casanovas JA, Puzo J, del Río A, Giner A, Ferreira IJ. "Is the lipid profile in mild smokers better than in non-smokers?". 50<sup>th</sup> European Atherosclerosis Society Meeting, Valencia, 22-24 de Octubre de 1.987.

4.- Casanovas JA, Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Lipid profile changes related to exercise training and weight". Xth Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, 28 de Agosto de 1.988. Eur Heart J 1988; 5 (sup I): 145 (abst).

- 5.- Casasnovas JA, Lapetra A, Puzo J, Guallar E, Blasco E, Garza F, del Rio A, Giner A, Ferreira IJ. "Prevalence of undesirable cholesterol levels in a young healthy population". Xth Congress of the European Society of Cardiology, Vienna, 28 de Agosto de 1.988. Eur Heart J 1988; 5 (sup I): 90 (abst).
- 6.- Puzo J, Lapetra A, Casasnovas JA, Garza F, Del Rio A, Elosegui LM, García-Foncillas JM, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Influence of apolipoprotein-E phenotypes on plasmatic lipid parameters". 2<sup>nd</sup> International Conference on Preventive Cardiology, Washington DC, 18-22 de Junio de 1.989.
- 7.- Casasnovas JA, de Vicente J, Puzo J, Giner A, Del Rio A, Ferreira IJ. "HDL-Cholesterol decrease after 11 days of intense physical exercise". XII Congress of the European Society of Cardiology, Estocolmo, 16-20 de Septiembre de 1.990. Eur Heart J 1990; 11: 179 (abst).
- 8.- Puzo J, Lapetra A, Casasnovas JA, Garza F, Del Rio A, Elosegui LM, García-Foncillas JM, Giner A, Escanero J, Ferreira IJ. "Does physical exercise protect HDL-cholesterol against tobacco?". XIII Congress of European Society of Cardiology, Amsterdam, 25 de Agosto de 1.991. Eur Heart J. 1991; 12 (sup I): 270 (abst).
- 9.- Laclaustra M, Gonzalez-Garcia P, Portero P, Casasnovas JA, Juste G, Ferreira IJ, Cia P. "Current insulin sensitivity, correlates not only with current blood pressure, but also with diastolic blood pressure fifteen years ago". 13th European Meeting on Hypertension. Milan, Junio 2003. Journal of Hypertension 2003,21(supl 4):P3259 (abst).
- 10.- Laclaustra M, Gonzalez-Garcia P, Luengo E, Casasnovas JA, Juste G, Ferreira IJ, Cia P. "Insulin sensitivity correlates with blood pressure, even when both variables are in the normal range". 13th European Meeting on Hypertension. Milan, Junio 2003. Journal of Hypertension 2003,21(supl 4):S300 (abst).
- 11.- Laclaustra M, González García P, Cuenca JA, González Carretero M, Casasnovas JA, Ferreira IJ, Cía P. "Análisis of endotelial function by means of flow mediated dilation in the normal blood pressure range. Is there a place for the J-controversy in the endothelium?" 13<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension. Milán, Junio 2003. Journal of Hypertension 2003,21(supl 4):S161-162 (abst).