

**EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES
MODIFICABLES SOBRE LOS NIVELES DE HDL EN MEDELLÍN**

BIBIANA LUCÍA SERNA SALAZAR
JOANNA MILENA MÁRQUEZ FERNÁNDEZ

Asesora:
Dra. YOLANDA TORRES DE GALVIS

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2009

EFFECTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCUALRES MODIFICABLES SOBRE LOS NIVELES DE HDL EN MEDELLÍN

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de Maestría
en Epidemiología por:

BIBIANA LUCÍA SERNA SALAZAR
JOANNA MILENA MÁRQUEZ FERNÁNDEZ

Asesora:
Dra. YOLANDA TORRES DE GALVIS

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2009

DEDICATORIA

A mi padre,
quién con su ejemplo me enseñó el valor del conocimiento,
cuando se usa para el bien de la humanidad.

Joanna M. Márquez F.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Yolanda Torres de Galvis, asesora, Epidemióloga y Directora de la Maestría en Epidemiología de la Universidad CES, sin su entusiasmo, sabiduría y tutela este proyecto no hubiera sido posible.

A Liliana Montoya Vélez, Magister en Epidemiología y Jefe de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES, por su aporte en la información de la base de datos, colaboración y paciencia.

A Gilma Hernández Herrera, Especialista en Estadística, Magister en Epidemiología, por su colaboración en el análisis de los datos.

CONTENIDO

pág.

RESUMEN

ABSTRACT

GLOSARIO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	16
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
2. MARCO TEÓRICO	20
3. HIPÓTESIS	37
4. OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO GENERAL	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5. METODOLOGÍA	40
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	40
5.2 TIPO DE ESTUDIO	40
5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	42
5.4 DISEÑO MUESTRAL	43
5.5 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	44
5.5.1 Definición de variables	44

5.5.2. Tabla de Variables	46
5.6 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
5.6.1 Fuentes de información	47
5.6.2. Instrumento de recolección de información	47
5.6.3 Proceso de obtención de la información	48
5.7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	48
5.8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	49
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	51
7. RESULTADOS	52
8. DISCUSIÓN	72
9. CONCLUSIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1 Efecto de los hipolipemiantes sobre el perfil lipídico	33
Tabla 2 Tabla de variables	46
Tabla 3 Datos perdidos e incluidos en el análisis según variable	52
Tabla 4 Distribución de la población por edad y sexo	55
Tabla 5 Clasificación según estrato económico	54
Tabla 6 Niveles de HDL	54
Tabla 7 Consumo de frutas y verduras	55
Tabla 8 Tabaquismo	56
Tabla 9 Actividad física	58
Tabla 10 Diabetes	59
Tabla 11 Síndrome metabólico	60
Tabla 12 Obesidad abdominal	62
Tabla 13 Índice HOMA	63
Tabla 14 Menopausia	65
Tabla 15 Niveles bajos de HDL y factores de riesgo modificables	66
Tabla 16 Resultados de la regresión logística	68
Tabla 17 Razón de disparidad para y factores de riesgo modificables	70

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1 Transporte reverso de colesterol	25
Figura 2 Diseño del estudio	41
Figura 3 Cálculo del OR	49
Figura 4 Tabla 2x2 para niveles de HDL y consumo de frutas y verduras	56
Figura 5 Tabla 2x2 para niveles de HDL y tabaquismo	57
Figura 6 Tabla 2x2 para niveles de HDL y sedentarismo1	58
Figura 7 Tabla 2x2 para niveles de HDL y sedentarismo2	59
Figura 8 Tabla 2x2 para niveles de HDL y diabetes	60
Figura 9 Tabla 2x2 para niveles de HDL y síndrome metabólico	61
Figura 10 Tabla 2x2 para niveles de HDL y obesidad	62
Figura 11 Tabla 2x2 para niveles de HDL e índice HOMA	64
Figura 12 Tabla 2x2 para niveles de HDL y menopausia	65
Figura 13 Razón de disparidad para niveles de HDL y factores de riesgo modificables	67
Figura 14 Curva ROC del modelo de regresión logística	68

GLOSARIO

%RAP: porcentaje de riesgo atribuible poblacional

ACV: accidente cerebrovascular

CT: colesterol total

DALYs (Disability-Adjusted Life Years): años de vida ajustados por discapacidad; evidencia la carga económica de la morbimortalidad de una enfermedad.

DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística.

DM: diabetes mellitus

ECV: enfermedad cardiovascular

Estudio Framingham: estudio de cohorte el cual ha permitido conocer los factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular.

Estudio LRC (Lipid Research Clinics): estudio de corte en población Norteamericana diseñado para determinar la prevalencia de dislipidemias y lipoproteínas en grandes grupos sociales y étnicos.

Estudio LCR prevalence mortality follow-up study: la población del estudio LCR se analizó varios años para mortalidad.

Estudio MRFIT: (Multiple Risk Factor Intervention Trial): es un estudio aleatorizado, multicéntrico, diseñado para estudiar los efectos del control de las cifras de presión arterial, colesterol sérico y tabaquismo sobre la incidencia de coronariopatía isquémica.

Estudio CARE: (Cholesterol and Recurrents Events Study): estudio de prevención secundaria, con 4159 pacientes se usó pravastatina.

Estudio LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease): estudio de intervención secundaria, con 9014 pacientes.

Estudio de protección cardíaca o HPS (Heart Protection Study: estudio de prevención secundaria con 20.536 pacientes y se evaluó simvastatina.

Estudio STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin): estudio aleatorizado comparó la eficacia, cabeza a cabeza de rosuvastatina frente a atorvastatina, pravastatina y simvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria.

HDL: lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoprotein)

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

Índice HOMA (Homeostasis Model Assisment): es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina.

IPAQ (International Physical Activity Questionnaire): cuestionario acerca de la actividad física regular, validado en varios países.

LDL (Low Density Lipoprotein): lipoproteínas de baja densidad

MET: costo metabólico de la actividad física

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio, en español Razón de Disparidad.

SM: síndrome metabólico

TG: triglicéridos

VLDL (Very Low Density Lipoprotein): lipoproteínas de muy baja densidad.

RESUMEN DEL PROYECTO

ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular (ECV), es la principal causa de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo, incluyendo a Colombia y Antioquia, esto genera grandes costos para los sistemas de salud. Recientemente se realizó en Medellín el estudio; Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: Evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008, el cual encontró una alta prevalencia de HDL bajo en la población correspondiente al 86.3% de ésta. Este hallazgo nos llevó a realizar un análisis secundario de este estudio, y se diseñó un estudio de prevalencia analítico, con análisis de casos y controles.

OBJETIVOS

Estimar la asociación entre los niveles bajos de HDL y factores de riesgo cardiovascular modificables.

RESULTADOS

El resultado del comportamiento de la asociación entre los niveles bajos de HDL y los siguientes factores, mostró lo siguiente: asociación estadísticamente significativa para el sedentarismo con una OR de 2.4 (1.46 – 3.92), $p=0.0001$, HOMA OR 2.13 (1.19 – 3.87), $p=0.006$, síndrome metabólico, OR 16.2 (2.41 -

316), $p=0.0003$ y la obesidad abdominal, OR 2.7 (1.7 – 4.3), $p=0.0000$; el hábito de fumar OR 1.42 (0.82 -2,5), $p=0.18$.

Después de aplicar el modelo para el análisis de regresión logística, los factores asociados con bajos niveles de HDL fueron: el sedentarismo OR 1.55, con un IC del 95% (1.01 – 2.39) y un valor $p=0,043$, el tabaquismo OR 1.79, IC (1.16 -2.75), $p=0.008$, y la obesidad abdominal OR de 2,58 (1,81 - 3,68) $p=0,000$.

CONCLUSIONES

En la población de Medellín, los bajos niveles de HDL se asocian con el sedentarismo, el tabaquismo y la obesidad abdominal.

ABSTRACT

BACKGROUND

Cardiovascular disease is the main cause of disability and premature death, worldwide; as a result, it means high costs to the health systems. A population study carried out in Medellin, Colombia reported a prevalence of low levels of HDL cholesterol (HDL) in the 86.3% of the people. Because these results, it was performed a secondary analysis of this study, and it was designed a population study, with a case-control analysis.

OBJECTIVES

To search association between low levels of HDL and modifiable cardiovascular risk factors, this could explain the high frequency of these risk factors in that population.

RESULTS

There were associated with low levels of HDL: smoking OR 1.42 (0.82 -2.5), $p=0.18$, sedentarism OR 2.4 (1.46 – 3.92), $p=0.0001$, HOMA, OR 2.13 (1.19 – 3.87), $p=0.006$, metabolic syndrome, OR 16.2 (2.41 –316), $p=0.0003$ and abdominal obesity, OR 2.7 (1.7 – 4.3), $p=0.0000$. In a logistic regression, the factors associated with low levels of HDL were: sedentarism OR 1.55, con un IC del 95% (1.01 – 2.39) y un valor $p=0.043$, smoking OR 1.79, IC (1.16 -2.75), $p=0.008$, and abdominal obesity OR 2.58 (1.81 – 3.68) $p=0.000$.

CONCLUSIONS

In the population of Medellín low levels of HDL are associated with sedentarism, smoking and abdominal obesity.

Keywords: Cardiovascular diseases, Coronary artery diseases/prevention and control, Coronary artery diseases/etiology, dyslipidemias, obesity, hyperinsulinism, Cholesterol, HDL, lipoproteins

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad cardiovascular, es la principal causa de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo, lo cual genera grandes costos para los sistemas de salud.⁽¹⁾ Según la OMS, en el 2005, de un total de 58 millones de muertes en todo el mundo, el 30% fueron de causa cardiovascular.⁽²⁾ Adicionalmente el 46% de estas muertes ocurrieron en personas en edad productiva.⁽³⁾ En el 2005 en Colombia, la enfermedad coronaria fue la primera causa de muerte en mayores de 45 años, siendo para mujeres del 12.5 al 19.2% y para hombres del 16.6% a 21,2%.⁽⁴⁾ y en Antioquia en el 2006, fue la segunda causa de muerte en adultos entre 40 y 49 años, (15 a 34.7 por 100.000 habitantes), solo superada por la violencia. Mientras que en personas de 50 años o mayores, es la primera causa de muerte con una tasa que va de 77.8 a 2.979 por 100.000 habitantes.⁽⁵⁾

El estudio de Framingham identificó como factores de riesgo mayores: tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol total y LDL elevadas, HDL bajas, diabetes mellitus, edad avanzada y antecedente familiar de enfermedad

cardiovascular prematura. Aunque posteriormente se han descrito otros factores de riesgo: obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica. ^{(6), (7)} La progresión de la aterosclerosis esta influenciada por los factores de riesgo cardiovasculares modificables como tabaquismo, dieta no saludable, sedentarismo, obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes. El pobre control de estos factores, resulta en placas ateroscleróticas inestables, obstrucción arteriales tanto crónicas como agudas en diferentes órganos, lo cual hace que se exprese clínicamente. ⁽⁸⁾

La reducción del tabaquismo, del sobrepeso, control de la presión arterial, el colesterol total y la glucosa tienen un efecto benéfico en la biología de los factores de riesgo cardiovasculares. ⁽⁹⁾ Estas modificaciones en el estilo de vida, aparte de tener pocos efectos adversos, mejoran la sensación de bienestar y económicamente es una intervención menos costosa para el sistema de salud que el uso de medicamentos.

Es bien conocido que el nivel de LDL altas es un factor de riesgo para enfermedad coronaria, mientras que las HDL > 60 mg/dl es un factor protector para la misma. En el Helsinki Heart Study se logró una reducción del 3% de eventos coronarios por cada aumento en las HDL de 1mg/dl, y esta reducción fue independiente del nivel de las LDL. ⁽¹⁰⁾ Hallazgos similares se encontraron al combinar datos de 4 estudios prospectivos (Estudios Framingham, MRFIT, LRC primary prevention trial and LRC prevalence mortality follow-up study) donde el riesgo de enfermedad coronaria se aumenta en un 3% para mujeres y 2% para los hombres por cada 1 mg/dl de disminución de los niveles de HDL. ⁽¹¹⁾ Toda esta evidencia nos sustenta la importancia de aumentar las HDL así como reducir las LDL. ⁽¹²⁾ Sin embargo, el ATP III hace énfasis en primero

bajar las LDL, luego los triglicéridos y por último aumentar las HDL, esto se debe a que la sola reducción de las LDL reduce los eventos cardiovasculares en un 30%.⁽¹³⁾

Las estrategias para aumentar las HDL incluyen tanto modificaciones en el estilo de vida como tratamiento farmacológico. El ejercicio regular, la reducción del sobrepeso,⁽¹⁴⁾ dejar de fumar,⁽¹⁵⁾ disminuir el consumo de carbohidratos y sustituir ácidos grasos saturados por monoinsaturados puede aumentar el HDL, así mismo se deben suspender las medicaciones que bajan el HDL como los betabloqueadores, benzodiazepinas, andrógenos, progestágenos.⁽¹⁶⁾ Ha sido posible observar que las intervenciones en la dieta pueden lograr disminución en el CT, LDL, TG de un 3.57%, 3.88% y 11.5% respectivamente y un aumento neto de las HDL hasta en un 1.79%.⁽¹⁷⁾ El uso de diferentes hipolipemiantes tienen variables efectos sobre el HDL, por ejemplo el ácido nicotínico, gemfibrozil y la terapia de reemplazo estrogénico en mujeres posmenopáusicas logran aumentar el HDL de un 15 a 30 %.⁽¹⁸⁾

1.2 JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

El conocimiento de los factores de riesgos cardiovasculares se ha obtenido en su mayoría por estudios realizados en población de otros países, el primer estudio que incluyó población colombiana fue el INTERHEART,⁽¹⁹⁾ el primer estudio de prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en la población de Medellín, fue el estudio Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: Evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos

2007 – 2008, ⁽²⁰⁾ donde el 86.3% de las personas tuvo un nivel de HDL bajo según los criterios del ATP III. Debido a este resultado el objetivo de este estudio fue buscar una asociación entre los niveles de HDL y factores de riesgo cardiovascular modificables en nuestra población, los cuales también se han asociados con la presencia de dicho factor de riesgo y que nos permita sugerir intervenciones que pudieran reducir este factor de riesgo de alta prevalencia en nuestra población.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto sobre los niveles de HDL de los factores de riesgo cardiovasculares modificables como el bajo consumo de frutas y verduras, sedentarismo, el tabaquismo, la obesidad abdominal, el índice HOMA, la diabetes, menopausia y presencia de síndrome metabólico en la población de Medellín?

2. MARCO TEÓRICO

Con el avance de la medicina y el consiguiente aumento de la expectativa de vida, las enfermedades infecciosas pasaron a un segundo plano y la enfermedad cardiovascular, sigue siendo la principal causa de discapacidad y muerte prematura, que representa una alta carga en los DALYs (Disability-Adjusted Life Years) en todo el mundo, esto genera grandes costos para los sistemas de salud.⁽²¹⁾ La presentación clínica de esta enfermedad incluye: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, enfermedad arterial periférica y falla cardiaca.

Según la OMS, en el 2005 de un total de 58 millones de muertes en todo el mundo, el 30% fueron de causa cardiovascular, esta proporción es igual a la suma de las muertes por enfermedades infecciosas, deficiencia nutricional y causa materna y perinatal.⁽²²⁾ Adicionalmente el 46% de estas muertes ocurrieron en personas menores de 70 años, es decir, en personas que aun están en edad productiva.⁽²³⁾

En Colombia en el año 1991, las principales causas de muerte fueron; enfermedad cardiovascular y violencia, ambas con una proporción del 27%.⁽²⁴⁾

En el 2005 en Colombia, la enfermedad coronaria fue la primera causa de muerte en mayores de 45 años, siendo para mujeres del 12.5 al 19.2% y para hombres del 16.6% a 21,2%.⁽²⁵⁾

En Antioquia en el 2006, la enfermedad coronaria fue la segunda causa de muerte en adultos entre 40 y 49 años, (15 a 34.7 por 100.000 habitantes), solo superada por la violencia. En personas de 50 años o mayores, es la primera causa de muerte con una tasa que va de 77.8 a 2979 por 100.000 habitantes.
(26)

2.1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El estudio Framingham, es el estudio de cohorte que ha identificado los factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular, de este estudio se obtuvo el concepto de factores de riesgo mayores para aquellos factores que mostraron una fuerte asociación con la presencia de dicha enfermedad, tales como: tabaquismo, hipertensión arterial, colesterol total y LDL altas, las HDL disminuidas, diabetes mellitus, edad avanzada y antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Sin embargo mas recientemente ha habido acerca de la inclusión de nuevos factores de riesgo tales como: proteína C reactiva, fibrinógeno y relación cintura-cadera.⁽²⁷⁾

La progresión de la aterosclerosis esta influenciada por los factores de riesgo cardiovasculares modificables como tabaquismo, dieta no saludable, sedentarismo, obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes. El pobre control de estos factores, resulta en placas ateroscleróticas inestables, obstrucción arteriales tanto crónicas como agudas en órganos vitales, lo cual hace que se exprese clínicamente.⁽²⁸⁾

La reducción del tabaquismo, del sobrepeso, control de la presión arterial, el colesterol total y la glucosa tienen un efecto benéfico en la biología de los factores de riesgo cardiovasculares.⁽²⁹⁾ Estas modificaciones en el estilo de vida, aparte de tener pocos efectos adversos, mejora la sensación de bienestar y económicamente es una intervención menos costosa para el sistema de salud que el uso de medicamentos, y a diferencia de estos los cambios en el estilo de vida tienen un efecto que se mantiene mas tiempo, la dificultad para ambas intervenciones es lograr adherencia de los pacientes.

Es preocupante que los pacientes y algunos médicos no son conscientes de su importancia; a pesar de existir suficiente evidencia tanto en estudios observacionales como experimentales que han mostrado su beneficio para reducir la presión arterial,⁽³⁰⁾ sobrepeso,⁽³¹⁾ actividad física,⁽³²⁾ consumo moderado de alcohol,⁽³³⁾ dieta rica en frutas y verduras y reducida en grasas saturadas,⁽³⁴⁾ reducción en el consumo de sal,⁽³⁵⁾ y aumento en el consumo de potasio.⁽³⁶⁾ Sin embargo es importante hacer notar que muchos de los estudios aleatorizados para evaluar modificaciones del estilo de vida, lo hicieron en un forma intensiva y por un corto periodo de seguimiento lo cual pudiera no ser aplicable a un contexto de la vida diaria de las personas, donde se ve una tendencia a abandonar dichas intervenciones.

2.2 NIVELES DE HDL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las intervenciones en las dislipidemias han sido encaminadas a reducir los niveles de LDL, debido a que su disminución reduce el riesgo de EC en un 30%, pero también se sabe que las HDL > 60 mg/dl es un factor protector para esta enfermedad. Por ejemplo, en el Helsinki Heart Study se evaluó gemfibrozil para el tratamiento de la dislipidemia, se encontró una reducción del 3% de eventos coronarios por cada aumento del C-HDL de 1mg/dl, el cual era independiente del valor de las LDL.⁽³⁷⁾ Hallazgos similares se obtuvieron al combinar los datos de 4 estudios prospectivos (Framingham Heart Study, MRFIT, LRC primary prevention trial and LRC prevalence mortality follow-up study) donde el riesgo de enfermedad coronaria se aumentaba en un 3% para mujeres y 2% para los hombres por cada 1 mg/dl de disminución de los niveles de HDL.⁽³⁸⁾ Estos estudios han mostrado que sigue siendo prioritario bajar las LDL, pero también hay que intervenir los pacientes con bajos niveles de HDL, máxime cuando en algunos de ellos, esta puede ser la única alteración del perfil lipídico.

Contrario a lo que se cree, en familias con enfermedad coronaria prematura la alteración del perfil lipídico mas frecuentemente encontrada son los niveles bajos de las HDL, comparado con otras dislipidemias, incluido un aumento de las LDL. Adicionalmente, la incidencia de eventos coronarios en una población parece estar inversamente relacionado con los niveles séricos de las HDL.⁽³⁸⁾

El estudio Framingham, mostró que el riesgo de infarto de miocardio aumenta un 25% por cada disminución en 5 mg/dl de los niveles de las HDL tanto para hombres como para mujeres. En un análisis post hoc, con 13173 pacientes de los estudios LIPID y CARE, se encontró que los bajos niveles de HDL fueron un predictor mas fuerte en pacientes con LDL menor de 125, que en los que lo tenían por encima de 125 mg/dl. ⁽³⁹⁾ Por cada aumento en un 10 mg/dl de las HDL, la tasa de eventos disminuyó un 29% en los que tenían un LDL menor de 125 mg/dl, comparado con un 10% de los que tenían LDL mayores de 125 mg/dl.

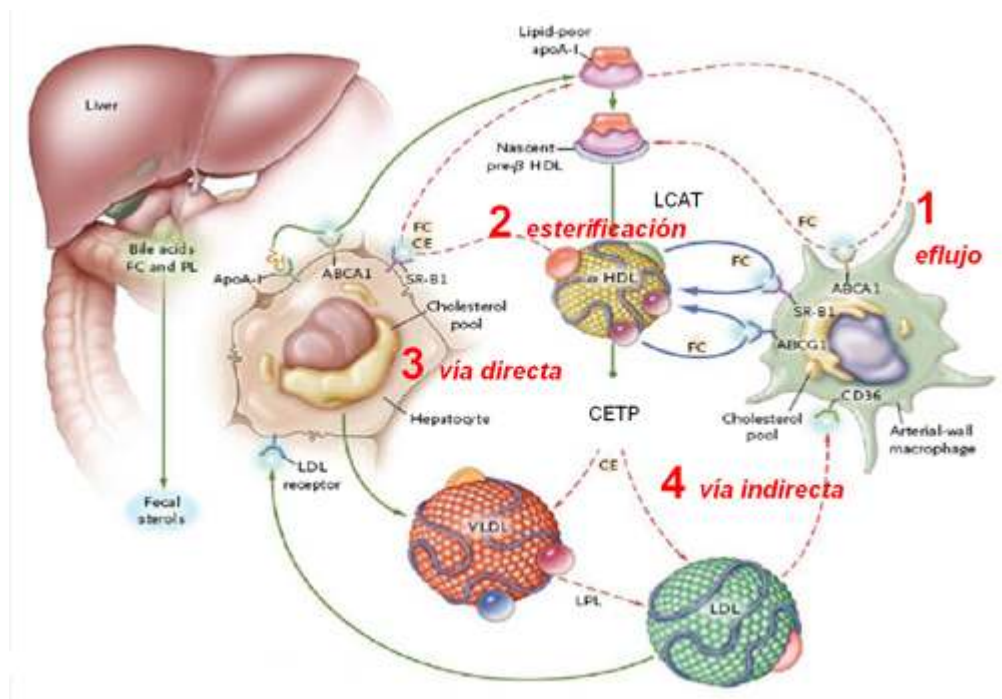
2.2.1 Fisiopatología de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular

Los estudios han mostrado que existe una vía común entre la aterosclerosis y la inflamación, ⁽⁴⁰⁾ y las partículas HDL han mostrado un efecto antiinflamatorio. Esto ocurre mediante el transporte reverso de colesterol, el cual puede reducir la inflamación en la placa aterosclerótica por hidrolización de los lípidos proinflamatorios de ésta (regresión de la placa), también se evita la oxidación de las LDL y reducción de las moléculas de adhesión endotelial, evitando el ingreso de células inflamatorias a la placa (enlentecimiento de la progresión de la placa). ⁽⁴¹⁾

Las HDL ingresan al hígado por 2 vías: en la primera vía es entregado directamente al hígado, por medio de receptores *scavenger*, clase B (SR-BI) y en una segunda vía; los esteres de las HDL son transferidos por medio de la

proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP) a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y a las LDL y éstas a su vez son captadas por los receptores de LDL en el hígado. Las HDL que han sido captadas por el hígado son entonces excretadas por éste en forma de ácidos biliares y colesterol completando el proceso de transporte reverso de colesterol. ⁽⁴²⁾

Figura 1. Transporte reverso del colesterol



Tomado de la página www.sac.com.ar/ateneos/archivos/masson1.jpg

Las células endoteliales y los monocitos/macrófagos producen lipooxigenasas las cuales convierten ácidos grasos insaturados en lípidos hidroxilados y de esta forma son capaces de oxidar las LDL. Los fagocitos activados secretan mieloperoxidasa, la cual genera especies reactivas: ácido hipocloroso, cloraminas, radicales tirosil, dióxido de nitrógeno, estas especies reactivas

oxidan la LDL. La LDL oxidada es altamente aterogénica es tomada ávidamente y degradada por los macrófagos a través de receptores de macrófagos, SR-A o el CD36, llevando a la formación de células espumosas.⁽⁴³⁾

La oxidación de las LDL consta de 3 pasos:⁽⁴⁴⁾

- El primer paso es la adhesión de las LDL con productos del metabolismo del ácido linoleico y del ácido araquidónico así también como de hidroperóxidos.
- El segundo paso es la acumulación de las LDL en el espacio subendotelial y la unión a ellas de radicales de oxígeno reactivos que se originan de la pared de las células arteriales.
- El tercer paso es la oxidación no enzimática de los fosfolípidos de la LDL que induce la unión a los monocitos, la quimiotaxis y la diferenciación en macrófagos.

Las LDL oxidadas inducen aterosclerosis por estimulación de la infiltración de monocitos y de la migración y proliferación de células musculares lisas en el endotelio, esto contribuye a la aterotrombosis, por inducción de la apoptosis de la célula endotelial y así la placa erosiona por alteración del balance anticoagulante en el endotelio, estimulando la producción de factor tisular por las células musculares lisas e induciendo la apoptosis en los macrófagos. La HDL previene la aterosclerosis por revertir el efecto estimulador de la LDL oxidada en la infiltración de monocitos.⁽⁴⁵⁾

Aunque en la práctica clínica se miden los niveles totales de las HDL, estas lipoproteínas son heterogéneas, y algunas de ellas presentan mayor actividad antioxidante, que las hacen o que les confiere un mayor efecto protector para la aterosclerosis.⁽⁴⁶⁾ La paraoxonasa 1 (PON1), es una enzima que se sintetiza en el hígado y se une a las Apo A I y ApoA J, presentes en las HDL y le confiere a ésta propiedades antioxidantes. En modelos animales hay un relación inversa entre la actividad de la enzima y el desarrollo de aterosclerosis,⁽⁴⁷⁾ también se han descrito variantes genéticas de esta enzima que determinan una diferente actividad de ella en las poblaciones estudiadas, que va de un 24.8% en italianos y 78.9% en indios capaya ecuatorianos.⁽⁴⁸⁾

La PON1 previene la oxidación de las LDL por hidroxilación de los lípidos peroxidados, la hidroperoxidasa colesterol linolato y el peróxido de hidrogeno. Esta enzima también evita la oxidación de la HDL por lo tanto mantiene la capacidad de esta de inducir el transporte reverso de colesterol. La LDL oxidada inhibe la paraoxonasa. Algunos estudios muestran que otra enzima asociada a la HDL, la lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT) previene la acumulación de lípidos oxidados, en presencia de LDL oxidadas se inhibe la acción de la LCAT y se altera el transporte reverso del colesterol.⁽⁴⁹⁾

Las HDL tienen un efecto inhibitorio directo sobre la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1, y VCAM-1 las cuales permiten adhesión de las células inflamatorias.⁽⁵⁰⁾ El HDL es un transportador de alfa-tocoferol, la cual es la forma antioxidante mas potente de la vitamina E y esta es transferida a las células endoteliales a través de la proteína plasmática transportadora de lípidos (PLTP), previniendo la oxidación de los fosfolípidos de la membrana y preserva

la función relajante de la células endoteliales. Las HDL también regulan la expresión de la óxido nítrico sintetasa, lo cual lleva a un aumento de la producción de óxido nítrico, produciendo vasodilatación y mejorando la función endotelial, acción que reduce la formación de trombos y ruptura de placa.⁽⁵¹⁾

En un análisis post-hoc de 4 estudios con estatinas, se demostró que un aumento moderado del C-HDL, se correlaciona con regresión de la aterosclerosis coronaria, evidencia que se suma a la ya mencionada para proponer que el C-HDL debería ser un objetivo terapéutico independiente de los niveles de C-LDL.⁽⁵²⁾

2.2.2 Bajos niveles de HDL, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

La obesidad abdominal en personas incluso sin sobrepeso, se asocia con resistencia a los efectos de la insulina tanto en la glicemia sanguínea como en la utilización de los ácidos grasos. En la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hiperglicemia, y las adipocinas (citoquinas del adipocito) producen disfunción endotelial, anomalías en el perfil lipídico (hipertrigliceridemia y disminución de las HDL), hipertensión, e inflamación vascular lo que promueve el desarrollo de aterosclerosis.⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Además los niveles elevados de insulina promueven la proliferación del músculo liso vascular incrementando el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽⁵⁵⁾

La resistencia a la utilización periférica de la glucosa por el estímulo de la insulina está presente en pacientes con intolerancia a la glucosa, los diabéticos no insulino-dependientes y en aproximadamente el 25% de las personas no obesos con tolerancia a la glucosa normal, bajo estas circunstancias, la alteración de la tolerancia a la glucosa se da si la célula beta es capaz de aumentar la secreción de insulina y mantener en forma prolongada una hiperinsulinemia, como respuesta compensadora a la resistencia a la insulina, pero al disminuir este fenómeno con el paso del tiempo, habrá una descompensación de la homeostasis de la glucosa, se elevaran los niveles de ácidos grasos libres, lo que aumenta la producción hepática de glucosa, presentando alteración de la glicemia en ayunas. Se sabe que los pacientes hipertensos tienen insulino resistencia, hiperglicemia e hiperinsulinemia.⁽⁵⁶⁾ La coexistencia de estos factores de riesgo metabólicos específicamente la obesidad abdominal, la hiperglicemia, la dislipidemia y la hipertensión, sugiere el diagnóstico de síndrome metabólico, llamado también síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, el cuarteto mortal o el síndrome de obesidad-dislipidemia.⁽⁵⁷⁾

La predisposición genética, el sedentarismo y la distribución de la grasa corporal contribuyen a que una persona obesa pueda llegar a ser diabética y desarrolle enfermedad cardiovascular.⁽⁵⁸⁾ No hay un consenso claro en cuando o como evaluar los pacientes para una posible resistencia a la insulina, pero desde el punto de vista clínico, es importante evaluar a los pacientes obesos. En el ámbito investigativo, la prueba de tolerancia intravenosa, la prueba de supresión de insulina o el *clamp* hiperinsulinémico euglicémico se consideran la pruebas diagnósticas, pero no son prácticas para el uso clínico en forma rutinaria, en el intento por encontrar una prueba diagnóstica mas práctica, se han reconocido varios marcadores del síndrome metabólico como son la concentración de triglicéridos, HDL, y la insulina en ayunas,⁽⁵⁹⁾ pero con niveles de sensibilidad y especificidad variables. Matthews y col, presentaron un

modelo matemático, *homeostasis model assessment* (HOMA), que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina y función de las células beta mediante las concentraciones de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas. Este método explora las características homeostáticas de un sistema metabólico para inferir el grado de sensibilidad insulínica compatible con esas características. En los últimos años, este método ha sido utilizado en varios estudios clínicos y epidemiológicos, utilizando en todos ellos individuos sanos para establecer rangos de normalidad. ⁽⁶⁰⁾

Para el cálculo del índice de resistencia a la insulina (HOMA_{IR}) la fórmula publicada por Matthews es la siguiente:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = (\text{insulina en } \mu\text{U/ml} \times \text{glucosa en mmol/L}) / 22,56,$$

$$\text{Función de la Célula Beta, (HOMA Célula Beta)} = 20 \times \text{Insulina en Ayuno (uU/mL)} / \text{Glucosa en Ayuno (mmol/L)} - 3,5$$

El coeficiente de variación del índice de HOMA_{IR} en el trabajo original de Matthews se refiere un índice de 1,0 para una población joven y sana. Se ha reportado como una prueba confiable, con altos coeficientes de correlación con métodos como el *clamp* hiperinsulinémico euglucémico y el modelo mínimo, entre otros. ⁽⁶¹⁾

El índice HOMA nos da idea de la resistencia a la insulina que es el determinante primario para la aparición de diabetes mellitus. De igual forma, a través de la aplicación del índice HOMA B-cell se revela si hay una alteración de la secreción de insulina representada fundamentalmente por la presencia de hiperinsulinemia postprandial, que puede influir en los resultados obtenidos a través del HOMA por el incremento de la insulino-resistencia debido a una disminución de los receptores insulínicos, con la subsecuente hiperglicemia y como consecuencia de esto, mayor secreción de insulina en período postprandial.⁽⁶²⁾

Se ha demostrado asociación significativa entre el índice HOMA y riesgo de enfermedad cardiocerebrovascular, OR de 1.26 con un IC del 95% entre 1.12–1.42 con un valor de $p < 0.0001$, aun luego de realizar ajustes para posibles variables de confusión como la obesidad central, estado de tolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión, raza y sexo.⁽⁶³⁾

2.2.3 Estrategias para aumentar las HDL

Las HDL bajas ocurren por 3 razones: alteración en la síntesis de Apo A-I, aumento del catabolismo de las HDL (deficiencia familiar de HDL y enfermedad de Tangier) o alteraciones enzimáticas que afectan el metabolismo de las HDL (en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico, la resistencia a la insulina disminuye la actividad de la lipoproteinlipasa).⁽⁶⁴⁾ Una variante de las Apo A-1, la variante Milano, se detectó en un grupo familiar de italianos que presentaban valores de HDL muy bajos pero sin manifestaciones de enfermedad cardiovascular,⁽⁶⁵⁾ lo que sugiere que son más protectoras que la Apo-A1 como lo demuestran estudios en animales y algunos ensayos en humanos con

infusión en una versión recombinante de Apo A1 Milano⁽⁶⁶⁾ que produjo una modesta pero significativa regresión del 4% de la lesión aterosclerótica a 6 semanas de seguimiento. Estos estudios fueron fundamentales para que se volviera la mirada a las HDL, sugiriendo que al estimular la síntesis de Apo A-1 podría revertir el proceso aterosclerótico, que es el principal papel de las HDL en la placa ateromatosa.

Uno de los objetivos de la terapéutica preventiva tanto en el nivel primario como en el secundario, en enfermedad cardiovascular es el aumento de los niveles de HDL en individuos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽⁶⁷⁾ Tratar de elevar las HDL para buscar niveles de protección se basan en los estudios Framingham y Procam, y el ATP III recomienda obtener como mínimo un nivel de 40 mg/dl.

Las estrategias para aumentar las HDL incluyen tanto modificaciones en el estilo de vida como tratamiento farmacológico. El ejercicio, la pérdida de peso en personas con sobrepeso,⁽⁶⁸⁾ dejar de fumar,⁽⁶⁹⁾ reducir el consumo de carbohidratos y sustituir ácidos grasos saturados por monoinsaturados puede aumentar el HDL, lo mismo que suspender las medicaciones que bajan el HDL como los betabloqueadores, benzodiazepinas, andrógenos, progestágenos.⁽⁷⁰⁾ Ha sido posible observar que las intervenciones en la dieta pueden lograr disminución en el CT, LDL, TG de un 3.57%, 3.88% y 11.5% respectivamente y un aumento neto de las HDL hasta en un 1.79%.⁽⁷¹⁾

El uso de diferentes hipolipemiantes tienen variables efectos sobre el HDL, por ejemplo el ácido nicotínico, gemfibrozil y la terapia de reemplazo estrogénico en menopáusicas logran aumentar el HDL de un 15 a 30 %.⁽⁷²⁾

Tabla 1. Efecto de los hipolipemiantes sobre el perfil lipídico

Medicamento	Efecto sobre los niveles de HDL
Estatinas	Aumento 5-15%
Secuestrante de ácidos biliares	Aumento 3-5%
Ácido nicotínico	Aumento 15-35%
Fibratos	Aumento 10-20%

Modificado Adult Treatment Panel III. JAMA 2001;285:2486-2497.

El manejo óptimo de las dislipidemias se determina en parte por la presencia o ausencia de otras anomalías lipídicas coexistentes. En pacientes que tienen niveles altos de LDL, la principal meta es lograr niveles de LDL con estatinas que logran un incremento de las HDL en forma modesta de un 3 a un 12%, entre estas el mejor efecto se logra con la simvastatina y la rosuvastatina como se demuestra en el estudio STELLAR. Si hay una disminución persistente del HDL puede tratarse en forma efectiva con ácido nicotínico.⁽⁷³⁾ Cuando los HDL bajos se acompañan de altos niveles de TG, se benefician de fibratos. Sin embargo la terapia combinada de estatinas y fibratos aumenta el riesgo de miopatía, falla hepática y renal. Aunque su incidencia es baja, deben usarse con cautela. El fenofibrato es el fibrato de elección dado que a diferencia del gemfibrozil, no compite con las estatinas en la vía de glucoronidación en su eliminación por lo que riesgo de miopatía al combinar estatinas y ácido nicotínico es menor.⁽⁷⁴⁾

El ácido nicotínico es el tratamiento más efectivo en pacientes de alto riesgo que tiene niveles bajos de HDL sin ninguna otra anomalía lipídica a una dosis promedio de 4.5 g/día aumento el HDL un 30% a diferencia del gemfibrozil que solo lo aumenta un 10%. Los pacientes que no toleren el ácido nicotínico por sus efectos colaterales como el *flushing*, deben tratarse con fibratos o si es necesario estatinas.⁽⁷⁵⁾ La simvastatina a dosis de 40 a 80 mg/dl puede ser más efectiva en el incremento de las HDL que la atorvastatina Sin embargo la rosuvastatina puede ser aun más efectiva, elevando el HDL hasta un 10%.⁽⁷⁶⁾

Otras alternativas terapéuticas como la inhibición de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (LCAT) es otro mecanismo para aumentar las HDL, aun están en investigación, una de ellas el torcetrapib ha sido asociado con un aumento en la morbimortalidad cardiovascular.⁽⁷⁷⁾

A pesar de esto no hay un medicamento específico que logre impacto directo sobre los niveles de las HDL, por lo que se requiere un manejo integral que incluya cambios importantes en el estilo de vida para lograr metas contundentes, y es este uno de los principales problemas a nivel mundial dada la poca adherencia de los pacientes a las modificaciones en la dieta y al régimen de ejercicio requerido.⁽⁷⁸⁾

2.3 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA POBLACIÓN DE MEDELLÍN

En el estudio INTERHEART se encontró que tanto en hombres y mujeres, en todas partes del mundo de cualquier procedencia y raza, los cambios en el estilo de vida como dejar de fumar, aumentar el consumo de frutas y vegetales y la actividad física moderada son la piedra angular en la prevención de enfermedad coronaria.⁽⁷⁹⁾ En la población de Latinoamérica se encontró que el consumo diario de frutas y vegetales y el ejercicio regular fueron protectores, con una disminución del riesgo de un 30 a 40%. Las frutas o vegetales fueron consumidos diariamente por el 85% del grupo control representando una práctica frecuente en la población de Latinoamérica, siendo un factor protector mayor en este estudio.⁽⁸⁰⁾

Sin embargo, en nuestro medio son preocupantes el bajo consumo de frutas y verduras, el sedentarismo, la alta prevalencia de sobrepeso y de niveles bajos de las HDL, todos estos factores asociados a un estilo de vida poco saludable, de acuerdo con los resultados del INTERHEART predispone a nuestra población a un alto riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Frente a esta alarmante situación del riesgo cardiovascular en nuestra ciudad, se diseñó este estudio analítico de prevalencia, que pretende se buscar asociación entre los niveles bajos de HDL y los factores de riesgo cardiovasculares modificables, el cual esperamos permita hacer sugerencias al respecto.

En el reciente estudio de Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: Evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008, se encontró una prevalencia de niveles de bajos de HDL del 83.8%, la prevalencia estimada de fue de 28,3% y 15.9% para colesterol total y triglicéridos altos respectivamente. Adicionalmente una de cada dos personas presenta obesidad abdominal, con prevalencia estimada del 48.3%, siendo mayor en mujeres y es preocupante que el mayor número de estos casos se da en el grupo de 30 años o menos. La prevalencia para diabetes, en el grupo de 31 a 45 años de 1,0%, 5,8% en el de 46 a 60 años, y pasa a 21,0% para los de 61 a 75 años. Para el índice HOMA alterado la prevalencia estimada fue de 24,7%, siendo una evidencia más del creciente impacto del problema metabólico en nuestra población. Para el síndrome metabólico la prevalencia estimada fue de 8,6%. El mayor número de casos esperados se encontró para el grupo de los de 30 años o menos. ⁽⁸¹⁾

El sedentarismo fue del 54,4%, y de este total la mayor frecuencia es para el grupo de 30 años o menos. Se evidenció el bajo consumo de frutas y verduras en un 72,7% de la población. Los factores de riesgo anteriores se pueden explicar en su mayoría, por estilos de vida no saludables, unidos a estímulos ambientales y ausencia o fallas en las intervenciones preventivas ofrecidas por los servicios de salud. Esto implica la posibilidad de intervenir los factores de riesgo modificables con el objetivo de prevenir un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares en nuestra población.

3. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Ha): La presencia de factores de riesgo modificables como el bajo consumo de frutas y verduras, el sedentarismo, el tabaquismo, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico, se asocian a bajos niveles de HDL en la población de Medellín.

Hipótesis nula (Ho): No hay relación entre los factores de riesgo modificables como el bajo consumo de frutas y verduras, el sedentarismo, el tabaquismo, la obesidad abdominal y el síndrome metabólico con los niveles de HDL en la población de Medellín.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de los factores de riesgo modificables como el bajo consumo de frutas y verduras, el síndrome metabólico, la baja actividad física, el tabaquismo, la obesidad abdominal, índice HOMA, diabetes y ser mujer posmenopáusica en la población de Medellín

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Describir la población según variables sociodemográficas.

4.2.2 Determinar si hay asociación entre los niveles de HDL según el consumo de frutas y verduras en la población de estudio.

4.2.3 Identificar si hay asociación entre los niveles de HDL y el tabaquismo en la población de estudio.

4.2.4 Cuantificar si hay asociación entre los niveles de HDL y la baja actividad física en la población de estudio.

4.2.5 Medir si hay asociación entre los niveles de HDL y la obesidad abdominal en la población de estudio.

4.2.6 Verificar si existe una relación dosis-respuesta cuando se encuentra asociación entre un factor protector y los niveles altos de HDL.

4.2.7 En caso de encontrar asociación entre varios factores y los niveles de HDL se valorara el peso de cada uno de ellos sobre dichos niveles.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

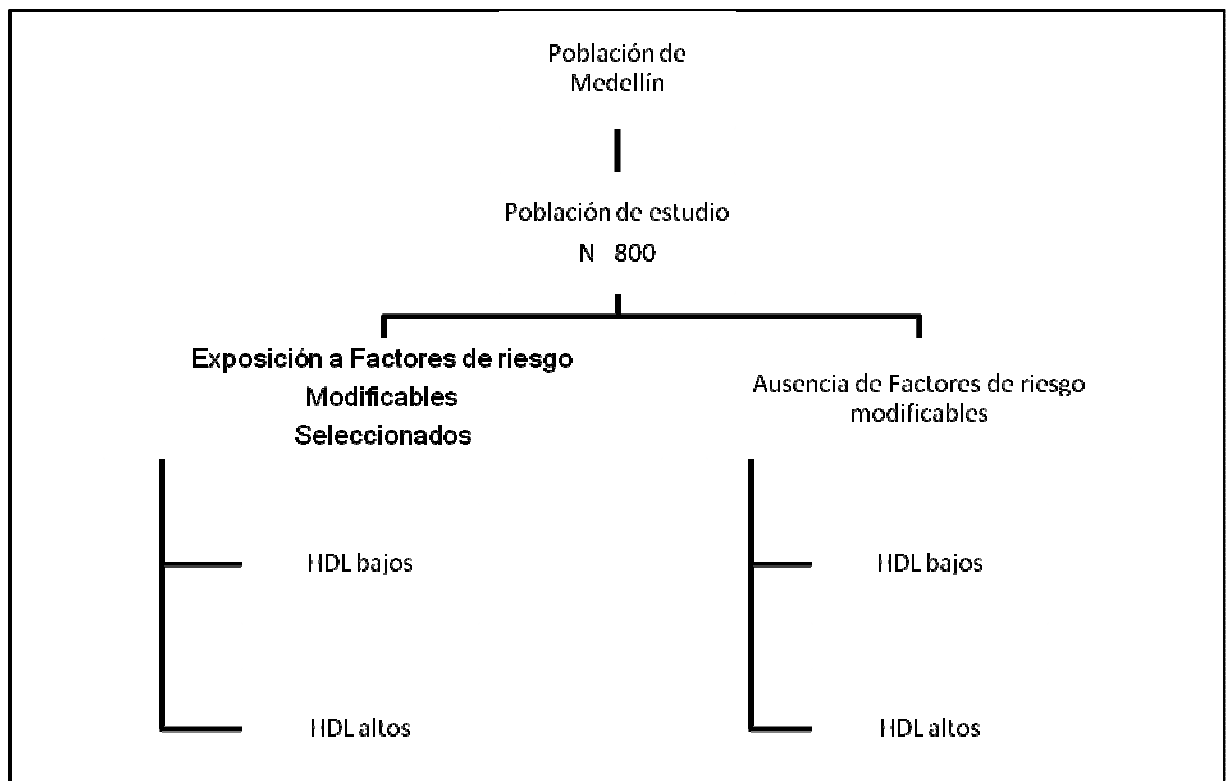
Se realizó un estudio secundario, tomando la información de la base de datos del estudio llevado a cabo por la Secretaría de Salud de Medellín, la Clínica Medellín y la Universidad CES “Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: Evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008”, donde se incluyen datos poblacionales, medidas del perímetro abdominal, historia personal y cuantificación de Glicemia, colesterol total, HDL, TG, LDL, insulinemia, consumo de frutas y verduras, y actividad física. De esta base de datos se seleccionaron las variables de interés.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de prevalencia analítico con análisis de casos y controles, para evaluar el impacto de la presencia de factores de riesgo modificables: el bajo consumo de frutas y verduras, la baja actividad física, el tabaquismo,

diabetes, índice HOMA, la obesidad abdominal, el síndrome metabólico y mujer posmenopáusica, sobre los niveles de HDL en la población de estudio de la ciudad de Medellín.

Figura 2. Diseño del estudio



5.2.1 Definiciones

5.2.1.1 Población expuesta: personas con presencia del factor cardiovascular modificable a evaluar (bajo consumo de frutas y verduras, baja actividad física, tabaquismo, obesidad abdominal, alto índice HOMA, obesidad abdominal, síndrome metabólico y mujer postmenopáusica).

5.2.1.2 Población no expuesta: personas que no presentan los factores de riesgo cardiovascular modificables.

5.2.1.3 Caso: individuos con niveles de HDL menor de 40 mg/dl si es hombre y <50 mg/dl si es mujer.

5.2.1.4 Control: individuos con niveles de HDL mayor o igual a 40 mg/dl si es hombre e igual o mayor de 50 mg/dl si es mujer.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de referencia del estudio primario estuvo constituida por población adulta residente en la ciudad de Medellín y sus corregimientos.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

El tamaño de muestra para el estudio poblacional descriptivo Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008, se calculó con base en la fórmula para la estimación de una proporción poblacional de Wayne W. Daniel, con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y una prevalencia estimada para los factores de riesgo, tomando un promedio de hipertensión del 18,2%. Se realizó la corrección por efecto del diseño de 3,5 para garantizar un tamaño de muestra suficiente para el análisis. El tamaño de muestra fue de 800 individuos, los cuales se consideraron como las unidades de análisis en el estudio.

Se calculó un tamaño de muestra para un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, con un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y una razón 1:1 asumiendo una proporción de enfermedad en los no expuestos del 10%, un RR del 2.8, OR del 3.5, se obtiene una muestra de 170 individuos tanto como para el grupo de casos como para el grupo control, no se hizo apareamiento por tratarse de un estudio de prevalencia y se tomo todos los datos de la base de datos (n=800).

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Definición de las variables

5.5.1.1 Edad: la edad en años se agrupó así: ≤ 30 ; 31 a 45; 46 a 60; 61 a 75; ≥ 76 .

5.5.1.2 Sexo: masculino o femenino.

5.5.1.3 Niveles de HDL. Se definió como HDL Bajo, para hombres con niveles de HDL ≤ 45 mg/dl y para las mujeres ≤ 50 mg/dl, tal como lo clasificó el ATP III. En caso contrario se asignó al grupo de niveles de HDL alto.

5.5.1.4 Consumo de frutas y verduras: se consideró con bajo consumo de frutas y verduras a las personas que contestaron por la encuesta que comían 3 porciones o menos, de la suma de los dos al día, según los parámetros de la OMS. Se asumió que la dieta en la última semana es representativa de la dieta habitual de esa persona.

5.5.1.5 Tabaquismo: se clasificó como fumador activo quien admitió ser fumador actual o aquel que informó ser fumador en el último año, exfumador. Quien había suspendido el consumo en un periodo mayor de un año y no fumador quien refirió nunca haber fumado.

5.5.1.6 Diabetes: se asumió diabético a personas con glicemia en ayunas ≥ 126 ó con diagnóstico previo de diabetes y/o que reportó que tomaba algún hipoglicemiante o recibía insulina.

5.5.1.7 Obesidad abdominal: se diagnosticó si en el caso de los hombres tenían un perímetro abdominal ≥ 91 y en las mujeres si esta medida era ≥ 81 .

5.5.1.8 Actividad física: se utilizó el instrumento IPAQ, un cuestionario donde se indaga acerca de la actividad física regular. Según la actividad física reportada por medio de este cuestionario, se convirtió a METs; que es una medida de los requerimientos de energía expresados en kilocalorías para una persona de 60kgs. Para cada actividad física hay tablas que expresan un promedio de METs que se gastan, este valor se multiplica por el tiempo que la persona gasta en dicha actividad. Por ejemplo para una persona que camina, a esta actividad se le asigna un valor de METs de 3.3, se multiplican por los minutos al día que reporta la persona que camina y luego se multiplica por los días a la semana que realiza dicha actividad. Con estos resultados se clasificaron así: < 600 METs se consideró actividad baja; 600 a 3000 METs se consideró actividad moderada; ≥ 3000 METs se consideró actividad física alta.

5.5.1.9 Síndrome metabólico: un individuo se definió que presentaba un síndrome metabólico, cuando el índice de masa corporal (IMC) fue ≥ 30 ó el perímetro abdominal ≥ 81 en las mujeres o ≥ 91 en los hombres y dos de los siguientes criterios: triglicéridos ≥ 150 ; HDL ≤ 55 para mujeres o ≤ 45 para hombres; presión arterial $\geq 140/90$ ó que tuviera diabetes.

5.5.1.10 El índice HOMA, se calculó así: $((\text{glucosa}/18) * \text{insulinemia})/22.5$. Se realizó una distribución por cuartiles de este índice y valores por encima del tercer cuartil se consideraron un índice HOMA elevado, es decir > 2.26 .

5.5.1.11 Mujer postmenopáusica: se consideraron las mujeres que tenían una edad mayor de 55 años.

5.5.2 Tabla de variables

Tabla 2. Tabla de variables

VARIABLES	TIPO	MEDICIÓN	CODIGO	SUBGRUPOS
Edad	Independiente Cualitativa	Información	1	<30 años
			2	31-45 años
			3	46-60 años
			4	61-75 años
			5	>76 años
Sexo	Independiente Cualitativa	Información	1	Femenino
			2	Masculino
Niveles de HDL	Dependiente Cualitativo	Información	1	Bajo
			2	Alto
Tabaquismo	Independiente Cualitativa	Información	1	Fumador activo
			2	Ex fumador
			3	No fumador
Consumo de frutas y verduras	Independiente Cualitativa	Información	1	Bajo
			2	Alto
Diabetes	Independiente Cualitativa	Información	1	Diabetes
			2	No diabéticos
Obesidad abdominal	Independiente Cualitativa	Información	1	Obesidad abdominal
			2	No obesidad abdominal
Actividad física	Independiente Cualitativa	Información	1	Baja
			2	Moderada
			3	Alta
Síndrome Metabólico	Independiente Cualitativa	Información	1	Síndrome Metabólico
			2	No síndrome Metabólico
Índice HOMA	Independiente Cualitativa	Información	1	>2.26
			2	<2.26
Mujer posmenopáusica	Independiente Cualitativa	Información	1	Posmenopausia
			2	Premenopausia

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

Este estudio es un análisis secundario del estudio Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008, y se tomo la base de datos del estudio primario, la cual estaba en formato de SPSS e incluía variables sociodemográficas, antropométricas y datos de la historia clínica como antecedentes personales, medicación que recibían, examen físico, variables sicosociales, de la dieta, actividad física consumo de alcohol y café. De estas se tomaron 10 variables que se analizaron en una nueva base de datos de SPSS 11.

5.6.2 Instrumento de recolección de la información

En el estudio primario se realizó entrevista a las personas, examen físico y toma de exámenes de laboratorio, toda esta información fue consignada en un cuestionario y se introdujo en la base de datos en formato de SPSS, de la cual obtuvimos directamente la información.

5.6.3. Proceso de obtención de la información

En el estudio primario, la entrevista fue realizada por personal médico entrenado y se hizo estandarización de los equipos de medición. Todos los exámenes de laboratorio se procesaron en el mismo centro. Las personas se entrevistaron en instituciones de salud que fueron asignadas para tal fin y la recolección de la información se hizo entre los años 2007 y 2008.

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SEGSOS

El instrumento de recolección de datos se construyó utilizando el sistema electrónico de captura de datos Teleform. La información se transfirió a una base de datos utilizando el mismo sistema de captura. Para aumentar la precisión de la información, los datos transferidos a la base generada en el sistema, fue verificada con la contenida en los formularios en físico.

Se estandarizó tanto la entrevista como el examen físico entre los diferentes evaluadores y centros para garantizar poca variabilidad interobservador. Al procesar todos los exámenes de laboratorio en el mismo centro se evitaba variabilidad en los diferentes equipos.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

5.8.1 Se tomaron 10 variables y se construyó una nueva base de datos en SPSS 11.

5.8.2 Se realizó la estadística descriptiva, en SPSS 11, mostrando las proporciones de los grupos.

5.8.3 Se realizó una recodificación de las variables y se volvieron categóricas, el análisis bivariado se realizó con la herramienta EPIDAT de EPIINFO para Windows, para estimar la asociación de los factores de riesgo con los niveles de HDL se calcularon las OR y se usó una Chi-cuadrado, además se calcularon los intervalos con 95% de confianza y el valor de p, el Chi cuadrado de Mantel y Haenszel.

Figura 3. Cálculo del OR

		Efecto	
		HDL Bajo	HDL Alto
Exposición	FR presente	a	b
	SIN FR	c	d

$$OR = (a*d) / (b*c) \text{ con IC } 95\%$$

El cálculo del 95% IC para el OR se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$(OR) \exp \left[\pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d} \right]$$

Donde:

- OR es la estimación puntual del Odds ratio
- exp es la base del logaritmo natural elevada a la cantidad entre paréntesis.
- a,b,c y d representan los valores numéricos de la tabla de 2 x 2

Valor de P <0.05

5.8.4 En SPSS 11, se realizó un modelo de regresión logística para lo cual se utilizaron las variables que en el análisis bivariado mostraron significado estadístico. Tabaquismo y actividad física se dicotomizaron para ser incluidas en el modelo. Tabaquismo se incluyó en el modelo por presentar OR mayor de la unidad y valor de $p > 0.25$.

5.8.5 Se calculó el %RAP, utilizando la frecuencia de los factores estudiados del estudio de Medellín y las OR del INTERHEART para América Latina, tomando específicamente las informadas para Colombia.

$$\%RAP = P(E) \times (OR - 1) / (P(E) \times (OR - 1) + 1)$$

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el estudio primario, contó con la aprobación del Comité de Investigaciones de la Facultad de Medicina, a los participantes se les pidió el consentimiento informado escrito. En el presente estudio se tuvieron en cuenta los principios básicos éticos. El respeto por las personas, la no maleficencia, la justicia y la confidencialidad. Se salvaguardará el secreto profesional.

7. RESULTADOS

La base de datos contaba con información de 800 individuos y todos se incluyeron en el análisis. La tabla 3 muestra los datos perdidos e incluidos en el análisis según variable

Tabla 3. Datos perdidos e incluidos en el análisis según variable

VARIABLE	No. DATOS PERDIDOS (%)	No. (%)
Edad	0 (0%)	800 (100%)
Sexo	0 (0%)	800 (100%)
Estrato socioeconómico	0 (0%)	800 (100%)
Niveles de HDL	0 (0%)	800 (100%)
Consumo de frutas y verduras	26 (3.3%)	774 (96.8%)
Tabaquismo	6 (0.8%)	794 (99.2%)
Actividad física	0 (0%)	800 (100%)
Diabetes	3 (0.4%)	797 (99.6%)
Síndrome metabólico	2 (0.3%)	798 (99.8%)
Obesidad abdominal	3 (0.4%)	797 (99.6%)
Índice HOMA	2 (0.3%)	798 (99.8%)
Mujer posmenopáusica	0 (0%)	442 (100%)

Como se puede observar hubo baja proporción de datos perdidos, lo cual evidencia un excelente cuidado en la recolección de la información.

7.1 VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS

7.1.1 Distribución de la población según edad y sexo

Tabla 4. Distribución de la población por edad y sexo

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Edad	<30 años	16 (2%)
	31-45 años	287 (35.9%)
	46-60 años	362 (45.3%)
	61-75 años	105 (13.1%)
	>76 años	30 (3.8%)
	TOTAL	800 (100%)
Sexo	Femenino	442 (55.3%)
	Masculino	358 (44.8%)
	TOTAL	800 (100%)

La edad promedio fue de 50.30 ± 12.13 años, con una edad mínima de 27 y máxima de 87. El grupo de edad con mayor proporción fue de 46 a 60 años (45.3%), el 81.2% de la población tenía edades entre 31 a 60 años, y el restante 18.8% comprendía mayores de 60 años (16.9%) y menores de 30 años (2%). Según el sexo, el 55.3% fueron mujeres y 44.8% fueron hombres.

7.1.2 Características socioeconómicas de la población

Tabla 5. Clasificación según estrato económico

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Estrato socioeconómico por grupos	1 y 2	343 (42.9%)
	3 y 4	287 (35.9%)
	5 y 6	170 (21.3%)
	TOTAL	800 (100%)

El 42.9% de la población pertenecía a los estratos 1 y 2, e 35.9% a los estratos 3 y 4 y el 21.3% al 5 y 6, lo cual refleja que había una mayor proporción de clase media y baja, los cuales representaban el 88.8% de toda la población.

7.2 NIVELES DE HDL

Los niveles de HDL bajos son el factor de riesgo con el cual se busca asociación con otras variables y por lo tanto la variable dependiente. Como se dijo antes se definió como HDL bajo, hombres con niveles de HDL ≤ 45 mg/dl y para mujeres ≤ 50 mg/dl.

Tabla No 6. Niveles de HDL

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Niveles de HDL	Bajo	690 (86.3%)
	Alto	110 (13.8%)
	TOTAL	800 (100%)

Hubo una prevalencia de niveles bajos de HDL del 86.3% de la población según criterios del ATP III. Esto fue muy llamativo puesto que la muestra era tomada de la población general.

7.2.1 HDL y bajo consumo de frutas y verduras.

Se definió como bajo consumo de frutas y verduras el consumo de tres o menos porciones por día.

Tabla 7. Consumo de frutas y verduras

VARIABLES	SUBGRUPOS	No. (%)
Consumo de frutas y verduras	Bajo	606 (78.3%)
	Alto	168 (21.7%)
	TOTAL	774 (100% ⁹

El 78.3% de la población, (n= 606), tenían un bajo consumo de frutas y verduras, a pesar de la gran disponibilidad de este alimento que hay en nuestro medio.

Figura 4. Tabla de 2x2 para niveles de HDL y consumo de frutas y verduras

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Bajo Consumo de F y V	524	82
	Alto Consumo de F y V	143	25

OR 1.12 (0.67 - 1.86) P = 0.65

No se encontró asociación entre el consumo de frutas y los niveles de HDL en sangre.

7.2.2 HDL y tabaquismo

Se definió como fumador actual (a quien todavía fumaba o lo hizo dentro del último año) y en el análisis bivariado se compararon con los que no fumaban (la suma de los no fumadores más los exfumadores).

Tabla 8. Tabaquismo

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Tabaquismo	Fumador activo	179 (22.5%)
	Exfumador	221 (27.8%)
	No fumador	394 (49.6%)
	TOTAL	794 (100%)

El porcentaje de fumadores activos fue del 22.5%, una gran proporción de la población no fumaba actualmente 615 (77.4%), siendo el porcentaje de personas que nunca habían fumado de 49.6% y exfumadores del 27.8%.

Figura 5. Tabla de 2x2 para niveles de HDL y tabaquismo

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Fumador	160	19
	No Fumador	526	89

OR 1.42 (0.82 – 2.5) P = 0.18.

No se encontró asociación entre el tabaquismo y tener niveles bajos de HDL.

7.2.3 HDL y sedentarismo

Se utilizó el IPAQ, como cuestionario para indagar acerca del tipo de actividad física realizada, a cada actividad se le asignaba en número de METs consumidos y se multiplicaba por el tiempo que la persona realizaba la actividad y según estos valores se clasificaba en baja, moderada y alta.

Tabla 9. Actividad física

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Actividad física	Baja	413 (51.6%)
	Moderada	259 (32.4%)
	Alta	128 (16%)
	TOTAL	800 (100%)

El 51.6% (n=413) eran sedentarios (actividad física baja), y una actividad física alta era realizada solo por el 16% (n=128) de los participantes. Cuando se comparó actividad física baja y moderada con actividad alta (en adelante la llamaremos sedentarismo 1) se encontraron los siguientes resultados:

Figura 6. Tabla 2x2 para niveles de HDL y sedentarismo 1

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Actividad baja y moderada	593	79
	Actividad física alta	97	63

OR 2.4 (1.46 – 3.92), p=0.0001

Se encontró asociación entre actividad física alta y niveles altos de HDL. Pero cuando se comparó actividad física baja contra el grupo de moderada más alta no hubo asociación. OR 1.51 (0.99 – 2.32), P=0.04 (la llamaremos sedentarismo 2)

Figura 7. Tabla 2x2 para niveles de HDL y sedentarismo 2

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Actividad física baja	366	47
	Actividad física moderada y alta	324	63

7.2.3 HDL y diabetes

Se definió como diabético un participante con glicemia en ayunas ≥ 126 ó que tuviera el diagnóstico previo de diabetes y/o que reportó que tomaba algún medicamento hipoglicemiante o recibía insulina.

Tabla 10. Diabetes

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Diabetes	Diabetes	53 (6.6%)
	No diabéticos	744 (93%)
	TOTAL	797 (100%)

De 800 personas 53 eran diabéticas (6.6%).

Figura 8. Tabla 2x2 para niveles de HDL y diabetes

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Diabético	47	6
	No diabético	640	104

OR 1.27 (0.51-3.4), p=0.58

No se encontró asociación estadística entre la presencia de diabetes y los niveles de HDL.

7.2.4 HDL y Síndrome metabólico

Como se explicó antes, se definió que una persona tenía síndrome metabólico cuando el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 ó el perímetro abdominal ≥ 81 en las mujeres o ≥ 91 en los hombres y dos de los siguientes criterios: triglicéridos ≥ 150 ; HDL ≤ 55 para mujeres o ≤ 45 para hombres; presión arterial $\geq 140/90$ ó que tuviera diabetes.

Tabla 11. Síndrome metabólico

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Síndrome Metabólico	Síndrome Metabólico	90 (11.3%)
	No síndrome metabólico	708 (88.7%)
	TOTAL	798 (100%)

El 11.3% de la población presentaba síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la OMS.

Figura 9. Tabla 2x2 para niveles de HDL y síndrome metabólico

		Efecto	
		HDL Bajo	HDL Alto
Exposición	Síndrome metabólico	89	1
	Sin síndrome metabólico	599	109

OR 16.2 (2.41 –316), p=0.0003

Hay una fuerte asociación entre la presencia de síndrome metabólico y la presencia de bajos niveles de HDL, la presencia de síndrome metabólico en un individuo de la población de Medellín, aumenta a 16 veces la probabilidad de tener bajos niveles de HDL, con una confianza del 95%. Aunque cabe mencionar que la mayor proporción de los que tuvieron HDL bajas, 599 de 688 personas (87.1%) no tenían síndrome metabólico, esto sugiere que existen otros factores que pudieran explicar la alta prevalencia de este factor de riesgo en esta población.

7.2.5 HDL y obesidad abdominal

Tabla 12. Obesidad abdominal

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Obesidad abdominal	Obesidad abdominal	387 (48.6%)
	No obesidad abdominal	410 (51.4%)
	TOTAL	797 (100%)

El 48.6% de la población presentó obesidad abdominal, o sea que una de cada 2 personas de la población tenía obesidad abdominal. Esto nos muestra una alarmante frecuencia de un factor de riesgo que esta frecuentemente subdiagnosticado en la práctica clínica diaria y por lo tanto no se interviene.

Figura 10. Tabla 2x2 para niveles de HDL y obesidad abdominal

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Con obesidad abdominal	356	31
	Sin obesidad abdominal	332	78

OR 2.7 (1.7 – 4.3), p=0.0000

Hubo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de obesidad abdominal y los niveles de HDL. El presentar obesidad abdominal aumenta 3 veces el riesgo de presentar niveles bajos de HDL en la población de Medellín con una confianza del 95%.

7.2.6 HDL e índice HOMA

El índice HOMA es una herramienta matemática que trata de estimar la resistencia a la insulina. En el estudio inicial se realizó una distribución por cuartiles de este índice y valores por encima del tercer cuartil se consideraron un índice HOMA elevado, es así que valores del índice de HOMA >2.26 , se consideraron altos. Este estudio tomó el mismo punto de corte para el análisis de estos datos.

Tabla 13. Índice HOMA

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Índice HOMA	>2.26	199 (24.5%)
	<2.26	599 (75.1%)
	TOTAL	798 (100%)

Figura 11. Tabla 2x2 para niveles de HDL e índice HOMA

		Efecto	
		HDL Bajo	HDL Alto
Exposición	Índice HOMA alto	183	16
	Índice HOMA bajo	505	94

OR= 2.13 (1.19 – 3.87), p=0.006

El 24.5% (199) de los participantes tenían un índice HOMA elevado. El OR fue de 2.13 (1.19 – 3.87), p=0.006, lo que muestra asociación estadísticamente significativa entre la presencia de índice HOMA alto y bajos niveles de HDL. Para la población de Medellín, el presentar un índice HOMA >2.26 aumenta 2 veces el riesgo de presentar niveles bajos de HDL, con una confianza del 95%.

7.2.6 HDL y menopausia

Se asumió que las mujeres mayores de 55 años eran posmenopáusicas. El total de mujeres fue de 442.

Tabla 14. Menopausia

VARIABLE	SUBGRUPOS	No. (%)
Mujer posmenopáusica	Posmenopáusica	148 (33.5%)
	Premenopáusica	294 (66.5%)
	TOTAL	442 (100%)

El 33.5% estaban clasificadas como menopáusicas.

Figura 12. Tabla 2x2 para niveles de HDL y menopausia

		Efecto	
		+HDL Bajo	-HDL Alto
Exposición	Mujer posmenopáusica	129	19
	Mujer sin menopausia	259	35

OR 0.92 (0.49 – 1.74), p=0.7

No hubo asociación estadísticamente significativa entre la menopausia y los niveles de HDL.

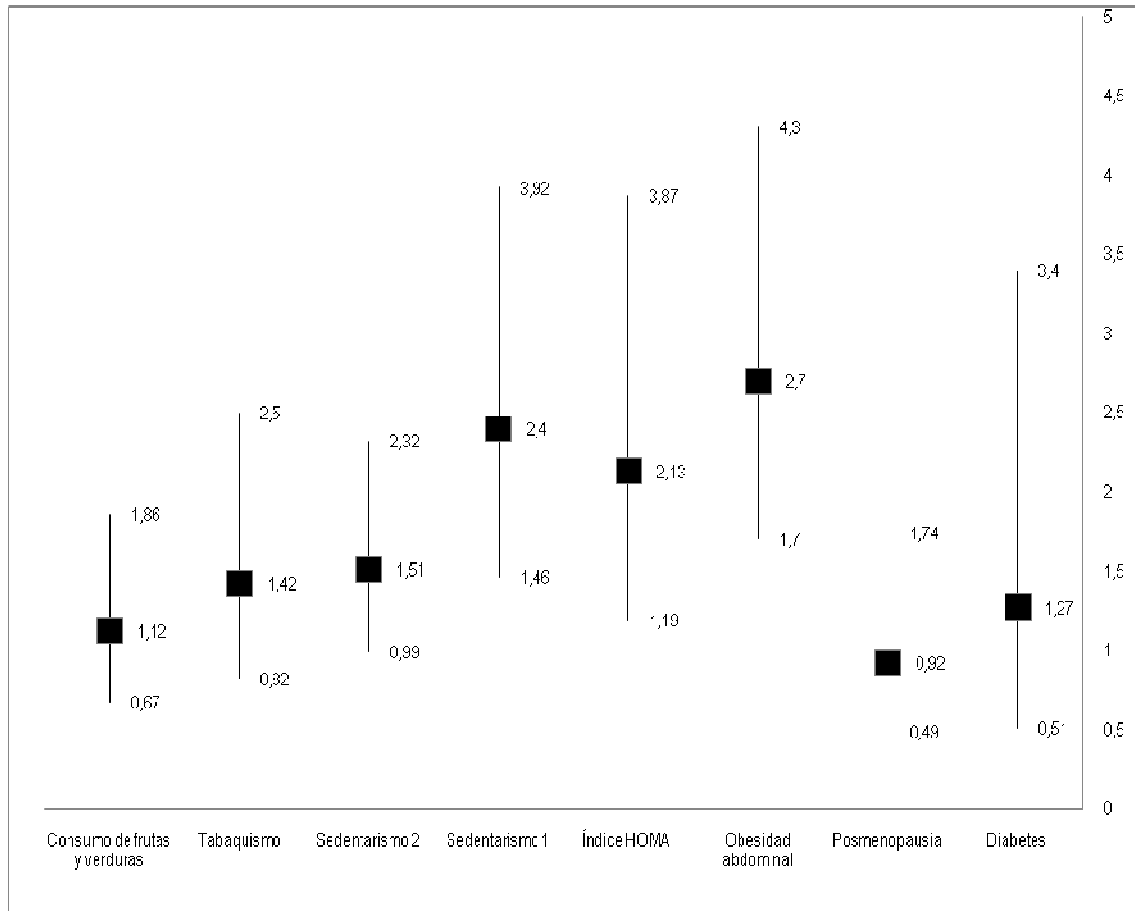
7.3. RESUMEN DEL ANÁLISIS BIVARIADO

Tabla 15. Niveles bajos de HDL y factores de riesgo modificables.

VARIABLE	OR (IC)	VALOR DE P
Consumo de frutas y verduras	OR 1.12 (0.67 - 1.86)	p=0.65
Tabaquismo	OR 1.42 (0.82 - 2.5)	p=0.18
Sedentarismo 1	OR 2.4 (1.46 - 3.92)	p=0.0001
Sedentarismo 2	OR 1.51 (0.99 - 2.32)	p=0.04
Índice HOMA	OR 2.13 (1.19 - 3.87)	p=0.006
Síndrome Metabólico	OR 16.2 (2.41 - 316)	p=0.0003
Obesidad abdominal	OR 2.7 (1.7 - 4.3)	p=0.0000
Menopausia	OR 0.92 (0.49 - 1.74)	p=0.7

Tanto la tabla 15 como la figura 13 muestran los OR con sus respectivos intervalos de confianza, según el análisis bivariado, observamos que hubo una asociación estadísticamente significativa entre bajos niveles de HDL y sedentarismo1, índice HOMA, obesidad abdominal, síndrome metabólico. No hubo asociación estadísticamente significativa para consumo de frutas y verduras, sedentarismo 2, menopausia y diabetes.

Figura 13. Razón de disparidad para HDL y los factores de riesgo modificables



7.4 ANÁLISIS MULTIVARIADO

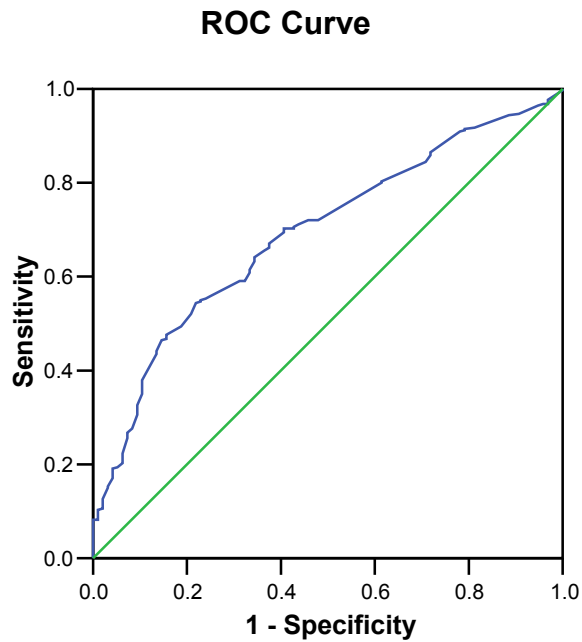
En el análisis multivariado se incluyeron las variables que demostraron significancia estadística en el bivariado: obesidad abdominal, síndrome metabólico, índice HOMA, sedentarismo 1 y adicionalmente se incluyeron las variables sedentarismo 2 y tabaquismo ya que aunque el intervalo de confianza pasaba por la unidad, el valor de p fue menor de 0.25.

Tabla 16. Resultados de la regresión logística

		Variables in the Equation					95,0% C.I. for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1	perabd(1)	,923	,176	27,343	1	,000	2,516	1,780	3,556
	Constant	1,222	,088	191,813	1	,000	3,394		
Step 2	fumactiv(1)	,541	,218	6,183	1	,013	1,718	1,121	2,631
	perabd(1)	,985	,179	30,335	1	,000	2,679	1,886	3,804
Step 3	Constant	1,383	,113	150,615	1	,000	3,986		
	ejercic(1)	,444	,219	4,096	1	,043	1,558	1,014	2,394
	fumactiv(1)	,582	,220	7,006	1	,008	1,790	1,163	2,754
	perabd(1)	,950	,180	27,752	1	,000	2,585	1,815	3,680
	Constant	1,249	,129	93,366	1	,000	3,487		

- a. Variable(s) entered on step 1: perabd.
- b. Variable(s) entered on step 2: fumactiv.
- c. Variable(s) entered on step 3: ejercic.

Figura 14. Curva ROC del modelo de regresión logística



Diagonal segments are produced by ties.

El área bajo la curva ROC de nuestro modelo fue del 70%, lo que nos permite definir que el poder discriminatorio de nuestro modelo fue óptimo.

Después de correr el modelo de regresión logística, se encontró que fueron factores de riesgo para la presencia de niveles bajos de HDL: sedentarismo OR 1.55, con un IC del 95% (1.01 – 2.39) y un valor $p=0.043$, tabaquismo OR 1.79, IC (1.16 -2.75), $p=0.008$, y obesidad abdominal OR 2.58 (1.81 – 3.68) $p=0.000$.

Este modelo nos permite concluir que una persona sedentaria en la ciudad de Medellín tiene 1.5 mas riesgo de tener niveles bajos de HDL, comparado con una persona activa físicamente, con una confianza del 95%. Esto es importante para sugerir estrategias que promociónen la actividad física tanto a nivel comunitario como en un contexto individual en nuestra ciudad.

Para un habitante de la ciudad de Medellín, el ser fumador activo le confiere un riesgo 2 veces mayor de tener niveles bajos de HDL, comparado con un no fumador, con una confianza del 95%. Aunque solo el 22.5% de la población fueron fumadores activos, es importante que en nuestro medio se continúen las acciones preventivas como la educación, encaminadas a desestimular el inicio del tabaquismo en los adolescentes, pero también grupos multidisciplinarios de intervención que ayuden a las personas a dejar de fumar.

Es preocupante que una de cada 2 personas en Medellín presenta obesidad abdominal. Además el tener un perímetro abdominal alto, aumenta en 2.5 veces el riesgo de presentar niveles bajos de HDL en esta población, con una confianza del 95%. Estos hallazgos son preocupantes ya que la medición del perímetro abdominal, no está dentro del examen físico de rutina de los pacientes y porque tanto para los pacientes como para los médicos puede pasar desapercibido un factor de riesgo que puede presentarse en forma aislada pero que ya demostró de ser gran importancia como predictor eventos cardiovasculares en estudios como el INTERHEART... También es importante anotar que la presencia de este factor de riesgo en un 48.6% de la población puede explicar en gran parte la alta prevalencia de HDL bajo en nuestra ciudad, aunque es probable que haya otros factores no evaluados en este estudio como el componente genético, que pudieran explicar parte de esta alta casuística los cuales pudieran evaluarse en estudios posteriores. Es importante educar tanto a los médicos como a los pacientes, acerca de una medida tan sencilla como es tomar el perímetro abdominal.

Tabla 17. Razón de disparidad para HDL y factores de riesgo modificables.

VARIABLE	OR CRUDO(IC)	VALOR DE P	OR AJUSTADO (IC)
Tabaquismo	1.42 (0.82 - 2.5)	p=0.18	1.79 (1.16 - 2.75)-
Sedentarismo 1	2.4 (1.46 – 3.92)	p=0.0001	1.55 (1.01 – 2.39)
Índice HOMA	2.13 (1.19 – 3.87)	p=0.006	NC
Síndrome Metabólico	16.2 (2.41 – 316)	p=0.0003	NC
Obesidad abdominal	2.7 (1.7 – 4.3)	p=0.0000	2.58 (1.81 – 3.68)

NC no calculable, las variables salieron del modelo

Dada la alta prevalencia de HDL y que en el análisis bivariado, se observa una gran proporción de individuos que tienen HDL bajo pero que no presentan los factores de riesgo descritos en la literatura, se realizó un modelo de regresión para buscar interacciones entre las variables pero no se encontró dicho fenómeno, esto sugiere que existen otros factores no evaluados en este estudio que explicarían la alta frecuencia de niveles bajos de HDL.

Se estimó el un %RAP del 43.6% para sedentarismo, para su cálculo se utilizó el OR del estudio INTERHEART para América Latina. Para otras variables fue imposible calcularlo por no disponer de los OR. Esto nos permite concluir que para un individuo de la población de Medellín que realizara actividad física alta los niveles de HDL podrían aumentar en el 43.6% de los casos.

8. DISCUSIÓN

Los bajos niveles de HDL constituyen el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en adultos de la población de Medellín, (86.3%). A la fecha se ha realizado otro estudio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la ciudad de Medellín, en escolares y adolescentes, con menor proporción de niveles bajos de HDL (57.8%), lo que confirma que desde temprana edad se presenta como factor de riesgo en la población de estudio.⁽⁸²⁾

Para la variable menopausia se asumió para todas las mujeres mayores de 55 años, es posible que algunas estuvieran recibiendo terapia con estrógenos que pudieran modificar los niveles de HDL. En contraste, las variables índice HOMA, síndrome metabólico, obesidad abdominal y diabetes se obtuvieron por mediciones directas antropométricas y de laboratorio y las demás por una entrevista por personal entrenado.

Los niveles bajos de HDL usualmente coexisten con resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, la presencia de LDL pequeñas y densas, diabetes y síndrome metabólico.⁽⁸³⁾ También existen factores genéticos y del estilo de vida; como una dieta rica en carbohidratos y en grasas saturadas, el sedentarismo, el tabaquismo y la menopausia que se asocian a la presencia de este factor de riesgo cardiovascular.⁽⁸⁴⁾ Nuestros resultados son consistentes con que los niveles bajos de HDL encontrando en la población de Medellín se asocian con tabaquismo, sedentarismo y obesidad abdominal, factores que resultaron ser significativos en el análisis multivariado.

La alta prevalencia de niveles bajos de HDL en la población adulta de Medellín fue de 86.3%, sin diferencias entre los sexos, esta es similar a la encontrada en un estudio realizado en México, a pesar de que en esa población, hubo diferencias en las proporciones en cuanto al sexo, siendo del 92.1% en hombres y del 96.6% en mujeres. ⁽⁸⁵⁾ En otro estudio realizado en Turquía, esta diferencia por el sexo es más marcada en la población, donde el 82% de los hombres vs el 50% de las mujeres presentan un nivel de HDL. ⁽⁸⁶⁾

Los resultados del presente estudio muestran que la actividad física alta es un factor protector para tener niveles altos de HDL, con un %RAP del 43.6%, esto concuerda con estudios que muestran que el ejercicio aumenta las HDL de un 10 al 20% y este efecto es dosis-respuesta, por cada 4-5 millas corridas en una semana se aumenta en 1mg/dL los niveles de HDL. ⁽⁸⁷⁾ Sin embargo parece que es más importante la duración que la intensidad del ejercicio en aumentar los niveles de HDL. ⁽⁸⁸⁾ La presencia de sedentarismo en el 51.6% de los adultos y el 50% de los adolescentes ⁽⁸⁹⁾ sugiere que este es un hábito que se adquiere temprano en la vida de las personas en Medellín, lo cual nos permite sugerir que se realicen campañas educativas desde las escuelas que estimulen el hábito del ejercicio, tanto en los niños como en adultos.

En concordancia con los hallazgos de este estudio, la presencia de obesidad abdominal y HDL bajas, aun sin cumplir todos los criterios de síndrome metabólico, ya presentan resistencia a la insulina por eso algunos autores prefieren llamarlo síndrome de resistencia a la insulina, en ese momento el paciente es susceptible de ser intervenido y de esa manera prevenir los desordenes metabólicos que ocurren en forma progresiva. Esto nos sugiere que una medida tan sencilla como la medición del perímetro abdominal en la consulta diaria nos permite identificar personas que son susceptibles de ser intervenidas antes de tener mayores alteraciones metabólicas. Es importante

sensibilizar a los médicos y a la comunidad de la importancia de esta medición, que es sencilla e incluso pudiera ser realizada por el mismo paciente, como parte de su autocuidado.

Encontramos en nuestro estudio una asociación entre el tabaquismo y HDL bajos, estudios previos ya han mostrado esta asociación, la cual es dosis dependiente ⁽⁹⁰⁾, este efecto se revierte 30 días luego de suspender el uso del cigarrillo. Sin embargo, no se conoce el mecanismo exacto de cómo el cigarrillo puede bajar los niveles de HDL. ⁽⁹¹⁾ Sigue siendo importante continuar las campañas educativas para evitar que los niños se inicien en este hábito y que las personas que ya lo adquirieron tengan la asesoría de un grupo multidisciplinario que le permita suspenderlo.

Sin embargo, la alta frecuencia de niveles bajos de HDL en la población de Medellín parecen estar explicados, solo parcialmente por los factores evaluados en este estudio, debido a que una alta proporción de personas con HDL bajo no presentan los factores de riesgo descritos en la literatura, cuando se analiza cada uno por separado y porque en el modelo de regresión no se encontraron interacciones entre las variables. Lo anterior sugiere que existen factores distintos a los que fueron evaluados en este estudio que pudieran explicarlo, tales como: genéticos, dietéticos y del estilo de vida, que pudieran evaluarse en estudios posteriores.

9. CONCLUSIONES

En la población de Medellín se logró encontrar asociación entre niveles bajos de HDL y tabaquismo, sedentarismo y obesidad abdominal. Todos estos son factores de riesgo modificables susceptibles de ser intervenidos tanto a nivel comunitario como a nivel individual. Sin embargo estos factores explican solo parcialmente la alta frecuencia de niveles bajos de HDL, y podrían diseñarse estudios que evalúen factores genéticos, dietéticos y del estilo de vida que permitan una mejor aproximación a un factor de riesgo de alta prevalencia en nuestra ciudad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease guidelines for assessment and management of Cardiovascular Risk. Geneva. 2007.
2. World Health Organization. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva, 2005.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, 2002.
4. Ministerio de Protección Social República de Colombia y Organización Panamericana de la Salud. Situación de salud en Colombia. Indicadores básicos. Santa Fé de Bogotá, 2007.
5. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Situación de salud en Antioquia. Indicadores básicos, Medellín, 2006.
6. O'Donnell, C. J., Elosua, R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(3):299-310.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497.
8. World Health Organization. 2007. Op.cit., Part 1, p. 6.

9. Mosca L., Appel L. J., Benjamin E., Berra K., Chandra-Strobos N., Fabunmi R., et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004; 109 (5):672-693.
10. Frick M.H., Elo O., Haapa K., Heinonen O.P., Heinsalmi P., Helo P. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987, 317(20): 1237-45.
11. Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86 (12A): 11L-14L.
12. Rosenson, RS. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: A perspective on low high-density lipoprotein disorders and Lp (a) lipoprotein excess. *Arch Intern Med* 1996 24; 156(12):1278-84.
13. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267–1278.
14. Wood PD; Stefanick ML; Dreon DM; Frey-Hewitt B; Garay SC; Williams PT; et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988; 319 (18):1173-9.
15. Moffatt RJ. Effects of cessation of smoking on serum lipids and high density lipoprotein-cholesterol. *Atherosclerosis* 1988; (1-2):85-9.

16. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1993; 118(2):129-38.
17. Mooradian, AD, Haas, MJ., Wong, NC. The Effect of Select Nutrients on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein A-I Levels. *Endocrine Reviews* 2006, 27(1):2–16.
18. Kashyap ML, Tavintharan S, Kamanna VS. Optimal therapy of low levels of high density lipoprotein-cholesterol. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003; 3(1):53-65.
19. Lanas F., Avezum A., Bautista LE., Diaz R., Luna, M., Islam, S., et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007; 115:1067-1074.
20. Secretaría de salud de Medellín, Clínica Medellín, Universidad CES. Diagnóstico del riesgo cardiovascular global: Evaluación de su impacto poblacional en Medellín y sus corregimientos 2007 – 2008. En prensa 2009.
21. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases, Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact in urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53.
22. World Health Organization. 2005. Op cit., p. 7.
23. World Health Organization. 2002: Op.cit., p. 6.

24. Caraballo DI. Detección oportuna de enfermedad coronaria en mujeres de la Universidad de Antioquia, enviadas al programa de prevención de enfermedades cardiovasculares. Revista de Menopausia, consultada en <http://www.encolombia.com/meno5299-deteccion3.htm>, 7 de marzo de 2009.
25. Ministerio de Protección Social República de Colombia y Organización Panamericana de la Salud. 2007. Op cit., p. 8-11.
26. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. 2006. Op cit., p. 41-3.
27. Wood D; Joint European Societies Task Force. Established and emerging cardiovascular risk factors. Am Heart J. 2001; Feb 141(2 Suppl):S49-57.
28. World Health Organization. 2007. Op.cit., Part 1, p. 6.
29. 1999 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) guidelines for the management of hypertension. J Hypertens. 1999; 17:151–183.
30. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001; 134(1):1–11.
31. Leiter LA, Abbott D, Campbell NR, Mendelson R, Ogilvie RI, Chockalingam A. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 2. Recommendations on obesity and weight loss. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. CMAJ. 1999;

160 (9 Suppl):S7–12.

32. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4; 144(7):485-95.
33. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001; 38(5):1112–1117.
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001; 344(1):3–10.
35. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of no pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA.* 1998; 279(11):839–846.
36. Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol.* 1999; 19(5):494–499.
37. Jaramillo, N.I. Colesterol HDL bajo y su efecto en el riesgo cardiovascular. En: *Factores de Riesgo Cardiovascular: mitos y realidades.* Editor; Jaramillo NI. Medellín, 2004. p 125-138.
38. Castelli WP. . Cardiovascular disease and multifactorial risk: challenge of the 1980s. - *Am Heart J* 1983 Nov; 106(5 Pt 2):1191-200.

39. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002 Mar 26; 105(12):1424-8.
40. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2009, 360(18):1851-61.
41. Mertens A., Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *The FASEB Journal* 2005. 15:2073-84.
42. Sentí M., Masiá R., Pena A., Elousa R., Aubó C, Bosch M. 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; 51:979-87.
43. Tomas M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(6):557-69.
44. Navab M., Hama S.Y., Cooke C.J., Ananthamaiah G.M., Chadda M., Jin L. et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J lipid Res* 2000, p 1481-94.
45. Rader DJ. High-density lipoproteins and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002 Oct 17; 90(8A):62i-70i.

46. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2002 Sep; 164(1):1-13.
47. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 5; 290(17):2292-300.
48. Tomas M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. Op cit. p 561.
49. Mackness B., Mackness M. Paraoxonase 1: biochemistry and contribution to atherosclerosis. *International Congress Series 2004*, 1262, p.91– 94.
50. Brewer, H. Increasing HDL cholesterol levels. *NEJM* 2004, 350(15): 1491-94.
51. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming. *Circulation* 2001; 104:2376-83.
52. Barter, P, Gotto A, Phil D. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27; 357(13):1301-10.
53. Grundy, S. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89(6):2595–2600.

54. St-Onge MP; Janssen I; Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004 Sep;27(9):2222-8.
55. Hanley, A.J. Homeostasis Model Assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002, 25:1177–1184.
56. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun; 89(6):2595-600.
57. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I., Smith S.C. Jr., Lenfant C.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433.
58. McLaughlin T; Abbasi F; Cheal K; Chu J; Lamendola C; Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003 Nov 18; 139(10):802-9.
59. Haffner S, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 10: 1138-41.
60. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22: 818-22.

61. D. R. Matthews, J. R Hosker. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* (1985) 28:412-419.
62. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
63. Hanley, A. Op cit. p. 1178.
64. Cohen J.C.; Kiss R.S.; Pertsemlidis A.; Marcel Y.L.; McPherson R.; Hobbs H.H. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004 Aug 6; 305(5685):869-72.
65. Ashen M.D., Blumenthal R.S. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22; 353(12):1252-60.
66. Nissen S.E. Op cit.p 2292.
67. Ballantyne C.M.; Olsson A.G.; Cook T.J.; Mercuri M.F.; Pedersen T.R.; Kjekshus J. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001 Dec 18; 104(25):3046-51.
68. Wood P.D. Op cit. p 1173.
69. Moffatt R.J. Op cit. p. 85.
70. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Op cit. 2486.

71. Mooradian, A.D. Op cit. P 2.
72. Kashyap M.L., Tavintharan S., Kamanna V.S. Op cit p 55.
73. Guyton J.R.; Blazing M.A.; Hagar J.; Kashyap M.L.; Knopp R.H.; McKenney J.M.; Nash D.T.; Nash S.D. Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. Arch Intern Med 2000 Apr 24; 160(8):1177-84.
74. Mooradian, A.D. Op cit. p 2.
75. Vega G.L.; Grundy S.M. Lipoprotein responses to treatment with lovastatin, gemfibrozil, and nicotinic acid in normolipidemic patients with hypoalphalipoproteinemia. Arch Intern Med 1994 Jan 10; 154(1):73-82.
76. Jones P.H.; Davidson M.H.; Stein E.A.; Bays H.E.; McKenney J.M.; Miller E.; Cain V.A.; Blasetto J.W. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003 Jul 15; 92(2):152-60.
77. Brousseau M.E., Schaefer E.J., Wolfe M.L., Bloedon L.T., Digenio A.G., Clark R.W., et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester. transfer protein on HDL cholesterol. N Engl J Med 2004; 350:1505-15.
78. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. Postgrad Med J 2008; 84; 590-598.
79. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. Effect

of potentially modifiable risks factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004, 364: 937-52.

80. Lanas F. Op cit. p 1067.
81. Secretaría de salud de Medellín, Clínica Medellín, Universidad CES. Op cit. p 14.
82. Uscátegui R.M., Alvarez M.C., Laguado I., Soler W., Martínez L., Arias R, et al. Factores de riesgo cardiovascular en adolescents de Medellín, Colombia. Ann Ped 2003; 58:411-7.
83. Drexel H., Aczel S., Marte T., Benzer W., Langer P., Moll W., Saely C.H. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol?. Diabetes Care 2005; 28:101-107.
84. Miller M. Raising an isolated low HDL-C level: Why, how, and when?. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2003 June; 70(6): 553-560.
85. Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. Diabetes Care. 2005 Oct; 28(10):2480-5.
86. Bruckert E. Epidemiology of low HDL-cholesterol: results of studies and surveys. European Heart Journal Supplements 2006, 8 (Supplement F); F17-22.
87. Williams P.T. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. The National Runners' Health

Study. Arch Intern Med 1997; 157:191–198.

88. Durstine J.L., Grandjean P.W., Davis P.G., Ferguson M.A., Alderson N.L., DuBose K.D. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. Sports Med 2001; 31:1033–1062.
89. Uscátegui R.M., Alvarez M.C., Laguado I., Soler W., Martínez L., Arias R, et al. Op cit. p. 413.
90. Dwyer J.H., Rieger-Ndakorerwa G.E., Semmer N.K., Fuchs R., Lippert P. Low-level cigarette smoking and longitudinal change in serum cholesterol among adolescents. The Berlin-Bremen Study. JAMA. 1988 May 20; 259(19):2857-62.
91. Moffatt R.J. Op cit. p. 86.