

## SALUD PÚBLICA Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA

## Estudio de riesgo vascular en Navarra: objetivos y diseño. Prevalencia del síndrome metabólico y de los factores mayores de riesgo vascular\*

### *Study of vascular risk in Navarre: objectives and design. Prevalence of metabolic syndrome and of vascular risk factors*

J.J. Viñes<sup>1</sup>, J. Díez<sup>2</sup>, M.J. Guembe<sup>1</sup>, P. González<sup>1</sup>, C. Amézqueta<sup>3</sup>, J. Barba<sup>4</sup>, I. Sobejano<sup>1</sup>, E. Martínez-Vila<sup>4</sup>, A.M. Grijalba<sup>5</sup>, M. Serrano<sup>3</sup>, C. Moreno<sup>6</sup>, E. Los-Arcos<sup>5</sup>, D. Guerrero<sup>7</sup>

## RESUMEN

**Fundamento.** Determinar en una muestra poblacional la prevalencia de los factores de riesgo y del síndrome metabólico, su asociación con las lesiones arterioscleróticas subclínicas y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular a los 10 años.

**Material y métodos.** (Fase I) Estudio transversal en una muestra aleatoria estratificada por edad y sexo de la población de Navarra entre 35 y 84 años, por encuesta sobre antecedentes vasculares, factores de riesgo, exploración física y analítica. (Fase II) Estudio de cohortes de 10 años de seguimiento, en 500 expuestos y 500 no expuestos al SM, entre 45 y 74 años seleccionados para una razón de riesgo de 2, y una potencia del 82,25%, con exploración de marcadores de arteriosclerosis subclínica por imagen y analíticos. (Fase III) Seguimiento de eventos de enfermedad vascular a los 10 años de la muestra poblacional y de la cohorte prospectiva.

**Resultados.** (Fase I) Los sujetos requeridos fueron 6.553; excluidos y no localizados 871; la muestra efectiva 5.682 (2.644 hombres y 3.038 mujeres) y completaron el estudio 4.168 sujetos, (73,4%). La prevalencia del síndrome metabólico entre 35 y 84 años fue de 22,1 por 100 (IC95% 20,5-23,7) en hombres y de 17,2% (IC95% 15,8-18,5) en mujeres. Los factores mayores de riesgo vascular presentan prevalencias altas esperadas respecto a otras áreas geográficas excepto la del HDL colesterol bajo que lo fue de 8,5 por 100 (IC95% 7,4-9,6) en hombres y de 1,7% (IC95% 1,3-2,2).

**Conclusiones.** Existen diferencias importantes de riesgo entre sexos en detrimento de los hombres. Las altas cifras promedio de HDL colesterol y la baja prevalencia de síndrome metabólico pueden justificar el menor riesgo de eventos vasculares en Navarra.

**Palabras clave.** Factores de riesgo vascular. Lesiones subclínicas. Navarra (España). Prevalencia. Síndrome metabólico.

## ABSTRACT

**Background.** To determine in a representative sample of the population the prevalence of risk factors and metabolic syndrome; their association with sub-clinical atherosclerotic lesions and their impact on cardiocerebrovascular disease 10 years after.

**Material and Methods.** (Phase I) Cross sectional survey of a random sample stratified by age and sex of the population of Navarre aged between 35 and 84. Antecedents, risk factors, physical and analytical exploration. (Phase II) Ten year follow-up cohort study, in 500 exposed to MS and 500 not exposed persons, aged between 45 and 74 years; with an 82.25% power to detect a risk ratio of 2; with analytical and image markers of sub-clinical atherosclerosis. (Phase III) Follow up of vascular events at ten years.

**Results.** The subjects recruited were 6,553; excluded or not found 871; the final sample was 5,682 (2,644 men and 3,038 women); 4,168 (73.4%) took part in the study. The prevalence of MS was 22.1% (95%CI 20.5 - 23.7) for men and 17.2% (95%CI 15.8 - 18.5) for women. The main cardiovascular RF were high compared to other geographical areas except for HDL cholesterol. The rate was 8.5% (95%CI 7.4 - 9.6) for men and 1.7% (95%CI 1.3 - 2.2)

**Conclusions.** There are important differences in risk between sex, being worst for men. The high figures for HDL cholesterol and the low prevalence of MS might mean a lower risk of vascular events in Navarra.

**Key words.** Risk vascular factors. Sub-clinical lesions. Navarra (España). Prevalence Metabolic Syndrome.

*An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (1): 113-124.*

1. Servicio de Docencia e Investigación. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra. Pamplona.
2. Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona.
3. Centro de Atención Primaria. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
4. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.
5. Hospital de Navarra. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
6. Instituto de Salud Pública de Navarra. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.
7. Centro de Investigación Biomédica. Servicio Navarro de Salud. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 15 de febrero de 2007

## Correspondencia:

José Javier Viñes  
Servicio Docencia Investigación y Desarrollo Sanitarios  
C/ Irunlarrea nº 3  
31008 Pamplona  
Tfno. 848 42 26 66  
Fax 848 42 20 09  
E-mail: riesgo.vascular@cfnavarra.es

\* El Proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III por Convenio con el Gobierno de Navarra de fecha 26 de Diciembre de 2003, por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), P1052364 y por los presupuestos generales de Navarra de 2004 y 2005.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del aparato circulatorio (CIE 390-459 9ª rev.) constituyen en España la primera causa de mortalidad en el periodo 1975-2002. Los estudios de tendencias muestran descensos de la mortalidad por esta causa desde la década de los años 80<sup>1</sup>.

En el año 2002, de las 366.046 muertes registradas en España, 124.706 (el 34%: 29% en hombres y 39% en mujeres) se debieron a enfermedades del sistema circulatorio. El subgrupo de las enfermedades isquémicas del corazón (CIE 9ª rev. 410-419) ocasionaron el 31% de estas muertes (39% en hombres y 25% en mujeres), y las enfermedades cerebrovasculares (CIE 430-438), el 29% (31% hombres y 26% en mujeres)<sup>2</sup>.

El impacto de la mortalidad es diferente por áreas geográficas<sup>3</sup>. Las tasas de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades cerebrovasculares de Navarra están por debajo del promedio europeo y se asemejan a las tasas observadas en Francia, país con las menores tasas de mortalidad de la UE<sup>4</sup> (Tabla 1). La tendencia de descenso de la mortalidad por enfermedad isquémica en el periodo 1995-2000 fue de 16,7% en hombres y 27,6% en mujeres; en tanto que para las enfermedades cerebrovasculares el descenso fue en este periodo del 19,9% en hombres y del 29,4% en mujeres.

Dado el impacto poblacional de las enfermedades circulatorias se realizó en Navarra en 1993 un estudio transversal de prevalencia de factores de riesgo vascular

en población adulta sana en 1.500 personas entre 18 y 64 años, para el conocimiento de la prevalencia de hipertensión, hipercolesterolemia, sobrepeso, obesidad, glucemia y hábito tabáquico.

Los datos obtenidos en 1993<sup>5</sup> (Tabla 2) han permitido hacer una estimación de la prevalencia del Síndrome Metabólico (SM), sustituyendo en su cálculo el perímetro abdominal por el índice de masa corporal<sup>6,7</sup>. Esta prevalencia bruta estimada alcanzó el 17,6% (IC 95% 14,8-20,4) en varones y el 9,6% (IC 95% 7,4-11,7) en mujeres, entre 18-64 años, cifras ostensiblemente menores que las obtenidas en otros países<sup>8-11</sup>, lo que contribuiría a explicar las bajas tasas de mortalidad cardiovascular en Navarra.

Este estudio tiene por objeto conocer la prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad vascular en una muestra de base poblacional, y evaluar su efecto a los 10 años; y por otro lado, una vez diagnosticadas de la muestra las personas con SM, estudiar a nivel individual la asociación del SM con las lesiones vasculares subclínicas y la aparición de eventos vasculares.

Son objetivos específicos del estudio: determinar los valores promedio poblacionales de los diversos parámetros biológicos relacionados con el riesgo vascular; estimar las prevalencias de los factores de riesgo de forma independiente o sinérgica; conocer la asociación del SM con marcadores de lesiones de arteriosclerosis subclínica; medir la incidencia de las enfermedades vasculares a los 10 años en las personas según factores de riesgo detecta-

**Tabla 1.** Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en el año 2002 en Navarra<sup>1</sup>, España y Unión Europea<sup>2</sup> (Tasas por 100.000 hab. ajustadas por edad a la población europea).

	Sexo	Navarra	España	Union Europea 1993-1995		País
				Media	Tasa más baja	
Enf. Sistema Circulatorio	Hombres	237,9	274,7	337,7	235,8	Francia
	Mujeres	141,5	187,0	212,8	137,0	Francia
Enf. Isquémica del corazón	Hombres	93,9	102,9	151,2	78,8	Francia
	Mujeres	36,0	45,3	73,7	32,4	Francia

Fuente: <sup>1</sup><http://www.isciii.es>, <sup>2</sup><http://data.euro.who.int>

**Tabla 2.** Estudio de factores de riesgo cardiovascular en Navarra 1993. Prevalencia por 100 ajustada por edad (población mundial) de los factores de riesgo vascular (IC al 95%) en población de 18 a 64 años.

Factor de riesgo		Hombres n=767	Mujeres n=784	valor p	Rural	Urbano n=686	p n=865
Presión arterial	límite	21,1 (17,8-24,4)	9,6 (7,6-11,5)	0,0000	18,5 (15,3-21,6)	12,7 (10,4-15,1)	0,0016
	alta	21,9 (18,7-25,2)	11,1 (9,0-13,1)	0,0000	16,6 (13,6-19,6)	16,4 (14,0-18,9)	0,9153
Hipertensión		25,8 (22,4-29,3)	15,6 (13,2-18,0)	0,0000	22,5 (19,1-26,0)	19,2 (16,5-21,9)	0,1153
Colesterol	200-239	31,1 (27,2-34,9)	29,9 (26,1-33,9)	0,5743	27,4 (23,4-31,8)	33,1 (29,3-36,9)	0,0163
	≥240	22,9 (19,6-26,1)	21,0 (18,0-24,1)	0,3662	22,4 (19,1-25,8)	21,4 (18,5-24,3)	0,6153
Hipercolesterolemia		25,7 (22,3-29,2)	23,6 (20,4-26,8)	0,3401	24,8 (21,3-28,3)	24,3 (21,2-27,5)	0,8187
HDLc	40-59	55,5 (50,0-61,0)	39,2 (34,5-43,8)	0,0000	47,0 (41,5-52,7)	47,3 (42,5-52,1)	0,8926
	<40	15,9 (12,9-18,9)	3,6 (2,3-4,9)	0,0000	7,9 (5,6-10,1)	11,1 (8,8-13,4)	0,0327
LDLc	130-159	26,5 (22,9-30,1)	22,7 (19,4-26,0)	0,0852	23,3 (19,7-27,0)	25,7 (22,4-29,1)	0,2879
	≥160	22,4 (19,2-25,6)	18,0 (15,2-20,7)	0,0294	18,7 (15,7-21,7)	21,1 (18,2-24,0)	0,2225
Triglicéridos	150-199	12,7 (10,1-15,3)	5,4 (3,8-6,9)	0,0000	9,0 (6,8-11,3)	8,9 (6,9-10,9)	0,9257
	>200	9,9 (7,7-12,1)	3,7 (2,5-5,0)	0,0000	6,6 (4,7-8,5)	7,0 (5,3-8,7)	0,7028
Índice masa corporal*	25-29,9	44,9 (44,2-49,7)	22,8 (19,5-26,1)	0,0000	35,2 (30,7-39,6)	32,5 (28,7-36,3)	0,2786
	≥30	16,4 (13,6-19,2)	11,2 (9,1-13,4)	0,0025	14,5 (11,9-17,2)	13,0 (10,7-15,3)	0,3793
Glucemia	110-125	6,0 (4,4-7,5)	3,3 (2,2-4,4)	0,0121	5,4 (3,9-7,0)	3,9 (2,7-5,1)	0,1710
	≥126	2,6 (1,6-3,6)	2,3 (1,3-3,2)	0,6914	2,8 (1,7-3,9)	2,2 (1,2-3,1)	0,4684
Síndrome Metabólico (SM)		15,1 (12,5-17,7)	7,4 (5,7-9,1)	0,0000	11,8 (9,4-14,2)	10,7 (8,6-12,8)	0,5127

PA límite: TAS 130-139 mmHg o TAD 85-89 mmHg. PA alta: TAS ≥140 mmHg o PAD≥90 mmHg. Hipertensión arterial: PAS ≥140 mmHg o PAD≥90 mmHg o cumple tratamiento de HTA. Colesterol límite: 200-239 mg/dl. Colesterol alto: ≥240 mg/dl. Hipercolesterolemia: ≥240 mg/dl o cumple tratamiento de hipercolesterolemia. SM: ATPIII modificado, con IMC.

\*IMC sobre 680 casos en rural, 861 casos en urbano y 1.541 en total.

Fuente: Gumbre MJ. Trabajo de investigación para suficiencia investigadora. Universidad Pública de Navarra.

dos; y cuantificar el valor predictivo de los marcadores de arteriosclerosis subclínica y del SM en la aparición de eventos vasculares. Es objetivo complementario mantener un banco de muestras en congelación a -80° C suero, plasma y DNA para futura realización de determinaciones bioquímicas o genéticas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Prevalencia de factores de riesgo en la población (fase I)

#### Diseño

Estudio transversal en una muestra aleatoria estratificada por sexo y edad (35-44,

45-54, 55-64, 65-74, 75-84), extraída de la población de 24 zonas básicas de salud urbanas y semiurbanas de Navarra (censo 2001) que suponen el 60,34% de la población total de Navarra.

### ***Muestra (tamaño y características)***

El tamaño muestral se calculó partiendo de las estimaciones de prevalencia del SM realizadas a partir de los datos del estudio de factores de riesgo de 1993. Los términos fueron la prevalencia de SM en el estrato de edad y sexo de menor tasa (7%), una precisión del  $\pm 0,7$  (relativa del 10%), y un nivel de confianza del 95%. La muestra calculada fue de 5.021 personas y se sobrestimó en 1.532 (30%) personas previendo una tasa equivalente de no respuestas, y de sujetos no localizables o institucionalizados. Esta sobremuestra fue también distribuida proporcionalmente por grupos de edad y sexo. La muestra final de 6.553 sujetos (3.088 hombres y 3.465 mujeres) fue extraída del censo de población por el Instituto de Estadística de Navarra. La inclusión en los grupos etarios se realizó según la edad en la fecha de la encuesta.

### ***Reclutamiento***

Los sujetos fueron invitados a participar en el estudio por carta personalizada seguido de un contacto directo telefónico. La dirección postal se obtuvo del censo de población, y la telefónica por los servicios de Telefónica cotejadas ambas por la Tarjeta Individual Sanitaria (cobertura en Navarra del 98,5%). Las personas no contactadas cuya carta no había sido devuelta, recibían una segunda y una tercera comunicación escrita. Fueron excluidos los fallecidos, institucionalizados y desplazados fuera de Navarra. Para los no localizados después de 3 cartas y un mínimo de 9 llamadas telefónicas, así como para los que no se disponía de teléfono, se realizó un programa especial de búsqueda con encuestadores que hicieron tres visitas al domicilio en distintos horarios y recogieron referencias vecinales.

Para la realización de la encuesta se citó a los participantes por teléfono con día, hora y nombre de la persona encuestadora asignada, invitándole a llevar los envases

de los medicamentos que estuvieran tomando y gafas (si las usaban) para la lectura del consentimiento informado que se administraba antes de iniciar la encuesta.

El trabajo de campo se desarrolló entre junio de 2004 y diciembre de 2005. Durante el proceso se enviaron 10.500 cartas, y se hicieron 15.000 llamadas telefónicas y 1.100 visitas a domicilio.

### ***Cuestionario y exploración física***

Las encuestas se realizaron en los centros de salud próximos al domicilio de los seleccionados en horarios de mañana y tarde. El número de centros de salud que participaron fue de 25, siendo cuatro las personas encuestadoras a tiempo completo y cuarenta y cuatro a tiempo parcial. La calidad de cada encuesta era revisada posteriormente por dos miembros del grupo investigador recabando la información incompleta y las aclaraciones necesarias. La encuesta clínica cuyas variables se indican en la tabla 3 se administró conforme a un Manual de procedimiento. Los encuestadores fueron un equipo de diplomados universitarios en enfermería entrenados simultáneamente para reducir la variabilidad en un curso taller.

### ***Muestras biológicas y determinaciones analíticas***

Tras la realización de la encuesta y recogida de variables físicas los sujetos eran remitidos en el plazo máximo de 7 días para la toma de muestras en ayunas de 12 horas como mínimo. Se obtuvieron 2 tubos Vacutainer® de 7 ml de suero, 2 tubos Vacutainer® de 5 ml de plasma (EDTA), y un tubo Vacutainer® de 10 ml de orina. Las muestras fueron procesadas en un tiempo máximo de 3 horas tras la extracción en un único laboratorio central (Hospital de Navarra), de acuerdo a un Manual de Procedimiento para evitar la variabilidad del método (Tabla 3).

Se separaron tres alícuotas de 1 ml de suero y otras tres de 1 ml de plasma, para su conservación a  $-80^{\circ}\text{C}$ , en el Banco de Muestras Biológicas del Centro de Investigación Biomédica del Servicio Navarro de Salud.

**Tabla 3.** Estudio "Riesgo Vascular Navarra".  
Información recogida en la encuesta clínica y variables analíticas.

---

<p><b>VARIABLES MEDIDAS POR ENCUESTA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filiación, estudios y ocupación</li> <li>• Antecedentes familiares y personales de enfermedades vasculares: hipertensión arterial, diabetes, colesterolemia, obesidad, enfermedad coronaria, enfermedad vasculocerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca o renal de origen vascular y aneurisma, incluyendo edad de presentación. Fallecimiento por muerte súbita o causas cardiocerebrales</li> <li>• Antecedentes personales sobre factores de riesgo y de control terapéutico de: hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia</li> <li>• Nutrición: Consumo de alimentos veces/semana. Encuesta de adhesión a la dieta mediterránea (Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2006;145:1-15)</li> <li>• Consumo de tabaco (inicio, fumador, exfumador, cantidad frecuencia); consumo de alcohol ml/día. (inicio, cantidad, frecuencia, tipo de bebida)</li> <li>• Actividad física (cuestionario de Minnesota/cuestionario internacional de actividad física, OMS)</li> </ul>
<p><b>VARIABLES MEDIDAS POR EXPLORACIÓN FÍSICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación peso (Kg), talla (cm) y perímetro cintura (cm)</li> <li>• Presión arterial: (tres tomas); presión del pulso en ambos brazos, según criterios VI <i>Joint National Comité</i></li> </ul>
<p><b>VARIABLES MEDIDAS POR DETERMINACIÓN ANALÍTICA EN SUERO (Método)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lípidos: colesterol total (CHOD-PAP), HDL (Directo HDL plus 2ª generación), LDL (Fórmula), triglicéridos (GPO-PAP)</li> <li>• Glucemia en ayunas (Hexokinasa)</li> <li>• Ácido úrico (Enzimático colorimétrico)</li> <li>• Creatinina (Jaffé sin desproteinización)</li> <li>• Proteína C reactiva ultrasensible (Turbidimetría cinética)</li> </ul>
<p><b>VARIABLES MEDIDAS POR DETERMINACIÓN ANALÍTICA EN ORINA (Método)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Creatinina (Jaffé sin desproteinización)</li> <li>• Albúmina (Nefelometría cinética)</li> <li>• Razón albumina/creatinina</li> </ul>

---

## Síndrome metabólico y lesiones subclínicas vasculares (fase II)

### Diseño

Estudio prospectivo de cohortes de expuestos y no expuestos de 10 años de seguimiento de personas que en el estudio transversal sean clasificadas como personas con o sin síndrome metabólico según el *Adult Treatment Panel III* (ATP III)<sup>12</sup> tal como estaba definido en el momento de iniciar el trabajo de campo (junio 2004) por reunir al menos 3 de los siguientes parámetros: circunferencia abdominal >102 cm en varón y >88 cm en mujer; hipertrigliceridemia:  $\geq 150$  mg/dl (1,69 mmol/l); HDL-Colesterol: <40 mg/dl (1,04 mmol/l) en varón y <50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujer; presión arterial:  $\geq 130/85$  mmHg; glucemia basal en ayunas:  $\geq 110$ , mg/dl (6,1 mmol/l).

A pesar de recientes criterios de clasificación del SM por el ATP III y por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), se ha mantenido el mismo criterio de clasificación del ATP III (2004) para la clasificación de los sujetos de la fase II, de acuerdo con la *American Heart Association* (AHA) y el *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI) en julio-agosto de 2005<sup>13</sup>.

### Tamaño de los grupos de estudio

Podemos esperar una prevalencia del SM en población general asintomática del 20-21% por 100 en Navarra entre 45 y 74 años de acuerdo con los datos del estudio de 1993, inferior a la publicada en U.S.<sup>9</sup> y en Canarias (España)<sup>14</sup> por lo que se estimó que entre 553 y 581 sujetos de los participantes en la fase I de dichas edades (2.765 personas) cumplirían criterios de SM. El

número de eventos vasculares esperables en los sujetos sin SM se estimó entre 22 y 25 a lo largo de 10 años de seguimiento (tasa de incidencia acumulada de 0,045-0,05 por 100.000), de acuerdo con los datos de incidencia de infarto de miocardio a través del Estudio IBERICA Navarra<sup>15</sup> y de mortalidad por enfermedad cardio cerebrovascular<sup>1</sup>. Considerando finalmente una razón de riesgo (*hazard ratio*) entre expuestos y no expuestos de 2 por enfermedad coronaria isquémica<sup>6,16-19</sup>, en un periodo de seguimiento de 10 años y para un nivel de significación estadística ( $p < 0,05$ ) son necesarios 500 sujetos para cada uno de los grupos para conseguir una potencia del 82,25%<sup>20-21</sup>. Se sobreestima la muestra de acuerdo a una tasa máxima esperada de no respuesta y excluidos del 20%.

### **Sujetos en estudio**

El grupo de expuestos al SM se extrae de quienes en la fase I son diagnosticados según los criterios del ATP III hasta alcanzar el número de individuos requerido. El grupo no expuesto al SM lo constituyen 500 sujetos seleccionados al azar entre los participantes en la fase I que no reunían criterios del SM, con distribución similar a los expuestos respecto a sexo y edad.

### **Inclusión y exclusión**

Se incluyen en ambos grupos los participantes con diabetes y niveles de glucemia en ayunas  $< 110$  mg/dl que se encontraban en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, y los hipertensos participantes con cifras de TA  $< 130/85$  mmHg en tratamiento con antihipertensivos. Se excluyen del estudio los individuos que cumplieran los siguientes criterios: antecedentes de enfermedad cardiocerebrovascular, enfermos de cáncer en estadio terminal, participantes con escasa adherencia a la primera fase del estudio (dificultades de acceso y respuesta), embarazadas, y personas institucionalizadas.

### **Pruebas clínicas para la medida de lesiones latentes**

Se mide la hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía bidimensional, (según normas de la *American Society*

*of Echocardiography*); el engrosamiento de la íntima carotídea por ultrasonografía modo M y doppler en la carótida común, a 1 cm proximal del bulbo carotídeo, en zonas sin placas de ateroma, en fase final de diástole en ambos lados con equipo de alta resolución de medición automatizada e índice de presión arterial tobillo-brazo por eco-doppler manual. Las exploraciones se realizan a doble ciego.

### **Pruebas analíticas**

Se dispone de las determinaciones analíticas y muestras alícuotas congeladas a  $-80^{\circ}$  C de la fase I y especialmente como indicadores de lesiones latentes: la albuminuria y la proteína C reactiva específica. De forma complementaria se toma muestra de sangre para la congelación a  $-80^{\circ}$  C de tres alícuotas de 1 ml: una de plasma (citrato), otra de plasma EDTA, y la tercera de ADN extraído a partir de plasma (EDTA), según DNA kit de extracción (Qiagen®) para obtener entre 6-7  $\mu$ g de ADN por muestra.

### **Niveles de riesgo**

Se han considerado como niveles de riesgo (límite y alto) los siguientes: presión arterial, (*VI Joint Nacional Commite*); colesterol, (*ATP III Nacional Colesterol Education Program*); glucemia (*American Diabetes Association*); obesidad-sobrepeso, (*U.S. Nacional Health and Nutricional Examination Survey*).

### **Seguimiento y medida del efecto (fase III)**

El seguimiento del estudio transversal va dirigido a conocer a los 10 años (2014-2015) la incidencia de los sucesos de isquemia cardiaca y accidente cerebrovascular en las personas de la muestra poblacional en función de la presencia o no de cada factor de riesgo y del SM en 2004-05. El seguimiento del estudio de cohortes durante 10 años se llevará a cabo con la identificación de los casos incidentes y de los fallecidos entre los sujetos de la misma tan pronto como sea posible tras el diagnóstico. El seguimiento se dará por concluido con la aparición del primer evento vascular.

En ambos casos los métodos de medida se basan en el ligamiento de la base de datos del estudio con los registros de morbi-mortalidad. Los casos incidentes de enfermedad isquémica coronaria y de enfermedad cerebrovascular se detectarán por el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta hospitalaria, por el Registro de Morbilidad Asistida y por el Registro poblacional de Infarto Agudo de Miocardio de Navarra. Se identificarán los casos fallecidos, la fecha y la causa del fallecimiento, a través del Instituto de Estadística de Navarra.

### Autorización ética

El diseño y el plan de trabajo de campo han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra así como el texto de los consentimientos informados para la encuesta y extracción de sangre de la fase I y para las exploraciones clínicas y extracción de sangre de la fase II.

## RESULTADOS

La fase I del estudio se ha concluido en diciembre de 2005 y la depuración y codificación de datos en junio de 2006, lo que per-

mite ofrecer los primeros resultados referentes a la realización del trabajo de campo y a la prevalencia del SM. Así mismo se incluyen los valores promedios de los factores de riesgo mayores y sus prevalencias. De las 6.553 personas seleccionadas, 871 no fueron localizadas o estaban institucionalizadas, por lo que se realizó contacto directo con 5.682 personas (2.644 hombres y 3.038 mujeres), de las que aceptaron participar 4.354 habiéndose alcanzado en consecuencia un 76,6% de respuesta. No completaron la analítica 186 disponiendo información completa de 4.168 personas, el 73,4% de las personas contactadas. La comparación de las muestras en el proceso de campo por edad y sexo se incluye en la tabla 4.

El número de personas no participantes fue de 1.328 debido a los siguientes motivos: 14 por enfermedad vascular, 156 por otras enfermedades distintas a la vascular, 121 por estar controlados por su médico de cabecera o de empresa, 81 por ocupación laboral, 5 por dificultad en la comprensión del idioma castellano y 950 por falta de interés en participar.

En la tabla 5 se expone por sexo y edad la prevalencia del SM, que entre 35 y 84

**Tabla 4.** Comparación por sexo y edad de la muestra estimada y obtenida para el estudio.

Edades	HOMBRES					MUJERES				
	Estimada	Requerida +30%	Real contactada	Encuestas realizadas	Estudio completo	Estimada	Requerida +30%	Real contactada	Encuesta Realizadas	Estudio completo
35-44	759	998	809	585	542	756	1.006	885	697	666
45-54	611	786	704	532	508	648	841	765	640	616
55-64	463	595	543	435	423	490	640	592	472	457
65-74	362	462	397	305	300	434	573	502	380	365
75-84	191	247	191	127	120	307	405	294	181	171
Total	2.386	3.088	2.644	1.984	1.893	2.635	3.465	3.038	2.370	2.275
	100%		100%	75%	71,6%			100%	78,1%	74,9%
				83,0%	79,3%	100%			90,1%	86,3%

**Tabla 5.** Prevalencia por 100 del SM (ATP III) por grupos de edad y total en hombres y mujeres.

Hombres	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	35-84 años IC 95%
n	541	506	422	298	119	1886
SM	12,8	21,3	27,5	30,9	30,3	22,1
IC 95%	(9,9-15,7)	(17,7-25,0)	(23,1-31,9)	(25,5-36,3)	(21,6-38,9)	(20,5-23,7)
Mujeres						
n	661	615	457	365	170	2268
SM	4,4	11,2	19,7	31,8	38,2	17,2
IC 95%	(2,8-6,0)	(8,6-13,8)	(15,9-23,4)	(26,9-36,7)	(30,6-45,8)	(15,8-18,5)

años se sitúa en el 22,1 (IC95% 20,5-23,7) por 100 en los hombres y 17,2 (IC95% 15,8-18,5) por 100 en mujeres. Se observa la tendencia al incremento por grupos de edad en ambos sexos, en perjuicio de los hombres hasta la edad de 65-74 años en la que se igualan, para dar paso a una mayor prevalencia en las mujeres: 30,3 vs 38,2 por 100 a partir de los 75 años.

Los factores de riesgo "mayores" alterados se intervienen en la asistencia clínica de manera individual o conjunta de acuerdo a los consensos aceptados. Es por tanto de interés el conocer cómo se presentan en la población tales factores, cuyos valores promedios (DE) y las prevalencias poblacionales e intervalos de confianza incluimos en la tabla 6.

La alta participación de la muestra combinada con la prevalencia del síndro-

me metabólico ha permitido identificar entre las edades de 45-74 años a 592 sujetos expuestos al SM (316 casos en hombres y 276 casos en mujeres), de los que 525 cumplen de inclusión en el estudio prospectivo. Un número equivalente de sujetos se obtendrá de forma aleatoria entre los no expuestos al SM. Estos serán los sujetos identificados para su inclusión en la cohorte de la fase II.

## DISCUSIÓN

A pesar de los múltiples estudios sobre los factores de riesgo de las enfermedades vasculares (principalmente cardiopatía isquémica y accidente cerebro vascular) y sobre la valoración de riesgos individuales (Framingham<sup>22</sup>, SCORE<sup>23</sup>, REGICOR<sup>24</sup>), se mantienen muchas incógnitas sobre la génesis de las enfermedades vasculares,

**Tabla 6.** Media (DE) y prevalencia por 100 (IC95%) de factores de riesgo vascular mayores en población de 35 a 84 años de Navarra por sexo.

FACTOR DE RIESGO	HOMBRES	MUJERES
<b>Presión arterial</b>		
PAS media (DE)	138,4 mmHg (17,6)	129,5 mmHg (20,8)
PAD media (DE)	81,6 mmHg (10,2)	78,2 mmHg (10,1)
Prevalencia hipertensión (IC 95%) ≥140/90 mmHg o tratamiento farmacológico*	50,9 (48,9-52,8)	39,4 (37,7-41,1)
<b>Colesterol</b>		
Media (DE)	211,4 mg/dl (39,2)	212,7 mg/dl (37,3)
Prevalencia hipercolesterolemia (IC 95%) ≥240mg/dl o tratamiento farmacológico*	30,9 (29,1-32,7)	31,6 (29,9-33,2)
<b>HDL colesterol</b>		
Media (DE)	56,8 (13,8)	70,0 (16,2)
Prevalencia HDLc (IC 95%) Bajo < 40 mg/dl	8,5 (7,4-9,6)	1,7 (1,3-2,2)
<b>Glucemia</b>		
Media (DE)	106,1 (24,8)	98,1 (20,9)
Prevalencia ≥126 mg/dl (IC 95%)	9,9 (8,8-11,1)	5,8 (4,9-6,6)
Prevalencia diabetes (IC 95%) ≥126 mg/dl o tratamiento farmacológico*	11,1 (9,9-12,3)	6,4 (5,5-7,2)
<b>Triglicéridos</b>		
Media (DE)	132,4 (99,9)	97,7 (58,2)
Prevalencia ≥200 mg/dl (IC 95%)	12,7 (11,4-13,9)	5,0 (4,2-5,8)
<b>Perímetro abdominal</b>		
Media (DE)	97,9 (10,6)	88,5 (13,4)
Prevalencia (IC 95%) >102 cm (H); > 88 cm (M)	30,9 (29,3-32,7)	46,2 (44,4-47,9)

\*Ha sido informado por un sanitario de su condición de hipertenso, hipercolesterolémico o diabético (según corresponda) y declara tomar tratamiento farmacológico específico.

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. H: hombre. M: mujer

no estando justificada la variación geográfica de la incidencia y de la mortalidad por la variación de las prevalencias poblacionales de los factores de riesgo bien independientes o sinérgicos. Estas enfermedades tienen una gran carencia en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad vascular en el periodo subclínico, de la interrelación de los factores de riesgo con las lesiones latentes, y ambas con los eventos agudos de la enfermedad. La investigación clínica aplicada dispone de respuestas fisiopatológicas y terapéuticas que resuelven situaciones de enfermedad establecida, pero carecen de respuesta las intervenciones adecuadas en el largo periodo de inducción de la enfermedad y el desarrollo subclínico. Es por ello que parece fundamental el integrar los conocimientos epidemiológicos con los conocimientos clínicos, y reunir ambas ciencias en un único proyecto de colaboración (epidemiología clínica) que ha sido posible por la integración en equipo de especialistas clínicos (cardiología, neurología, bioquímica clínica y medicina de familia), e investigadores en bioquímica aplicada y en epidemiología, en un trabajo conjunto de centros públicos y privados de Navarra.

El estudio "Riesgo Vascular Navarra" aborda una amplia muestra aleatoria de base poblacional ampliando el rango etario sobre los estudios habituales desde los decenios entre 35 y 44 años, con el fin de garantizar largos periodos de inducción y su seguimiento, hasta 75 y 84 años por ser el decenio de mayor incidencia en accidentes cerebrovasculares y no estar suficientemente estudiado. La muestra de 6.553 personas ha sido seleccionada del censo poblacional de entre 183.397 personas de 35 a 84 años de edad de las 24 zonas de salud urbanas y semiurbanas de Navarra. No se incluye la población rural debido a no existir diferencias en la prevalencia de los niveles altos de riesgo (salvo HDL-c bajo), ni tampoco al parecer para el SM en Navarra (Tabla 2) lo que facilita la participación y la accesibilidad, consiguiendo la adherencia al proyecto de las personas elegidas y convocadas. La muestra se ha calculado no sólo para garantizar la representatividad poblacional y la extrapolación de los resultados

por grupos de edad y sexo, sino que además el tamaño de la muestra asegura un número de eventos vasculares suficientes según la incidencia acumulada en 10 años de 0,045 a 0,05<sup>15</sup> por 100.000, para las edades de 35 a 74 años.

En la fase I, el 73,4% de las personas invitadas cumplieron el plan en su totalidad y se ha alcanzado el 83% de la muestra prevista en hombres y el 90% en mujeres (Tabla 4). Únicamente 135 personas de los declinan participar presentan motivos que pudieran estar relacionados con la enfermedad vascular o factores de riesgo vascular, por lo que la muestra obtenida representa a la población asintomática de 35 a 84 años de Navarra. La representatividad de la muestra, la alta participación y la calidad de la información recogida de las variables medioambientales, de estilo de vida, de exploración física y bioquímicas, garantizará la inferencia de los resultados a la población en un medio geográfico del norte de España, de supuesto ámbito cultural y alimentario mediterráneo y ámbito socioeconómico europeo.

Especial interés indican los resultados de los valores promedios y de prevalencias de los factores de riesgo mayores que evidencian el diferente perfil del riesgo vascular en perjuicio de los hombres, respecto a las mujeres, para la presión arterial, HDL colesterol, glucemia, y triglicéridos. Por el contrario la prevalencia de perímetro abdominal alterado es superior en las mujeres, diferencia debida al fuerte peso de este factor de riesgo en las mujeres mayores de 55 años. Este patrón desfavorable en los hombres es concordante con el encontrado en los países de nuestro entorno socioeconómico<sup>26-31</sup>. Destacamos la baja prevalencia de HDL colesterol en ambos sexos, respecto a otras áreas geográficas<sup>9,14,32</sup> a pesar de mantener altas tasas de prevalencia para el resto de los factores indicados, diferencia que puede explicar la menor prevalencia de SM y morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en Navarra.

La prevalencia de SM en Navarra es inferior a la descrita por estudios nacionales<sup>14</sup> e internacionales<sup>9-11</sup>. A diferencia de

estos estudios, en los que la mayoría no encuentran diferencias en la prevalencia de SM por sexo y los que lo hacen es superior en mujeres, en Navarra los hombres superan a las mujeres con el 22,1% (IC95% 20,5-23,7) y 17,2% (IC95% 15,8-18,5) respectivamente ( $p < 0,001$ ). La diferencia de la prevalencia de SM entre hombres y mujeres puede justificar la diferencia en la morbimortalidad por eventos vasculares entre ambos sexos en Navarra. Del mismo modo puede explicar la menor morbimortalidad por este grupo de enfermedad de Navarra respecto a otras áreas geográficas como Estados Unidos de América<sup>9,25</sup> y Canarias (España)<sup>14</sup> con prevalencias de SM superiores en un 88% y 36% a Navarra respectivamente.

En las fases II y III el estudio incorpora un diseño observacional analítico del impacto del SM y de las lesiones vasculares subclínicas sobre la enfermedad vascular, con una cohorte de 500 expuestos y 500 no expuestos al SM. No existen antecedentes conocidos en nuestro país de un estudio de seguimiento de SM en población general, los estudios existentes se circunscriben a pacientes diabéticos<sup>17</sup>. Así mismo los estudios de seguimiento realizados en otros países limitan la cohorte a hombres<sup>6,16</sup>, población de mayor riesgo. El presente estudio incorpora tanto hombres como mujeres de población general y añade además el estudio de las lesiones vasculares subclínicas.

Poner en evidencia la asociación del SM, antes de desarrollar enfermedad vascular con lesiones subclínicas de enfermedad arteriosclerótica como la hipertrofia ventricular izquierda, el incremento del espesor-intima-media de la arteria carótida, la elevación de los niveles sanguíneos de Proteína C reactiva altamente sensible y la albuminuria, dará elementos de juicio para estrategias asistenciales, preventivas y de salud pública.

Adicionalmente la fase II permitirá conocer la prevalencia de lesiones latentes en población de mayor riesgo entre 45 y 74 años con SM y sin SM, y por otro lado, establecer un banco de muestras biológicas (DNA y plasma citrato) para caracterizar

en estudios posteriores los polimorfismos genéticos y marcadores de la inflamación asociados al SM.

El diseño de este estudio va a permitir, una vez obtenidas las bases de datos clínicos, bioquímicos y genéticos, el desarrollo de otras hipótesis de investigación de acuerdo con el avance de conocimientos.

---

#### *Agradecimientos*

A Laura Eugui, Esther Guembe y Ascensión Armendariz, administrativas del centro operativo del Estudio. A Sara García, Técnico especialista de laboratorio. Al Servicio Navarro de Salud a través de: Raúl Aisa, jefe de unidad informática; Arancha Zabala y Justiniana Otazu, del Servicio de programación de citas; Asunción Navallas, jefe de unidad de extracciones; Ana Granados, jefa del servicio de enfermería de atención primaria. Al personal de los centros sanitarios: unidades de extracción de sangre; del Centro de Especialidades Príncipe de Viana, Centro de Salud de Tafalla, Centro de Salud de Estella, centros de salud de Tudela, Laboratorio de Bioquímica del Hospital de Navarra, Centro de Investigación biomédica (Servicio Navarro de Salud). A las direcciones de enfermería y personal administrativo de los centros sanitarios de: Solchaga. Ansoain, Azpilagaña, Berriozar, Burlada, Casco Viejo, Cizur, Conde Oliveto, Ermitagaña, Estella, Hospital de Tudela. Huarte, Mendillorri, Milagrosa, Noain, Orcoyen, Rochapea, San Jorge, San Juan, Tafalla, Villava, Tudela – este y Tudela –oeste.

Personas encuestadoras. Adriana Arregui, Alicia García, Alicia Huarte, Amaya Maestrojuan, Ana I: Beortegui, Ana I. García Miranda, Ana Lasheras, Ana M<sup>a</sup>. Fernández, Arancha Sánchez, Beatriz Ochotorena, Camino Santesteban, Carlos Suverbiola, Celia Goñi, Cristina Ciriza, Eva Arriaza, Inmaculada Erviti, Isabel Ortega, Itziar Chocarro, José L. Luengo, José M<sup>a</sup>. Rico, Juana M<sup>a</sup>. Zaragüeta, Leyre Gorritxo, Lidia Erro, M<sup>a</sup>. Ángeles Equiza, M<sup>a</sup>. Dolores Azcarate, M<sup>a</sup>. Mar Berduque, María P. Barasoain, M<sup>a</sup>. Reyes Casajus, M<sup>a</sup>. Soledad Oroz, M<sup>a</sup>. Teresa Leache, Maite Calvo, Maite Ollobarren, María Lorente, Marian Iñigo, Mercedes Bello, Miren Compains,

María. V. Madiedo, Mónica Echaren, Montserrat Larumbe, Nuria Álvarez, Pilar León, Rosa Melero, Rosa Orta, Rosario Villanueva, Sonia Rico, Susana Andrés, Susana Cabrerizo, Susana Casas, Yolanda Olejua

## BIBLIOGRAFÍA

1. INE base Defunciones según causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=%2Ft15%2Fp417&O=inebase&N=&L=0> [08/08/2006].
2. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, 2002. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. [Citado 18 junio de 2005]. Disponible : <http://cne.isciii.es/cancer/mort2002.txt>.
3. Mortalidad provincial por enfermedad cerebro vascular y por cardiopatía isquémica por sexo. Disponible en: [www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cerebro\\_tabla4.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cerebro_tabla4.jsp) [08/08/2006].
4. Standard Death Rate, Diseases of the circulatory system, per 100000 . <http://data.euro.who.int> [08/08/2006].
5. GUEMBA MJ. Prevalencia por 100 de factores de riesgo vascular en Navarra 1993: Bol Salud Pub Nav 1994; 7: 2-8.
6. SATTAR N, GAW A, SCHERBAKOVA O, FORD I, O'REILLY D, HAFFNER SM et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 2003; 108: 414-419.
7. RIDKER P, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 Initially Healthy American Women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
8. Grupo de Trabajo Resistencia a la insulina de la Sociedad Española de Diabetes tipo 2. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 458-463.
9. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
10. CAMERON AJ, SHAW JE, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 351-375.
11. MARQUES-VIDAL P, MAZOYER E, BONGARD V, GOURDY P, RUIDAVETS JB, DROUET L et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25: 1371-1377.
12. 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: 2486-2509.
13. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
14. ÁLVAREZ EE, RIBAS L, SERRA L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 172-174.
15. Registro de infarto agudo de miocardio de Navarra, 2003. Memoria Servicio Navarro de salud. Pamplona: Gobierno de Navarra, 2004.
16. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEN LK, KUMPUSALO E, TUOMILENTO V. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 1709-2716.
17. GIMENO JA, LOU LM, MOLINERO E, BONED, B, PORTILLA DP. Influencia del Síndrome Metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 507-513.
18. MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN CJ, GOLDEN SH, SCHMIDT MI, EAST HE et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-390.
19. NINOMIYA JK, L'ITALIEN G, CRIQUI MH, WHYTE JL, GAMST A, CHEN RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-46.
20. ROTHMAN KJ, BOICE JD. Epidemiologic Analysis with a Programmable calculator. NIH Publication n° 79-1969-1979.
21. MIETTINEN OS. Individual matching in the case of all or none response. *Biometrics* 1969; 25: 339-354.
22. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILVERSCHATZ H, KANNEL WB. Prediction of

- coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
23. CONROY RM, PYORALA K, FITZGERALD AP, SANS S, MENOTTI A, DE BACKER G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
  24. MARRUGAT J, SOLANAS P, D'AGOSTINO R, SULLIVAN L, ORDOVAS J, CORDÓN F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-261.
  25. FORD ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-2749.
  26. BANEGAS JR, VILLAR F, PÉREZ C, JIMÉNEZ R, GIL E, MUÑOZ J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
  27. MASÍÁ R, PENA A, MARRUGAT J, SALA J, VILA J, PAVESI M et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
  28. MEDRANO MJ, CERRATO E, BOIX R, DELGADO-RODRIGUEZ M. Factores de riesgo vascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin* 2005; 124: 606-612.
  29. WOLF-MAIER K, COOPER RS, BANEGAS JR, GIAMPAOLI S, HENSE HW, JOFFRES M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369.
  30. JANSEN I, KATZMARZYK PT, ROSS R. Waist circumference and not mass index explains obesity related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 379-384.
  31. COWIE C, RUST KF, BYRD-HOLT D, EBERHARDT MS, FLEGAL KM, ENGELGAU MM et al. Prevalence of Diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29: 1263-1268.
  32. FORD ES, GILES WH, MOKDAD AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.